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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ 101

1

2023

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 101

1

2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

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

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

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

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

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

ООО «МЕДИЦИНСКИЕ ЗНАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ»

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 101

1

2023

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD:

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

Farit A. BATYROV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA
Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

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

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

Vasily V. VLASOV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics,
Moscow, Russia

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

Vladimir A. KRASNOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY
Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

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

Batarbek M. MALIEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA
Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

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

Elena M. SKRYAGINA
Doctor of Medical Sciences,
Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Sergey V. SMERDIN
Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Evgeny I. SHMELEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV
Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthisiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

MEDICAL KNOWLEDGE AND TECHNOLOGIES LLC

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

Научно-практический рецензируемый журнал **«Туберкулёз и болезни лёгких»**
Scientific and practical peer-reviewed journal **«Tuberculosis and Lung Diseases»**

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 101, № 1, 2023

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.
Периодичность – 6 раз в год
Тираж – 500 экз.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»:
индекс – **71460**;
Тел.: +7 (499) 700 05 07.
Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор
проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь
проф. О. В. Ловачева

Научные редакторы
к.б.н. Д. В. Вахрушева,
к.м.н. О. О. Винокурова

Зав. редакцией
Т. С. Радина
E-mail: tbl2015@yandex.ru

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»
Тел.: +7 (495) 212 15 35
E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор
А. Н. Свирин

Оригинал-макет, компьютерная верстка
А. Д. Фуфаев П. А. Якушин

Служба рекламы
Е. О. Алешин
E-mail: aleshin@mzit.org

Типография: «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
Подписано в печать: 20 февраля 2023 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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

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

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

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 101, no. 1, 2023

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.
Publication frequency – 6 issues per year
Run: 500 copies.

Distribution through Ural-Press subscription:
index – **71460**;
Phone: +7 (499) 700 05 07.
The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief
Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary
Prof. O. V. Lovacheva

Science Editors
Candidate of Biological Sciences D. V. Vakhrusheva
Candidate of Medical Sciences O. O. Vinokurova

Managing Editor
T. S. Radina
Email: tbl2015@yandex.ru

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC
Phone: +7 (495) 212 15 35
Email: event@mzit.org

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova
Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector
A. N. Svirin

Layout and Computer Design
A. D. Fufaev P. A. Yakushin

Advertisement Service
E. O. Aleshin
Email: aleshin@mzit.org

Printed by Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
Signed to print: February 20, 2023

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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

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

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка клинико-экономической эффективности и влияния массовых флюорографических осмотров на эпидемиологические показатели по туберкулезу в четырех федеральных округах РФ с различным уровнем охвата флюорографическими осмотрами населения
Маркелов Ю. М., Щеголева Л. В. 8

Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан
Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш., Сапиева Ж. А., Трусов А. А., Мусабекова Г. А., Касымбекова С. Ж., Ракишева А. С. 17

Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью M. tuberculosis к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза
Салина Т. Ю., Морозова Т. И. 28

Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза
Фелькер И. Г. , Павленок И. В., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. 34

Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза
Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большакова И. А., Дюрлюкова А. А. 41

Морфофункциональная характеристика микроокружения после плевральной имплантации биосинтетических материалов
Демяшкин Г. А., Токаев Т. К., Бикбаев А. С., Синицын М. В., Григорьев Т. Е., Загоскин Ю. Д. 48

Гипердиагностика туберкулеза у больных, направляемых на госпитализацию в противотуберкулезное отделение
Корж Е. В., Подчос Н. А., Завгородний А. Ф. 55

Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области
Капустин Д. В., Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Сташевская Ю. А., Пудова Е. С., Позднякова Л. Л. 63

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентки с ВИЧ-инфекцией
Дегтярева С. Ю., Кузнецова Т. А., Зимина В. Н. 68

ОБЗОР

Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких
Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Закирова А. М., Шарипов Р. А., Юнусбаев Б. Б. 74

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru

Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

- Кожные тесты на основе антигенов МБТ признаны ВОЗ новой группой диагностических тестов на туберкулез [1]
- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции [2]
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет [3]
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией [4]

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

Generium

1. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103. | 3. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 4. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of Clinical and Economic Efficiency and Impact of Mass Fluorography Screening on Tuberculosis Epidemiological Rates in Four Federal Districts of the Russian Federation with Different Levels of Population Coverage with Mass Fluorography Screening
Markelov Yu. M., Schegoleva L. V. 8

Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan
Zhandauletova Zh. T., Nikishova E. I., Maryandyshev A. O., Serikbaeva K. S., Adenov M. M., Ismailov Sh. Sh. , Sapieva Zh. A., Trusov A. A., Musabekova G. A., Kasymbekova S. Zh., Rakisheva A. S. 17

Prevalence and Patterns of Gene Mutations Associated with M. tuberculosis Resistance to Isoniazid and Rifampicin in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis
Salina T. Yu., Morozova T. I. 28

Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis
Felker I. G., Pavlenok I. V., Stavitskaya N. V., Kudlay D. A. 34

Impact of Multiple Drug Resistant Tuberculous Mycobacteria on the Outcomes of Lung Resection for Fibrous Cavernous Tuberculosis
Omelchuk D. E., Krasnov D. V., Petrenko T. I., Bolshakova I. A., Dyurlyukova A. A. 41

Morphological and Functional Characteristics of the Microenvironment After Pleural Implantation of Biosynthetic Materials
Demyashkin G. A., Tokaev T. K., Bikbaev A. S., Sinitsyn M. V., Grigoryev T. E., Zagoskin Yu. D. 48

Overdiagnosis of Tuberculosis in Patients Referred for Hospitalization to TB Unit
Korzh E. V., Podchos N. A., Zavgorodniy A. F. 55

Efficacy of Preventive Chemotherapy of Tuberculosis in HIV Infected Patients in Novosibirsk Oblast
Kapustin D. V., Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Stashevskaya Yu. A., Pudova E. S., Pozdnyakova L. L. 63

CLINICAL OBSERVATIONS

Use of Short Oral Regimens for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in a Patient with HIV Infection
Degtyareva S. Yu., Kuznetsova T. A., Zimina V. N. 68

REVIEW

Modern concepts about the role of gut microbiota in development of pulmonary tuberculosis
Yunusbaeva M. M., Borodina L. Ya., Zakirova A. M., Sharipov R. A., Yunusbayev B. B. 74

ЖУРНАЛ

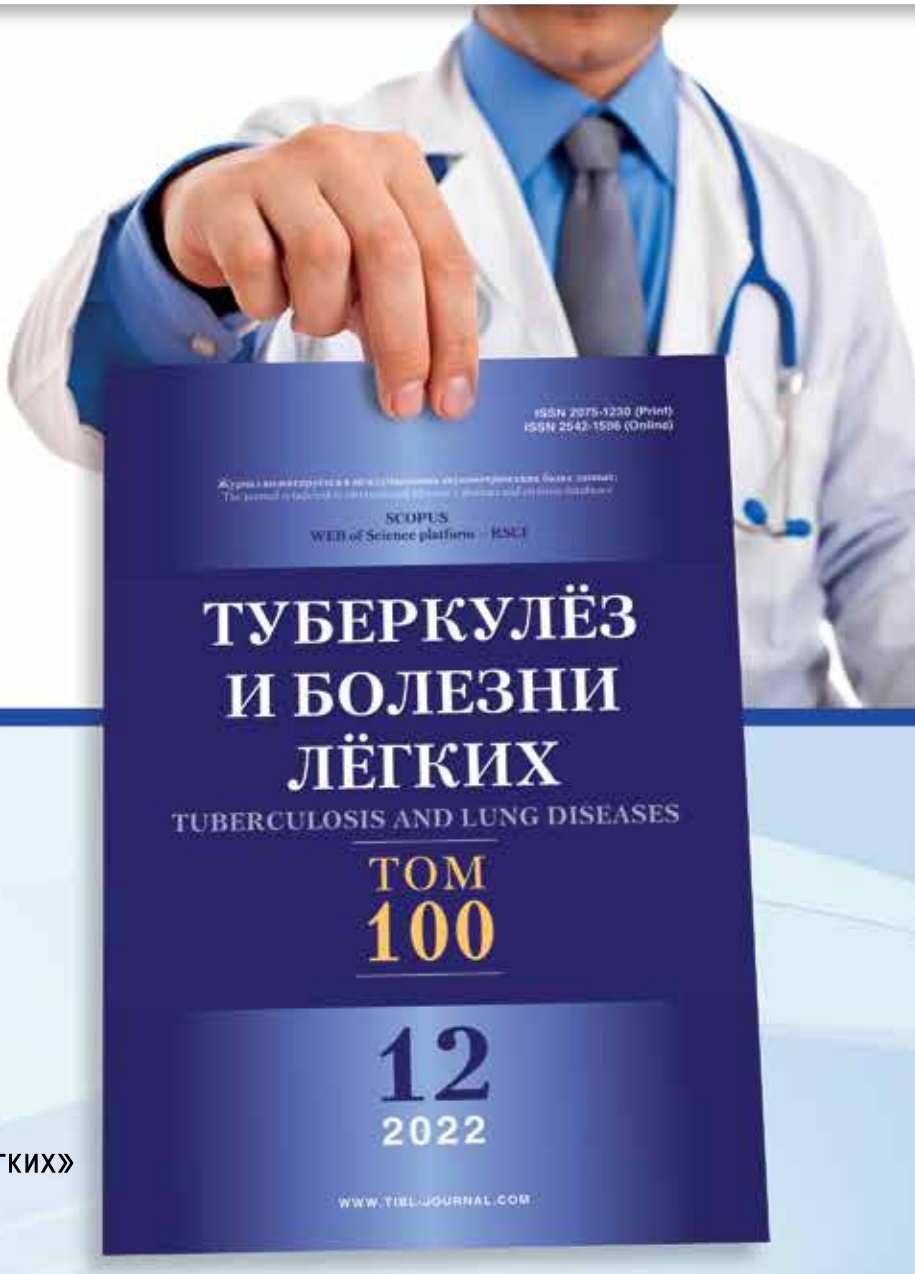
ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ Scopus

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.
«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.
«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.
«Проблемы туберкулёза»

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

с 07.2009 г.
журнал выходит под названием
«Туберкулёз и болезни лёгких»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1, 2023

© Ю. М. МАРКЕЛОВ, Л. В. ЩЕГОЛЕВА, 2022

УДК 616.24-002.5-07
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-8-16

Оценка клинико-экономической эффективности и влияния массовых флюорографических осмотров на эпидемиологические показатели по туберкулезу в четырех федеральных округах РФ с различным уровнем охвата флюорографическими осмотрами населения

Ю. М. МАРКЕЛОВ, Л. В. ЩЕГОЛЕВА

Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность и влияние массовых флюорографических осмотров (МФО) населения на смертность от туберкулеза (ТБ) и показатели своевременного выявления ТБ в четырех федеральных округах РФ с различным уровнем выявления ТБ и охвата населения флюорографическими осмотрами.

Материалы и методы. Использовались размещенные на официальных сайтах аналитические материалы Федерального центра мониторинга противодействия распространению ТБ в Российской Федерации. Для анализа показателей применялись методы прикладной статистики. Все статистические расчеты выполнены с достоверностью 0,95.

Результаты. Проведен корреляционный анализ между охватом, эффективностью выявления ТБ при МФО населения и основными показателями, отражающими эпидемическую ситуацию и своевременность выявления ТБ в Российской Федерации и четырех федеральных округах РФ. Выявлено отсутствие корреляции эффективности выявления с основными маркерами своевременности выявления ТБ. Установлено, что на фоне повышения затрат на МФО их проведение не дает существенных положительных результатов по уменьшению заболеваемости и смертности от туберкулеза, что указывает на их низкую клинико-экономическую эффективность.

Ключевые слова: туберкулез, массовые флюорографические осмотры, эффективность и себестоимость, влияние на эпидемиологические показатели по туберкулезу

Для цитирования: Маркелов Ю. М., Щеголева Л. В. Оценка клинико-экономической эффективности и влияния массовых флюорографических осмотров на эпидемиологические показатели по туберкулезу в четырех федеральных округах РФ с различным уровнем охвата флюорографическими осмотрами населения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 8-16. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-8-16

Evaluation of Clinical and Economic Efficiency and Impact of Mass Fluorography Screening on Tuberculosis Epidemiological Rates in Four Federal Districts of the Russian Federation with Different Levels of Population Coverage with Mass Fluorography Screening

Yu. M. MARKELOV, L. V. SCHEGOLEVA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the clinical and economic efficiency and impact of mass fluorography screening of the population on tuberculosis mortality and rates of timely tuberculosis detection in four federal districts of the Russian Federation with different levels of tuberculosis detection and coverage of the population with fluorography mass screening.

Subjects and Methods. Analytical materials of the Federal Center for Monitoring of Tuberculosis Transmission Control in the Russian Federation posted on official websites were used. The rates were analyzed by applied statistics methods. All statistical calculations were performed with 0.95 significance.

Results. A correlation analysis was performed between the coverage, effectiveness of tuberculosis detection by mass fluorography screening of the population and main rates reflecting the epidemic situation and timeliness of tuberculosis detection in the Russian Federation and its four federal districts. There was no correlation between the detection effectiveness and main markers of timeliness of tuberculosis detection. It was found out that against the background of increased costs for mass fluorography screening, its implementation did not provide significant positive results in reducing tuberculosis incidence and mortality which indicated their low clinical and economic efficiency.

Key words: tuberculosis, mass fluorography screening, efficiency and prime costs, impact on epidemiological rates of tuberculosis

For citations: Markelov Yu. M., Schegoleva L. V. Evaluation of Clinical and Economic Efficiency and Impact of Mass Fluorography Screening on Tuberculosis Epidemiological Rates in Four Federal Districts of the Russian Federation with Different Levels of Population Coverage with Mass Fluorography Screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 101, no. 1, pp. 8-16 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-8-16

Для корреспонденции:
Маркелов Юрий Михайлович
E-mail: markelovi@sampo.ru

Correspondence:
Yury M. Markelov
Email: markelovi@sampo.ru

Массовые флюорографические осмотры (МФО) в РФ рассматриваются как основной метод скрининга населения для раннего выявления туберкулеза (ТБ) среди лиц старше 15 лет. Сегодня, согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (как и вступивших в силу с 01.09.2021 санитарным правилам и нормам СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), ежегодный охват профилактическими осмотрами должен составлять не менее 65% от численности прикрепленного к медицинской организации населения.

Однако в последнее десятилетие на фоне улучшения эпидемической ситуации по ТБ в РФ увеличение охвата населения МФО с 45 до 68,1% сопровождается снижением эффективности выявления ТБ с 0,86 на 1 000 осмотренных в 2006-2007 гг. до 0,33 в 2019 г. [9]. Это приводит к росту себестоимости выявления одного случая ТБ. Так, в 2009 г. при стоимости одного флюорографического исследования 49,5 руб. себестоимость выявления одного случая ТБ (при эффективности выявления 0,88 на 1 000 осмотренных) была более 57 тыс. руб. При этом затраты только на МФО без учета затрат на последующие обследования в противотуберкулезных учреждениях составили более 3 млрд руб. [10]. Затраты на МФО с целью раннего выявления рака легкого не оправдывают себя, поскольку доказано отсутствие их влияния на заболеваемость и смертность от рака легких [6].

На фоне увеличения объема финансирования противотуберкулезных мероприятий в РФ, составляющего ежегодно 93,1-94,5 млрд руб. [12], растет актуальность эффективного использования бюджетных затрат для достижения целевых показателей, обозначенных стратегией Всемирной организации здравоохранения «Ликвидировать туберкулез к 2035 г.»: снижение заболеваемости туберкулезом на 90% и смертности от ТБ на 95% по сравнению с базовыми значениями в 2015 г. [1].

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность и влияние МФО населения на смертность от ТБ и показатели своевременного выявления ТБ в четырех федеральных округах (ФО) РФ с различным уровнем выявления ТБ и охвата населения флюорографическими осмотрами.

Материалы и методы

В работе использованы размещенные на официальных сайтах аналитические материалы Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации[1], подготовленные на основе данных форм статистического наблюдения ф. № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и ф. № 33 «Сведения о больных туберкулезом», а также данные Федеральной службы государственной статистики[2]. Изучены основные показатели, отражающие эпидемическую ситуацию и эффективность выявления ТБ в Российской Федерации (РФ) и четырех ФО: Центральном ФО (ЦФО), Северо-Западном ФО (СЗФО), Сибирском ФО (СФО) и Дальневосточном ФО (ДВФО) за 2008-2019 гг. В число исследуемых показателей входили: охват флюорографическими осмотрами, эффективность выявления ТБ (количество случаев выявленного ТБ, подтвержденных после обследования в противотуберкулезных учреждениях, на 1 000 лиц, осмотренных флюорографически), доля деструктивных форм ТБ среди впервые выявленных больных (CV+, %), заболеваемость ТБ, смертность от ТБ, одногодичная летальность от ТБ (%), частота посмертной диагностики ТБ (%). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. **Основные эпидемиологические показатели и результаты МФО взрослого населения в РФ и четырех ФО в 2008-2019 гг.**

Table 1. **Main epidemiological rates and results of mass fluorography screening in adult population in the Russian Federation and four federal districts in 2008-2019**

Регион	Параметр	Год											
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
РФ	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения	85,1	82,6	77,2	73	68,1	63	59,5	57,7	53,3	48,3	44,4	41,2
	Смертность на 100 тыс. населения	17,9	16,8	15,4	14,2	12,5	11,3	10,1	9,2	7,8	6,4	5,9	5,1
	Одногодичная летальность, %	4,2	3,7	3,4	3,7	3	3	3	2,7	2,4	2,3	2,3	2,5
	Доля посмертной диагностики ТБ, %	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,6	1,7	1,8
	Частота CV+, %	47,3	45,8	45,9	45,1	44,9	44,5	43,8	43,4	42,8	42,3	41,8	41,6
	Охват МФО, %	45	46,5	47,3	56,6	58,3	59	60,6	62,5	63,2	65,1	67,3	68,1
	Эффективность выявления ТБ, на 1 000 осмотров	0,84	0,88	0,79	0,7	0,6	0,6	0,52	0,49	0,46	0,41	0,36	0,33

[1]https://last.mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza

[2]https://rosstat.gov.ru/

Таблица 1. **Окончание**
Table 1. **Ending**

Регион	Параметр	Год											
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ЦФО	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения	63,9	60,5	55,4	50,5	47,8	41,4	39	37,7	34,2	31	27,8	25,4
	Смертность на 100 тыс. населения	12,6	10,7	9,1	7,9	7,1	6,9	5,5	4,5	3,7	3,1	2,6	2,3
	Одногодичная летальность, %	4,6	4,1	3,8	4,2	3,4	2,8	3,5				2,4	2,3
	Доля посмертной диагностики ТБ, %	2,6	2,8	3,1	2,7	2,6	2,5	2,5	2,1	2,2	2	2	2,4
	Частота CV+, %	45,1	43,5	42,8	42,1	41,4	42,5	42,6	40,6	41,4	39,9	40	38,2
	Охват МФО, %	39	41,4	42,4	48,5	53,4	54,3	55,6	57,5	59,4	61,6	63,4	64,6
	Эффективность выявления ТБ, на 1 000 осмотров	0,62	0,63	0,56	0,51	0,4	0,33	0,32	0,29	0,26	0,24	0,21	0,19
СЗФО	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения	64	63,2	57,7	56,3	52,1	47,5	45,8	40,7	37,1	31,3	28,6	25,2
	Смертность на 100 тыс. населения	14,9	13	11,4	10	9	6,6	7,1	6,1	5,2	4	3,6	2,7
	Одногодичная летальность, %	6	6,1	5,4	4,5	3,8	4,1	3,9				3	2,7
	Доля посмертной диагностики ТБ, %	3,12	2,72	2,5	2	1,9	2,2	2,2	2,2	2,4	2,2	2,9	2,8
	Частота CV+, %	57,2	55,3	53,9	53,8	52,9	50,9	50,1	48,7	48,6	47,2	46,2	44,1
	Охват МФО, %	41,7	41,4	40,1	45,3	45,7	44,9	45,7	48,6	48,1	51,3	52,4	53,2
	Эффективность выявления ТБ, на 1 000 осмотров	0,57	0,68	0,58	0,51	0,43	0,41	0,39	0,35	0,34	0,27	0,26	0,21
СФО	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения	132,9	129,1	121,4	120,4	109,5	104,7	98,7	97,6	91,4	86	80,4	75,7
	Смертность на 100 тыс. населения	29,3	27,9	27,5	25,9	23,7	21,5	18,9	17,7	15,5	13,7	12,6	11,5
	Одногодичная летальность, %	4,9	4,5	4,6	5,2	4	3,7	3,7				2,8	3,3
	Доля посмертной диагностики ТБ, %	1,96	1,73	2,2	2,1	1,7	1,8	1,8	3	3,2	1,7	1,7	1,7
	Частота CV+, %	57,2	55,3	53,9	53,8	46,5	45,5	45,9	45	31,5	42,8	41,2	41,5
	Охват МФО, %	48,9	49,8	50,7	63,4	62,5	64,3	65,8	72,7	76	71,4	76,1	75,8
	Эффективность выявления ТБ, на 1 000 осмотров	1,33	1,39	1,24	0,9	0,63	0,58	0,87	0,72	0,64	0,7	0,59	0,56
ДВФО	Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения	145,7	148,3	139,4	129	120,3	115,3	103,1	102,1	94,7	80,3	74,1	66,5
	Смертность на 100 тыс. населения	27	27,4	24,6	25	22,5	19,5	16,5	17,1	14,6	11,2	10,9	10,2
	Одногодичная летальность, %	4,6	3,2	3	3,3	2,8	2,7	2,3				2,5	2,7
	Доля посмертной диагностики ТБ, %	1,55	1,47	0,9	0,8	1	0,9	0,9	2,1	2,2	1,5	1,7	2,2
	Частота CV+, %	49,1	45,6	45,2	44,1	45	42,2	41,7	43,5	29,8	39,8	41,6	41,5
	Охват МФО, %	46	46,7	48	56,7	59,6	60,1	62,1	69,6	71	72,6	74,2	74,2
	Эффективность выявления ТБ, на 1 000 осмотров	1,46	1,61	1,48	1,42	1,25	1,24	1,06	0,82	0,75	0,73	0,63	0,55

Достоверность статистических данных и их взаимосвязей обусловлена большой величиной выборки исследуемой популяции: население РФ – 146,1 млн чел., ЦФО – 39,2 млн чел., СЗФО – 13,9 млн чел., СФО – 17 млн чел., ДВФО – 8,1 млн чел. В сумме население четырех округов составляло 78,2 млн чел., или более 50% населения РФ [8].

Для анализа показателей применялись статистические методы: проверка гипотезы о нормальности распределения выборки (критерий Шапиро – Уилка), проверка гипотезы о равенстве дисперсий двух выборок, проверка гипотезы о равенстве средних значений при условии равенства или неравенства дисперсий для двух выборок (двухвыборочный t-критерий), определение доверительного интервала для выборочного среднего, расчет коэффициента корреляции Пирсона, проверка гипотезы о значимости коэффициента корреляции. Так как исходные данные представляют собой временные ряды, то на значение коэффициента корреляции, рассчитанного по исходным данным, может влиять

тренд. Поэтому коэффициенты корреляции были рассчитаны тремя способами: для исходных данных; для данных, преобразованных с помощью метода последовательных разностей, и метода отклонений от тренда.

Все статистические расчеты выполнены с достоверностью 0,95.

Для расчета стоимости выявления случая ТБ при флюорографическом скрининге использовались данные, опубликованные в [15]. Согласно [15], стоимость одной флюорограммы на стационарном флюорографе составляла 2,39 $ США, а на передвижном флюорографе – 3,10 $ США. В соответствии с курсом доллара США в 2017 г. (57,6 руб.) и коэффициентом инфляции с 2017 по 2022 г. (37,73%) стоимость одной флюорограммы на стационарном флюорографе составляла 189 руб., на передвижном флюорографе – 245 руб. (включала дополнительные расходы на транспорт и командировочные расходы).

Для расчета эффективности выявления ТБ в группах риска использовались данные, размещенные в аналитических обзорах Федерального центра мониторинга противодействия распространению ТБ в Российской Федерации, и данные, представленные в [5].

Результаты исследования

При анализе основных показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию и эффективность выявления ТБ с 2008 по 2019 г. (табл. 1), следует отметить снижение заболеваемости, смертности и доли деструктивных форм ТБ в РФ (рис. 1) и во всех четырех ФО. Также в РФ и четырех ФО отмечалось увеличение охвата МФО населения, сопровождающееся снижением эффективности выявления ТБ. Однако темпы снижения заболеваемости и смертности в различных округах значимо различались. Как видно из табл. 2, в СФО и ДВФО со статистически значимым более высоким охватом населения МФО (64,8 и 61,7%) и более высокими показателями выявляемости ТБ (0,85 и 1,08) темпы снижения заболеваемости и смертности были значительно ниже, чем в ЦФО и СЗФО (охват осмотрами 53,4 и 46,5%; эффективность выявления ТБ 0,58 и 0,36). Так, если в ЦФО и СЗФО заболеваемость снизилась в 2,5 раза, а смертность – в 5,5 раза, то в СФО наблюдалось снижение заболеваемости в 1,8 раза, смертности – в 2,5 раза, в ДВФО – в 2,2 и 2,6 раза соответственно. Таким образом, более широкий охват МФО и более высокая эффективность выявления ТБ в СФО и ДВФО на протяжении 12 лет существенно не повлияли на темпы снижения заболеваемости и смертности.

Корреляционный анализ исходных данных показал прямую линейную зависимость эффективности выявления ТБ с заболеваемостью и смертностью

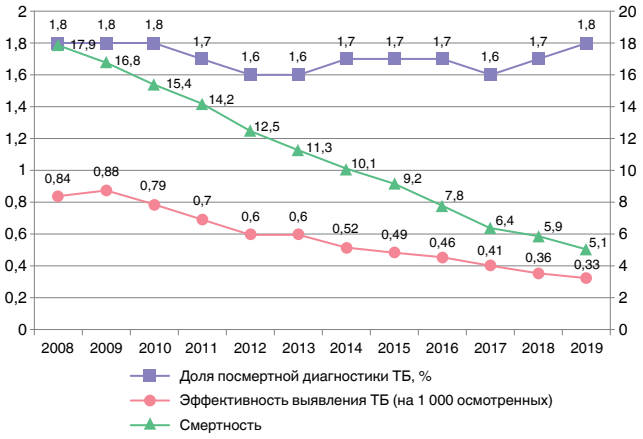


Рис. 1. *Динамика показателей смертности, доля посмертной диагностики и эффективности выявления ТБ с 2008 по 2019 г. в РФ*

Fig. 1. *Changes in mortality, the proportion of post mortem diagnosis and tuberculosis detection effectiveness from 2008 to 2019 in the Russian Federation*

ТБ, рассчитанную на 100 тыс. населения, для РФ в целом и во всех ФО (рис. 1, табл. 3).

Поскольку все исследуемые показатели представляют собой временные ряды, на значения которых влияет комплекс различных факторов, изменяющихся с течением времени, то полученная корреляция может иметь ложный характер. Для устранения влияния тенденции использованы метод последовательных разностей и метод отклонения от тренда. Метод последовательных разностей заключается в замене исходных данных их приростами. В результате корреляционного анализа преобразованных данных зависимость эффективности выявления ТБ с заболеваемостью и смертностью ТБ оказалась незначимой (табл. 3).

Метод отклонения от тренда заключается в преобразовании исходных данных вычитанием из них трендовой составляющей временного ряда, полученной в результате построения регрессии, описывающей зависимость уровней временного ряда от времени. В результате корреляционного анализа преобразованных данных зависимость эффективности выявления ТБ с заболеваемостью и смертностью от ТБ оказалась незначимой для СЗФО, СФО и ДВФО, для ЦФО зависимость между эффективностью выявления ТБ и смертностью оказалась незначимой, а между эффективностью выявления ТБ и заболеваемостью ТБ – значимой и прямой,

Таблица 2. **Показатели МФО населения в объединенных ФО**

Table 2. **Rates of population mass fluorography screening in united federal districts**

Показатель	ЦФО + СЗФО	СФО + ДВФО
Охват МФО	49,98 ± 3,22	63,26 ± 4,40
Эффективность выявления ТБ, на 1 000	0,40 ± 0,06	0,96 ± 0,15

Таблица 3. **Значения коэффициентов корреляции Пирсона между показателями, характеризующими эффективность выявления ТБ (жирным шрифтом выделены значимые коэффициенты корреляции на уровне значимости 0,05)**

Table 3. **Values of Pearson's correlation coefficients between parameters characterizing tuberculosis detection effectiveness (bold type indicates significant correlation coefficients at the significance level of 0.05)**

Показатель	Федеральный округ	Коэффициент корреляции Пирсона					
		эффективность выявления ТБ (на 1 000 осмотренных)			охват флюорографическими осмотрами		
		для исходных данных	для преобразованных данных методом последовательных разностей	для преобразованных данных методом отклонений от тренда	для исходных данных	для преобразованных данных методом последовательных разностей	для преобразованных данных методом отклонений от тренда
Частота деструктивных форм ТБ, %	РФ	**0,96**	-0,56	-0,46	**-0,96**	-0,27	-0,10
	ЦФО	**0,85**	-0,29	-0,38	**-0,89**	-0,15	0,00
	СЗФО	**0,95**	-0,24	-0,39	**-0,93**	0,36	0,48
	СФО	**0,81**	0,32	0,37	**-0,88**	-0,26	-0,49
	ДВФО	**0,62**	-0,16	0,05	**-0,66**	0,13	-0,25
Смертность	РФ	**0,99**	0,36	**0,58**	**-0,97**	0,03	-0,51
	ЦФО	**0,97**	-0,26	0,35	**-0,98**	-0,16	-0,52
	СЗФО	**0,95**	-0,12	0,14	**-0,92**	0,17	0,35
	СФО	**0,81**	-0,34	-0,35	**-0,94**	0,12	0,04
	ДВФО	**0,97**	0,11	0,31	**-0,95**	0,52	0,23
Доля посмертной диагностики ТБ, %	РФ	0,4	0,24	**0,60**	-0,48	-0,44	**-0,73**
	ЦФО	**0,81**	0,19	0,29	**-0,81**	-0,53	-0,28
	СЗФО	0,09	0,08	0,21	-0,01	-0,33	0,09
	СФО	-0,08	-0,23	-0,04	0,25	0,55	**0,59**
	ДВФО	**-0,68**	-0,48	**-0,71**	0,56	0,38	0,10
Одногодичная летальность	РФ	**0,93**	-0,09	0,07	**-0,91**	0,46	-0,05
	ЦФО	**0,93**	0,48	-0,25	**-0,92**	0,05	0,27
	СЗФО	**0,97**	0,72	0,09	**-0,92**	-0,53	-0,30
	СФО	**0,73**	0,04	-0,21	**-0,79**	0,55	0,45
	ДВФО	0,55	-0,53	-0,61	**-0,67**	0,38	0,37
Заболеваемость ТБ	РФ	**0,99**	0,46	**0,64**	**-0,97**	0,01	-0,50
	ЦФО	**0,99**	0,38	**0,78**	**-0,99**	-0,02	**-0,68**
	СЗФО	**0,97**	**0,62**	0,27	**-0,96**	0,12	-0,16
	СФО	**0,84**	-0,04	0,32	**-0,93**	**0,64**	0,28
	ДВФО	**0,97**	0,32	0,28	**-0,97**	0,00	0,07

для РФ в целом зависимости оказались значимыми и прямыми (табл. 3, рис. 2).

Таким образом, данные, полученные в результате корреляционного анализа, свидетельствовали об отсутствии значимого влияния эффективности выявления ТБ при МФО на снижение смертности в ЦФО, СЗФО, СФО и ДВФО.

Одной из задач МФО является выявление легочного ТБ на ранних стадиях – до формирования распада и бактериовыделения, определяемого по бактериоскопии мокроты. Таким маркером своевременности выявления ТБ является частота деструктивных форм ТБ среди впервые выявленных больных.

Оценки коэффициентов корреляции, построенные по исходным данным, показали значимую прямую зависимость между эффективностью выявления ТБ и частотой деструктивных форм ТБ среди впервые выявленных больных во всех ФО и РФ в целом. Однако после устранения тренда из исходных данных коэффициенты корреляции для преобразованных данных оказались незначимыми, что свидетельствует об отсутствии обратной зависимости между показателями. Аналогичные результаты получены для показателей эффективности выявления ТБ и одногодичной летальности.

Таким образом, можно сделать вывод, что высокая эффективность выявления ТБ не приводила к достоверному снижению частоты деструктивных форм ТБ и одногодичной летальности в РФ в целом и четырех ФО по отдельности (рис. 3).

Исследуя зависимость между охватом МФО и показателями, характеризующими своевременность выявления ТБ (частота деструктивных форм ТБ, одногодичной летальности), для исходных данных выявлена значимая обратная линейная зависимость.

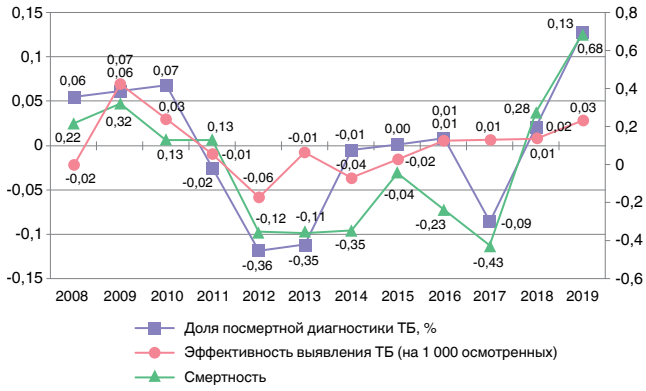


Рис. 2. *Динамика показателей смертности, доли посмертной диагностики и эффективности выявления ТБ с 2008 по 2019 г. в РФ, преобразованных методом отклонений от тренда*

Fig. 2. *Changes in mortality, the proportion of most postem diagnosis and tuberculosis detection effectiveness from 2008 to 2019 in Russia, rates were converted by the method of deviations from the trend*

Однако после устранения тренда в исходных данных обратная зависимость подтверждена только одним из методов и только для заболеваемости ТБ в ЦФО, что не опровергает общее отсутствие влияния повышения охвата МФО на снижение значений основных эпидемиологических показателей и маркеров своевременности выявления ТБ.

Рассмотрим финансовую сторону вопроса. Стоимость выявления одного случая ТБ в целом зависит от эффективности выявления (табл. 4). Так, при стоимости одного флюорографического исследования с использованием стационарного флюорографа 189 руб. [15] себестоимость выявления без учета затрат на обследование в противотуберкулезных учреждениях составляла от 129,5 тыс. до 994,7 тыс. руб. При использовании передвижного флюорографа (1 исследование – 245 руб.) себестоимость колебалась от 167,8 тыс. до 1 289,5 тыс. руб. В среднем в 2019 г. по РФ от 572,7 тыс. при использовании стационарного до 742,4 тыс. руб. при использовании передвижного флюорографа.

Себестоимость выявления случая ТБ в группах риска в связи с высокой заболеваемостью и концентрацией случаев ТБ в этих группах была на порядок меньше [15].

Заключение

Проведенный статистический анализ показал отсутствие влияния эффективности выявления ТБ и охвата населения МФО на основные эпидемиологические показатели и маркеры своевременности выявления ТБ. Увеличение охвата МФО не оказывало достоверного влияния на снижение доли посмертной диагностики ТБ в РФ, СЗФО, СФО и ДВФО. Так, увеличение охвата МФО в РФ с 45 до 68,1% не сопровождалось снижением доли выявленных посмертно, которая за последние 12 лет практи-

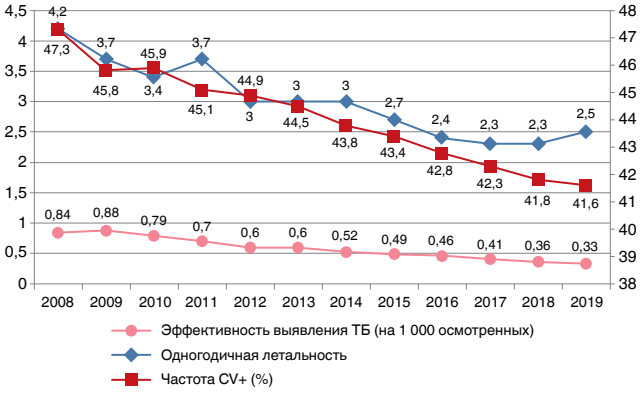


Рис. 3. *Динамика показателей одногодичной летальности, частоты деструктивных форм ТБ и эффективности выявления ТБ с 2008 по 2019 г. в РФ*

Fig. 3. *Changes in one-year lethality, frequency of destructive forms of tuberculosis and tuberculosis detection effectiveness from 2008 to 2019 in the Russian Federation*

Таблица 4. **Результаты расчета себестоимости выявления одного случая ТБ в РФ и ФО**

Table 4. **Results of calculating the costs for detection of one tuberculosis case in the Russian Federation and federal districts**

Федеральный округ	Год	Показатель		
		эффективность выявления (на 1 000)	стоимость выявления на стационарном флюорографе (тыс. руб.)	стоимость выявления на передвижном флюорографе (тыс. руб.)
РФ	2008	0,84	225	291,7
	2019	0,33	572,7	742,4
ЦФО	2008	0,62	304,8	395,2
	2019	0,19	994,7	1289,5
СЗФО	2008	0,57	331,6	429,8
	2019	0,21	899,99	1166,7
СФО	2008	1,33	142,1	184,2
	2019	0,56	337,5	437,5
ДВФО	2008	1,46	129,5	167,8
	2019	0,55	343,6	445,5

***Таблица 5*. Заболеваемость в группах риска в РФ в 2015-2017 гг.**

***Table 5*. Incidence in the risk groups in the Russian Federation, 2015-2017**

Категории населения	Заболеваемость на 100 тыс.
Все население**	41,2
ВИЧ-позитивные**	1 667
Маргинальные группы (СИЗО)**	1 269
Среди контактов с ТБ (с бактериовыделением)**	607
Мигранты *	163

Примечание: *Нечаева О. Б., Казанец И. Э., Сергеев Б. И. Влияние миграционных процессов на эпидемиологическую ситуацию по ТБ и ВИЧ-инфекции в России // Туб. и болезни лёгких. – 2015. – № 8. – С. 4-10.; ** Данные аналитических обзоров https://last.mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza

чески не менялась и составила в 2008 и 2019 гг. 1,8%. Достоверно более высокий охват МФО в СФО и ДВФО и достоверно более высокая эффективность выявления ТБ в СФО и ДВФО на протяжении 12 лет не сопровождались более высокими темпами снижения заболеваемости и смертности ТБ по сравнению с округами с достоверно более низким охватом МФО и эффективностью выявления ТБ (ЦФО и СЗФО). Более высокие показатели заболеваемости и смертности и низкие темпы снижения данных показателей в СФО и ДВФО обусловлены в значительной степени социально-экономическими факторами. Округа отличались по уровню социально-экономического развития. Если в ЦФО и СЗФО доходы ниже прожиточного уровня имели 13% населения, а уровень безработицы составлял 6 и 7% соответственно от экономически активного населения, то в СФО и ДВФО эти показатели составляли 18-20 и 9,5-10,5%. По итогам 2019 г. сохранилось различие в уровне безработицы: 2,9 и 3,6% в ЦФО и СЗФО против 5,8 и 6,3% в СФО и ДВФО [8]. Можно предположить, что данные факторы способствовали более высокой распространенности групп риска по ТБ в СФО и ДВФО.

Проведенный анализ корреляции статистических показателей позволяет сделать вывод, что повышение эффективности выявления ТБ при МФО не сопровождалось значимым снижением частоты деструктивных форм ТБ в четырех ФО РФ, снижением смертности и одногодичной летальности впервые выявленных больных ТБ и снижением заболеваемости.

Отсутствие влияния МФО на основные эпидемиологические показатели связано с улучшением эпидемической ситуации и сосредоточением заболевших ТБ в группах риска, а также низкой частотой бактериовыделения среди больных с легочным ТБ, выявленным при МФО. МФО охватывают в основном работающее население, куда редко попадают группы высокого риска по ТБ и маргинальные группы, составляющие небольшую долю среди населения. Известно также, что основной вклад в распространение ТБ среди населения вносят больные с бактериовыделением, определяемым бактериоскопически. Так, по данным [7], 90% новых случаев ТБ возникает в результате заражения от больных с положительной бактериоскопией мокроты и только 10% – от бактериовыделителей с положительным посевом (МБТ+) мокроты при отрицательной бактериоскопии (КУМ-). По данным [14], из 38 тыс. больных легочным ТБ, выявленных при МФО в РФ, только 3% имели положительную бактериоскопию мокроты, а среди более 39 тыс. больных, выявленных по обращаемости, КУМ+ мокроты имели более 97%. Проведенный анализ подтверждает полученные ранее данные [16, 17], согласно которым даже 95%-ный охват населения периодическими МФО не приводил к значимому снижению числа выявленных больных с КУМ+ в мокроте. При этом о недостаточной периодичности даже ежегодного флюорографического скрининга населения свидетельствуют данные [17]: среди впервые выявленных случаев ТБ более 75% проходили МФО в течение предыдущего года от момента заболевания ТБ, при котором патологии легких не выявлено (г. Колин – Чехословакия). Данные [7, 13, 17] показали, что более чем у 75% заболевших ТБ развивался в течение 3-6 мес. с момента контакта с больными ТБ, что свидетельствует о недостаточности даже ежегодного МФО для раннего выявления ТБ и необходимо его проведение не реже 1 раза в 6 мес.

Рост охвата МФО на протяжении последних 12 лет сопровождался снижением эффективности выявления ТБ и значительным увеличением себестоимости выявления, что согласуется с данными [14]. Так, себестоимость выявления случая ТБ в РФ увеличилась до 572,7 тыс. руб. По данным [15], расходы на МФО населения с целью выявления ТБ занимают около 89% всех затрат на диагностику ТБ. По данным [16], в странах с развитой системой здравоохранения, использовавших МФО в середине XX в. (Канада, Чехословакия, Нидерланды), он выявлял только 12-25% случаев ТБ, основная часть (39-66%) выявлялась по обращаемости. По данным [15], выявляемость ТБ по обращаемости составляла 9,6 на 1 000 обследованных и была в 34 раза выше выявляемости при флюорографическом скрининге (0,28), а себестоимость выявления одного случая ТБ составляла 1 235 $ США (70 тыс. руб.) и была в 10 раз ниже. Необходимо отметить, что именно по обращаемости выявляются эпидемически значимые формы ТБ, требующие быстрой изоляции и лечения. Исходя из стоимости одной флюорографии в 189 руб., себестоимость выявления ТБ соответствовала себестоимости флюорографического скрининга при заболеваемости не ниже 150 на 100 тыс. населения.

Анализ заболеваемости ТБ в группах риска (табл. 5) свидетельствовал о наиболее высокой распространенности ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (1 667 на 100 тыс.), и среди маргинальных групп

(1 269 на 100 тыс.), что превышает в 30-40 раз показатель заболеваемости ТБ среди всего взрослого населения. В соответствии с повышением эффективности выявления снижалась себестоимость выявления одного случая ТБ в этих группах. Согласно данным [3, 15], если себестоимость выявления одного случая ТБ среди всего населения составляла 12 476 $ США, то среди ВИЧ-позитивных и лиц БОМЖ она составляла от 549 до 768 $ США и была в 16-23 раза ниже в этих группах, чем среди всего населения [15].

Высокие показатели заболеваемости и эффективности выявления ТБ среди лиц БОМЖ связаны с тем, что данная группа часто пополняется лицами, освободившимися из мест лишения свободы, страдающими активным ТБ, не завершившими лечение ТБ после освобождения, и распространяет штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью. По данным [3], несмотря на крайне высокую распространенность ТБ среди лиц БОМЖ, скрининг и своевременное выявление ТБ среди данной группы остаются неудовлетворительными: частота лиц БОМЖ среди впервые выявленных случаев ТБ в Республике Карелия составляла в среднем 5%, а среди умерших от ТБ – в среднем 16,3%. По ранее проведенным исследованиям [2], наиболее часто ТБ с КУМ+ и множественной лекарственной устойчивостью выявляется среди маргинальных групп населения, мониторинг которых налажен неудовлетворительно. Анализ социального состава среди случаев выявленного ТБ [2] показал, что около 60% из них относились к неработающим трудоспособного возраста, 14,3% – ранее пребывали в местах лишения свободы, до 43% – страдали алкогольной зависимостью. Именно эти группы населения не попадают в МФО. В то время как доля работающего населения, большая часть из которых проходят МФО, составляла среди заболевших ТБ лишь 18%.

Таким образом, на фоне повышения затрат на МФО их проведение не дает существенных положительных результатов по снижению заболеваемости и смертности от ТБ, что свидетельствует об их низкой клинико-экономической эффективности. Необходимо изменение стратегии выявления ТБ с организацией мониторинга ТБ в группах высокого риска. По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Повышение эффективности выявления ТБ при МФО не оказывало значимого влияния на показатель смертности от ТБ и показатели своевременности выявления ТБ (долю больных с деструктивными формами легочного ТБ, долю случаев ТБ, выявленных посмертно, и одногодичную летальность при ТБ) в РФ, ЦФО, СЗФО, СФО и ДФО.
2. МФО населения с целью выявления ТБ в условиях улучшения эпидемической ситуации является неэффективным и экономически высокозатратным.
3. Клинико-экономическая эффективность МФО, сопоставимая по себестоимости выявлению заболевания по обращаемости, рассчитанная на основании анализа стоимости выявления случая ТБ, оправдана при заболеваемости выше 150 на 100 тыс. населения.
4. Учитывая вышеуказанное, назрела необходимость изменения стратегии выявления ТБ с организацией мониторинга ТБ в группах высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме. ВОЗ. 2020. 14 с. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf (дата обращения: 04.09.2022).
2. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Республике Карелия: дис. … д-ра мед. наук. - СПб., 2011.
3. Маркелов Ю. М., Щеголева Л. В. Клинико-экономические аспекты выявления туберкулеза при массовых флюорографических осмотрах населения // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2021. - Т. 102, № 3. - С. 148-154.
4. Нечаева О. Б., Бирагова О. К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. - 2013. - № 5. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/27/lang,ru (дата обращения: 04.09.2022).
5. Нечаева О. Б., Казанец И. Э., Сергеев Б. И. Влияние миграционных процессов на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туб. и болезни лёгких. - 2015. - № 8. - С. 4-10.
6. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2016. - Т. 97. - № 2. - С. 69-78.
7. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. - М.: Весь мир, 2001.
8. Сайт федеральной службы государственной статистики. Информация для ведения мониторинга социально-экономического положения субъектов Российской Федерации. https://rosstat.gov.ru/folder/11109/document/13259.

REFERENCES

1. Global Tuberculosis Report 2015. Summary. WHO, 2020. 14 p. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf (Accessed 04.09.2022).
2. Markelov Yu.M. *Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu i prichiny yego rasprostraneniya v Respublike Kareliya. Diss. dokt. med. nauk.* [Clinical and epidemiological specific features of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia Republic. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2011.
3. Markelov Yu.M., Schegoleva L.V. Clinical and economic aspects of tuberculosis detection during mass fluorographic examinations of the population. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2021, vol. 102, no. 3, pp. 148-154. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B., Biragova O.K. TB situation in the Russian Federation. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2013, no. 5. Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/27/lang,ru (Accessed 04.09.2022).
5. Nechaeva O.B., Kazanets I.E., Sergeev B.I. Impact of migration on tuberculosis and HIV epidemiological situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 4-10. (In Russ.)
6. Recommendations for early diagnosis of lung cancer for primary care physicians. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 69-78. (In Russ.)
7. Rider G.L. *Epidemiologicheskie osnovy borby s tuberkulezom*. [Epidemiological basics of tuberculosis control]. Moscow, Ves Mir Publ., 2001.
8. The website of Federal Service of State Statistics. *Informatsiya dlya vedeniya monitoringa sotsialno-ekonomicheskogo polozheniya subyektov Rossiyskoy Federatsii.* [Information for monitoring the socio-economic situation of the constituent entities of the Russian Federation]. https://rosstat.gov.ru/folder/11109/document/13259.

9. Сборники и аналитические обзоры по туберкулезу. Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. [Электронный ресурс]: режим доступа: https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-raspostraneniyu-tuberkulyoza-v-rf/ Дата обращения 22.07.2022.

10. Стерликов С. А. Организационные аспекты повышения эффективности флюорографических осмотров // Медицинский альянс. - 2013. - № 4. - С. 28-34.

11. Стерликов С. А., Руднев С. Г., Обухова О. В. Медико-экономическая эффективность выявления больных туберкулезом методом флюорографии с использованием двойного независимого чтения // Социальные аспекты здоровья населения. - 2013. - № 6. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/531/30/lang,ru/ (дата обращения: 04.09.2022).

12. Стерликов С. А., Русакова Л. И. Результаты финансирования противотуберкулезных мероприятий и основных фондов противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018 г. // Вестник ЦНИИТ. - 2020. - № 1 (10). – С. 21-29.

13. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы. Женева: Всемирная организация здравоохранения. - М.: Весь мир, 2006.

14. Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А. Оценка эффективности массовых периодических осмотров, направленных на выявление туберкулеза // Туб. и болезни лёгких. - 2016. - Т. 94, № 4. - С. 13-19.

15. Bogdanova E., Mariandyshev O., Hinderaker S. G., Nikishova E., Kulizhskaya A., Sveshnikova O., Gribovski A., Heldal E., Mariandyshev A. Mass screening for active case finding of pulmonary tuberculosis in the Russian Federation: how to save costs // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2019. - Vol. 23, № 7. - P. 830-837. http://dx. doi.org/10.5588/ijtld.18.0449.

16. Rieder H. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring. Questions and answers. 2-nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2004.

17. Stýblo K., Dankova D., Drapela J., Galliova J., Jezek Z. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia // Bulletin of the World Health Organization. - 1967. - № 37 (6). - P. 819-874.

18. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control // WHO Chronicle. - 1976. - Vol. 30. - P. 51-57.

9. *Sborniki i analiticheskiye obzory po tuberkulezu.* [Collections and analytical reviews on tuberculosis]. Tsentr Monitoringa FGBU Tsentralny NII Organizatsii I Informatizatsii Zdravookhraneniya Publ., Epub. Available at: https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-raspostraneniyu-tuberkulyoza-v-rf/ Accessed 22.07.2022.

10. Sterlikov S.A. Organizational aspects of fluorographic screening effectiveness enhancement. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)

11. Sterlikov S.A., Rudnev S.G., Obukhova O.V. Medical and economic efficiency of tuberculosis patient detection by fluorography mass screening using double independent reading. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2013, no. 6. Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/531/30/lang,ru/ (Accessed 04.09.2022).

12. Sterlikov S.A., Rusakova L.I. Results of financing of anti-tuberculosis activities and fixed assets of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2018. *Vestnik TSNIIT*, 2020, no. 1 (10), pp. 21-29. (In Russ.)

13. *Tuberkulez: vyyavleniye, lecheniye i monitoring po K. Tomenu.* (Russ. Ed.: Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers). Geneva, World Health Organisation, 1998, Moscow, Ves Mir Publ., 2006,

14. Tsybikova E.B. Zubova N.A. Efficiency evaluation of regular mass screening aimed at tuberculosis detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 13-19. (In Russ.)

15. Bogdanova E., Mariandyshev O., Hinderaker S.G., Nikishova E., Kulizhskaya A., Sveshnikova O., Gribovski A., Heldal E., Mariandyshev A. Mass screening for active case finding of pulmonary tuberculosis in the Russian Federation: how to save costs. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 7, pp. 830-837. http://dx. doi.org/10.5588/ijtld.18.0449.

16. Rieder H. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring. Questions and answers. 2-nd ed. Geneva, Switzerland, WHO, 2004.

17. Stýblo K., Dankova D., Drapela J., Galliova J., Jezek Z. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, no. 37 (6), pp. 819-874.

18. Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. WHO Chronicle, 1976, vol. 30. pp. 51-57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петрозаводский государственный университет,
185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
пр. Ленина, д. 33.

Маркелов Юрий Михайлович
профессор кафедры факультетской терапии,
фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии
Медицинского института.
Тел.: +7 (814-2) 78-06-85.
E-mail: markelovi@sampo.ru

Щеголева Людмила Владимировна
профессор кафедры прикладной математики
и кибернетики Института математики
и информационных технологий.
Тел.: +7 (814-2) 71-10-78.
E-mail: schegoleva@petrsu.ru

Поступила 14.10.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrozavodsk State University,
33, Lenina Ave., Petrozavodsk,
Karelia Republic, 185910.

Yury M. Markelov
Professor of Department for Faculty Therapy,
Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology
of the Medical Institute.
Phone: +7 (814-2) 78-06-85.
Email: markelovi@sampo.ru

Lyudmila V. Schegoleva
Professor of Department of Applied Mathematics
and Cybernetics, Institute of Mathematics
and Information Technologies.
Phone: +7 (814-2) 71-10-78.
Email: schegoleva@petrsu.ru

Submitted as of 14.10.2022

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-002.5-084 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26

Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан

Ж. Т. ЖАНДАУЛЕТОВА[1], Е. И. НИКИШОВА[2], А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ[2,3], К. С. СЕРИКБАЕВА[4], М. М. АДЕНОВ[4], Ш. Ш. ИСМАИЛОВ[5], Ж. А. САПИЕВА[6], А. А. ТРУСОВ[1], Г. А. МУСАБЕКОВА[5], С. Ж. КАСЫМБЕКОВА[7], А. С. РАКИШЕВА[8]

[1]Общественный фонд «МАД Консалтинг», г. Алматы, Республика Казахстан

[2]ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

[3]ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

[4]Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

[5]Группа реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, г. Алматы, Республика Казахстан

[6]Центр фтизиопульмонологии, г. Алматы, Республика Казахстан

[7]Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

[8]Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка безопасности и приверженности к соблюдению новых режимов профилактического лечения лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого туберкулеза.

Материалы и методы. Исследование выполнено в г. Алматы Республики Казахстан; новые режимы профилактического лечения туберкулеза получили 182 пациента из групп высокого риска развития активного туберкулеза: 71 – изониазид и рифампицин в течение 3 месяцев (3 HR), 55 – изониазид и рифапентин 1 месяц (1 HP), 56 – левофлоксацин 6 месяцев (6 Lfx).

Результаты. При приеме режимов 3 HR, 1 HP, 6 Lfx нежелательных явлений 3-4 степени тяжести не наблюдалось, нежелательные явления 1-2 степени токсичности встречались редко и были купированы. Пациентоориентированный подход организации превентивной химиотерапии позволил достигнуть высоких показателей завершения лечения: в группе, получавшей 3 HR, в 97,2% случаев, 1 HP – в 96,4% и 6 Lfx – в 82,2%.

Ключевые слова: профилактическое лечение туберкулеза, новые режимы

Для цитирования: Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш., Сапиева Ж. А., Трусов А. А., Мусабекова Г. А., Касымбекова С. Ж., Ракишева А. С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 17-26. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26

Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan

Zh. T. ZHANDAULETOVA[1], E. I. NIKISHOVA[2], A. O. MARYANDYSHEV[2,3], K. S. SERIKBAEVA[4], M. M. ADENOV[4], Sh. Sh. ISMAILOV[5], Zh. A. SAPIEVA[6], A. A. TRUSOV[1], G. A. MUSABEKOVA[5], S. Zh. KASYMBEKOVA[7], A. S. RAKISHEVA[8]

[1]Public Foundation MAD Consulting, Almaty, Republic of Kazakhstan

[2]Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

[3]Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

[4]National Research Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic, Almaty, Republic of Kazakhstan

[5]Project Implementation Group, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Almaty, Republic of Kazakhstan

[6]Phthisiopulmonology Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

[7]Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic, Almaty, Republic of Kazakhstan

[8]Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

The objective: to assess the safety and compliance with new regimens for preventive treatment of drug susceptible and drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. The study was carried out in Almaty, the Republic of Kazakhstan; 182 patients from the groups facing the high risk of developing active tuberculosis received preventive tuberculosis treatment with new regimens: 71 patients were treated with isoniazid and rifampicin for 3 months (3 HR), 55 - with isoniazid and rifapentine for 1 month (1 HR), 56 - with levofloxacin for 6 months (6 Lfx).

Results. During treatment with regimens 3 HR, 1 HP, 6 Lfx, no adverse events of severity degree 3-4 developed , while adverse events of severity degree 1-2 were rare and relieved. The patient-oriented approach to the organization of preventive chemotherapy made it possible to achieve high treatment completion rates: in the group receiving 3 HR, it was 97.2% of cases, in the group receiving 1 HP - 96.4%, and in the group receiving 6 Lfx - 82.2%.

Key words: preventive treatment of tuberculosis, new regimens

For citations: For citations: Zhandauletova Zh. T., Nikishova E. I., Maryandyshev A. O., Serikbaeva K. S., Adenov M. M., Ismailov Sh. Sh. , Sapieva Zh. A., Trusov A. A., Musabekova G. A., Kasymbekova S. Zh., Rakisheva A. S. Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 17-26 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26

Для корреспонденции:
Никишова Елена Ильинична
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Correspondence:
Elena I. Nikishova
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Введение

В Республике Казахстан успешно реализуются мероприятия по уменьшению распространенности туберкулеза (ТБ), что демонстрирует устойчивые тенденции снижения заболеваемости и смертности от инфекции. Только за период с 2019 по 2021 г. заболеваемость уменьшилась с 45,6 на 100 тыс. населения до 35,9, заболеваемость детского населения – с 11,4 до 8,8, смертность – с 2,0 до 1,7. Инновационные методы химиотерапии позволили достигнуть излечения 81% пациентов с лекарственно резистентными формами заболевания в когорте 2018 г., несмотря на то, что туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), составляет 27% среди новых случаев и 64% среди рецидивов [8].

Для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации в стране и ликвидации туберкулеза важным этапом является расширение масштабов профилактического лечения, которое при адекватном проведении в 60-90% позволяет предупредить развитие активных форм заболевания [7, 11, 15]. Результаты исследований, выполненных в странах с различным бременем туберкулеза, показали, что наибольшую пользу от профилактической терапии получают дети и взрослые, находившиеся в контакте с больными туберкулезом с бактериовыделением, ВИЧ-инфицированные лица и пациенты с другими иммунодефицитными состояниями [4, 6, 15]. В условиях распространения лекарственно устойчивых форм заболевания чрезвычайно актуальным является проведение эффективного и безопасного профилактического лечения лиц, находившихся в контакте с больными МЛУ-ТБ.

До настоящего времени в Казахстане профилактическая терапия проводилась только изониазидом, который ежедневно в течение 6 месяцев получали дети и подростки, контактировавшие с больными лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) или имевшие латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) по результатам иммунологических проб и дообследования без установленного контакта с больным туберкулезом, а также взрослые ВИЧ-позитивные пациенты. Вместе с тем начиная с 2015 г. руководства ВОЗ рекомендуют для профилактического лечения ЛЧ-ТБ альтернативные «короткие» схемы, включающие рифампицин/рифапентин, эффективность которых аналогична применению изониазида в течение 6-9 месяцев [1, 2, 3, 15], в 2020 г. впервые появилась рекомендация ВОЗ по профилактическому лечению МЛУ-ТБ левофлоксацином [15]. Тем не менее публикаций по безопасности, приверженности пациентов и эффективности новых режимов профилактической терапии ЛТИ недостаточно, особенно по применению фторхинолонов у детей [9].

Важный фактор, определяющий эффективность профилактического лечения как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, – это приверженность к соблюдению режима и завершение полного курса. Частой причиной отказа или нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов являются нежелательные реакции, при этом большинство из них можно предупредить, своевременно диагностировать, устранить или достигнуть их минимальных проявлений.

Проведение операционного исследования необходимо для принятия решения о широком применении в Республике Казахстан новых режимов профилактического лечения лекарственно чувствительного и устойчивого туберкулеза.

Цели исследования: оценка безопасности и приверженности к соблюдению новых режимов профилактического лечения у лиц из групп высокого риска развития туберкулеза.

Материалы и методы

Проспективное когортное исследование выполнено с 1 ноября 2020 г. по 31 марта 2022 г. в г. Алматы – крупнейшем мегаполисе Казахстана, с численностью населения 2,0 млн человек. Заболеваемость туберкулезом в городе несколько ниже, чем в среднем по стране: в 2021 г. показатель составил 23,1 случая на 100 тыс. населения, в том числе среди детей от 0 до 17 лет – 3,3.

Критериями включения в исследование взрослых лиц были контакт с больными туберкулезом с бактериовыделением или ВИЧ-инфекция; критериями

включения подростков и детей – контакт с больными туберкулезом с бактериовыделением или впервые выявленная ЛТИ по результатам ежегодного скрининга (положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест») без установленного индексного случая.

В соответствии с нормативными правовыми документами Республики Казахстан (приказ МЗ Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-214/2020, клинический протокол диагностики и лечения «Латентная туберкулезная инфекция», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ Республики Казахстан 21 октября 2021 года, протокол № 149, руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан, Алматы, 2019 год) латентная туберкулезная инфекция – это состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза при отсутствии клинических проявлений активной формы заболевания. Для диагностики ЛТИ применялись кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест» и/или анализ высвобождения интерферона-гамма QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT).

Согласно вышеперечисленным нормативным правовым документам, инструментальные исследования для исключения туберкулезного поражения включают обзорную рентгенографию органов грудной клетки (одна/две проекции) и томографии органов грудной клетки через корни легких. Показаниями для МСКТ органов грудной клетки являются гиперергическая реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный («Диаскинтест»)/подозрение на туберкулез по данным обзорных рентгенограмм/томограмм.

По данным национального регистра, в период проведения исследования (01.11.2020 – 31.03.2022) в г. Алматы профилактическому лечению подлежали 2398 пациентов, из них у 374 впервые установлен контакт с больными ЛЧ-ТБ, у 486 – с больными МЛУ-ТБ. После ежегодного иммунологического скрининга у 637 детей диагностирована ЛТИ без установленного контакта с больным туберкулезом. В указанный временной интервал выявлен 901 случай ВИЧ-инфекции (рис. 1).

В исследование не были включены лица из групп риска, у которых установлен диагноз активного туберкулеза, а также те, кому назначена профилактическая терапия изониазидом в течение 6 месяцев, в том числе ВИЧ-позитивные дети и пациенты, отказавшиеся от профилактического лечения.

После клинического и лучевого обследования всех лиц, подлежащих профилактическому лечению, туберкулез был диагностирован у 35 человек: у 6 взрослых и 1 ребенка, контактировавших с больными ЛЧ-ТБ, у 6 взрослых, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, у 3 детей с ЛТИ без установленного контакта и у 19 лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Профилактическая терапия туберкулеза изониазидом была назначена 299 детям и подросткам: 66 из них находились в контакте с больными ЛЧ-ТБ, у 233 диагностирована ЛТИ; также терапию изониазидом получали 420 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Значительная часть лиц из групп высокого риска – 61,0% (1462 из 2398) – отказалась от профилактической терапии.

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от каждого участника или его законного представителя. Лица, отвечающие критериям включения, были представлены на врачебную комиссию Центра фтизиопульмонологии г. Алматы (ЦФ) для назначения режима профилактической терапии.

В группах исследования новых режимов профилактического лечения ЛЧ-ТБ участники получали ежедневно изониазид и рифампицин в течение трех месяцев (режим 3 HR) или ежедневно изониазид и рифапентин в течение одного месяца (режим 1 HP); режим 1 HP назначался только взрослым в связи с тем, что в настоящее время рекомендован ВОЗ лицам старшее 13 лет [15]. В группе профилактической терапии МЛУ-ТБ пациенты получали ежедневно левофлоксацин в течение шести месяцев (режим 6 Lfx).

Препараты изониазид, рифампицин и левофлоксацин для профилактического лечения были приобретены из средств местного бюджета. Рифапентин в Республике Казахстан не зарегистрирован, для проведения исследования был получен в рамках гранта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией на проведение операционного исследования и разрешен для применения Министерством здравоохранения.

Дозирование (табл. 1) осуществлялось согласно правилам проведения мероприятий по профилактике туберкулеза, утвержденным приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан, и соответствовало рекомендациям ВОЗ от 2020 г. [15]

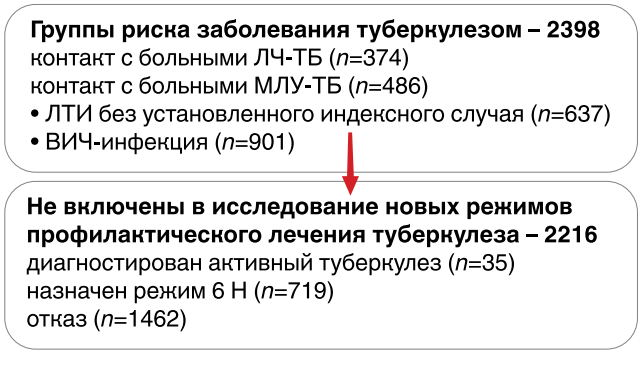


Рис. 1. *Формирование когорты исследования новых режимов профилактического лечения*

Fig. 1. *Enrollment in the cohort to study new regimens of preventive treatment*

Таблица 1. **Дозирование противотуберкулезных препаратов для профилактического лечения туберкулеза**
Table 1. **Dosing of anti-tuberculosis drugs for preventive tuberculosis treatment**

Режим профилактического лечения	Дозы препаратов с учетом возраста и массы тела			
3 HR	изониазид <10 лет: 7-15 мг/кг/день (в среднем 10 мг/кг/день) >10 лет: 5 мг/кг/день		рифампицин <10 лет: 10-20 мг/кг/день (в среднем 15 мг/кг/день) >10 лет: 10 мг/кг/день	
1 HP	>13 лет изониазид 0,3/день		>13 лет рифапентин 0,6/день	
6 Lfx	<14 лет (в среднем 15-20 мг/кг/день)			
	9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-34 кг
	0,15/кг	0,2-03/кг	0,3-0,4/кг	0,5-0,75/кг
	>14 лет			
	<46 кг		>46 кг	
	0,75 мг/кг		1,0 мг/кг	

До начала приема препаратов участковые педиатры, терапевты, врачи общей практики (ВОП) с фтизиатрами, координаторами Центра фтизиопульмонологии (ЦФ) совместно с участниками исследования определяли организацию профилактического лечения: посещение медицинской организации или видеонаблюдение, сроки получения препаратов, условия их хранения с учетом безопасности для других членов семьи, необходимость компенсации транспортных расходов.

Профилактическое лечение новыми режимами проводилось под ежедневным прямым или видеоконтролем медицинских работников в домашних условиях, в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) и в ЦФ. Осмотр каждого пациента лечащим врачом осуществлялся не реже одного раза в неделю.

Клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов выполнялся участковыми педиатрами, терапевтами, ВОП, фтизиатрами в медицинских организациях и в ЦФ. Согласно протоколу исследования для выявления на субклинической стадии неблагоприятных побочных реакций изониазида, рифампицина, рифапентина, левофлоксацина до начала лечения, затем один раз в месяц до окончания курса лечения проводились лабораторные исследования, включающие общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции печени (уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина) и почек (уровень креатинина крови) и электрокардиография (ЭКГ) для контроля интервала QTc. Для оценки степени тяжести нежелательных явлений / неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов использована шкала, разработанная Национальным институтом рака, США (версия 5.0 от 14 ноября 2016 г.).

Для определения результатов профилактического лечения применены дефиниции, соответствующие рекомендациям ВОЗ. Завершение курса регистрировалось, если участник принимал не менее 80% рекомендуемых доз в течение 120% запланированной продолжительности лечения или не менее 90% рекомендуемых доз в течение 133% запланированной продолжительности [15]. Прекращение профилактического лечения в связи с токсичностью препаратов регистрировалось в тех случаях, когда его невозможно (опасно) было продолжать в связи с нежелательными явлениями / неблагоприятными побочными реакциями или лекарственными взаимодействиями. Отказ от продолжения лечения регистрировался, если участник прерывал прием препаратов в течение четырех и более недель для режима 3 HR, 10 дней и более для режима 1 HP и восьми или более недель для режима 6 Lfx.

Были разработаны, заполнены на бумажном носителе и внесены в компьютерную программу EpiInfo индивидуальные карты каждого участника исследования, которые включали демографические, эпидемические, клинические данные, сведения об обследованиях, а также информацию об организации профилактической терапии, нежелательных явлениях, количестве принятых доз, результатах курсов профилактического лечения.

Внесение переменных исследования и статистический анализ данных выполнен с использованием компьютерной программы EpiInfo, версия 7.2.5.0.

Исследование получило разрешение локальной этической комиссии Национального научного центра фтизиопульмонологии № 59 от 30 сентября 2020 г.

Результаты

Новые режимы профилактического лечения начали получать 182 человека с высоким риском развития активного туберкулеза, общие характеристики участников групп исследования представлены в табл. 2.

В группе, получившей профилактическое лечение режимом 3 HR, 49,3% составляли дети в возрасте до 14 лет, 7,0% – подростки и 43,7% – взрослые.

В контакте с больными туберкулезом находились 63,4% участников, из них дополнительные клинические факторы риска выявлены только у 4 взрослых: 2 получали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в связи с ревматоидным артритом, у 2 диагностирован сахарный диабет. У 43 контактных лиц из 45 получены положительные результаты иммунологических тестов на туберкулез, что квалифицировано как ЛТИ. Дети и подростки с ЛТИ составили 26 человек. Таким образом, в данной группе положительные иммунологические тесты на туберкулез были у 69 (97,2%) из 71 пациента (табл. 2).

Профилактическая терапия режимом 1 HP проведена взрослым лицам, из них в контакте с больными ЛЧ-ТБ находились 61,8%; 38,2% участников были ВИЧ-позитивными без установленного контакта с больным туберкулезом.

Лица, контактировавшие с больными МЛУ-ТБ, получили режим 6 Lfx, взрослые составили – 91,2%, подростки – 7,1%, дети – 1,7%.

Кожная проба с ATP или проба QuantiFERON-TB Gold In Tube были положительными у 97,2% лиц в группе, получавшей режим 3 HR, у 61,8% – 1 HP, у 98,2% – 6 Lfx. Отрицательные результаты кожной пробы или IGRA-теста были у 20/55 ВИЧ-позитивных, принимавших режим 1 HP (табл. 2).

Нежелательные реакции при новых режимах профилактического лечения

Нежелательные явления режима 3 HR зарегистрированы в 2,8% случаев – у двух детей (табл. 3). У одного 14-летнего ребенка через 17 дней приема препаратов появилась кожная папулезная сыпь на различных участках тела, сопровождающаяся зудом (нежелательное явление второй степени тяжести). После отмены изониазида и рифампицина и проведения десенсибилизирующей терапии состояние нормализовалось, однако при повторном введении рифампицина вышеуказанные симптомы появились вновь. Решением врачебной комиссии режим 3 HR был отменен и рекомендован режим 6 H. У второго ребенка 13 лет, который получил 28 доз изониазида и рифампицина, было отмечено повышение АЛТ и АСТ менее чем в три раза от верхней границы нормы (первая степень токсичности), тем не менее профилактическая терапия была отменена после отказа отца ребенка от продолжения приема препаратов.

В ряде случаев лабораторный мониторинг нежелательных реакций проводился нерегулярно, в том числе в связи с отказом участников или их законных представителей посещать медицинские организации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции. Так, до начала приема препаратов показатели АЛТ и АСТ не были исследованы у 4 участников, общего билирубина и креатинина – у 14. Через месяц после начала профилактического лечения уровень АСТ не определен у 3 человек, АЛТ – у 2, общего билирубина – у 11, креатинина – у 17. Через два месяца не проведено исследование АСТ в 8 случаях, АЛТ – в 7, общего билирубина – в 14, креатинина крови – в 20. По окончании лечения не определен уровень трансаминаз у 7 участников, общего билирубина у 19, креатинина – у 20.

Таблица 2. **Демографические, эпидемические, клинические характеристики и организационные формы профилактического лечения групп, включенных в исследование**

Table 2. **Demographic, epidemic, clinical characteristics and organizational forms of preventive treatment in the groups included in the study**

Показатели	Число случаев абс. (%)		
	3 HR (*n*=71)	1 HP (*n*=55)	6 Lfx (*n*=56)
Возрастные группы			
дети (0-14 лет)	35 (49,3%)	-	1 (1,7%)
медиана возраста	10,1 (4-14)	-	7
подростки (15-17 лет)	5 (7,0%)	-	4 (7,1%)
медиана возраста	15,8 (15-17)	-	16,2 (15-17)
взрослые (старше 18 лет)	31 (43,7%)	55 (100%)	51 (91,2%)
медиана возраста	43,6 (19-55)	37,8 (18-64)	30,1 (18-66)
Пол			
мужской	30 (42,3%)	41 (74,5%)	37 (66,1%)
женский	41 (57,7%)	14 (25,5%)	19 (33,9%)
Факторы риска заболевания туберкулезом			
контакт с больными туберкулезом, МБТ (+)	45 (63,4%)	34 (61,8%)	56 (100%)
ЛТИ без установленного контакта	26 (36,6%)	-	-
ВИЧ-инфекция	-	21 (38,2%)	-
Обследование до начала профилактического лечения			
исключен активный туберкулез	71 (100%)	55 (100%)	56 (100%)
цифровая рентгенография ОГК[1]	63	55	54
цифровая рентгенография и КТ[2] ОГК	8	-	2
диагностирована ЛТИ	69 (97,2%)	34 (61,8%)	55 (98,2%)
ATP3(+), QFT4 (+)	7	16	16
ATP (+), QFT (-)	5	16	22
ATP (+), QFT не выполнен	56	-	16
ATP (-), QFT (+)	1	2	1
ATP (-), QFT (-)	-	15	1
ATP (-), QFT не выполнен	1	1	-
ATP не выполнен, QFT (-)	-	4	-
ATP и QFT не выполнены	1	1	-
Организационная форма профилактического лечения			
медицинская организация ПМСП	5 (7,0%)	16 (29,1%)	24 (42,8%)
видеонаблюдение в домашних условиях	55 (77,5%)	35 (63,6%)	29 (51,8%)
Центр фтизиопульмонологии	11 (15,5%)	4 (7,3%)	3 (5,4%)

Примечание: [1]ОГК – органы грудной клетки.
[2]КТ – компьютерная томография.
[3]ATP – аллерген туберкулезный рекомбинантный.
[4]OFT – QuantiFERON-TB Gold In Tube.

В группе лиц, которым профилактическая терапия проводилась режимом 1 HP, при обследовании по окончании лечения патологических изменений в анализах крови и мочи не было выявлено ни в одном случае. До начала приема препаратов лабораторный мониторинг нежелательных реакций не был выполнен у 1 участника, после завершения курса – у 3. У 2 ВИЧ-позитивных лиц, которые получали одновременно изониазид, рифапентин и антиретровирусные препараты (в обоих случаях – тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз) через 5 и 7 дней соответственно, противотуберкулезные препараты были отменены в связи с возникновением на различных участках тела покраснения и папулезной сыпи, сопровождающихся зудом (нежелательное явление второй степени тяжести).

Таблица 3. **Нежелательные реакции новых режимов профилактического лечения туберкулеза**

Table 3. **Undesirable reactions to new regimens of preventive treatment of tuberculosis**

Нежелательные реакции	Режимы профилактического лечения		
	3 HR (*n*=71)	1 HP (*n*=55)	6 Lfx (*n*=56)
Всего	2 (2,8%)	2 (3,6%)	5 (8,9%)
взрослые	-	2	4
подростки	-	не получали	1
дети	2	не получали	-
кожные аллергические реакции	1	2	1
взрослые	-	2	1
подростки	-	не получали	-
дети	1	не получали	-
гепатотоксические реакции	1	-	1
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	1	не получали	-
артралгия	-	-	1
взрослые	-	-	-
подростки	-	не получали	1
дети	-	не получали	-
артрит	-	-	
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	-	не получали	-
другие	-	-	1
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	-	не получали	-
НЯ/НПР явились причиной отмены режима профилактического лечения	1 (1,4%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)
взрослые	-	2	3
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-

В группе лиц, получавших режим 6 Lfx, нежелательные реакции имели место в случаев, у 5 (8,9%) пациентов. У 15-летнего подростка на фоне приема 34 доз препарата появились умеренные боли в коленных суставах, которые доставляли дискомфорт, но не ограничивали произвольные движения (нежелательное явление второй степени тяжести), в связи с чем решением врачебной комиссии профилактическое лечение было прекращено. Среди взрослых нежелательные реакции зарегистрированы в 4 случаях, у 3 из них левофлоксацин был отменен. У участницы 57 лет в связи с кожной аллергической реакцией в виде папулезной сыпи и зуда лечение прекращено через 8 дней (нежелательное явление второй степени тяжести). У пациентки 47 лет, принявшей 53 дозы, возникли боли и небольшая отечность обоих коленных суставов, которые сохранялись на фоне противовоспалительной терапии (нежелательное явление второй степени тяжести); после отмены левофлоксацина явления артрита были купированы. У пациента 51 года через две недели приема препарата было отмечено увеличение показателей АЛТ и АСТ менее чем в три раза от верхней границы нормы (первая степень тяжести), появилась тяжесть в правом подреберье, и от дальнейшего приема препарата он отказался. У пациентки 22 лет левофлоксацин был отменен (приняла 21 дозу) в связи с обострением язвенной болезни желудка. В данной группе также имели место случаи нерегулярного лабораторного обследования. До начала лечения общие клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин) и почек (креатинин) не выполнены у 4 участников. Через один месяц приема левофлоксацина лабораторный мониторинг не проведен в 2 случаях, через два, три и четыре месяца – в 6 случаях, через пять месяцев и в конце лечения – в 10. Более чем половине участников нерегулярно выполнялась ЭКГ: до начала приема препарата обследование не прошли 33 человека, через один месяц – 37, через два месяца – 38, через три – 31, через четыре – 30, через пять – 36, через шесть – 33. У участников, прошедших обследование, увеличения интервала QTc не отмечалось.

Приверженность к соблюдению новых режимов профилактического лечения туберкулеза

Во всех группах были достигнуты высокие показатели завершения курса профилактического лечения: режим 3 HR завершили 97,2% участников, 1 HP – 96,4%, 6 Lfx – 82,2% (табл. 4).

Единичные случаи прекращения профилактического лечения в связи с нежелательными реакциями на препараты были зарегистрированы во всех группах: 1,4% – в группе, получавшей 3 HR, 3,6% – в 1 HP, 7,1% – в 6 Lfx.

В группе лиц, принимавших режим 1 HP, случаев отказа от лечения не зарегистрировано. Чаще всего отказ от продолжения профилактической терапии имел место в группе, получавшей режим 6 Lfx, – 10,7% [6]. Прервал профилактическое лечение туберкулеза один подросток, получивший 102 дозы; трое взрослых отказались от приема препарата после получения 107 доз; один взрослый – через 16 дней; еще в одном случае взрослый участник через 14 дней после выявления гепатотоксической реакции первой степени тяжести отказался от дальнейшего приема левофлоксацина.

Заключение и обсуждение

Наше исследование показало, что новые «короткие» режимы профилактического лечения лекарственно чувствительного туберкулеза хорошо переносятся участниками различных возрастов и редко являются причиной отказа от продолжения лечения. Нежелательные реакции в группах, получавших режимы 3 HR и 1 HP, относились к первой и второй степени токсичности, их частота составила 2,5% и 3,7% соответственно, что реже ранее опубликованных данных. Например, метаанализ, представленный в 2014 г. и обновленный в 2017 г., показал, что нежелательные реакции регистрировались почти у 30% лиц, принимавших режим 3 HR, а у 2,2% служили причиной отмены препаратов [10, 12, 13]. В исследовании BRIEF TB/A5279 у 6% ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали режим 1 HP, были диагностированы нежелательные явления, в 1% случаев в связи с токсичностью препаратов профилактическое лечение туберкулеза было прекращено [14]. Одной из возможных причин столь низкой частоты нежелательных реакций, диагностированных на субклинической стадии в нашем исследовании, явился нерегулярный лабораторный мониторинг из-за отказа участников или их законных представителей от визита в медицинские организации в условиях распространения COVID-19. Возникновение кожных аллергических реакций у ВИЧ-позитивных лиц, получавших профилактическое лечение 1 HP, возможно, связано с одновременным приемом противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

При профилактическом лечении режимом 6 Lfx нежелательные реакции регистрировались в 8,9% случаев, имели место у лиц разного возраста, а в 7,1% явились причиной отмены препарата. По публикациям частота нежелательных реакций на фторхинолоны (левофлоксацина, моксифлоксацина) варьируется от 10% у детей до 27% у взрослых; как правило, они относятся к 1-2 степени тяжести и редко приводят к прекращению лечения [5, 9].

Таблица 4. **Результаты профилактического лечения туберкулеза новыми режимами**

Table 4. **Results of preventive tuberculosis treatment with new regimens**

Показатели	Число пациентов абс. (%)		
	3 HR (*n*=71)	1 HP (*n*=55)	6 Lfx (*n*=56)
Завершили курс лечения	69 (97,2%)	53 (96,4%)	46 (82,2%)
взрослые	31	53	43
подростки	5	не получали	2
дети	33	не получали	1
Отмена лечения в связи с нежелательными реакциями на препараты	1 (1,4%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)
взрослые	-	2	3
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-
Отказ от продолжения профилактического лечения	1 (1,4%)	-	6 (10,7%)
взрослые	-	-	5
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-

Во всех группах была достигнута хорошая приверженность к соблюдению новых режимов и получены высокие показатели завершения профилактической терапии туберкулеза, что соответствует результатам других исследований [3, 5, 9, 14]. В группе 3 HR лечение прервали 1,4% участников, в группе 6 Lfx – 10,7%, в группе 1 HP таких случаев не было.

Основным ограничением выполненного исследования явилось нерегулярное и неполное лабораторное и инструментальное обследование в рамках мониторинга нежелательных явлений у некоторых участников и большое число лиц, отказавшихся от проведения профилактической терапии. Кроме того, профилактическое лечение МЛУ-ТБ получил только один ребенок, при этом именно дети младшего возраста являются наиболее уязвимой группой и нуждаются в назначении превентивной терапии из-за контакта с МЛУ-ТБ.

Авторы выражают благодарность специалистам Центра фтизиопульмонологии г. Алматы М. М. Тастайбековой, Д. Н. Ахметкалиевой, Э. Мухаметкаримкызы, С. Н. Ауэзовой, К. О. Кажикеновой, Г. Рузиевой, Г. Сембековой; специалисту группы реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией Г. Э. Тулеповой, консультантам проекта М. Долинской, В. Ивакину.

The authors express their sincere gratitude M. M. Tastaybekova, D. N. Akhmetkalieva, E. Mukhametkarimkyzy, S. N. Auezova, K. O. Kazhikenova, G. Ruzieva, G. Sembekova, Specialists of Phthisiopulmonology Center, Almaty; G. E. Tulepova, Specialist of the Project Implementation Group of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, M. Dolinskaya, V. Ivakin, Project Consultants.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 г. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf
2. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905_rus.pdf
3. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A., Getahun H., Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016; 16(11): 1269-78.
4. Badje A., Moh R., Gabillard D., Guéhi C., Kabran M., Ntakpé J.-B., et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. Lancet Glob Health. 2017; 5(11): e1080-9.
5. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012 Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(8): 912-918. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0028
6. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2019; 54(3): 1900655.
7. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med. 2015; 372(22): 2127-35.
8. Global tuberculosis report 2021. Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
9. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB // Int J Tuberc Lung Dis. 2022; 26(2): 171-73.
10. Hamada Y., Ford N., Schenkel K., Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2018; 22(12): 1422-28.
11. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology 2010; 15: 603-22.
12. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Barbeau P., et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018; 27(6): 557-66.
13. Stagg H.R., Zenner D., Harris R.J., Muñoz L., Lipman M.C., Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann. Intern Med. 2014; 161(6): 419-28.
14. Swindells S., Ramchandani R., Gupta A., Benson C.A., Leon-Cruz J., Mwelase N., Jean Juste M.A. Lama J.R., Valencia J., Omoz-Oarhe A., Supparatpinyo K., Masheto G., Mohapi L., da Silva Escada R.O., Mawlana S., Banda P., Severe P., Hakim J., Kanyama C., Langat D., Moran L., Andersen J., Fletcher C.V., Nuermberger E., Chaisson R.E. for the BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. N Engl J Med. 2019 Mar 14; 380(11): 1001-1011.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment / Geneva: World Health Organization; 2020. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng

REFERENCES

1. *Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii.* (Russ. Ed.: Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management) Geneva, World Health Organisation, 2018. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf
2. *VOZ. Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiey.* (Russ. Ed.: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection) Geneva, World Health Organisation, 2015. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905_rus.pdf
3. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A., Getahun H., Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.,* 2016, vol. 16(11), pp. 1269-78.
4. Badje A., Moh R., Gabillard D., Guéhi C., Kabran M., Ntakpé J.-B., et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob. Health,* 2017, vol. 5(11), pp. 9.
5. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2014, vol. 18(8), pp. 912-918. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0028
6. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.,* 2019, vol. 54(3), pp. 1900655.
7. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.,* 2015, vol. 372(22), pp. 2127-35.
8. Global tuberculosis report 2021. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
9. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2022, vol. 26(2), pp. 171-73.
10. Hamada Y., Ford N., Schenkel K., Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2018, vol. 22(12), pp. 1422-28.
11. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology,* 2010, vol. 15, pp. 603-22.
12. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Barbeau P., et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.,* 2018, vol. 27(6), pp. 557-66.
13. Stagg H.R., Zenner D., Harris R.J., Muñoz L., Lipman M.C., Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.,* 2014, vol. 161(6), pp. 419-28.
14. Swindells S., Ramchandani R., Gupta A., Benson C.A., Leon-Cruz J., Mwelase N., Jean Juste M.A., Lama J.R., Valencia J., Omoz-Oarhe A., Supparatpinyo K., Masheto G., Mohapi L., da Silva Escada R.O., Mawlana S., Banda P., Severe P., Hakim J., Kanyama C., Langat D., Moran L., Andersen J., Fletcher C.V., Nuermberger E., Chaisson R.E. for the BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.,* 2019, Mar 14, vol. 14(11), pp. 1001-1011.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

050010, Республика Казахстан, г. Алматы,
пр Достык 188, офис 404/1.

Жандаулетова Жанна Турсынбаевна
Директор Общественного фонда «МАД Консалтинг».
E-mail: z.zhandauletova@mail.ru
Тел.: +7 (727) 259-90-41

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Room 404/1, 188 Dostyk Ave, Almaty,
Republic of Kazakhstan, 050010.

Zhanna T. Zhandauletova
Director of Public Foundation MAD Consulting.
Email: z.zhandauletova@mail.ru
Phone: +7 (727) 259-90-41

163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Никишова Елена Ильинична
Профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru
Тел.: +7 (962) 664-81-67

Марьяндышев Андрей Олегович
Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: maryandyshev@mail.ru
Тел.: +7 (952) 306-02-38

050010, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Бекхожина, 5.

Серикбаева Кагаз Султангалиевна
Руководитель отделения лечения туберкулеза и лекарственно устойчивого туберкулеза у детей Национального научного центра фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
E-mail: kserikbaeva@list.ru
Тел.: +7 (727) 291-60-92

Аденов Малик Молдабекович
Директор Национального научного центра фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
E-mail: priemnaya@nncf.kz
Тел.: +7 (727) 291-86-57

Исмаилов Шахимурат Шаимович
Менеджер группы реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.
E-mail: shismailov@tbpiugf.kz
Тел.: +7 (727) 293-80-00

Мусабекова Гульназ
Координатор группы реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.
E-mail: gmussabekova@tbpiugf.kz
Тел.: +7 (727) 291-91-92

050010, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Дегдар, 45.

Сапиева Жанар Адилхановна
Директор Центра фтизиопульмонологии г. Алматы.
E-mail: zhanar.sapieva@mail.ru
Тел.: +7 (727) 383-76-82

28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, Russian Federation, 163000.

Elena I. Nikishova
Professor of Phthisiopulmonology Department, Northern State Medical University (Arkhangelsk), Russian Ministry of Health.
Email: e.i.nikishova@mail.ru
Phone: +7 (962) 664-81-67

Andrey O. Maryandyshev
Head of Phthisiopulmonology Department, Northern State Medical University (Arkhangelsk), Russian Ministry of Health.
Email: maryandyshev@mail.ru
Phone: +7 (952) 306-02-38

5 Bekkhozhina St., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050010.

Kagaz S. Serikbaeva
Head of Department for Treatment of Tuberculosis and Drug Resistant Tuberculosis in Children, National Research Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic.
Email: kserikbaeva@list.ru
Phone: +7 (727) 291-60-92

Malik M. Adenov
Director, National Research Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic.
Email: priemnaya@nncf.kz
Phone: +7 (727) 291-86-57

Shakhimurat Sh. Ismailov
Manager of Project Implementation Group, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.
E-mail: shismailov@tbpiugf.kz
Phone: +7 (727) 293-80-00

Gulnaz Musabekova
Coordinator of Project Implementation Group, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.
Email: gmussabekova@tbpiugf.kz
Phone: +7 (727) 291-91-92

45 Degdar St., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050010.

Zhanar A. Sapieva
Director, Almaty Phthisiopulmonology Center.
Email: zhanar.sapieva@mail.ru
Phone: +7 (727) 383-76-82

250 Горже Роуд, 8с, Клиффсайд Парк,
Нью Джерси, 07010 США.

Трусов Александр
MAD Consulting.
E-mail: alexandertrusov@gmail.com
Тел.: +1 (201) 724-8177

050000, Республика Казахстан, г. Алматы,
пр. Райымбека, 60.

Касымбекова Сайранкуль Жузбаевна
Заведующая отделом клинического мониторинга
Казахского научного центра дерматологии
и инфекционных заболеваний Министерства
здравоохранения Республики Казахстан.
E-mail: zav.lech@kncdiz.kz
Тел.: +7 (727) 397-41-90

A05H2A6, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Толе би, 94.

Ракишева Анар Садуакасовна
Профессор кафедры фтизиопульмонологии Казахского
национального медицинского университета
им. С. Д Асфендиярова.
E-mail: asr.kz@mail.ru
Тел.: +7 (777) 237-61-16

250 Gorge Road, 8c, Cliffside Park,
New Jersey, 07010 USA

Alexander Trusov
MAD Consulting.
Email: alexandertrusov@gmail.com
Phone: +1 (201) 724-8177

60 Rayymbeka Ave., Almaty,
Republic of Kazakhstan, 050000.

Sayrankul Zh. Kasymbekova
Head of Clinical Monitoring Department,
Kazakh Scientific Center of Dermatology
and Infectious Diseases, Ministry of Health
of the Kazakhstan Republic.
Email: zav.lech@kncdiz.kz
Phone: +7 (727) 397-41-90

94 Tole Bi St., Almaty,
Republic of Kazakhstan, A05H2A6.

Anar S. Rakisheva
Professor of Phthisiopulmonology Department,
Kazakh National Medical University
named after S. D. Asfendiyarov.
Email: asr.kz@mail.ru
Phone: +7 (777) 237-61-16

Поступила 14.09.2022

Submitted as of 14.09.2022

РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием[4]

- **Высокая концентрация внутри клеток[4]**
- **Длительный период полувыведения[4]**
- **Бактерицидное действие[1]**

Патогенетический подход к профилактике туберкулеза[3]
Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ и лечения латентной туберкулезной инфекции.[1,2,3,4]

- **Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза[3,4]**
- **Прием 2-3 раза в неделю[1]**
- **Формирует приверженность к терапии[2,4]**
- **Меньшая Гепатотоксичность[2]**
- **Рекомендуется с 12 лет[1]**
- **Уменьшает период профилактики[5]: [H]*+[Rp]* x 30 д. = [H]* x 270 д.**

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
2. Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
3. Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
4. По сравнению с рифампицином. Самойлова А, Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» II Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. -Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
5. Swindells et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England journal of Medicine.2019 Mar 14;380(11):1001-1011.doi:10.1056

акрихин
Люди заботятся о Людях

Реклама

© Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА, 2022

УДК 579.873.21:616-036.22
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33

Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG, inhA, ahpC, rpoB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к изониазиду (H) и рифампицину (R), у больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза легких (ТБ).

Материалы и методы. Методом биологических микрочипов исследован 441 образец мокроты, полученный от больных ТБ. Исследования проводили в 1-й группе – больные с подтвержденным бактериовыделением (n = 256) и во 2-й группе (n = 185) – больные без бактериовыделения. Из тех же пациентов составлена 3-я группа – больные остропрогрессирующим ТБ (n = 52) и 4-я группа (n = 99) – больные с ограниченным ТБ.

Результаты. В 1-й группе ДНК МБТ обнаружена у 79,3% пациентов, во 2-й группе – у 57,8%. Среди всех образцов мутации в генах, кодирующих лекарственную устойчивость (ЛУ) к H, выявлены у 15,5%, МЛУ/R – у 58,1%. ЛУ к H чаще была обусловлена мутациями в гене *katG* (49%) по сравнению с генами *inhA* (29%) и *ahpC* (4,2%). Обнаружено 13 наиболее распространенных видов мутаций в гене rpoB, ассоциированных с ЛУ к R. Доминирующими мутациями в обеих группах были мутации Seu531->Leu – 19,7% в 1-й группе и 24,3% во 2-й группе. В 4-й группе чаще наблюдались мутации в гене *katG* (53,7%) по сравнению с мутациями в гене *inhA* (27,7%). В 3-й группе мутации в гене *katG* зарегистрированы в 30,8%, в гене *inhA* – в 25%. Статистически значимых различий в спектре мутаций в генах *katG, inhA, ahpC, rpoB* между группами 1-й, 2-й и 3-й, 4-й не выявлено. Таким образом, пациенты без бактериовыделения и пациенты с ограниченным ТБ представляют собой скрытый опасный «резервуар» МБТ с МЛУ/R и ЛУ к H.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, мутации, биочип

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 28-33. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33

Prevalence and Patterns of Gene Mutations Associated with *M. tuberculosis* Resistance to Isoniazid and Rifampicin in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis

T. Yu. SALINA, T. I. MOROZOVA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov, Russia

ABSTRACT

The objective: to study prevalence and patterns of mutations in the *katG, inhA, ahpC, rpoB* genes associated with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistance to isoniazid (H) and rifampicin (R) in patients with various clinical manifestations of pulmonary tuberculosis (TB).

Subjects and Methods. 441 sputum samples collected in tuberculosis patients were tested using biological microchips. Tests were carried out in Group 1 - patients with confirmed bacterial excretion (n = 256) and in Group 2 (n = 185) - patients without bacterial excretion. The same patients were enrolled in Group 3 - patients with acute progressing tuberculosis (n = 52) and Group 4 (n = 99) - patients with localized tuberculosis.

Results. In Group 1, DNA of *Mycobacterium tuberculosis* was found in 79.3% of patients, in Group 2 - in 57.8%. Among all samples, mutations in the genes encoding resistance to isoniazid were detected in 15.5%, resistance to rifampicin - in 58.1%. Resistance to isoniazid was more often caused by mutations in the *katG* gene (49%) versus the *inhA* (29%) and *ahpC* (4.2%) genes. We found 13 most common types of mutations in the *rpoB* gene associated with resistance to rifampicin. The dominant mutations in both groups were Seu531->Leu mutations - 19.7% in Group 1 and 24.3% in Group 2. In Group 1, mutations in the *katG* gene (53.7%) were observed more often than mutations in the *inhA* gene (27.7%). In Group 3, mutations in the *katG* gene were registered in 30.8%, in the *inhA* gene - in 25%. There were no statistically significant differences in patterns of mutations in the *katG, inhA, ahpC, rpoB* genes between Groups 1, 2 and 3, 4. Thus, patients without bacterial excretion and patients with localized tuberculosis are a hidden dangerous reservoir of tuberculous mycobacteria with multiple drug resistance to rifampicin and drug resistance to isoniazid.

Key words: tuberculosis, drug resistance, mutations, biochips

For citations: Salina T. Yu., Morozova T. I. Prevalence and Patterns of Gene Mutations Associated with M. tuberculosis Resistance to Isoniazid and Rifampicin in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 101, no. 1, pp. 28-33 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33

Для корреспонденции:
Салина Татьяна Юрьевна
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Correspondence:
Tatiana Yu. Salina
Email: meduniv@sgmu.ru

Лекарственно-устойчивый туберкулез является глобальной проблемой здравоохранения, с которой столкнулось человечество в XXI в., как в России, так и во всем мире [1, 13, 15]. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя (ЛУ) неотступно следует за антибактериальной терапией, приводя к недостаточной эффективности лечения, высокой смертности, большим экономическим затратам и снижению темпов улучшения эпидемиологических показателей [1, 2, 15]. Диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза во всем мире остается трудной задачей, так как требуются сложная лабораторная инфраструктура, адекватное кадровое обеспечение, внедрение быстрых методов обнаружения возбудителя и определения его ЛУ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире две трети людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом не выявляются [15].

В случаях несвоевременного обнаружения первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) или невозможности ее выявления эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов первого ряда приводит к усилению резистентности и ее более широкому распространению [3].

На современном этапе наиболее перспективным и востребованным направлением в лабораторной диагностике туберкулеза, которое поддерживается ВОЗ, Глобальной лабораторной инициативой, является использование молекулярно-генетических методов [15]. Молекулярно-генетические методы направлены на выявление точечных мутаций в генах, кодирующих ЛУ, изучение распространенности, характера мутаций в генах и выявление среди них наиболее опасных и сопряженных с высокой степенью ЛУ, а также определение диагностической возможности обнаружения генетических мутаций у разных категорий больных.

Цель исследования: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG, inhA, ahpC, rpoB*, ассоциированных с ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к изониазиду (H) и рифампицину (R), у больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза легких.

Материалы и методы

Проведено проспективно-ретроспективное молекулярно-генетическое исследование 441 клинического образца мокроты. Образцы получены от больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2006 по 2020 г. Среди пациентов мужчин было 306 (69,4%), женщин – 135 (30,6%). Возраст их колебался от 21 года до 78 лет. Клинические формы туберкулеза легких были представлены следующим образом: инфильтративный туберкулез – у 335 (76%), диссеминированный – у 47 (10,7%), туберкулемы – у 19 (4,3%), очаговый – у 12 (2,7%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 18 (4,1%), иные клинические формы (генерализованный туберкулез, казеозная пневмония, цирротический туберкулез) наблюдались в единичных случаях, всего у 12 (2,7%) человек. Все пациенты имели ВИЧ-отрицательный статус. Среди 441 пациента впервые выявленные составили 93,9% (414 чел.), рецидивы – 4,8% (21 чел.), случаи повторного лечения – 1,5% (6 чел). Бактериовыделение, подтвержденное методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие (BACTEC MGIT960) и плотные питательные среды, выявлено у 256 (58,1%) пациентов, деструктивные изменения в легких – у 289 (65,5%). У всех пациентов изучение спектра мутаций в ДНК *M. tuberculosis* проводили методом биологических микрочипов с применением набора реагентов «ТВ-БИОЧИП-MDR» (ООО «Биочип-ИМБ»), Москва. Результаты реакции регистрировали на портативном анализаторе биочипов «Чипдетектор-01» с соответствующим программным обеспечением Imageware, Россия. Исследования проводили в сравнительном аспекте в группах. В 1-ю группу включены больные с подтвержденным бактериовыделением ($n = 256$), во 2-ю группу – больные, у которых никакими микробиологическими методами выделить МБТ не удалось ($n = 185$). Среди 441 пациента были сформированы 3-я группа – больные остропрогрессирующим туберкулезом (формы – диссеминированный, генерализованный, казеозная пневмония) ($n = 52$) и 4-я группа – пациенты с ограниченным туберкулезом с преобладанием продуктивных реакций (формы – очаговый, туберкулемы, инфильтративный туберкулез) ($n = 99$).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6,0. Для установления статистической значимости различий показателей в группах использовали χ^2-тест. В качестве критического уровня статистической значимости был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований ДНК *M. tuberculosis* в количестве, достаточном для определения наличия мутаций, ассоциированных с ЛУ, была выделена в 310 (70,3%) из 441 клинического образца мокроты. Из них мутации в генах,

Таблица 1. **Спектр мутаций в генах *katG, inhA, ahpC*, ассоциированных с устойчивостью МБТ к изониазиду (включая МЛУ) у пациентов с доказанным (1-я группа) и недоказанным (2-я группа) бактериовыделением**

Table 1. **Patterns of mutations in the *katG, inhA, ahpC* genes associated with tuberculous mycobacteria resistance to isoniazid (including MDR) in patients with confirmed (Group 1) and not confirmed (Group 2) bacterial excretion**

Наличие мутации в генах		1-я группа (ДНК+) (*n* = 203) абс/%	2-я группа (ДНК+) (*n* = 107) абс/%	*p*	Всего (*n* = 310) абс/%
katG, из них	1	**99 (48,8)**	**53 (49,5)**	**0,8671**	**152 (49)**
Ser315->Thr1		68 (68,7)	33 (62,2)	0,3419	
Ser315->Arg1		6 (6,1)	6 (11,3)	0,9169	
Ser315->Gly1		7 (7,1)	6 (11,3)	0,7369	
редкие виды мутаций		14 (14,2)	3 (5.6)	0,5329	
сочетание мутаций внутри гена		4 (4,1)	5 (9,4)	0,8445	
inhA, из них	2	**62 (30,5)**	**28 (26,2)**	**0,8966**	**90 (29)**
inha_T15		41(66,1)	20 (71,4)	0,9168	
inha_A8		4 (6,5)	1 (3,6)	0,5795	
inha_G16		5(8,6)	2 (7,2)	0,2351	
редкие виды мутаций		7(11,3)	1 (3,6)	0,2951	
сочетание мутаций внутри гена		5(8,1)	4 (14,3)	0,3647	
ahpC	3	**8 (3,94)**	**5 (4,7)**	**0,7380**	**13 (4,2)**
katG + ***inhA***		25 (12,3)	15 (14)	0,6154	
katG + ***ahpC***		3 (1,4)	2 (1,9)	0,7368	
katG + ***inhA*** + ***ahpC***		4 (1,97)	3 (2,8)	0,6087	

Примечание: ДНК+ – пациенты, у которых было достаточно ДНК для определения мутаций.

ассоциированные с ЛУ к изониазиду (H), выявлены в 48 (15,5%) образцах, в 180 (58,1%) образцах обнаружены мутации в генах, ассоциированные с ЛУ к рифампицину (R), то есть множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/R). Из числа пациентов с бактериовыделением, установленным бактериологическими методами, ДНК *M. tuberculosis* обнаружена у 203/256 (79,3%) человек, без бактериовыделения – у 107/185 (57,8%) пациентов.

Многочисленными исследованиями было доказано, что ЛУ к изониазиду ассоциирована с мутациями ДНК *M. tuberculosis* в нескольких генах: *katG, inhA, ahpC, кasA ndh, iniABC, fadE, furA, Rv1592c и Rv1772* [1, 9, 10, 14], из которых основными являются мутации в трех генах: *katG, inhA, ahpC* [11]. Результаты обнаружения нами мутаций в генах *katG, inhA, ahpC* у больных 1-й группы и 2-й группы представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в обеих группах преобладали мутации в гене *katG* – 99/203 (48,8%) в 1-й группе и 53/107 (49,5%) во 2-й группе. Среди всех образцов на их долю приходилось 49% мутаций, что статистически значимо больше по сравнению с мутациями в гене *inhA* – 29% (p_{1-2} = 0,0023) и *ahpC* – 4,2% (p_{1-3} < 0,001). По данным литературы, мутации в гене katG МБТ, ответственном за активацию пролекарства H каталазой-пероксидазой, являются основной причиной развития резистентности к H [14], составляя, по данным некоторых исследователей, 89% от всех мутаций [11]. Из них доминирующей мутацией в нашем исследовании была мутация Ser315->Thr1, которая незначительно чаще встречалась у больных в 1-й группе – 68/99 (68,7%) против 33/53 (62,2%) во 2-й группе, $p > 0,05$. По данным литературы, мутация Ser315->Thr1 является наиболее неблагоприятной, так как МБТ с этой мутацией полностью сохраняют вирулентность, имеют высокий уровень ЛУ, а также обладают наибольшим потенциалом широкого распространения в качестве изолятов с МЛУ [16].

Изониазид также ингибирует синтез миколовых кислот через НАДН-зависимую эноилацил (ACP)-редуктазу, кодируемую геном *inhA* [10]. Повышение содержания фермента эноилацил (ACP)-редуктазы, возникшее в результате мутации в гене *inhA*, подавляет ингибирующее действие изониазида на МБТ, участвуя в детоксикации его промежуточного продукта [10]. В этом же процессе принимает участие и фермент алкил-гидропероксидредуктаза, кодируемый геном *ahpC*, мутации в котором являются компенсаторными, за потерю активности каталазы/пероксидазы, а не служат непосредственной причиной ЛУ к H [12].

В нашем исследовании мутации в гене *inhA* обнаружены у 90/310 (29%) пациентов, из них 62/203 (30,5%) из 1-й группы и 28/107 (26,2%) из 2-й группы, в гене *ahpC* – у 13/310 (4,2%) пациентов, из них 8/203 (3,9%) из 1-й группы и 5/107 (4,7%) из 2-й группы. Статистически значимых различий между группами в наличии мутаций в генах *inhA* и *ahpC* и спектре мутаций внутри этих генов не выявлено (табл. 1). Также не обнаружено различий в двух группах и по частоте распространения сочетания

мутаций одновременно в двух (*katG* + *inhA и katG* + *ahpC*) и трех генах (*katG* + *inhA* + *ahpC*), которые встречались в 32/203 (15,8%) образцах пациентов 1-й группы и в 20/107 (18,7%) образцах пациентов 2-й группы. Исследованиями [7] на основании полногеномного секвенирования было показано, что изоляты МБТ с МЛУ и моноустойчивостью к H в большом проценте случаев имеют комбинации мутаций в разных генах, которые сопряжены с высоким уровнем ЛУ.

Наши результаты исследования распространенности и спектра мутаций в гене rpoB, ассоциированных с ЛУ к R, представлены в табл. 2. Механизм действия R заключается в связывании с ß-субъединицей РНК-полимеразы, участвующей в удлинении матричной РНК, а мутации в *rpoB* приводят к развитию резистентности МБТ к этому препарату [4].

Нами было обнаружено 13 наиболее распространенных видов мутаций в гене *rpoB*. Как следует из данных табл. 2, доминирующими мутациями в обеих группах были мутации Seu531->Leu – в 40/203 (19,7%) образцах мокроты пациентов 1-й группы и в 26/107 (24,3%) образцах мокроты пациентов 2-й группы. Существенных различий между группами по частоте встречаемости разных видов мутаций не получено. По данным литературы, наиболее распространенными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к R, являются замены в кодонах *rpoB* 531 [6, 11], 526 (31%) и 516 (15%) [5]. Мутации в кодонах 526-531 придают самый высокий уровень устойчивости к R [8]. Мутации в 531-м кодоне ДНК МБТ, выделенных от исследуемых пациентов, встречались в 105/310 (34,2%) образцах, из них в 1-й группе – в 63/203 (31%), во 2-й группе – в 39/107 (36,4%). В исследованной нами выборке мутации в кодонах 526 и 516 встречались редко (табл. 2). Обращает на себя внимание большое число сочетания мутаций внутри гена: от 2 до 4 в образцах пациентов обеих групп. Так, в 1-й группе сочетанные мутации зарегистрированы в 22/203 (10,8%) образцах, во 2-й группе – в 18/107 (16,8%).

Таблица 2. **Спектр наиболее часто встречающихся мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину, у пациентов с доказанным (1-я группа) и недоказанным (2-я группа) бактериовыделением**

Table 2. **Patterns of the most frequent mutations in the *rpoB* genes associated with tuberculous mycobacteria resistance to rifampicin in patients with confirmed (Group 1) and not confirmed (Group 2) bacterial excretion**

Мутации в гене *rpoB*	1-я группа (ДНК+) *n* = 203 абс/%	2-я группа (ДНК+) *n* = 107 абс/%	*p*
Leu533->Pro	2 (0,98)	2 (1,9)	0,4688
Leu511->Pro	7 (3,5)	1 (0,93)	0,0340
Ser531->Leu	40 (19,7)	26 (24,3)	0,3026
Asp516->Val	2 (0,98)	1 (0,93)	0,8873
Leu511->Arg	2 (0,98)	3 (2,8)	0,4680
Ser531->Trp	9 (4,43)	6 (5,6)	0,6817
Ser512->Arg	2 (0,98)	1(0,93)	0,8873
Ser531->Cys	2 (0,98)	1 (0,93)	0,8873
His526->Arg	4 (0,98)	1 (0,93)	0,5122
His526->Gln	3 (0,98)	0	-
Ser512->Thr	4 (1,97)	1 (0,93)	0.5122
Ser531->Gln	12 (5,9)	6 (5,6)	0,9145
Gln513->Gly	3 (1,41)	1 (0,93)	0,9318
Множественные мутации внутри гена (от 2 до 4)	22 (10,8)	18 (16,8)	0,1373

В дальнейшем мы проводили сравнительные исследования спектра мутаций, ассоциированных с ЛУ к H и R, у больных 3-й группы (*n* = 52) и 4-й (*n* = 99). В количестве, достаточном для определения ЛУ, ДНК МБТ в 3-й группе была выделена у 52/52 (100%) пациентов, в 4-й группе – только у 54/99 (54,5%). Мутации в генах, ассоциированных с ЛУ МБТ к H, в 3-й группе были выявлены в 6/52 (11,5%) образцах, МЛУ/R – в 18/52 (34,6%) образцах, в 4-й группе – в 10/54 (18,5%) и 24/54 (44,4%) образцах соответственно. Спектр мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ к H и R, в 3-й и 4-й группах представлен в табл. 3.

Таблица 3. **Спектр мутаций в генах *katG, inhA, ahpC*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к изониазиду (включая МЛУ), и в гене *rpoB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, у пациентов 3-й и 4-й групп**

Table 3. **Patterns of mutations in the *katG, inhA, ahpC* genes associated with resistance to isoniazid (including multiple drug resistance) and in the *rpoB* gene associated with resistance to rifampicin in patients from Groups 3 and 4**

Мутации в генах		3-я группа (ДНК+) (*n* = 52) абс/%	4-я группа (ДНК+) (*n* = 54) абс/%	*p*
katG, из них	1	**16 (30,8)**	**29 (53,7)**	0,0167
Ser315->Thr1		11 (68,8)	18 (62,1)	0,4354
Ser315->Arg1		2 (12,5)	4 (13,8)	0,9013
Ser531->Gly		2 (12,5)	1 (3,5)	0,3477
Ser315-> Gly		0	4 (13,8)	–
сочетание мутаций внутри гена		1 (6,3)	2 (6,9)	0,9385

Таблица 3. **Окончание**

Table 3. **Ending**

Мутации в генах		3-я группа (ДНК+) (*n* = 52) абс/%	4-я группа (ДНК+) (*n* = 54) абс/%	*p*
inhA, из них	2	**13 (25)**	**15 (27,7)**	0,8291
inhA_T15		6 (46,2)	11 (73,3)	0,1450
inhA_A8		2 (15,4)	1 (6,6)	0,4764
inhA_G16		3 (23,1)	1 (6,6)	0,22295
сочетание мутаций внутри гена		2 (15,4)	2 (13,3)	0,8789
ahpC	3	**0**	**0**	–
katG + ***inhA***		9 (17,3)	10 (18,5)	0,8720
rpoB	4	18 (34,6)	24 (44,4)	0,3024
Met515->Ile		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Leu511->Pro		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Ser531->Leu		8 (44,4)	11 (45,8)	0,9828
Ser512->Arg		1 (5,5)	3 (12,5)	0,4295
Ser531->Trp		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
His526->Gln		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Ser512->Thr		0	1 (4,6)	–
сочетание мутаций внутри гена		5 (34,6)	5 (20,8)	0,7837

Как следует из данных табл. 3, в ДНК МБТ образцов из 4-й группы статистически значимо чаще наблюдали мутации в гене *katG* 29/54 (53,7%) по сравнению с мутациями в гене *inhA* 15/54 (27,7%), p1-2 = 0,0064. В 3-й группе ДНК МБТ с мутацией в гене *katG* были зарегистрированы в 16/52 (30,8%), в гене *inhA* – в 13/52 (25%) образцах, p1-2 = 0,5054. В гене *rpoB* мутации выявлены в 18/52 (34,6%) образцах из 3-й группы и в 24/54 (44,4%) образцах из 4-й группы, но различия статистически не значимы. В обеих группах доминирующей мутацией была мутация Ser531->Leu, которая встречалась в 8/52 (44,4%) образцах из 3-й группы и в 11/54 (45,8%) из 4-й группы. Статистически значимых различий в спектре мутаций в генах *katG, inhA, ahpC, rpoB* между образцами ДНК МБТ пациентов 3-й и 4-й групп не получено.

Заключение

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования спектра и распространенности мутаций в генах *katG, inhA, ahpC, rpoB*, ассоциированных с ЛУ МБТ к H и R, статистически значимых различий в группах больных туберкулезом с установленным бактериовыделением и без него, а также остропрогрессирующими формами и ограниченными, преимущественно продуктивными, формами туберкулеза не выявлено.

Таким образом, пациенты без бактериовыделения, у которых невозможно тестирование ЛУ МБТ традиционными бактериологическими методами, представляют собой невыявленный опасный «резервуар» возбудителей с МЛУ/R и ЛУ к H.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Балаcаянц Г. С., Васильева И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туб. и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-60.
2. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.
3. Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Иваxненко О. И., Новоселова Е. А., Шевкун Н. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 25-34.
4. Ayanwale O. Abraham, Adabara U. Nasiru1, Adeniyi K. Abdulazeez, Oyewole O. Seun, David W. Ogonna. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Am. J. Biomed. Sci. Res. – 2020. – № 5. – P. 378-383.

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasayants G.S., Vasilyeva I.A.. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-60. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
3. Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Ivakhnenko O.I., Novoselova E.A., Shevkun N.A. Drug resistant tuberculosis: prospects for express diagnosis and chemotherapy. *Bakteriologiya*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 25-34. (In Russ.)
4. Ayanwale O. Abraham, Adabara U. Nasiru1, Adeniyi K. Abdulazeez, Oyewole O. Seun, David W. Ogonna. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Biomed. Sci. Res.*, 2020, no. 5, pp. 378-383.

5. Caws M., Duy P. M., Tho D. Q., Lan N. T., Hoa D. V., Farrar J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from a hospital in Vietnam // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 7. – P. 2333-2337.

6. Eddabra R., Neffa M. Mutations associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Moroccan patients: systematic review // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2020. – № 9. Электронный ресурс: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568785/. Дата обращения 29.10.2022.

7. Liu L., Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y.. Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in inhA and ahpC genes on high levels of isoniazid resistance amongst katG non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // Emerg. Microb. Infect. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1-10.

8. Nguyen T. N. A., Anton-Le Berre V., Bañuls A. L., Nguyen T. V. A. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; a literature review // Front Microbiol. – 2019. – Vol. 16. Электронный ресурс: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794.

9. Palomino J. C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // Antibiotics. – 2014. – № 3. – P. 317-340.

10. Rawat R., Whitty A., Tonge P. J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the Mycobacterium tuberculosis enoyl reductase: Adduct affinity and drug resistance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – № 100. – P.13881-13886.

11. Reta M. A., Alemnew B., Abate B. B., Fourie P. B. Prevalence of drug resistance-conferring mutations associated with isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2021. – № 26. – P. 207-218.

12. Sherman D. R.., Mdluli K., Hickey M. J., Arain T. M., Morris S. L., Barry C. E., 3rd., Stover C. K. Compensatory ahpC gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Science. – 1996. – № 272. – P. 1641-1643.

13. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – № 19. – P. 1276-1289.

14. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // Nature. – 1992. – № 358. – P. 591-593.

15. WHO. Global TB report, 2021.

16. Wengenack N. L., Uhl J. R., St. Amand A. L. et al. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* kat G (Ser315-Thr) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward isoniazid // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – P. 722-727.

5. Caws M., Duy P.M., Tho D.Q., Lan N.T., Hoa D.V., Farrar J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a hospital in Vietnam. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 7, pp. 2333-2337.

6. Eddabra R., Neffa M. Mutations associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Moroccan patients: systematic review. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 2020, no. 9. Available: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568785/. Accessed 29.10.2022.

7. Liu L., Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y. Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in inhA and ahpC genes on high levels of isoniazid resistance amongst katG non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerg. Microb. Infect.*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 1-10.

8. Nguyen T.N.A., Anton-Le Berre V., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; a literature review. *Front Microbiol.*, 2019, vol. 16. Available: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794.

9. Palomino J.C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis. Antibiotics,* 2014, no. 3, pp. 317-340.

10. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: Adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2003, no. 100, pp. 13881-13886.

11. Reta M.A., Alemnew B., Abate B.B., Fourie P.B. Prevalence of drug resistance-conferring mutations associated with isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2021, no. 26, pp. 207-218.

12. Sherman D.R.., Mdluli K., Hickey M.J., Arain T.M., Morris S.L., Barry C.E., 3rd., Stover C.K. Compensatory ahpC gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis. Science,* 1996, no. 272, pp. 1641-1643.

13. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2015, no. 19, pp. 1276-1289.

14. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis. Nature,* 1992, no. 358, pp. 591-593.

15. WHO, Global TB report, 2021.

16. Wengenack N.L., Uhl J.R., St. Amand A.L. et al. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* kat G (Ser315-Thr) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward isoniazid. *J. Infect. Dis.,* 1997, vol. 176. pp. 722-727.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Салина Татьяна Юрьевна
доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры фтизиатрии.
Тел.: +7 (8452) 26-56-08.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии ИДПО.
Тел./факс: +7 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

Поступила 01.11.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Russian Ministry of Health,
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012.

Tatiana Yu. Salina
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Phthisiology Department.
Phone: +7 (8452) 26-56-08.
Email: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology Department with Professional Development Training
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Submitted as of 01.11.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40

Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза

И. Г. ФЕЛЬКЕР[1], И. В. ПАВЛЕНОК[1], Н. В. СТАВИЦКАЯ[1], Д. А. КУДЛАЙ[2,3]

[1]ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, РФ

[3]ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди групп риска взрослого и детского населения Сибирского (СФО) и Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (ф. № 33, 8, 30) за 2018-2021 гг. в субъектах СФО и ДФО, а также анализ дополнительно собранных данных по обследованию с помощью пробы с АТР в 2021 г. детского и взрослого населения, состоящего на учете в IVA группе диспансерного наблюдения.

Результаты. Существующие формы статистической отчетности не позволяют достоверно оценить распространенность ЛТИ и эффективность профилактических мероприятий как у взрослых, так и у детей. Во многих регионах СФО и ДФО имеется недостаточный охват тестированием на ЛТИ. Доля детей в возрасте 0-17 лет с ЛТИ в 2021 г. составила в СФО 1,9%, в ДФО – 2,2%, варьируя от 0,4 до 31,3% в различных субъектах. Доля ЛТИ среди контактных лиц, как детей, так и взрослых, в среднем в СФО и ДФО в 2021 г. составляла 17,4-19,9%, значительно варьируя в различных регионах от 4,8 до 47,6%.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, группы риска, иммунодиагностика туберкулеза

Для цитирования: Фелькер И. Г. , Павленок И. В., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 34-40. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40

Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis

I. G. FELKER[1], I. V. PAVLENOK[1], N. V. STAVITSKAYA[1], D. A. KUDLAY[2,3]

[1]Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[3]Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) among risk groups in the adult and pediatric population in Siberian and Far Eastern Federal Districts.

Subjects and Methods. Federal and sectoral statistical reporting data (Forms No. 33, 8, 30) for 2018-2021 from Siberian and Far Eastern Federal Districts were retrospectively analyzed. Also, additionally collected data on TRA testing in 2021 in the pediatric and adult population registered as Group VIA of Dispensary Follow-up were analyzed.

Results. The existing forms of statistical reporting do not allow performing reliable assessment of LTBI prevalence and effectiveness of preventive measures in both adults and children. In many regions of Siberian and Far Eastern Federal Districts, there is insufficient coverage with LTBI testing. In 2021, the proportion of children aged 0-17 years with LTBI was 1.9% in Siberian Federal District, and 2.2% in Far Eastern Federal District varying from 0.4 to 31.3% in different regions. In 2021, the proportion of LTBI among contacts, both children and adults, made 17.4-19.9%, on average in the Siberian and Far Eastern Federal Districts varying significantly in different regions from 4.8 to 47.6%.

Key words: tuberculosis, mass fluorography screening, efficiency and prime costs, impact on epidemiological rates of tuberculosis

For citations: Felker I. G., Pavlenok I. V., Stavitskaya N. V., Kudlay D. A. Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 34-40 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40

Для корреспонденции:
Фелькер Ирина Геннадьевна
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Correspondence:
Irina G. Felker
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Диагностические тесты, позволяющие выявить реакцию иммунной системы на наличие микобактерий туберкулеза в организме человека, используются уже более 100 лет [9]. С 1965 г. в СССР для массовой иммунодиагностики применялась проба Манту с 2 ТЕ – внутрикожная проба с 2 туберкулиновыми единицами очищенного жидкого туберкулина в модификации Линниковой в стандартном разведении. Проба Манту выполнялась всем детям, начиная с 12-месячного возраста, и подросткам

ежегодно, независимо от предыдущего результата. Детям, не привитым вакциной БЦЖ в период новорожденности, пробу Манту проводили 2 раза в год, начиная с 6-месячного возраста до проведения вакцинации [1, 5].

На основании приказа МЗ РФ № 124н от 21 марта 2017 г. «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» в настоящее время проба Манту с 2 ТЕ применяется для массовой иммунодиагностики туберкулеза у детей в возрасте 1-7 лет включительно. Учитывая имеющиеся ограничения данного метода, начиная с 2009 г. в клиническую практику был внедрен тест на основе использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) в стандартном разведении (препарат диаскинтест). До 2017 г. проба с АТР использовалась во всех возрастных группах только при дифференциальной диагностике туберкулеза и оценке активности туберкулезного процесса. Для раннего выявления туберкулеза пробу с АТР проводили лишь лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение и относящимся к группам высокого риска, с учетом эпидемических, медицинских и социальных факторов [2, 3, 8]. В соответствии с вышеупомянутым приказом МЗ РФ № 124н от 21 марта 2017 г., проба с АТР внедрена для массового скрининга 1 раз в год у детей в возрасте 8-17 лет включительно, что обусловлено отсутствием необходимости отбора лиц старше 7 лет на ревакцинацию против туберкулеза и большой долей детей с положительными реакциями на туберкулин (по пробе Манту) в данной возрастной группе.

В последние 5 лет в Российской Федерации наметились устойчивые тенденции в улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу в большинстве регионов [4]. Однако успех в борьбе с туберкулезом во многом зависит от качества организации работы по выявлению лиц, инфицированных M. tuberculosis, и эффективности проводимой химиопрофилактики. Объективная оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди наиболее уязвимых категорий как взрослого, так и детского населения имеет ключевое значение при планировании и организации химиопрофилактики, расчете потребностей в противотуберкулезных препаратах [6].

Цель исследования: оценка распространенности ЛТИ среди групп риска взрослого и детского населения Сибирского (СФО) и Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Материалы и методы

Для оценки распространенности ЛТИ проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (ф. № 33, 8, 30) за 2018-2021 гг. в субъектах СФО и ДФО. Также во все субъекты вышеуказанных округов был отправлен запрос на предоставление информации

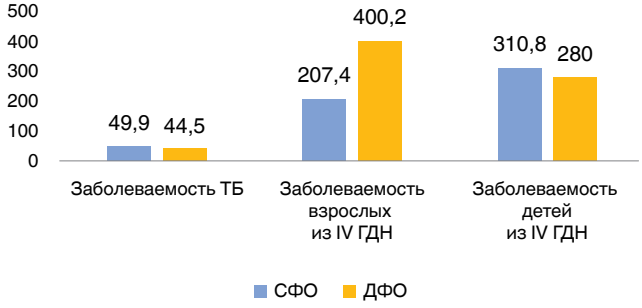


Рис. 1. *Заболеваемость туберкулезом населения СФО и ДФО в 2021 г., ф. № 33, на 100 тыс. соответствующего населения. Ось ординат – заболеваемость на 100 тыс. населения*

Fig. 1. *Tuberculosis incidence in the population of Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2021, Form no. 33, per 100,000 population. The y-axis is the incidence per 100,000 population*

об обследовании детского и взрослого населения, состоящего на учете в IVA группе диспансерного наблюдения (ГДН) по результатам пробы с АТР в 2021 г.

Результаты исследования

Регионы Сибири и Дальнего Востока уже на протяжении многих лет являются наиболее неблагоприятными по заболеваемости туберкулезом, распространенности сочетанных заболеваний туберкулез/ВИЧ-инфекция, что влияет на распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [7]. Хотя в последние годы удалось достичь снижения показателя заболеваемости туберкулезом среди населения регионов, заболеваемость лиц, состоящих под диспансерным наблюдением в связи с контактом с больными туберкулезом, сохраняется на очень высоком уровне (рис. 1).

Хотя соотношение числа лиц, взятых на учет в IVA ГДН, к числу бактериовыделителей в последние 3 года увеличилось, однако остается недостаточным для предотвращения распространения туберкулезной инфекции [4].

Несмотря на положительную динамику основных эпидемиологических показателей, ситуация по туберкулезу среди детского населения СФО и ДФО остается напряженной. Показатели заболеваемости остаются выше российских в 2 и 1,7 раза соответственно (рис. 2).

По итогам 2021 г. в регионах Сибири и Дальнего Востока доля детей, охваченных обследованием пробой с АТР, среди подлежащих обследованию значительно варьировала в различных возрастных группах. Так, среди детей 0-7 лет этот показатель составил всего 3,4%, в возрасте 8-14 лет – 85,2%, в возрасте 15-17 лет – 74%. Обращает на себя внимание низкая доля обследованных детей до 7 лет, хотя именно в этой возрастной категории наиболее высока частота положительных результатов пробы

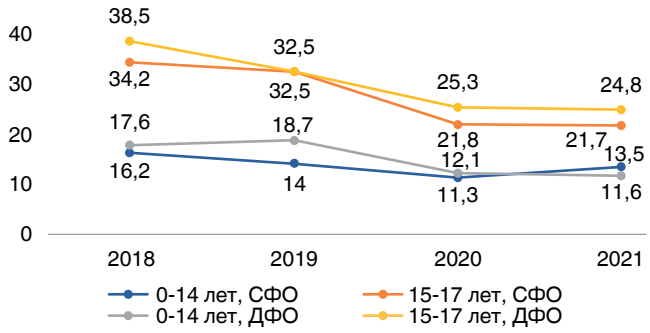


Рис. 2. *Заболеваемость туберкулезом детского населения СФО и ДФО в 2018-2021 гг., ф. № 33, на 100 тыс. соответствующего населения*

Fig. 2. Fig. 2. *Tuberculosis incidence in the pediatric population of Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018-2021, Form no. 33, per 100,000 population*

с АТР (рис. 3) и в структуре впервые выявленных больных туберкулезом детей, согласно данным формы № 8, более трети из возрастной группы до 7 лет как в СФО, так и в ДФО.

В регионах СФО доля ЛТИ среди детей в возрасте 0-17 лет в 2021 г. составляла 1,9% от числа обследованных детей. Доля детей с ЛТИ выше в тех регионах, где эпидемическая ситуация по туберкулезу хуже. Исключение составила Республика Хакасия, где высокая доля ЛТИ регистрируется при общей низкой заболеваемости, что может свидетельствовать о недовыявлении активных форм туберкулеза.

Подобные тенденции отмечаются и в субъектах ДФО. Однако в ряде территорий при большой доле детей с ЛТИ регистрируется невысокий показатель заболеваемости из VIA ГДН (группы диспансерного наблюдения), что может свидетельствовать о высокой эффективности проводимой химиопрофилактики. В то же время на некоторых территориях (Приморский и Хабаровский края, Амурская и Томская области) отмечается высокий показатель заболеваемости детей из VIA ГДН при низкой доле ЛТИ среди обследованного детского населения (рис. 4). Полученные данные требуют дальнейшего изучения и анализа.

Распространенность ЛТИ среди детей, состоящих на диспансерном наблюдении по контакту с больными туберкулезом (IVA ГДН), значительно выше, чем

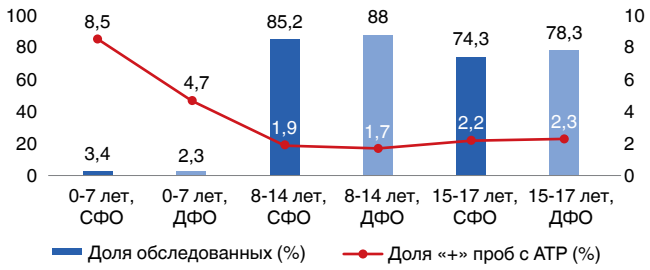


Рис. 3. *Обследование детского населения пробой с АТР в СФО и ДФО в 2021 г.*

Fig. 3. Fig. 3. *TRA tests in the pediatric population of Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2021*

в общей популяции детей, обследованных пробой с АТР. В субъектах СФО доля обследованных детских контингентов из очагов туберкулезной инфекции достаточно высокая, исключение составили Республика Хакасия (39,3%) и Иркутская область (76%).

Во многих регионах не соблюдается кратность обследования 2 раза в год: в Республиках Алтай и Хакасия, в Иркутской, Кемеровской и Томской областях. Среди регионов ДФО наименьший охват детей из IVA ГДН пробами с АТР зарегистрирован в Еврейской автономной области (77,9%). Кратность обследования 2 раза в год соблюдается менее чем в половине случаев в Камчатском крае (38,8%), Хабаровском крае (41,9%) и Магаданской области (43,2%) (рис. 5 и 6). На этом фоне, согласно данным формы № 33, во многих субъектах СФО и ДФО в 2021 г. был зарегистрирован существенный рост заболеваемости детей из IVA ГДН.

Согласно предоставленным регионами данным, только в Новосибирской области и Еврейской автономной области в 2021 г. финансирование на закупку иммунодиагностических тестов было недостаточным. В остальных субъектах причиной низкого охвата являлись дефекты планирования и организации обследования детского населения из данной группы риска.

Среди взрослого населения наиболее угрожаемой группой риска по туберкулезу являются лица с иммунодефицитом. Существующие формы статистической отчетности не позволяют оценить распространенность ЛТИ среди данной категории граждан. В частности, форма № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» предполагает сбор данных об обследовании ВИЧ-позитивных лиц на туберкулез только флюорографическим и бактериологическим методами, позволяющими выявлять активный туберкулез, но не ЛТИ.

На рис. 7 представлена ситуация по заболеваемости взрослых контингентов из IVA ГДН в СФО и ДФО, а также соотношение числа контактных лиц к числу бактериовыделителей. Предполагается, что в регионах, где работа по выявлению, наблюдению и химиопрофилактике среди контактных лиц организована хорошо, заболеваемость туберкулезом в данной ГДН должна быть невысокой. К таким регионам мы отнесли Красноярский край, Иркутскую и Омскую области в СФО и Забайкальский край и Магаданскую область в ДФО. С другой стороны, в ряде регионов число контактных лиц, взятых на учет, относительно невелико, однако заболеваемость туберкулезом равна нулю. В такой ситуации либо имеет место эффект малых чисел в небольших регионах, либо некорректная регистрация заболеваемости туберкулезом из IVA ГДН. В последнем случае лица, фактически имеющие контакт с больными туберкулезом, на учете не состоят и при развитии активного туберкулеза в показателе заболеваемости из IVA ГДН не учитываются.

В результате дополнительного сбора данных об обследовании взрослых пациентов из IVA ГДН пробой

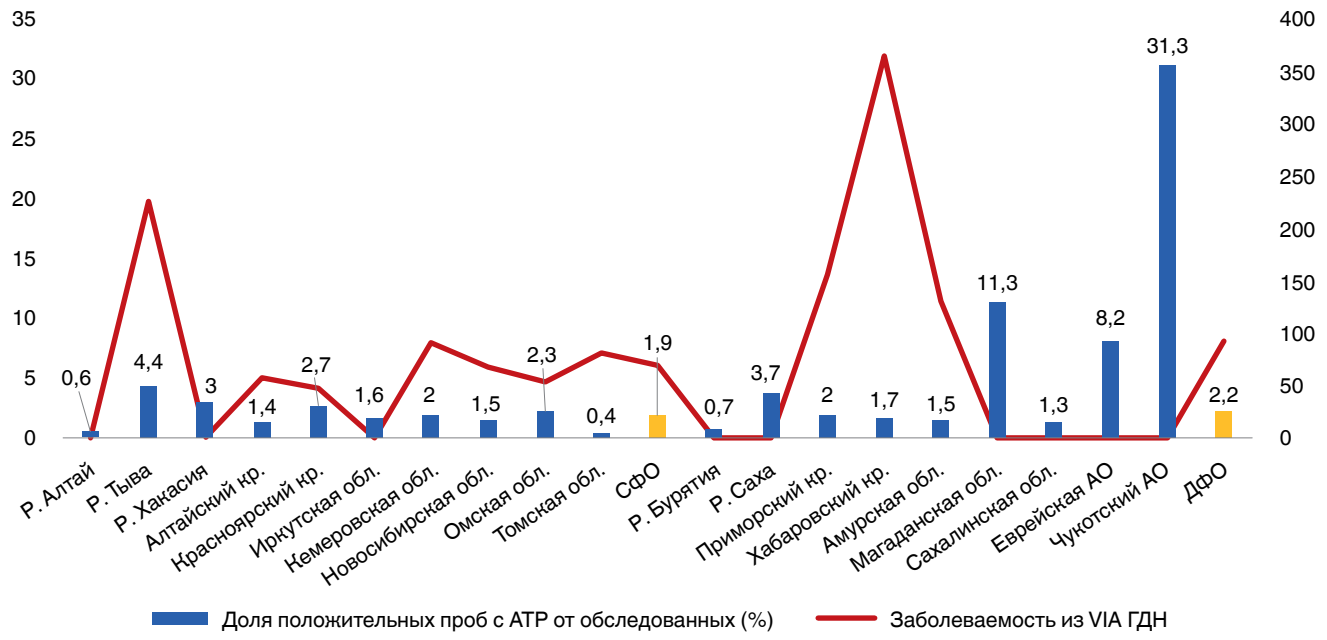


Рис. 4. *Доля ЛТИ среди обследованных и заболеваемость туберкулезом среди детей, состоящих на учете в VIA ГДН, в СФО и ДФО в 2021 г.*

Fig. 4. Fig. 4. *The proportion of LTBI among those examined and tuberculosis incidence among children registered as Group VIA of Dispensary Follow-up in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2021*

с АТР было установлено, что в ряде регионов на фоне высокой заболеваемости туберкулезом доля контактных лиц, обследованных пробой с АТР хотя бы 1 раз в год, составляла менее 40%. Наибольшую тревогу вызывают Новосибирская и Кемеровская области в СФО и Хабаровский край в ДФО. В 2021 г. в Алтайском крае вообще не проводили обследование взрослых контактных лиц с помощью тестов с АТР, поэтому данный регион не представлен на графике. Стоит отметить, что два крайне неблагоприятных в отношении туберкулеза региона – Республика Тыва и Чукотский автономный округ – нашли админи-

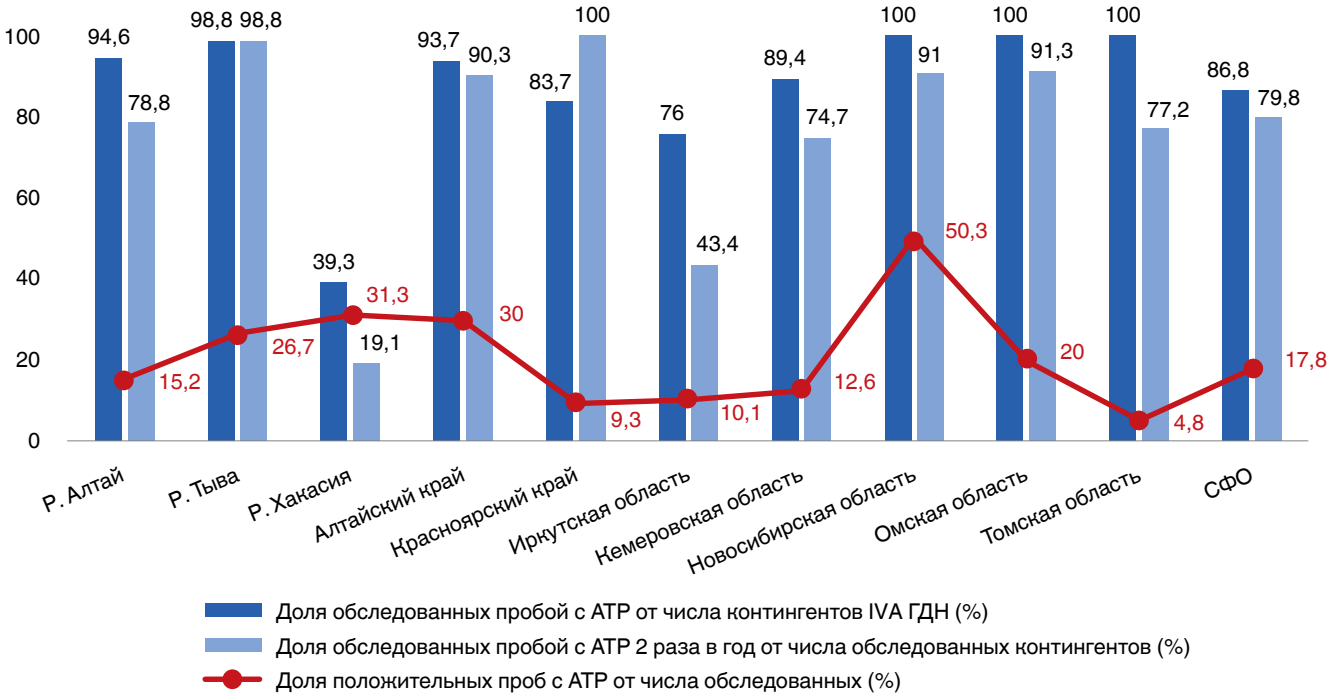


Рис. 5. *Доля ЛТИ среди детей 0-17 лет, состоящих на учете в IVA ГДН в СФО в 2021 г.*

Fig. 5. Fig. 5. *The proportion of LTBI among children of 0-17 years old registered as Group VIA of Dispensary Follow-up in Siberian Federal District in 2021*

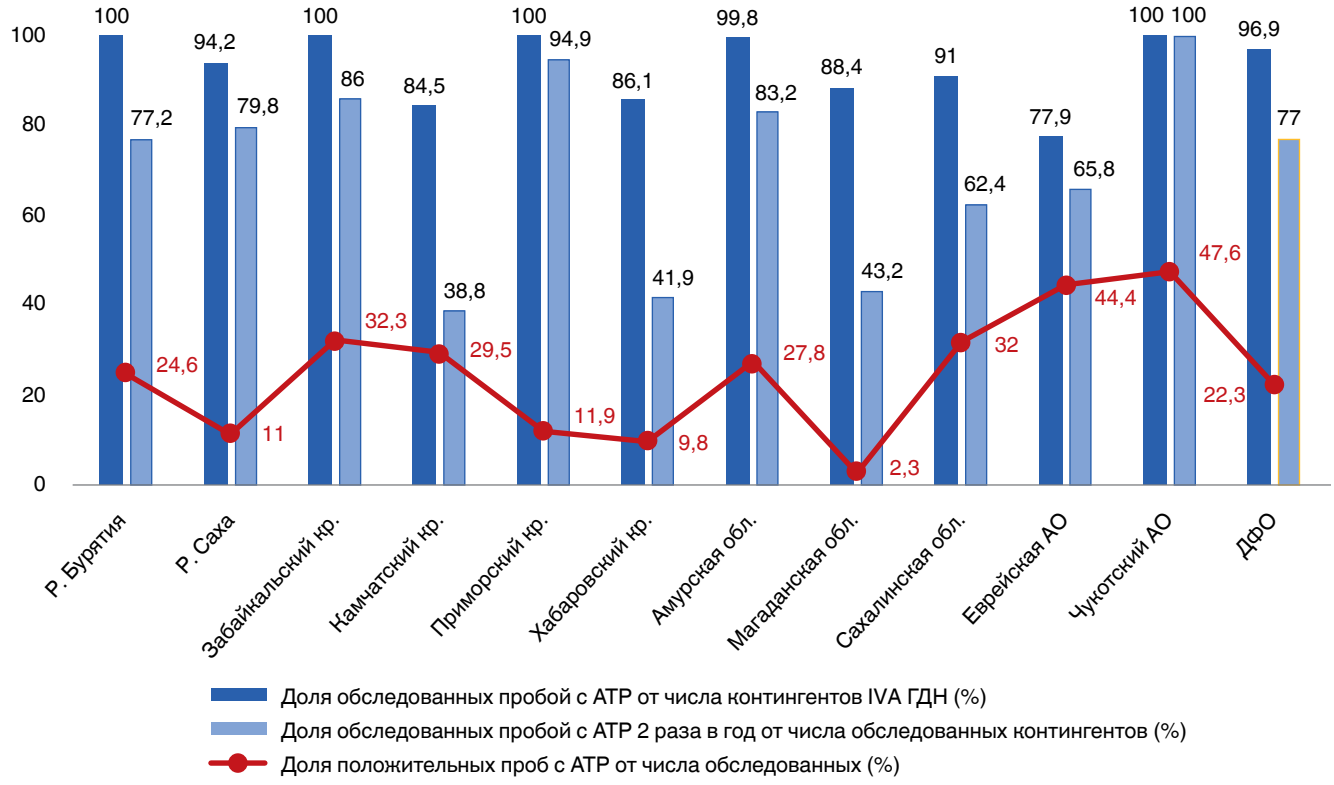


Рис. 6. *Доля ЛТИ среди детей 0-17 лет, состоящих на учете в IVA ГДН в ДФО в 2021 г.*

Fig. 6. Fig. 6. *The proportion of LTBI among children of 0-17 years registered as Group VIA of Dispensary Follow-up in Far Eastern Federal District in 2021*

стративные резервы и организовали работу со взрослыми контактными лицами, доля обследованных с использованием пробы с АТР в этих субъектах одна из самых высоких (рис. 8).

Доля лиц с положительным результатом пробы с АТР среди всех обследованных в 2021 г. взрослых контингентов IVA ГДН в СФО составляла 19,9%, варьируя от 4,6% в Томской области до 39,8% в Красноярском крае. Аналогичный показатель в ДФО составлял 17,4% (от 9,8% в Хабаровском крае до 34,4% в Еврейской автономной области).

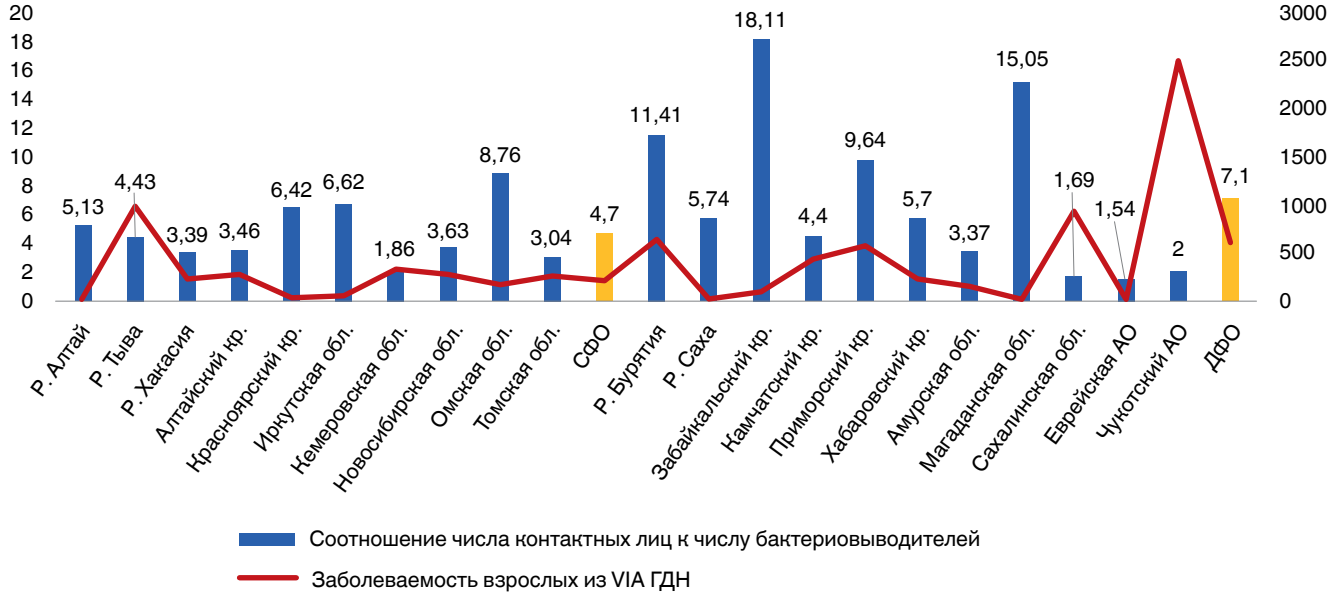


Рис. 7. *Мониторинг взрослых контактных лиц и заболеваемость туберкулезом среди них в регионах СФО и ДФО в 2021 г.*

Fig. 7. Fig. 7. *Monitoring of adult contacts and tuberculosis incidence among them in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2021*

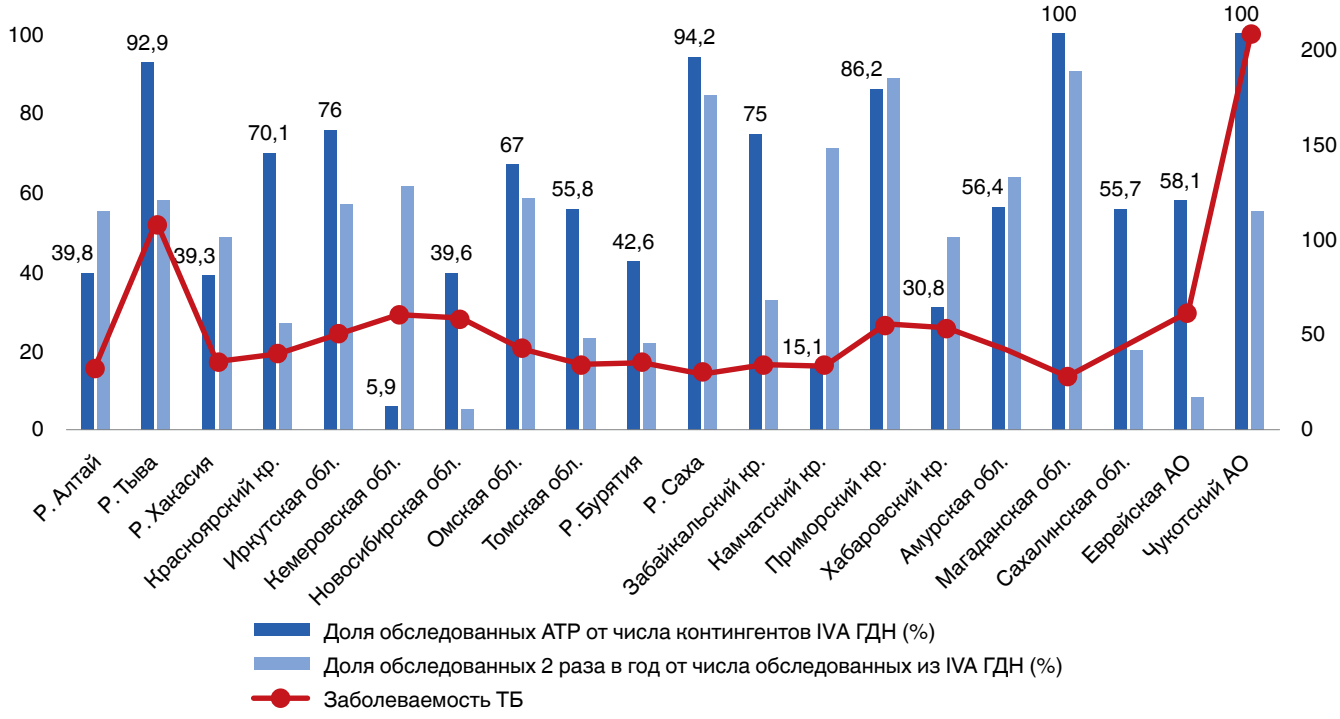


Рис. 8. *Обследование взрослых контингентов IVA ГДН с использованием пробы с АТР в регионах СФО и ДФО в 2021 г.*

Fig. 8. Fig. 8. *TRA tests in adult special contingents registered as Group VIA of Dispensary Follow-up in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2021*

Заключение

Существующие формы статистической отчетности не позволяют достоверно оценить распространенность ЛТИ и эффективность проводимых профилактических мероприятий как у взрослых, так и у детей. Они требуют значительной доработки и актуализации. Во многих регионах СФО и ДФО имеет место недостаточный охват тестированием на ЛТИ как взрослых, так и детей из групп риска. В частности, в регионах не проводится или проводится не в полном объеме обследование ВИЧ-положительных лиц иммунологическими тестами на туберкулез. Поскольку отчетность по данному вопросу вообще не предоставляется, то значительного улучшения ситуации в ближайшее время не ожидается. Существенную роль играют недостаточная согласованность работы и слабая преемственность между центрами СПИДа и фтизиатрическими службами регионов.

Дети с измененной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту должны быть дообследованы с использованием пробы с АТР или других иммунологических тестов в 100% случаев. При сборе материала мы столкнулись с расхождением данных о числе детей, состоящих в VIA ГДН. и числе детей с положительным результатом пробы с АТР, что свидетельствует о дефекте организации дообследования.

Имея в арсенале фтизиатрической службы простые и эффективные инструменты скрининга на ЛТИ, при условии полного финансового обеспечения иммунодиагностики на туберкулез в регионах Сибири и Дальнего Востока возможно в ближайшие годы добиться улучшения эпидемической обстановки путем обеспечения полноценного охвата и повышения качества организации массовой иммунодиагностики, особенно значимой в группах высокого риска как среди взрослых, так и среди детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. Tuberculosis and Lung Diseases, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)

2. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Методические рекомендации «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®. – М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.

3. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор. Ру. – 2017. – Т. 15, № 144. – С. 9-15.

4. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туб. и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12.

5. Глебович О. В., Зарецкий Е. И., Зарецкий В. Ф. Туберкулез: Учебник. – Л., 1978. – 191 с.

6. Павленок И. В., Зорина М. М., Пушкарева Е. Ю., Фелькер И. Г., Ставицкая Н. В. Организация профилактических противотуберкулезных мероприятий: учебное пособие. – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2022. – 160 с.

7. Павленок И. В., Турсунова Н. В., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). – Новосибирск, 2021. – 104 с. [Электронный ресурс]. URL.: https://drive.google.com/file/d/1OqfpNVJymTELebaxgrv4vTsN037R8KAs/view. (Дата обращения 21.10.2022 г.).

8. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.

9. Mantoux M. La voie intradermique en tuberculinothérapie // Presse Med. – 1912. – Vol. 20. – P. 146-148.

2. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Metodicheskiye rekomendatsii Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®.* [Guidelines on detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen– Diaskintest®]. Moscow, Pervy MGMU im. I. M. Sechenova Publ., 2011, 12 p.

3. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. Doktor.Ru, 2017, vol. 15, no. 144, pp. 9-15. (In Russ.)

4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)

5. Glebovich O.V., Zaretskiy E.I., Zaretskiy V.F. Tuberkulez: Uchebnik. [Tuberculosis. Handbook]. Leningrad, 1978, 191 p.

6. Pavlenok I.V., Zorina M.M., Pushkareva E.Yu., Felker I.G., Stavitskaya N.V. *Organizatsiya profilakticheskikh protivotuberkuleznykh meropriyatiy: uchebnoye posobiye.* [Organization of preventive anti-tuberculosis activities: a handbook]. Novosibirsk, FGBU NNIIT Minzdrava Rossii Publ., 2022, 160 p.

7. Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Naryshkina S.L., Smolina E.A. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy).* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2021, 104 p. (Epub). Available: https://drive.google.com/file/d/1OqfpNVJymTELebaxgrv4vTsN037R8KAs/view. (Accessed 21.10.2022)

8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. Rossiyskiy Pediatricheskiy Journal, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)

9. Mantoux M. La voie intradermique en tuberculinothe´rapie. Presse Med., 1912, vol. 20. pp. 146-148.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.
Тел.: +7 (383) 203-78-25.

Фелькер Ирина Геннадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела.
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Павленок Ирина Викторовна
врач-фтизиатр, главный внештатный детский специалист-фтизиатр Сибирского федерального округа.
E-mail: ivpavlenok@mail.ru

Ставицкая Наталия Васильевна
доктор медицинских наук, директор.
E-mail: stavitskaya@mail.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Кудлай Дмитрий Анатольевич
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации.
E-mail: D624254@gmail.com

Поступила 15.11.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-78-25.

Irina G. Felker
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Reporting and Statistics Department.
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Irina V. Pavlenok
Phthisiologist, Chief Pediatric TB Expert of Siberian Federal District.
Email: ivpavlenok@mail.ru

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences, Director.
Email: stavitskaya@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical Science Institute.
Email: D624254@gmail.com

Submitted as of 15.11.2022

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-002.5-089 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47**

Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза

Д. Е. ОМЕЛЬЧУК[1], Д. В. КРАСНОВ[2], Т. И. ПЕТРЕНКО[2], И. А. БОЛЬШАКОВА[1], А. А. ДЮРЛЮКОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, РФ

[2]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) на исходы комплексного лечения с применением резекционных операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) легких.

Материалы и методы. Выполнено проспективно-ретроспективное когортное исследование, включено 526 ВИЧ-негативных пациентов с односторонним ФКТ, которым была выполнена резекция легких. Больные разделены на две группы: с МЛУ-ТБ – 216 пациентов, с ЛЧ-ТБ – 310 человек. Каждая группа разделена на три подгруппы: с низкой (МЛУ-ТБ 105; ЛЧ-ТБ 221 человек), средней (МЛУ-ТБ 67; ЛЧ-ТБ 68 пациентов) и высокой активностью (МЛУ-ТБ 44; ЛЧ-ТБ 21 человек) туберкулезного воспаления.

Результаты исследования. Шансы на неблагоприятные исходы комплексного лечения с применением резекционных операций по поводу ФКТ в группе МЛУ-ТБ в 2,5 раза выше, чем в группе ЛЧ-ТБ ($p < 0{,}001$; χ^2, ОШ = 2,5; 95%-ный ДИ 1,6-3,9). На момент проведения операции среди больных с МЛУ-ТБ значимо чаще были пациенты со средней и высокой активностью туберкулезного процесса по сравнению с группой ЛЧ-ТБ ($p < 0{,}001$; χ^2). При сравнении однородных по степени активности туберкулезного воспаления групп пациентов не выявлено существенного влияния МЛУ-ТБ на исходы комплексного лечения с применением резекционных операций. Однако течение послеоперационного периода отличалось, в группе МЛУ-ТБ значимо чаще возникали эмпиемы плевральной полости (ОШ = 3,1; 95%-ный ДИ 1,7-5,5) и обострения туберкулеза (ОШ = 4,7; 95%-ный ДИ 2,1-10,7) в сравнении с группой ЛЧ-ТБ.

Ключевые слова: хирургическое лечение, резекция легкого, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость возбудителя

Для цитирования: Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большакова И. А., Дюрлюкова А. А. Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 41-47. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47

Impact of Multiple Drug Resistant Tuberculous Mycobacteria on the Outcomes of Lung Resection for Fibrous Cavernous Tuberculosis

D. E. OMELCHUK[1], D. V. KRASNOV[2], T. I. PETRENKO[2], I. A. BOLSHAKOVA[1], A. A. DYURLYUKOVA[1]

[1]V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia

[2]Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the impact of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) on the outcomes of comprehensive treatment with surgical resection of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. A prospective retrospective cohort study was performed; 526 HIV negative patients with unilateral fibrous cavernous tuberculosis who underwent lung resection were enrolled in the study. Patients were divided into two groups: multiple drug resistant tuberculosis - 216 subjects, drug susceptible tuberculosis - 310 subjects. Each group was divided into three subgroups: with the low (MDR TB - 105 subjects; DS TB 221 subjects), moderate (MDR TB - 67 subjects; DS TB - 68 subjects) and high activity (MDR TB - 44 subjects; DS TB - 21 subjects) of tuberculous inflammation.

Results. The chances of adverse outcomes of comprehensive treatment with surgical resections of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis are 2.5 times higher in MDR TB Group versus DS TB Group ($p < 0.001$; χ^2, OR = 2.5; 95% CI 1.6-3.9). At the time of the surgery, among patients with MDR TB, there were significantly more patients with moderate and high activity of tuberculous inflammation versus DS TB Group ($p < 0.001$; χ^2). When comparing the groups of patients with a homogeneous degree of tuberculous inflammation activity, no significant impact of MDR TB on the outcomes of comprehensive treatment with resections was found. However, the course of the postoperative period differed, in MDR TB Group, pleural cavity empyema (OR = 3.1; 95% CI 1.7-5.5) and tuberculosis exacerbations (OR = 4.7; 95% - CI 2.1-10.7) were significantly more frequent compared to DS TB Group.

Key words: surgical treatment, lung resection, fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance of the causative agent

For citations: Omelchuk D. E., Krasnov D. V., Petrenko T. I., Bolshakova I. A., Dyurlyukova A. A. Evaluation of Clinical and Economic Efficiency and Impact of Mass Fluorography Screening on Tuberculosis Epidemiological Rates in Four Federal Districts of the Russian Federation with Different Levels of Population Coverage with Mass Fluorography Screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 101, no. 1, pp. 41-47 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47

Для корреспонденции:
Омельчук Данил Евгеньевич
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

Correspondence:
Danil E. Omelchuk
Email: OmelchukDE@yandex.ru

За последнее десятилетие как в Российской Федерации, так и в Красноярском крае достигнуты значительные успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ), о чем свидетельствует снижение заболеваемости с 85,1 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 30,8 в 2021 г. в России и с 108,4 на 100 тыс. до 43,3 в Красноярском крае соответственно. В то же время продолжающийся рост доли пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) негативно влияет на эпидемический процесс [3, 4, 13]. Одна из причин негативного влияния – низкая эффективность лечения МЛУ-ТБ, даже несмотря на включение в схемы лечения таких современных высокоэффективных препаратов, как бедаквилин [13]. Особенно это касается больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые составляют основной «резервуар» туберкулезной инфекции в обществе [8, 14]. Применение хирургических методов и, в частности, резекции легкого позволяет повысить результаты лечения этих больных и в конечном итоге улучшить эпидемическую ситуацию [2, 6, 16, 17, 18]. Вместе с тем МЛУ-ТБ одни хирурги относят к факторам риска неудовлетворительных исходов оперативного лечения туберкулеза легких, а другие не разделяют это мнение [1, 5, 7, 9, 11, 12, 15].

Цель исследования: изучить влияние МЛУ-ТБ на исходы комплексного лечения с применением резекционных операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективно-ретроспективное когортное. В исследование включено 526 пациентов с ВИЧ-отрицательным статусом и односторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких, которым в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 была выполнена резекция легкого. Операции проводили в плановом порядке, после предоперационного курса химиотерапии. Диагноз ФКТ во всех случаях после операции подтвержден гистологическим исследованием. Источником информации служили медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у). В статистическом анализе качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот абс. (%). Для сравнения использовали критерий χ^2 Пирсона. Если ожидаемое значение принимало значение менее 10, использовали поправку Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. В таблицах сопряженности 2 × 2 при обнаружении значимых различий определяли отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ).

Возраст 526 пациентов, включенных в исследование, колебался от 16 до 67 лет, 471 (89,5%) пациента – от 20 до 50 лет, мужчины преобладали – 386 (73,4%).

Все пациенты разделены на две группы в зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. Группу МЛУ-ТБ составили 216 пациентов, у которых установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ. В группу ЛЧ-ТБ включено 310 человек, у которых была сохранена лекарственная чувствительностью (ЛЧ) МБТ.

Определение ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам проведено у всех пациентов при помощи молекулярно-генетических методов и/или методом пропорций и абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматическим учетом роста МБТ Bactec MGIT 960. Субстратом для исследования были мокрота или бронхиальный смыв и операционный материал.

Выполнены следующие по объему операции: бисегментарные резекции – у 37/526 (10,2%) пациентов; лоб- и билобэктомии – у 240/526 (41,2%), комбинированные резекции до 3 сегментов – у 26/526 (8,3%), комбинированные резекции более 4 сегментов (верхняя доля и 6 сегмент) – у 58/526 (9,8%), пневмонэктомии – у 161/526 (30,5%). У 229/526 (57,2%) резекция легкого сочеталась с коррекцией

Таблица 1. **Объемы операций, выполненных у пациентов сравниваемых групп**

Table 1. **The volume of surgeries performed in the patients of compared groups**

Объем операции	Группа МЛУ-ТБ		Группа ЛЧ-ТБ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бисегментарные резекции	20	9,3	17	5,5	37	10,2
Из них с коррекцией объема гемиторакса	20	100	17	100	37	100
Лоб- и билобэктомии	77	35,6	163	52,6	240	41,2
Из них с коррекцией объема гемиторакса	47	61,0	81	49,7	128	53,3
Комбинированные резекции до 3 сегментов (типа S1S2S6)	8	3,7	22	7,1	26	8,3
Из них с коррекцией объема гемиторакса	2	25	14	63,6	16	61,5
Комбинированные резекции более 4 сегментов (типа ВД+S6)	27	12,5	31	10	58	9,8%
Из них с коррекцией объема гемиторакса	26	96,3	22	71,1	48	82,8
Пневмонэктомии	84	38,9	77	24,8	161	30,5
Всего операций	216	100	310	100	526	100
Из них с коррекцией объема гемиторакса	95	44,0	134	43,2	229	57,2

Таблица 2. **Результаты хирургического лечения больных сравниваемых групп**

Table 2. **Surgical treatment outcomes in the patients from compared groups**

Результат лечения	Группы наблюдения				p^*
	МЛУ-ТБ, *n* = 216		ЛЧ-ТБ, *n* = 310		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	156	72,20	269	86,80	< 0,001
Улучшение	12	5,50	5	1,60	0,024
Без перемен	14	6,50	9	2,90	0,079
Ухудшение	25	11,60	14	4,50	0,005
Летальный исход	9	4,20	13	4,20	0,837
Эмпиема плевральной полости	38	17,6	20	6,5	< 0,001
Обострение туберкулезного процесса	24	11,1	8	2,6	< 0,001

Примечание: * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

объема плевральной полости: одномоментная эндоплевральная торакопластика – у 161 пациента; одномоментная экстраплевральная торакопластика – у 21; одномоментная остеопластическая торакопластика – у 43; пересадка диафрагмы – у 4.

Бисегментарные резекции легких, как правило, выполняли атипично, при помощи ушивающих аппаратов УО-40 или УО-60.

Резекции легких типа лоб-, билобэктомий и пневмонэктомии производили с раздельной обработкой элементов корня легкого. Культю бронха обрабатывали при помощи аппарата (УБ-25 или УО-40), а при пневмонэктомиях ее дополнительно укрывали окружающими тканями.

Исход комплексного лечения ФКТ с применением резекционных операций оценивали после окончания послеоперационного курса интенсивной фазы химиотерапии или ликвидации послеоперационных осложнений, то есть через 3-9 мес. после операции по следующим критериям:

1. Полный клинический эффект – больной прекратил бактериовыделение, нет деструкции легочной ткани, ликвидировано послеоперационное осложнение без существенного функционального ущерба для пациента.

2. Улучшение – у больного прекратилось бактериовыделение, но сохраняется деструкция легочной ткани, или ликвидация послеоперационного осложнения нанесла функциональный ущерб пациенту, или сохраняется остаточная полость.

3. Без перемен – у больного сохраняется бактериовыделение при стабильном туберкулезном процессе и отсутствии послеоперационных осложнений.

4. Ухудшение или неудовлетворительный результат – у больного сохраняется бактериовыделение на фоне прогрессирования туберкулезного процесса или не ликвидировано тяжелое послеоперационное осложнение.

5. Летальный исход (с учетом операционной, послеоперационной и госпитальной (до 90 дней) летальности).

Течение послеоперационного периода оценивали по частоте возникновения таких тяжелых послеоперационных осложнений, как эмпиема плевральной полости и обострение туберкулезного процесса, которые, по нашим данным, наиболее существенно влияют на неблагоприятный исход резекции легкого по поводу ФКТ [10].

Результаты исследования

Анализ результатов хирургического лечения больных ФКТ показал, что полный клинический эффект у пациентов в группе ЛЧ-ТБ достигнут у 86,8% (269/310), тогда как в группе МЛУ-ТБ у 72,2% (156/216). Шансы на неблагоприятные исходы комплексного лечения с применением радикальных операций у пациентов из группы МЛУ-ТБ значительно выше, чем у больных с ЛЧ-ТБ ($p < 0,001$; χ^2 17,38; ОШ = 2,5; 95%-ный ДИ 1,6-3,9).

При анализе госпитальной летальности различий между группами МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не выявлено: 4,2% (9/216 человек) и 4,2% (13/310 человек) соответственно ($p = 0,8$, χ^2 с поправкой Йейтса). Но если анализ проводить по всей совокупности неблагоприятных результатов лечения (объединив результаты «без перемен», «ухудшение» и «летальность»), то таковые наблюдались у 22,2% (48/216 человек) из группы МЛУ-ТБ и у 11,6% (36/310 человек) из группы ЛЧ-ТБ, то есть разница статистически значима ($p = 0,002$, $\chi2$ 10,68, ОШ = 2,18, 95%-ный ДИ 1,36-3,5) (табл. 2).

Исходя из данных табл. 2, складывается впечатление, что наличие МЛУ-ТБ отрицательно влияет на исход резекции легкого у больных ФКТ. Однако при анализе характера туберкулезного процесса у больных сравниваемых групп установлено, что в группе ЛЧ-ТБ перед операцией было в 2,6 раза больше пациентов со стабильным течением туберкулезного процесса, чем в группе МЛУ-ТБ: 71,3% (221/310) человек против 48,6% (105/216) ($p < 0,001$; χ^2 27,78; ОШ = 2,6; 95%-ный ДИ 1,8-3,8).

Учитывая, что данный фактор может влиять на исход хирургического лечения, группы были разделены на три подгруппы каждая в зависимости от активности туберкулезного воспаления.

Таблица 3. **Распределение больных в зависимости от активности туберкулезного воспаления перед операцией**
Table 3. **Distribution of the patients depending on the activity of tuberculous inflammation before surgery**

Активность туберкулезного воспаления	Группы наблюдения				*p**	ОШ (95% ДИ)
	МЛУ-ТБ, *n* = 216		ЛЧ-ТБ, *n* = 310			
	абс.	%	абс.	%		
Низкая	105	48,6	221	71,3	< 0,001	2,6 (1,8-3,8)
Средняя	67	31,0	68	21,9	0,019	1,6 (1,1-2,4)
Высокая	44	20,4	21	6,8	< 0,001	3,5 (2,0-6,1)

Примечание: * – критерий χ^2.

Оценку активности туберкулезного воспаления проводили по критериям: массивность бактериовыделения, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и рентгенологическая динамика туберкулезного процесса за 2 мес. перед операцией. В зависимости от сочетания этих показателей различали низкую, среднюю и высокую активность туберкулезного воспаления. Низкая активность (группа НА) характеризовалась отсутствием бактериовыделения или олигобактериовыделением, СОЭ 30 мм/ч и менее, при стабильной рентгенологической картине или некотором улучшении ее в течение 2 мес. перед операцией. В группе МЛУ-ТБ пациентов с низкой активностью туберкулезного воспаления (НА-МЛУ-ТБ) было 105/216 (48,6%), в группе (НА-ЛЧ-ТБ) – 221/310 (71,3%; $p < 0,001$; χ^2 27,78). В группу средней активности (СА) отнесены пациенты с сохранением массивного бактериовыделения, но при СОЭ менее 30 мм/ч или независимо от массивности бактериовыделения при СОЭ более 30 мм/ч, но менее 50 мм/ч, на фоне стабильной рентгенологической картины в течение 2 мес. перед операцией. Группа СА-МЛУ-ТБ составила 67/216 (31,0%) человек, а группа СА-ЛЧ-ТБ – 68/310 (21,9%) человек ($p = 0,019$, $\chi^2 = 5,5$). В группу высокой активности (ВА) отнесены пациенты, которые характеризовались наличием массивного бактериовыделения и повышением СОЭ более 30 мм/ч, или независимо от массивности бактериовыделения при СОЭ 50 мм/ч и более, или отрицательной рентгенологической динамикой туберкулезного процесса в течение 2 мес. перед операцией (группа ВА-МЛУ-ТБ – 44/216 (20,4%) человека, группа ВА-ЛЧ-ТБ – 21/310 (6,8%), $p < 0,001$; $\chi^2 = 21,7$ (табл. 3).

Анализ результатов операции в подгруппах показал, что при низкой активности туберкулезного воспаления по большинству критериев оценки исхода операции значимых различий не наблюдается (табл. 4). Летальных исходов у пациентов с МЛУ-ТБ не было, а в группе с ЛЧ-ТБ были у 6 (2,7%) человек. Но если оценивать по совокупности отрицательные результаты (объединив результаты «без перемен», «ухудшение» и«летальность»), то их было 8,6% (9/105) человек в группе МЛУ-ТБ и 6,3% (14/221) человек в группе ЛЧ туберкулез ($p > 0,05$; χ^2 с поправкой Йейтса), то есть статистически значимых различий нет. У пациентов из группы МЛУ-ТБ в послеоперационном периоде значимо чаще возникало обострение туберкулезного процесса: 6,7% (7/105) против 0,9% (2/221) в группе ЛЧ-ТБ ($p = 0,01$; χ^2 с поправкой Йейтса).

При средней активности туберкулезного воспаления в группе МЛУ-ТБ полный клинический эффект достигнут на 10,8% реже, чем в группе ЛЧ-ТБ, но различия статистически не значимы ($p > 0,05$; χ^2 с поправкой Йейтса) (табл. 5). Такой критерий, как «ухудшение», несколько чаще наблюдали в группе СА-МЛУ-ТБ 14,9% (10/67) против 4,4% (3/68) в группе СА-ЛЧ-ТБ ($p = 0,07$; χ^2 с поправкой Йейтса). Если оценку исхода операции проводить по всей совокупности отрицательных результатов (объединив результаты «без перемен», «ухудшение»

Таблица 4. **Результаты хирургического лечения больных с низкой активностью туберкулезного воспаления**
Table 4. **Surgical treatment outcomes in the patients with the low activity of tuberculous inflammation**

Результат лечения	Группы наблюдения				*p**
	МЛУ-ТБ, *n* = 216		ЛЧ-ТБ, *n* = 310		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	93	88,6	204	92,3	> 0,05
Улучшение	3	2,9	3	1,4	> 0,05
Без перемен	4	3,8	2	0,9	> 0,05
Ухудшение	5	4,8	6	2,7	> 0,05
Летальный исход	0	0	6	2,7	
Эмпиема плевральной полости	4	3,8	11	5,0	> 0,05
Обострение туберкулезного процесса	7	6,7	2	0,9	0,01

Примечание: * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Таблица 5. **Результаты хирургического лечения больных со средней активностью туберкулезного воспаления**

Table 5. **Surgical treatment outcomes in the patients with the moderate activity of tuberculous inflammation**

Результат лечения	Группы наблюдения				p^*
	СА-МЛУ-ТБ, *n* = 67		СА-ЛЧ-ТБ, *n* = 68		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	46	68,6	54	79,4	> 0,05
Улучшение	5	7,5	2	2,95	> 0,05
Без перемен	5	7,5	7	10,3	> 0,05
Ухудшение	10	14,9	3	4,4	0,07
Летальный исход	1	1,5	2	2,95	> 0,05
Эмпиема плевральной полости	15	22,4	4	5,9	0,013
Обострение туберкулезного процесса	7	10,4	3	4,4	> 0,05

Примечание: * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

и «летальность»), то их было 23,9% (16/67) в подгруппе СА-МЛУ-ТБ и 17,6% (12/68) в подгруппе СА-ЛЧ-ТБ ($p > 0,05$; χ^2).

Послеоперационный период значимо чаще осложнялся эмпиемой плевральной полости в подгруппе СА-МЛУ-ТБ – 22,4% (15/67), чем в подгруппе СА-ЛЧ-ТБ – 5,9% (4/68) ($p = 0,013$; χ^2 с поправкой Йейтса). В подгруппе СА-МЛУ-ТБ несколько чаще зафиксировано обострение туберкулезного процесса (10,4% (7/67) против 4,4% (3/68) в подгруппе СА-ЛЧ-ТБ), но различия не значимы ($p > 0,05$; χ^2 с поправкой Йейтса).

При высокой активности туберкулезного воспаления значимых различий в исходе операции и возникновении тяжелых послеоперационных осложнений, таких как эмпиема плевральной полости и обострение туберкулезного процесса, не отмечено (табл. 6). В то же время у пациентов из группы ВА-МЛУ-ТБ полный клинический эффект достигнут на 9% реже, чем в группе ВА-ЛЧ-ТБ ($p > 0,05$, χ^2 с поправкой Йейтса).

У больных группы МЛУ-ТБ со средней и высокой активностью туберкулезного воспаления частота возникновения в послеоперационном периоде эмпиемы плевральной полости была высокой (34/111) в сравнении с группой ЛЧ-ТБ (9/89), $p < 0,001$; χ^2 с поправкой Йейтса; ОШ = 3,9; 95%-ный ДИ 1,8-8,7.

Заключение

Шансы на неблагоприятный исход комплексного лечения с применением резекционных операций по поводу ФКТ легких при МЛУ-ТБ в 2,5 раза выше, чем у больных с ЛЧ-ТБ ($p\chi^2 < 0,001$; ОШ = 2,5; 95%-ный ДИ 1,6-3,9). Среди пациентов с МЛУ-ТБ была значимо больше доля лиц со средней и высокой активностью туберкулезного процесса на момент проведения операции по сравнению с пациентами с ЛЧ-ТБ ($p\chi^2 < 0,001$). При анализе полученных данных с учетом активности туберкулезного воспаления у больных ФКТ легких не выявлено значимого влияния МЛУ-ТБ на исход резекции легкого. Однако у пациентов с МЛУ ТБ отмечено более тяжелое течение послеоперационного периода в сравнении с группой ЛЧ-ТБ, что проявлялось частым возникновением эмпием плевральной полости (ОШ = 3,1; 95% ДИ 1,7-5,5) и обострений туберкулеза (ОШ = 4,7; 95%-ный ДИ 2,1-10,7).

Таблица 6. **Результаты хирургического лечения больных с высокой активностью туберкулезного воспаления**

Table 6. **Surgical treatment outcomes in the patients with the high activity of tuberculous inflammation**

Результат лечения	Группы наблюдения				p^*
	СА-МЛУ-ТБ, *n* = 67		СА-ЛЧ-ТБ, *n* = 68		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	17	38,6	10	47,6	> 0,05
Улучшение	4	9,1	1	4,8	> 0,05
Без перемен	5	11,4	1	4,8	> 0,05
Ухудшение	10	22,7	5	23,8	> 0,05
Летальный исход	8	18,2	4	19,0	> 0,05
Эмпиема плевральной полости	19	43,2	5	23,8	> 0,05
Обострение туберкулезного процесса	10	22,7	3	14,3	> 0,05

Примечание: * – критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев Х. К., Гарифуллин З. Р., Ковалевич С. Н., Погодин Ю. Б., Максимов Н. С., Боровиков О. В., Тарутина А. Т., Канипов Ф .З. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 32.

2. Батыршина Я. Р., Краснов В. А., Петренко Т. И. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов // Туб. и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34.

3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и Российской Федерации // Туб. и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.

4. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С., Яблонский П. К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.

5. Гарифуллин З. Р. Оптимизация хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 9-13.

6. Гиллер Д. Б., Бижанов А. Б., Хасаншин Г. С. и др. Пути повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бацилловыделением // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 6. – С. 83-87.

7. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С., Елькин А. В. Анализ осложнений и рецидивов хирургического лечения больных с ограниченным легочным туберкулезом при разной морфологической активности специфического воспаления // Туб. и болезни лёгких. – 2015. – № 10. – С. 20-23.

8. Захаров А. В., Тихонов А. М., Полякова А. С., Багиров М. А., Романов В. В., Эргешев А. Э. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – № 1. – С. 54-68.

9. Мамедбеков Э. Н., Алиев К. А., Шукюрова Р. Р., Меджидов Ф. А. Специфичность и чувствительность факторов риска послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни лёгких. – 2011. – № 5. – С. 40-41.

10. Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И. Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции // Туб. и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 33-40. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40.

11. Отс О. Н., Агкацев Т. В., Перельман М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 42-49.

12. Скорняков С. Н., Мотус И. Я., Кильдюшева Е. И., Медвинский И. Д., Баженов А. В., Савельев А. В. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туб. и болезни лёгких. – 2015. – № 3. – С. 15-21.

13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни лёгких. – 2018 – Т. 96, № 6 – С. 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.

14. Филиппов А. В., Борисов С. Е., Белиловский Е. М., Данилова И. Д. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17-27.

15. 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., Соколович Е. Г., Соколова О. П., Сысоева В. В., Табанакова И. А. Непосредственные результаты пневмонэктомий у больных с односторонней локализацией деструктивного туберкулеза легких. Результаты проспективного нерандомизированного исследования // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 103-110.

16. Kang M. W., Kim H. K., Choi Y. S. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 1597-1602.

17. Ma Y., Yu Pang, Jian Du, Yuhong Liu, Liang Li, Weiwei Gao. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China // J. Thoracic Dis. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 841-845.

REFERENCES

1. Aminev Kh.K., Garifullin Z.R., Kovalevich S.N., Pogodin Yu.B., Maksimov N.S., Borovikov O.V., Tarutina A.T., Kanipov F.Z. Surgery treatment of respiratory tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2011, no. 4, pp. 32. (In Russ.)

2. Batyrshina Ya.R., Krasnov V.A., Petrenko T.I. Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficacy of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes. Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 28-34. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34.

3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.

4. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonskiy P.K. Changes in the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 5-12. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.

5. Garifullin Z.R. Optimization of surgical treatment of drug resistant respiratory tuberculosis patients. Probl. Tub., 2007, no. 6, pp. 9-13. (In Russ.)

6. Giller D.B., Bizhanov A.B., Khasanshin G.S. et al. Ways to improve treatment efficacy in newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis and bacillary excretion. Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova, 2013, no. 6, pp. 83-87. (In Russ.)

7. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S., Elkin A.V. Analysis of complications and relapses of surgical treatment of the patients with limited pulmonary lesions and morphological activity of specific inflammation. Tuberculosis and Lung Diseases, 2015, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)

8. Zakharov A.V., Tikhonov A.M., Polyakova A.S., Bagirov M.A., Romanov V.V., Ergeshev A.E. Clinical aspects and efficacy of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance in patients from different registration groups. Vestnik TSNIIT, 2022, no. 1, pp. 54-68. (In Russ.)

9. Mammedbekov E.N., Aliev K.A., Shukyurova R.R., Medzhidov F.A. Specificity and sensitivity of risk factors of post-surgery complications in destructive pulmonary tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases, 2011, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)

10. Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I. The structure of intra- and postoperative complications after surgery for fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and their impact on the surgery outcome. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022, vol. 100, no. 4, pp. 33-40. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40.

11. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perelman M.I. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. Probl. Tub., 2009, no. 2, pp. 42-49. (In Russ.)

12. Skornyakov S.N., Motus I.Ya., Kildyusheva E.I., Medvinskiy I.D., Bazhenov A.V., Savelyev A.V. Surgical treatment of destructive drug resistant pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2015, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)

13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. Tuberculosis and Lung Diseases, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.

14. Filippov A.V., Borisov S.E., Belilovsky E.M., Danilova I.D. Cohort analysis of the effectiveness of new and traditional chemotherapy regimens in tuberculosis patients. Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya, 2019, no. 4, pp. 17-27. (In Russ.)

15. Yablonskiy P.K., Vasilyev I.V., Kiryukhina L.D., Avetisyan A.O., Volodich O.S., Gavrilov P.V., Zhuravlev V.Yu., Kudryashov G.G., Li V F., Novitskaya T.A., Savin I.B., Serezvin I.S., Sokolovich E.G., Sokolova O.P., Sysoeva V.V., Tabanakova I.A. Immediate results of pneumonectomy in patients with unilateral localization of destructive pulmonary tuberculosis. Results of a prospective non-randomized study. Meditsinsky Alyans, 2017, no. 4, pp. 103-110. (In Russ.)

16. Kang M.W., Kim H.K., Choi Y.S. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. Ann. Thorac. Surg., 2010, vol. 89, no. 5, pp. 1597-1602.

17. Ma Y., Yu Pang, Jian Du, Yuhong Liu, Liang Li, Weiwei Gao. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. J. Thoracic Dis., 2017, vol. 9, no. 3, pp. 841-845.

18. Wang L., Fan Xio, Feng Li, Xueqin Qian, Yijun Zhu, Hui Chen, Aoao Bian, Jun Wang, Min Zhang, Hongwei Li, Jiafu Han, Nan Jiang, Ning Xu, Yanzheng Song. Pulmonary resection in the treatment of multidrugresistant tuberculosis. A case series // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. 1-6.

18. Wang L., Fan Xio, Feng Li, Xueqin Qian, Yijun Zhu, Hui Chen, Aoao Bian, Jun Wang, Min Zhang, Hongwei Li, Jiafu Han, Nan Jiang, Ning Xu, Yanzheng Song. Pulmonary resection in the treatment of multidrugresistant tuberculosis. Case Series. Medicine, 2017, vol. 96, no. 50, pp. 1-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Тел.: +7 (391) 261-76-82.

Омельчук Данил Евгеньевич
кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

Большакова Ирина Александровна
кандидат медицинских наук,
доцент, доцент кафедры туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: bolshakova_i_a@mail.ru

Дюрлюкова Анна Андреевна
ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: fominskayaannaandreevna@gmail.com

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел.: +7 (383) 203-76-93.

Краснов Денис Владимирович
доктор медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 11.01.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Russian Ministry of Health,
1, Partizana Zheleznyaka St.,Krasnoyarsk, 660022.
Phone: +7 (391) 261-76-82.

Danil E. Omelchuk
Candidate of Medical Sciences, Head of Tuberculosis Department with Professional Development Training.
Email: OmelchukDE@yandex.ru

Irina A. Bolshakova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Tuberculosis Department with Professional Development Training.
Email: bolshakova_i_a@mail.ru

Anna A. Dyurlyukova
Assistant of Tuberculosis Department with Professional Development Training.
Email: fominskayaannaandreevna@gmail.com

Novosibirsk State Medical University,
Russian Ministry of Health,
52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091.
Phone: +7 (383) 203-76-93.

Denis V. Krasnov
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Submitted as of 11.01.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-002.5-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-48-54

Морфофункциональная характеристика микроокружения после плевральной имплантации биосинтетических материалов

Г. А. ДЕМЯШКИН[4], Т. К. ТОКАЕВ[1], А. С. БИКБАЕВ[1], М. В. СИНИЦЫН[1,2], Т. Е. ГРИГОРЬЕВ[3], Ю. Д. ЗАГОСКИН[3]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, РФ

[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

[3]ФГБУ «Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт“», Москва, РФ

[4]Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Применение биосинтетических материалов в качестве пломбы при хирургическом лечении туберкулеза легких до настоящего времени не изучалось.

Цель исследования: изучение морфологических изменений в тканях после имплантации биорезорбируемого материала, синтезированного на основе полилактида (PLA) и поликапролактона (PCL) в различных соотношениях.

Материалы и методы. Лабораторным животным Chinchilla lanigera (n = 12) провели внутриплевральную имплантацию материалами 2% PLA/PCL 1/1 и 4% PLA/PCL 1/3. Морфометрическую оценку проводили через 14 и 28 нед., животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза.

Результаты. При изучении прилежащих к имплантату тканей, вне зависимости от различий в его составе, наблюдали сходную морфологическую картину. Вокруг имплантатов формировалась фиброзная капсула, более выраженная у 4% PLA/PCL 1/3. В структуре имплантатов отмечено разрастание рыхлой и плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани с кровеносными сосудами с существенным замещением биорезорбируемого полимерного материла (на 2/3). Лимфоциты, плазматические клетки, единичные макрофаги и многоядерные клетки располагались преимущественно на границе раздела имплантат/ткань. Во всех изучаемых образцах некроза имплантационного ложа и окружающей ткани не наблюдали.

Заключение. Полученные данные подтверждают биобезопасность биоматериалов и демонстрируют потенциальную возможность их применения при хирургическом лечении у человека.

Ключевые слова: туберкулез, имплантаты, биополимеры, биобезопасность

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Токаев Т. К., Бикбаев А. С., Синицын М. В., Григорьев Т. Е., Загоскин Ю. Д. Морфофункциональная характеристика микроокружения после плевральной имплантации биосинтетических материалов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 48-54. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-48-54

Morphological and Functional Characteristics of the Microenvironment After Pleural Implantation of Biosynthetic Materials

G. A. DEMYASHKIN[4], T. K. TOKAEV[1], A. S. BIKBAEV[1], M. V. SINITSYN[1,2], T. E. GRIGORYEV[3], Yu. D. ZAGOSKIN[3]

[1]National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

2Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[3]Kurchatov Institute National Research Center, Moscow, Russia

[4]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The use of biosynthetic materials as a plombage in surgical treatment of pulmonary tuberculosis has not yet been studied.

The objective: to study morphological changes in tissues after implantation of a bioresorbable material synthesized on the basis of polylactide (PLA) and polycaprolactone (PCL) in various ratios.

Subjects and Methods. Laboratory animals Chinchilla lanigera (n = 12) underwent intrapleural implantation with 2% PLA/PCL 1/1 and 4% PLA/PCL 1/3 materials. Morphometric assessment was carried out in14 and 28 weeks, the animals were withdrawn from the experiment by an anesthetic overdosing.

Results. When studying tissues adjacent to the implant regardless of differences in its composition, similar morphological signs were observed. A fibrous capsule formed around the implants, and it was more pronounced in 4% of PLA/PCL 1/3. In the structure of the implants, we noted the growth of loose and dense unformed fibrous connective tissue with blood vessels with a significant replacement of the bioresorbable polymer material (by 2/3). Lymphocytes, plasma cells, single macrophages, and multinucleated cells were predominantly located at the implant/tissue interface. In all studied samples, no necrosis was observed in the implantation bed and surrounding tissue.

Conclusion. The data obtained confirm the biosafety of biomaterials and demonstrate the potential for their use in surgical treatment of humans.

Key words: tuberculosis, implants, biopolymers, biosafety

For citations: Demyashkin G. A., Tokaev T. K., Bikbaev A. S., Sinitsyn M. V., Grigoryev T. E., Zagoskin Yu. D. Morphological and Functional Characteristics of the Microenvironment After Pleural Implantation of Biosynthetic Materials. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 48-54 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-48-54

Для корреспонденции:
Демяшкин Григорий Александрович
E-mail: dr.dga@mail.ru

Correspondence:
Grigoriy A. Demyashkin
Email: dr.dga@mail.ru

Распространение штаммов микобактерий туберкулеза с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам значительно снижает эффективность терапии больных и способствует дальнейшему распространению заболевания [4, 11].

Улучшение результатов лечения больных возможно при применении хирургических методов. В основном выполняются резекции легкого различного объема. У ряда больных имеется необходимость выполнения операций, приводящих к коллапсу пораженного туберкулезом легкого, что создает благоприятные условия для заживления деструктивных изменений. Для коллабирования легочной паренхимы проводят операции на реберном каркасе грудной клетки, удаляя от 4 до 7 ребер [1, 3]. С начала XX в. многие хирурги пробовали заменить травматичные операции на реберном каркасе грудной клетки более щадящими, применяя экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой сформированной полости. Однако несовершенство пломбировочного материала и связанное с этим большое число осложнений привело в основном к отказу от этой методики, наиболее приемлемым вариантом остается установка силиконового имплантата [1, 2, 8].

Последнее время в медицинской практике получили распространение биосинтетические материалы, которые после выполнения своего назначения способны к биодеградации и резорбции. Изучение возможности применения биосинтетических материалов в качестве пломбы для плевральной установки (имплантации) весьма перспективно, что и определило актуальность данного исследования и в первую очередь определения в эксперименте влияния биосинтетических материалов на окружающие ткани.

Цель исследования: изучить морфологические изменения в окружающих тканях после имплантации биорезорбируемого материала, синтезированного на основе полилактида и поликапролактона в различных соотношениях.

Материалы и методы

Нами впервые в эксперименте для плевральной установки использован имплантат из PLA (поли-L-молочная кислота). Полимолочная кислота является уникальным синтетическим, абсолютно абсорбируемым веществом, которое используется при хирургических операциях в качестве «рассасывающегося» шовного материала, а также в косметологии как биостимулирующий фактор, активизирующий синтез коллагенов. Имеется опыт использования этого биополимера в ортопедии и челюстно-лицевой хирургии, при этом также доказана инициация синтеза коллагена и остеосинтез [7, 9].

Лабораторным животным проводили имплантацию биополимеров, всего выполнили операции 12 кроликам породы Chinchilla lanigera (масса тела 6,5 ± 0,6 кг). Устанавливали интраплеврально биодеградирующие резорбирующие губчатые биополимеры на основе PLA (полилактид) и PCL (поликапролактона). Имплантируемые образцы представляли собой пористые материалы в виде диска 18,0 × 10,0 мм. Их вводили животным интраплеврально, с левой стороны – образцы 2% PLA/PCL в соотношении 1/1, с правой – 4% PLA/PCL в соотношении 1/3. Плевральная имплантация выполнялась методом фиксации диска к внутренней поверхности грудной клетки, а именно к париетальной плевре, нерассасывающейся нитью – граница раздела: имплантат/париетальная плевра.

Исследование на лабораторных животных проводили в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации (Правила лабораторной практики, утвержденные приказом Минздрава России № 708 от 23.08.2010 г., а также стандарт ГОСТ РИСО 10993-2-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к условиям содержания животных») и с соблюдением биоэтических принципов, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, 2005 г.

Морфологическую и морфометрическую оценку имплантатов и микроокружения проводили на 14-й нед. (1-й имплантационный период) и 28-й нед. (2-й имплантационный период), животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза. Фрагменты ткани фиксировали в забуференном формалине, проводили в автоматическом режиме (изоприл), заливали в парафиновые блоки, нарезали на микротоме толщиной 2 мкм. Окраску проводили гематоксилином Майера и эозином, а также по Ван-Гизону, заключали в бальзам.

Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом AXIO Imager A1 с микрофотосъемкой на цифровую камеру CanonPowerShot A640. Сканированные изображения препаратов получали на цифровом сканере NikonSuperCoolscan 8000 ED (масштабная линия на сканах = 1 мм).

Морфометрический анализ проводили в 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа при увеличении × 400. Цифровые изображения гистологических срезов (отсканированные препараты) для морфометрических исследований получали с помощью системы видеомикроскопии (микроскоп Leica DM3000, Германия; камера DFC450 C; компьютер Platrun LG) и программного обеспечения для обработки и анализа изображений LeicaApplicationSuite (LAS) Version 4.9.0. В каждом из полей рассчитывали следующие параметры: общую площадь имплантата, процентное соотношение площади биорезорбции имплантата к общей площади имплантата (%), продольный размер, поперечный размер и толщину фиброзной капсулы.

Кроме того, морфологическую картину имплантатов, ложа и окружающих тканей оценивали согласно ГОСТу ISO 10993-6 – 2011 «Изделия

Таблица 1. **Гистологическая системы оценки – тип клетки/ответная реакция**

Table 1. **Histological scoring system - cell type/response**

Тип клетки	Ответная реакция (баллы)				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	редко, 1-5[a]	5-10[a]	обильный инфильтрат	плотно упакованные
Лимфоциты	0	редко, 1-5[a]	5-10[a]	обильный инфильтрат	плотно упакованные
Плазменные клетки	0	редко, 1-5[a]	5-10[a]	обильный инфильтрат	плотно упакованные
Макрофаги	0	редко, 1-5[a]	5-10[a]	обильный инфильтрат	плотно упакованные
Гигантские клетки	0	редко, 1-2	3-5	обильный инфильтрат	пласты
Некроз	0	минимальный	легкий	средний	тяжелый

Примечание: [a] – число клеток на одно поле при увеличении × 400.

медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» (табл. 1, 2).

Статистические методы анализа результатов

Для статистического анализа клинического материала была подготовлена база данных в табличном процессоре Excel Microsoft® 2002. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org, 2017). Все количественные данные проверялись нами на нормальность распределения с помощью критерия Д'Агостино – Пирсона. У всех показателей предположение о соответствии распределения данных по закону нормального распределения не подтвердилось и было отклонено, поэтому данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й процентиль) и нижний (25-й процентиль) квартили – (Me; 25-75%). Уровень значимости (p), то есть максимально приемлемую вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу в данном исследовании, установлена в 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. В связи с неподчинением признаков закону нормального распределения сравнение данных (баллы) для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок проводилось с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Проведен морфометрический анализ после эксплантации. Установлено, что общая площадь плевральных имплантатов отличалась в различные имплантационные периоды. При установке имплантата из 2% PLA/PCL 1/1 наблюдали наибольшие значения с тенденцией к увеличению – в 1,6 раза во 2-м периоде имплантации. Оценка площади имплантатов на основе 4% PLA/PCL 1/3 в отличие от предыдущего образца показала ее уменьшение в 1,4 раза за аналогичный период, табл. 3.

При изучении прилежащих к имплантату тканей, вне зависимости от различий в его составе, наблюдали сходную морфологическую картину. Имплантационное ложе образовано тубулярными и частично солидными структурами со стромальным компонентом. Отмечено разрастание рыхлой и плотной неоформленной волокнистой соединительной с кровеносными сосудами с существенным замещением биорезорбируемого материла (на 2/3). Строма с признаками реакции на инородное тело (гранулематозное воспаление), которое ориентировалось от периферии к центру с постепенным

Таблица 2. **Гистологическая система оценки ответной реакции**

Table 2. **Response histological scoring system**

Ответная реакция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Неоваскуляризация	0	минимальная капиллярная пролиферация, 1-3 очага неоваскуляризации	группы из 4-7 капилляров с фибробластными структурами	широкая полоса капилляров с фибробластными структурами	обширная полоса капилляров с фибробластными структурами
Фиброз	0	узкая полоса соединительной ткани (рубец)	умеренно толстая полоса соединительной ткани (рубец)	толстая полоса соединительной ткани (рубец)	интенсивная полоса соединительной ткани (рубец)
Жировой инфильтрат	0	минимальное количество жира, связанного с фиброзом	несколько слоев жира и фиброза	протяженное и обширное накопление жировых клеток вокруг места имплантата	обширный жир, полностью окружающий имплантат

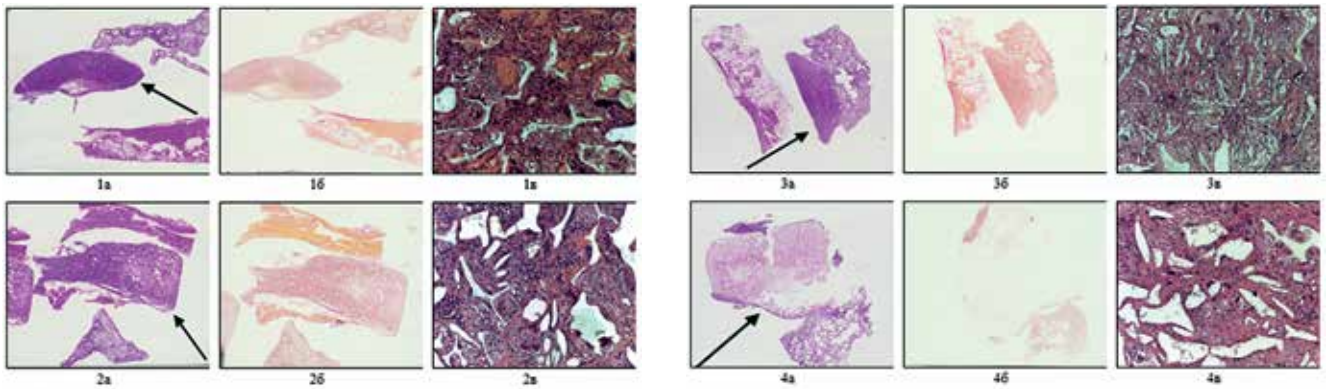


Рис. *Динамика морфологических изменений в имплантатах PLA/PCL и микроокружении через 14 и 28 нед. Первый ряд – имплантаты 2% – PLA/PCL = 1/1, 14-я нед. после имплантации; второй ряд – имплантаты 4% – PLA/PCL = 1/1, 14-я нед. после имплантации; третий ряд – имплантаты 2% – PLA/PCL = 1/1, 28-я нед. после имплантации; четвертый ряд – имплантаты 4% – PLA/PCL = 1/1, 28-я нед. после имплантации. Окрашивание: а – гематоксилин и эозин (скан); б – по Ван-Гизону (скан); в – гематоксилин и эозин, увел. × 200. Стрелками указаны имплантаты*

Fig. *Dynamics of morphological changes in PLA/PCL implants and microenvironment after 14 and 28 weeks. Row 1-2% implants - PLA/PCL = 1/1, weeks 14 after implantation; Row 2 - implants 4% - PLA/PCL = 1/1, weeks 14 after implantation; Row 3-2% implants - PLA/PCL = 1/1, week 24 after implantation; Row 4-4% implants - PLA/PCL = 1/1, week 28 after implantation. Staining: a – hematoxylin and eosin (scan); b – by Van Gieson (scan); c – hematoxylin and eosin, magnification × 200. Arrows indicate implants*

нарастанием васкуляризации и диффузным замещением фиброзной тканью (рис.).

Иммунокомпетентные клетки, характеризующие хронический (гранулематозный) воспалительный процесс, в первую очередь лимфоциты, плазматические клетки, единичные макрофаги и многоядерные клетки располагались преимущественно на границе раздела имплантат/ткань. В строме местами формировались кластеры из клеток воспаления, тесно прилегающих друг к другу, между которыми просматривались расширенные пространства, в которых, как правило, присутствовали макрофаги. Диффузно, в зонах индуцированного распада имплантата, также обнаружили скопление лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток.

При изучении числа лимфоцитов в прилежащих тканях в различные временные периоды установили, что при имплантации биоматериала 4% PLA/PCL1/3 число лимфоцитов между периодами уменьшилось в 1,5 раза, а при установке 2% PLA/PCL 1/1 не изменялось. Доля гигантских клеток не зависела от вида имплантата и сроков имплантации (табл. 4, рис.). Уменьшение количества лимфоцитов в зоне установки имплантата может свидетельствовать о более быстром стихании воспалительной реакции на имплантат при использовании 4% PLA/PCL = 1/3.

Полиморфноядерные лейкоциты в пределах исследуемого материала не обнаружены. Периимплантационная зона слабо отечная, кровеносные сосуды резко расширены, полнокровные, отмечали снижение содержание фибробластов и клеток фибробластического ряда в волокнистой соединительной ткани и появление незначительного увеличения количества иммунокомпетентных клеток и макрофагов (гистиоцитов). Единичные макрофаги, округляясь, сохраняли связь с волокнами соединительной ткани. Наибольшее количество лимфоцитов в окружающих тканях обнаружили в группе 4% – PLA/PCL = 1/3 в 1-м имплантационном периоде.

Толщина фиброзной капсулы вокруг биоматериалов 4% – PLA/PCL = 1/3 уменьшилась в 3,8 раза

Таблица 3. **Средние значения морфометрических показателей в группе животных с плевральной имплантацией**

Table 3. **Mean values of morphometric parameters in the group of animals with pleural implantation**

Группа	Общая площадь имплантата (мкм^2)	Процентное соотношение площади биорезорбции имплантата к общей площади имплантата (%)	Продольный размер (мкм)	Поперечный размер (мкм)	Толщина фиброзной капсулы (мкм)
1-й имплантационный период. ЭПИ 4% PLA/PCL=1/3	75 600000	31,5	13 990	6 615	106,89
1-й имплантационный период. ЭПИ 2% PLA/PCL=1/1	133 966667	43,0	19 380	10 104	74,79
2-й имплантационный период. ЭПИ 4% PLA/PCL=1/3	52 516667	35,0	13 817	4 562	28,63
2-й имплантационный период. ЭПИ 2% PLA/PCL=1/1	220 333333	71,83	20 500	13 733	52,71

Примечание: ЭПИМ – экстраплевральный имплантат.

во 2-м имплантационном периоде по сравнению с 1-м. Аналогичную картину обнаружили с биоматериалами 2% – PLA/PCL = 1/1 (табл. 3).

Кровеносные сосуды во всех изучаемых образцах – расширенные и полнокровные. По данным морфометрического анализа, число кровеносных сосудов в тубулярной зоне и площадь их после имплантации 4% – PLA/PCL=1/3 увеличилась в 1,37 во 2-м периоде по сравнению с 1-м. Участки с наибольшим количеством кровеносных сосудов в тубулярных зонах определили после биоматериалов 2% – PLA/PCL = 1/1 во 2-м имплантационном периоде, которое в 1,4 раза было больше чем в 1-м и в 1,2 чем для 4% – PLA/PCL = 1/3 (табл. 4, рис.).

Во всех изучаемых образцах некроза имплантационного ложа и окружающей ткани, а также образование жирового инфильтрата или костной ткани не наблюдали. Гистоархитектоника легких не изменена, соответствует виду, полу и возрасту животного.

Заключение

Изучены в двух временных интервалах – 14-я нед. (1-й имплантационный период) и 28-я нед. (2-й имплантационный период) морфологические изменения в тканях после имплантации животным двух видов биорезорбируемых имплантатов 4% PLA/PCL=1/3 и 2% PLA/PCL=1/1.

Обнаруженное нами увеличение площади и объема импланта 2% PLA/PCL = 1/1 по сравнению с 4% PLA/PCL = 1/3 свидетельствовало об уменьшении биодеградациии биорезорбции при повышении содержания поликапролактона (PCL). Соотношение PLA и PCL в имплантируемых образцах напрямую коррелирует с общей площадью имплантатов, меняющейся в динамике. Таким образом, изменяя это соотношение, мы можем регулировать скорость биодеградации имплантата. Также при подборе оптимальных пропорций PLA и PCL важно учитывать, что их биорезорбция и снижение плотности произойдут раньше, чем начнется фиброзирование [6, 12].

Упакованный в виде волокнистых пучков PLA/PCL способен сохранять структуру тканей имплантационного ложа, а при резорбции не вызывает иммуногенной реакции или реакции на инородное тело, опосредованной лимфоцитами и многоядерными гигантскими клетками, что было подтверждено результатами гистологического и морфометрического исследований [10].

Морфометрические показатели плевральных имплантатов указывают, что самая большая площадь у имплантатов 2% PLA/PCL = 1/1 во 2-м имплантационном периоде, где была обнаружена увеличенная площадь биорезорбции имплантата. При этом самые низкие значения площади имплантатов и площади биорезорбции демонстрируют имплантаты 4% PLA/PCL = 1/3. Морфометрические показатели имплантатов указывают на то, что наибольшая толщина фиброзной капсулы отмечена у имплантатов 4% PLA/PCL = 1/3 в 1-м имплантационном периоде.

Биоматериал стимулирует пролиферацию клеток фибробластического ряда и синтез коллагена, создавая каркас имплантационного ложа. Скорость биоразлагаемости материала зависит от размера и качественных характеристик имплантата, однако взаимосвязь между сроком закрытия каверны (фиброзирование полости) и биоразлагаемостью имплантата требует дальнейшего изучения [5].

Показатели, характеризующие ответную реакцию иммунокомпетентных клеток и степень васкуляризации в имплантационном ложе, указывают, что она менее выражена у 2% PLA/PCL =1/1 имплантатов в 1-м имплантационном периоде.

Полученные данные подтверждают биобезопасность биоматериалов на основе полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) по результатам

Таблица 4. **Показатели (баллы), характеризующие ответную реакцию со стороны высокопористых биорезорбируемых имплантатов при экстраплевральной имплантации**

Table 4. **Rates (scores) characterizing the response from highly porous bioresorbable implants during extrapleural implantation**

Срок (неделя)	Группы	Тип клетки Me (25-75%)					Ответная реакция Me (25-75%)		
		Нейтрофилы	Лимфоциты	Макрофаги	Гигантские клетки	Некроз	Неовас-куляризация	Фиброз	Жировой инфильтрат
14	4% PLA/PCL1/3	0 (0-0,25)	1 (0,75-1,25)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,5 (0-1)	0 (0-0)
	2% PLA/PCL1/1	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	2 (1,5-3)	0 (0-0)
	P; U Манна – Уитни	0,317; 10,0	0,658; 10,5	– ; 12,5	– ; 12,5	– ; 12,5	0,134; 7,5	0,077; 3,0	– ; 12,5
28	4% PLA/PCL1/3	0 (0-2)	2 (2-3)	2 (1-2)	1 (0-1,25)	0 (0-0)	1 (0,75-1)	0 (0-0,25)	0 (0-0)
	2% PLA/PCL1/1	0 (0-0)	3 (3-3)	3 (3-3)	2 (2-2)	0 (0-0)	1 (1-1,25)	1 (0,75-1,25)	0 (0-0)
	P; U Манна – Уитни	0,134; 7,5	**0,0495**; 5,0	**0,0046**; 0	**0,0177**; 2,5	– ; 12,5	0,180; 8,0	0,065; 4,5	– ; 12,5

Примечание: жирный шрифт – разница статистически значима.

морфологических изменений в тканях после имплантации. При резорбции имплантатов вне зависимости от соотношения PLA/PCL иммуногенной реакции не отмечено. Изменение площади и объема 4% PLA/PCL=1/3 и 2% PLA/PCL=1/1 имплантатов во временные периоды 14 и 28 нед. демонстрирует потенциальную возможность регулирования степени и скорости биодеградации и биорезорбции при различных соотношениях полимеров, что может явиться основой дифференцированного эффекта коллапса легкого в лечении деструктивного туберкулеза.

Авторы выражают благодарность д. м. н. Боровицкому В.С. за помощь в подготовке публикации.
The authors express their express gratitude to Dr. Borovitsky V.S. for his assistance in preparing the publication.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красникова Е. В., Попова Л. А., Алиев В. К., Тарасов Р. В., Туровцева Ю. В., Ибриев А. С., Садовникова С. С., Багиров М. А. Случай двусторонней экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом и клапанной бронхоблокации у пациента с распространенным лекарственно устойчивым фиброзно-кавернозным туберкулезом оперированного легкого // Новости хирургии. – 2019.– Т. 27, № (4). – С. 461-468. doi:10.18484/2305-0047.2019.4.461.
2. Ловачева О. В., Багиров М. А., Багдасарян Т. Р., Красникова Е. В., Шергина Е. А., Грицай И. Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 60-67. DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67.
3. Синицын М. В., Агкацев Т. В., Решетников М. Н., Позднякова Е. И., Ицков А. В., Газданов Т. А., Плоткин Д. В. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких // Хирург. – 2018. – № 1-2. – С. 54-63.
4. Синицын М. В., Калинина М. В., Белиловский Е. М., Галстян А. С., Решетников М. Н., Плоткин Д. В. Лечение туберкулеза в современных условиях // Терапевтический архив.– 2020.– Т. 92, № 8.– С. 86-94. DOI 10.26442/00403660.2020.08.000762.
5. Barbeck M., Serra T., Booms P., Stojanovic S., Najman S., Engel E., Sader R., Kirkpatrick C. J., Navarro M., Ghanaati S. Analysis of the in vitro degradation and the in vivo tissue response to bi-layered 3D-printed scaffolds combining PLA and biphasic PLA/bioglass components - Guidance of the inflammatory response as basis for osteochondral regeneration // Bioact. Mater. – 2017. – Vol. 2 № 4. – P. 208-223. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.06.001. PMID: 29744431; PMCID: PMC5935508.
6. Cho S. W., Shin B. H., Heo C. Y., Shim J. H. Efficacy study of the new polycaprolactone thread compared with other commercialized threads in a murine model // J. Cosmet. Dermatol. – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 2743-2749. doi: 10.1111/jocd.13883. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33421303; PMCID: PMC8451902.
7. Gregor A., Filova E., Novak M., Kronek J., Chlup H., Buzgo M., Blahnová V., Lukášová V., Bartoš M., Nečas A., Hošek J. Designing of PLA scaffolds for bone tissue replacement fabricated by ordinary commercial 3D printer // J. Biol. Eng. – 2017. – № 11. – P. 31. doi:10.1186/s13036-017-0074-3. PMID: 29046717; PMCID: PMC5641988.
8. Roseti L., Parisi V., Petretta M., Cavallo C., Desando G., Bartolotti I., Grigolo B. Scaffolds for bone tissue engineering: State of the art and new perspectives // Mater. Sci. Eng. C. – 2017. – № 78. – P. 1246-1262. (In Russ.). doi:10.1016/j.msec.2017.05.017.
9. Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G., Cordos I., Petrov D., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. E474-E485. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59. PMID: 27499980; PMCID: PMC4958807.
10. Varani J., Dame M. K., Rittie L., Fligiel S. E., Kang S., Fisher G. J., Voorhees J. J. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, № 6. – P. 1861-1868. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302. PMID: 16723701; PMCID: PMC1606623.
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2021.
12. Yasuda A., Kojima K., Tinsley K. W., Yoshioka H., Mori Y., Vacanti C. A. In vitro culture of chondrocytes in a novel thermoreversible gelation polymer scaffold containing growth factors // Tissue Eng. – 2006. – Vol. 12, № 5). – P. 1237-1245. doi: 10.1089/ten.2006.12.1237. PMID: 16771637.

REFERENCES

1. Krasnikova E.V., Popova L.A., Aliev V.K., Tarasov R.V., Turovtseva Yu.V., Ibriev A.S., Sadovnikova S.S., Bagirov M.A. A case of bilateral silicone plombage and valve bronchoblocation in a patient with widespread fibrocavernous drug resistant tuberculosis of the operated lung. Novosti Khirurgii. 2019, vol. 27, no. (4), pp. 461-468. (In Russ.) doi:10.18484/2305-0047.2019.4.461.
2. Lovacheva O.V., Bagirov M.A., Bagdasaryan T.R., Krasnikova E.V., Shergina E.A., Gritsay I.Yu. Use of endobronchial valves and extrapleural plombage for treatment of bilateral massive cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 60-67. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67.
3. Sinitsyn M.V., Agkatsev T.V., Reshetnikov M.N., Pozdnyakova E.I., Itskov A.V., Gazdanov T.A., Plotkin D.V. Extrapleural pneumolysis with plombage for cavitary pulmonary tuberculosis treatment. Khirurg, 2018, no. 1-2, pp. 54-63. (In Russ.)
4. Sinitsyn M.V., Kalinina M.V., Belilovsky E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. The treatment of tuberculosis under current conditions. Terapevticheskiy Arkhiv, 2020, vol. 92, no. 8, pp. 86-94. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
5. Barbeck M., Serra T., Booms P., Stojanovic S., Najman S., Engel E., Sader R., Kirkpatrick C.J., Navarro M., Ghanaati S. Analysis of the in vitro degradation and the in vivo tissue response to bi-layered 3D-printed scaffolds combining PLA and biphasic PLA/bioglass components - Guidance of the inflammatory response as basis for osteochondral regeneration. Bioact. Mater., 2017, vol. 2, no. 4, pp. 208-223. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.06.001. PMID: 29744431; PMCID: PMC5935508.
6. Cho S.W., Shin B.H., Heo C.Y., Shim J.H. Efficacy study of the new polycaprolactone thread compared with other commercialized threads in a murine model. J. Cosmet. Dermatol., 2021, vol. 20, no. 9, pp. 2743-2749. doi: 10.1111/jocd.13883. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33421303; PMCID: PMC8451902.
7. Gregor A., Filova E., Novak M., Kronek J., Chlup H., Buzgo M., Blahnová V., Lukášová V., Bartoš M., Nečas A., Hošek J. Designing of PLA scaffolds for bone tissue replacement fabricated by ordinary commercial 3D printer. J. Biol. Eng., 2017, no. 11, pp. 31. doi:10.1186/s13036-017-0074-3. PMID: 29046717; PMCID: PMC5641988.
8. Roseti L., Parisi V., Petretta M., Cavallo C., Desando G., Bartolotti I., Grigolo B. Scaffolds for bone tissue engineering: State of the art and new perspectives. Mater. Sci. Eng. C., 2017, no. 78, pp. 1246-1262. doi:10.1016/j.msec.2017.05.017.
9. Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G., Cordos I., Petrov D., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. J. Thorac. Dis., 2016, vol. 8, no. 7, pp. E474-E485. doi: 10.21037/jtd.2016.05.59. PMID: 27499980; PMCID: PMC4958807.
10. Varani J., Dame M.K., Rittie L., Fligiel S.E., Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. Am. J. Pathol., 2006, vol. 168, no. 6, pp. 1861-1868. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302. PMID: 16723701; PMCID: PMC1606623.
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2021.
12. Yasuda A., Kojima K., Tinsley K.W., Yoshioka H., Mori Y., Vacanti C.A. In vitro culture of chondrocytes in a novel thermoreversible gelation polymer scaffold containing growth factors. Tissue Eng., 2006, Vol. 12, no. 5, pp. 1237-1245. doi: 10.1089/ten.2006.12.1237. PMID: 16771637.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский университет)

Демяшкин Григорий Александрович
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии.
E-mail: dr.dga@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8447-2600

НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4. к. 2.

Токаев Тимур Казбекович
научный сотрудник отдела хирургии туберкулеза легких.
E-mail: tthoracic@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4827-2588

Бикбаев Александр Сергеевич
Врач – торакальный хирург.
E-mail: sashabikbaev@gmail.com

Синицын Михаил Валерьевич
д. м. н., заместитель главного врача по хирургии, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова.
E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5548-9534

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

Григорьев Тимофей Евгеньевич
к. ф.-м. н., заместитель руководителя КК НБИКС-пт по научной работе.
E-mail: timgrigo@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-8197-0188

Загоскин Юрий Дмитриевич
к. х. н., научный сотрудник лаборатории полимерных материалов КК НБИКС-пт НИЦ.
E-mail: zagos@inbox.ru
ORCID: 0000-0002-5825-8333

Поступила 17.11.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Grigoriy A. Demyashkin
Candidate of Medical Sciences, Head of Histology and Immunohistochemistry Laboratory.
Email: dr.dga@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8447-2600

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

Timur K. Tokaev
Researcher of Pulmonary Tuberculosis Surgery Department.
Email: tthoracic@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4827-2588

Aleksandr S. Bikbaev
Thoracic Surgeon.
Email: sashabikbaev@gmail.com

Mikhail V. Sinitsyn
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Surgery, Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University.
Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5548-9534

Kurchatov Institute National Research Center,
1, Akademika Kurchatova Sq., Moscow, 123182.

Timofey E. Grigoryev
Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Deputy Head for Research of Kurchatov Unit of Nano-, Bio-, Information, Cognitive, Socio-Humanitarian Sciences.
Email: timgrigo@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-8197-0188

Yury D. Zagoskin
Candidate of Chemical Sciences, Researcher of Polymer Laboratory Material, Kurchatov Unit of Nano-, Bio, Information, Cognitive, Socio-Humanitarian Sciences, Research Center.
Email: zagos@inbox.ru
ORCID: 0000-0002-5825-8333

Submitted as of 17.11.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-002.5-07

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62

Гипердиагностика туберкулеза у больных, направляемых на госпитализацию в противотуберкулезное отделение

Е. В. КОРЖ[1,2], Н. А. ПОДЧОС[2], А. Ф. ЗАВГОРОДНИЙ[2]

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, РФ

[2]Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, г. Донецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить причины расхождения предварительного и заключительного клинических диагнозов у больных, поступивших в противотуберкулезное стационарное отделение, определить пути повышения диагностики туберкулеза на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Изучены 130 медицинских карт больных (77 ВИЧ-негативных – 1-я группа, 53 ВИЧ-позитивных – 2-я группа), поступивших в стационарное отделение туберкулезной больницы в 2014-2022 гг., у которых после обследования туберкулез (ТБ) был исключен.

Результаты. В 1-й группе у всех больных в предварительном диагнозе был ТБ легких, во 2-й группе у 29 – ТБ легких и 24 – туберкулезного менингита (ТМ). Первичный осмотр и анализ медицинской документации заставил сомневаться в диагнозе 60 (77,9 %) больных 1-й группы и 40 (75,5%) – 2-й. При подозрении на ТБ легких наиболее часто верифицировали пневмонию и онкологическую патологию: 33,8 и 27,3% в 1-й группе, 51,7 и 24,1% – во 2-й, причинами диагностических ошибок на догоспитальном этапе являлось недостаточное внимание к данным анамнеза и клиническим проявлениям, игнорировались результаты лечения антибиотиками широкого спектра действия, не выполнялось контрольное лучевое обследование, не проводилась диагностическая фибробронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки, консультации узких специалистов. У ВИЧ-негативных лиц часто 25/47 (53,2%) фиксировалось ложное бактериовыделение при микроскопии мокроты. Во 2-й группе из 24 больных с предполагаемым ТМ заключительным диагнозом был токсоплазмоз головного мозга (41,7%) и микозный менингит (25,0%). К ошибкам диагностики приводил недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным и серологическим обследованием.

Ключевые слова: гипердиагностика туберкулеза, догоспитальный этап, противотуберкулезное отделение

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А., Завгородний А. Ф. Гипердиагностика туберкулеза у больных, направляемых на госпитализацию в противотуберкулезное отделение // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 55-62. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62

Overdiagnosis of Tuberculosis in Patients Referred for Hospitalization to TB Unit

E. V. KORZH[1,2], N. A. PODCHOS[2], A. F. ZAVGORODNIY[2]

[1]M. Gorky Donetsky National Medical University, Donetsk, Russia

[2]Republican Clinical TB Hospital, Ministry of Health of Donetsk National Republic, Donetsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to establish the reasons of discrepancy between the preliminary and final clinical diagnoses in patients admitted to TB inpatient unit, to determine ways to improve the diagnosis of tuberculosis at the pre-hospital stage.

Subjects and Methods. We studied 130 medical records of patients (77 HIV negative patients - Group 1, 53 HIV positive patients - Group 2) admitted to the inpatient unit of TB hospital in 2014-2022, in whom tuberculosis (TB) was excluded after examination.

Results. In Group 1, all patients were preliminary diagnosed with pulmonary tuberculosis, in Group 2, 29 patients were preliminary diagnosed with pulmonary tuberculosis and 24 patients - with tuberculous meningitis (TM). Primary examination and analysis of medical records caused doubts about the diagnosis of 60 (77.9%) patients in Group 1, and 40 (75.5%) patients in Group 2. When pulmonary tuberculosis was suspected, pneumonia and cancer were most often verified: 33.8% and 27.3% in Group 1, 51.7% and 24.1% in Group 2, the causes of diagnostic errors at the pre-hospital stage included insufficient attention to medical history and clinical manifestations; outcomes of treatment with broad-spectrum antibiotics were ignored; no control radiological examination was performed; diagnostic fibrobronchoscopy, chest computed tomography, consultations of medical specialists were not provided. Often HIV negative individuals 25/47 (53.2%) had false positive results of sputum microscopy. In Group 2, in 24 patients with suspected tuberculous meningitis, the final diagnosis was cerebral toxoplasmosis (41.7%) and mycotic meningitis (25.0%). Poor coverage with neuroimaging, genetic molecular and serological tests led to diagnostic errors.

Key words: overdiagnosis of tuberculosis, pre-hospital stage, TB unit

For citations: Korzh E. V., Podchos N. A., Zavgorodniy A. F. Overdiagnosis of Tuberculosis in Patients Referred for Hospitalization to TB Unit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 55-62 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62

Для корреспонденции:
Корж Елена Владимировна
E-mail: Korzh191061@mail.ru

Correspondence:
Elena V. Korzh
Email: Korzh191061@mail.ru

Проблема гипердиагностики туберкулеза (ТБ) на этапе обследования в учреждениях общей лечебной сети и поликлинических отделениях фтизиатрической службы остается крайне актуальной, поскольку приводит к госпитализации в специализированные противотуберкулезные отделения, затягивая своевременную верификацию диагноза и повышая риск суперинфекции. В настоящее время сложность выявления ТБ на территории Донбасса заключается прежде всего в проведении боевых действий, что способствует снижению количества обращений, уменьшению численности медицинских работников и снижению материально-технических ресурсов для диагностики и лечения. Все вышесказанное, включая свойственную на ранних стадиях ТБ малосимптомность клинической картины, обусловливает сложности в дифференциальной диагностике и чрезмерную настороженность практических врачей, особенно при упоминании о ранее перенесенном ТБ, ВИЧ-инфекции, сахарном диабете. Больные ВИЧ-инфекцией, особенно на стадии глубокой иммуносупрессии, являются наиболее уязвимым контингентом в плане диагностических ошибок, что обусловлено возможностью одновременного развития целого ряда оппортунистических заболеваний, которые могут не только «маскировать» ТБ в силу более ярких клинических проявлений, но и приводить к его гипердиагностике ввиду схожести клинико-лучевой картины. Считается, что одной из наиболее частых диагностических ошибок при патологических изменениях в легких является как раз гипердиагностика ТБ, что обусловлено отсутствием должного внимания к анамнезу и особенностям течения заболевания, невыполнением всего объема лечебно-диагностических мероприятий, ложноположительными результатами микроскопического исследования мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), ограниченными возможностями гистологической верификации [2, 3].

Цель исследования: установить причины расхождения предварительного и заключительного клинических диагнозов у больных, поступивших в противотуберкулезное стационарное отделение, определить пути повышения диагностики ТБ на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 130 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в легочно-туберкулезное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) г. Донецка в 2014-2022 гг., у которых после дополнительного обследования активный ТБ был исключен. С учетом большого числа пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-) и существенного влияния ВИЧ-инфекции на клинико-лабораторную картину ТБ пациенты были разделены на группы: ВИЧ-негативные (1-я группа, $n = 77$) и ВИЧ-позитивные (2-я группа, $n = 53$). В обеих группах преобладали мужчины: 48/77 (62,3%) и 29/53 (54,7%), ВИЧ-негативные пациенты были статистически значимо старше: 55,5 ± 2,8 и 43,3 ± 1,4 года, $p < 0,001$, медианы койко-дней (к/д) пребывания в стационаре до установления заключительного клинического диагноза составили в группах 13 и 11 к/д соответственно.

Всем пациентам проводили рутинное лабораторное обследование, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мокроты на КУМ-посев в аппарате BACTEC 960 MGIT и на среду Левенштейна – Йенсена. По показаниям применяли молекулярно-генетический метод GeenXpertMBT/Rif (GeenXpert) для поиска ДНК МБТ в биологическом материале (мокрота, ликвор), компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и головного мозга (ГМ), фибробронхоскопию (ФБС) с получением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat [4]. В случае нормального распределения вычисляли средние значения, различия между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы. Частоту встречаемости признака представляли в процентах, различия определяли с помощью точного метода Фишера.

Результаты исследования

В 1-й и 2-й группах были лица, имевшие в анамнезе перенесенный ТБ и получившие в различное время полный курс противотуберкулезной химиотерапии: 10/77 (13,0%) и 17/53 (32,1%) соответственно. Различия между группами были статистически значимы, p = 0,018, что, на наш взгляд, свидетельствовало о более высокой настороженности врачей общей лечебной сети о возможности рецидива ТБ у ВИЧ-позитивных лиц. Все больные были направлены на госпитализацию в специализированное отделение РКТБ после консультации фтизиатрами поликлинического отделения.

Все 77 ВИЧ-негативных пациентов госпитализировали с диагнозом различных форм ТБ легких, из которых преобладали инфильтративная – 57/77 (74,0%) и диссеминированная – 18/77 (24,3%), в 1 (1,3%) случае была указана цирротическая и в 1 (1,3%) – фиброзно-кавернозная формы. Одновременное развитие ТБ внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) подозревали у 9 (11,7%) пациентов, туберкулезного экссудативного плеврита – у 6 (7,8%), туберкулеза бронхов – у 3 (3,9%) пациентов.

Из 53 ВИЧ-позитивных больных 29 (54,7%) поступили в отделение с предварительным диагнозом ТБ легких, из них у 15 (51,7%) была указана диссеминированная форма, у 12 (41,4%) – инфильтративная, туберкулема – у 1 (3,4%) и фиброзно-ка-

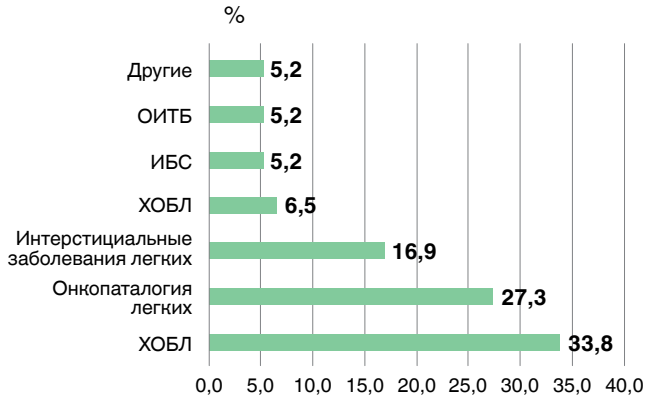


Рис. 1. *Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-негативных пациентов (1-я группа), поступивших с предварительным диагнозом туберкулеза легких, %*

Fig. 1. *The structure of final clinical diagnoses in the group of HIV negative patients (Group 1) admitted with preliminary diagnosed pulmonary tuberculosis, %*

вернозная – у 1 (3,4%). Были госпитализированы с подозрением на ТМ 24/53 (45,3%) пациентов: изолированный – у 9/24 (37,5%), в сочетании с ТБ легких и/или других локализаций – у 15/24 (62,5%). Также в группе ВИЧ-позитивных у 7/53 (13,2%) пациентов диагностировали одновременное туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов и у 4/53 (7,5%) – плевры.

В группе ВИЧ-негативных пациентов после поступления в отделение проведенное дообследование (первичный осмотр, анализ клинико-рентгенологических и лабораторных данных) заставило сомневаться в диагнозе ТБ у 60/77 (77,9%) больных. Но у 17/77 (22,1%) пациентов невозможно было исключить ТБ, что стало основанием для начала противотуберкулезной химиотерапии, которую у 15/77 (19,5%) человек ХТ продлили до 30-90 доз для оценки динамики процесса. Выполнение необходимого объема лечебно-диагностических мероприятий до вынесения заключительного клинического диагноза заняло от 3 до 170 (к/д), медиана – 13 к/д, при этом у 43/77 (55,8%) пациентов диагноз был установлен в сроки менее 15 к/д. Из 7/77 (9,1%) умерших пациентов у 5 клинический диагноз был подтвержден на аутопсии. В результате структура заключительных клинических диагнозов в 1-й группе выглядела следующим образом (рис. 1). Наиболее часто за ТБ принимались пневмонии – 26/77 (33,8%) и онкопатология (рак легкого, карциноматоз легких) – 21/77 (27,3%), реже это были интерстициальные заболевания легких (саркоидоз, интерстициальная пневмония, экзогенный аллергический альвеолит) – 13/77 (16,9%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 5/77 (6,5%), ИБС с развитием застойной сердечной недостаточности – 4/77 (5,2%), остаточные изменения в легких после перенесенного ранее туберкулеза (ОИТБ) – 4/77 (5,2%). Оставшиеся случаи включали тромбоэмболию легочной артерии, гидроторакс как следствие опухоли средостения, послеоперационный фиброз и врожденную дисплазию соединительной ткани с развитием бронхоэктазий.

В группе ВИЧ-позитивных пациентов первичный осмотр и анализ представленной медицинской документации дали основание сомневаться в наличии активного ТБ у 40/53 (75,5%) больных, противотуберкулезную ХТ назначили 13/53 (24,5%), но только у 4/53 (7,5%) человек ее продолжили до 30-70 доз с последующей оценкой клинико-рентгенологической динамики процесса. Период нахождения больных в отделении до установления заключительного клинического диагноза составил от 1 до 79 к/д, медиана – 11 к/д, менее 15 к/д пребывали в отделении 32/53 (60,4%) человека. Госпитальная летальность достигала 15/53 (28,3%) случаев, заключительный клинический диагноз совпал с патологоанатомическим у 7 пациентов.

В итоге из 29 ВИЧ-позитивных пациентов, поступивших с предварительным диагнозом ТБ легких, у 15 (51,7%) заключительным клиническим диагнозом стала пневмония (рис. 2), в том числе у 8/15 (53,3%) – пневмоцистная. У 7/29 (24,1%) человек верифицирована онкопатология легких (у 4 – карциноматоз из внелегочных источников, у 3 – рак легкого), из них у 4 диагноз установлен на аутопсии. Из оставшихся случаев по 2/29 (6,9%) составили интерстициальные заболевания легких и ОИТБ, по 1/29 (3,4%) – лекарственный пульмонит, микоз легких и ТЭЛА мелких ветвей.

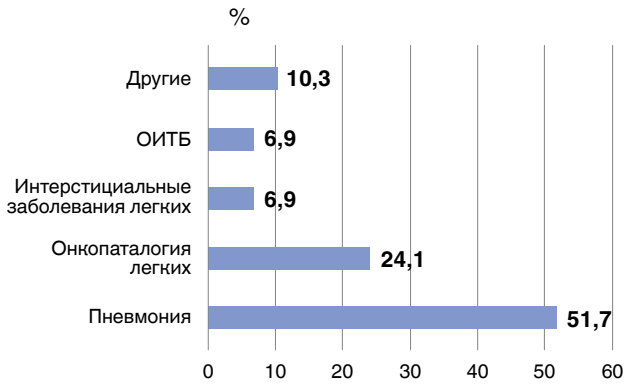


Рис. 2. *Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-позитивных пациентов (2-я группа), поступивших с предварительным диагнозом туберкулеза легких, %*

Fig. 2. *The structure of final clinical diagnoses in the group of HIV positive patients (Group 2) admitted with preliminary diagnosed pulmonary tuberculosis, %*

Структура заключительных диагнозов 24 ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных с подозрением на туберкулезный менингит (ТМ), представлена на рис. 3. Среди заключительных клинических диагнозов, установленных после обследования в отделении, были токсоплазмоз головного мозга – 10/24 (41,7%) грибковый ме-

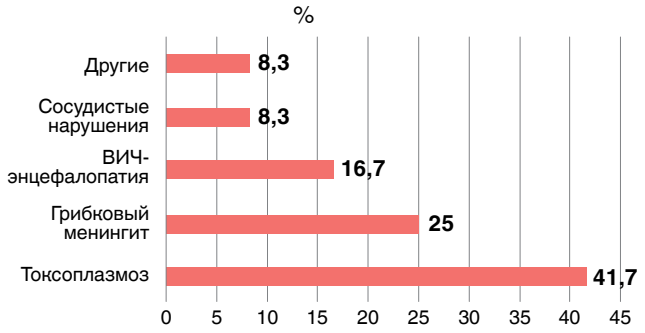


Рис. 3. *Структура заключительных клинических диагнозов в группе ВИЧ-позитивных пациентов, поступивших с подозрением на туберкулезный менингит, %*

Fig. 3. *The structure of final clinical diagnoses in the group of HIV positive patients admitted with preliminary diagnosed tuberculosis meningitis, %*

нингит – 6/24 (25,0%), ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия – 4/24 (16,7%), очаговые изменения головного мозга сосудистого генеза – 2/24 (8,3%), а также опухоль мозга 1/24 (4,2%) и токсическая энцефалопатия на фоне бактериального сепсиса 1/24 (4,2%).

В группе ВИЧ-негативных пациентов мы оценили объем проведенного обследования в учреждениях общей лечебной сети и подходы к верификации диагноза после госпитализации в противотуберкулезное отделение в зависимости от заключительного клинического диагноза. На догоспитальном этапе из 26 больных с заключительным диагнозом «пневмония» микроскопию мокроты на КУМ не проводили у 14 (53,8%), из остальных 12 у 9 (75,0%) были получены положительные результаты, послужившие поводом для срочной госпитализации и не нашедшие своего подтверждения при исследовании в референс-лаборатории РКТБ. Лечение предполагаемой пневмонии антибиотиками широкого спектра действия с последующей оценкой рентгенологической динамики в легких провели у 6/26 (23,1%) человек. В первые дни госпитализации, несмотря на выявленное у некоторых больных бактериовыделение, диагноз ТБ вызвал сомнение у 21/26 (80,8%) человека, что послужило поводом для дополнительного обследования и назначения неспецифического антибактериального лечения. В результате отрицательные результаты бактериологического исследования мокроты и полное исчезновение изменений после терапии антибиотиками позволили исключить туберкулезную этиологию процесса. В 3/26 (11,5%) случаях снять диагноз ТБ позволило проведение контрольной рентгенографии ОГК после лечения на догоспитальном этапе, зафиксировавшее выраженное рассасывание инфильтрации в легких. Еще у 1 пациента диагноз пневмонии установлен на аутопсии. Только 4/26 (15,4%) больным для исключения ТБ понадобилась тест-терапия противотуберкулезными препаратами в течение 1-2 мес.

Из 21 пациента 1-й группы (ВИЧ-негативные) с заключительным клиническим диагнозом онкологической патологии легких у 13 (61,9%) диагностирован рак легкого, у остальных – карциноматоз из различных органов. У них на догоспитальном этапе исследование мокроты было выполнено 8/21 (85,7%), КУМ были обнаружены у 6/18 (33,3%). Диагностическую ФБС выполнили у 3/21 (14,3%), КТ ОГК – у 4/21 (19,0%) пациентов. Ни один больной не был консультирован онкологом, 3 – осмотрены торакальным хирургом. После поступления в отделение противотуберкулезную ХТ сочли нужным начать у 15/21 (71,4%) пациентов, у остальных после изучения анамнеза и клинико-лучевой картины заболевания решили провести дополнительное обследование на фоне симптоматической терапии. Диагностировать рак легкого у 9/21 (42,9%) больных удалось после противотуберкулезной тест-терапии в течение 2-4 мес. с оценкой клинико-рентгенологической динамики процесса. У 12/21 пациентов уточнить диагноз стало возможным: после ФБС с биопсией и гистологическим подтверждением у – 4/21 (19,0%), после КТ ОГК – у 6/21 (28,6%), с консультацией онколога в Республиканском онкологическом центре по данными обследований, выполненных на догоспитальном этапе, – у 2/21 (9,5%).

Из 13 пациентов с интерстициальными болезнями легких 12 (92,3%) были направлены в отделение с предварительным диагнозом диссеминированного туберкулеза легких и внутригрудных лимфатических узлов. На догоспитальном этапе у 4/13 (30,8%) больных мокроту не исследовали, из 9 обследованных у 3/9 (33,3%) однократно находили КУМ. КТ ОГК выполнили 4 (30,8%), ФБС с БАЛ – у 2/13 (15,4%) человек. В отделении сразу исключить активный ТБ легких не предоставлялось возможным у 4 больных, им была назначена противотуберкулезная ХТ, однако только в 1 случае она продолжалась 2 месяца. Остальным пациентам на фоне симптоматического лечения проводили дополнительное обследование. Наиболее полезной была КТ ОГК, давшая возможность уточнить характер патологии у 9/13 (69,2%) больных, у остальных пациентов диагноз установлен на основании несвойственной туберкулезу клинико-лучевой картины и динамики процесса, положительного ответа на глюкокортикоиды, гистологического исследования ткани легких (1 случай). Достаточно высокой диагностической ценностью при диагностике саркоидоза обладала проба Манту с 2 ТЕ, которая у всех таких пациентов (5 человек) была отрицательной.

Исключение активного ТБ и дополнительное обследование, включающее КТ ОГК, ФБС, спирометрию позволило диагностировать ХОБЛ, бронхоэктазии у 5 больных, которые поступили в отделение с предварительным диагнозом инфильтративного ТБ легких и туберкулеза бронхов. На догоспитальном этапе у всех больных в мокроте были обнаружены КУМ. У 1 пациентки с положительным резуль-

татом микроскопии мокроты, что стало основанием для начала противотуберкулезной химиотерапии, культуральным методом дважды выделены нетуберкулезные микобактерии. Это давало основание говорить о микобактериозе на фоне ХОБЛ.

Для верификации диагноза ИБС у 4 больных (все пожилого возраста, медиана 77,5 года), поступивших с предварительным диагнозом инфильтративного ТБ легких и туберкулезного экссудативного плеврита, потребовалось от 3 до 15 дней. У них имелись клиническо-рентгенологические признаки застойной сердечной недостаточности с отеками, расширением границ сердца, нарушением ритма, развитием правостороннего гидроторакса. Они поступали в тяжелом состоянии, что затрудняло проведение дополнительного обследования. Ни в одном случае противотуберкулезную химиотерапию им не начинали, проводили кардиотропное и симптоматическое лечение. Скончались 2 пациента через 3 и 10 к/д пребывания в отделении, клинический диагноз подтвержден на аутопсии. В оставшихся 2 случаях ТБ был исключен на основании отсутствия бактериовыделения, нехарактерных изменений в плевральной жидкости, клинико-рентгенологической картины, динамики процесса в легких.

Заключительный диагноз ОИТБ установили 4 пациентам, поступившим с подозрением на рецидив ТБ легких. На догоспитальном этапе ни в одном случае не была исследована мокрота, не выполнена КТ ОГК и диагностическая ФБС. В отделении исключить наличие активного ТБ у 3 больных позволило отсутствие бактериовыделения и «свежих» изменений в легких при лучевом обследовании, в 1 случае понадобилась противотуберкулезная тест-терапия в течение 2 мес.

На основании вышеуказанных подходов активный ТБ легких был исключен и у оставшихся 4 больных, установлены диагнозы: тромбоэмболии ветвей легочной артерии – 1 случай, послеоперационного фиброза легких – 1, гидроторакс как осложнение тимомы – 1, врожденной дисплазии соединительной ткани с развитием бронхоэктазий – 1.

Во 2-й группе (ВИЧ-позитивные) из 29 больных, поступивших с предварительным диагнозом ТБ легких, на догоспитальном этапе мокроту на КУМ не исследовали у 15 (51,7%), лечение предполагаемой пневмонии антибиотиками широкого спектра действия проводили у 14 (18,3%), в том числе 2 пациентам в течение 2 нед. назначали ко-тримоксазол в недостаточных дозах. Диагностическую ФБС не выполнили ни в одном случае, КТ ОГК провели у 6/29 (20,7%). В первые дни после госпитализации диагноз вызвал сомнение у 19/29 (65,5%) человек, остальным была начата противотуберкулезная ХТ. У 13/29 (44,8%) больных сразу заподозрена пневмония, подтвержденная в дальнейшем отсутствием бактериовыделения и полным рассасыванием изменений в легких после курса антибактериальных препаратов (в том числе ко-тримоксазол), еще у 2/29 (6,9%) пациентов диагноз пневмонии поставлен после противотуберкулезной тест-терапии в течение 1-2 мес. У всех 4 ВИЧ-позитивных пациентов, у которых оказался карциноматоз легких, диагноз был установлен на аутопсии, в отделении они получали противотуберкулезные препараты. У остальных пациентов при жизни диагностирован рак легкого, для этого в 2 случаях проведена КТ ОГК и диагностическая ФБС и в 1 случае – противотуберкулезная тест-терапия в течение 2 мес.

Из 24 ВИЧ-позитивных пациентов, поступивших в отделение с подозрением на ТМ, на догоспитальном этапе диагностические люмбальные пункции выполнили у 8 (33,3%), МРТ (КТ) головного мозга – у 7 (29,2%), ни в одном случае, даже при наличии в предварительном диагнозе предполагаемого ТБ легких, не была исследована мокрота на КУМ, что, очевидно, могло быть следствием выраженных неврологических расстройств. После госпитализации в отделение повторное исследование ликвора, анализ данных лучевого обследования ОГК и головного мозга, архивных рентгенограмм позволили у 17/24 (70,8%) человек воздержаться от назначения противотуберкулезных препаратов, остальным пациентам начали химиотерапию, при этом продление ее до 2 мес. понадобилось в 1 случае. Установить заключительный клинический диагноз помогло исключение туберкулезной этиологии менингита, анализ клинической картины, КТ головного мозга, серологическое обследование пациентов, неоднократное выявление грибов в ликворе, оценка динамики неврологических симптомов на фоне соответствующего лечения. Помимо вышеуказанных методов важную роль в уточнении природы поражения ЦНС сыграло исключение активного ТБ легких и/или других локализаций, для чего проведено бактериологическое исследование мокроты всеми методами, рентгенологическое обследование, изучен рентгенологический архив, 19/24 (79,2%) больных выполнена КТ ОГК.

Таким образом, на догоспитальном этапе наиболее часто за ТБ легких принимали пневмонию и онкологическую патологию, что согласуется с результатами исследования [2]. Так, в 1-й группе частота указанных нозологий составила соответственно 33,8 и 27,3%, во 2-й – 51,7 и 24,1%. Из 106 пациентов обеих групп, госпитализированных с предполагаемым ТБ легких (77 – в 1-й группе и 29 – во 2-й), после первичного осмотра и анализа представленной медицинской документации у 79/106 (74,5%) диагноз вызывал сомнение из-за отсутствия характерных анамнестических и клинико-рентгенологических признаков ТБ. Сложности в уточнении диагноза, из-за которых пришлось проводить тест-терапию противотуберкулезными препаратами в течение 1-3 мес., возникли у 15/77 (19,5%) ВИЧ-негативных и 3/29 (10,3%) ВИЧ-позитивных пациентов. Основными причинами гипердиагностики ТБ легких на догоспитальном этапе, общими для обеих

групп, являлось: недостаточное внимание к анамнезу и клинической картине заболевания, неполное выполнение требуемого объема обследований (диагностической ФБС, КТ ОГК), отсутствие консультаций узких специалистов, игнорирование результатов лечения на догоспитальном этапе и невыполнение контрольного лучевого обследования.

Еще одним фактором, влияющим на частоту ошибочной диагностики ТБ легких, стали положительные результаты микроскопии мокроты, полученные в лабораториях общей лечебной сети, что наблюдалось только у ВИЧ-негативных больных. В данной группе у 30/77 (39,0%) мокроту не исследовали вообще, в остальных случаях из 47 микроскопий в 25 (53,2%) случаях были обнаружены КУМ, что послужило поводом для госпитализации в противотуберкулезный диспансер. Таким образом, почти каждый второй обследованный пациент с исключенным впоследствии ТБ поступал в отделение из-за бактериовыделения, которое не было подтверждено при обследовании в условиях противотуберкулезного диспансера. О ложноположительных результатах микроскопии мокроты сообщается и в работах [3], в исследованиях [6] показано, что из 94 пациентов с положительной бактериоскопией и предварительным диагнозом ТБ легких у 6 (6,4%) были выявлены нетуберкулезные микобактерии, а у 60 (63,8%) случаи ТБ обозначили как неподтвержденные, поскольку культуральными и молекулярно-генетическими методами МБТ обнаружены не были. Пересмотр в референс-лаборатории РКТБ 14 образцов мокроты с положительным результатом бактериоскопии, выполненной в общей лечебной сети, показал, что у 3 пациентов КУМ в препаратах отсутствовали, в 4 случаях были представлены микобактериями, по внешним признакам и расположению в препарате нетипичными для туберкулезных, и в 7 случаях были обнаружены однократно в малом количестве – не более 2-4 на 300 полей зрения. Последнее дало основание расценивать результаты как положительные, но не являющиеся следствием активного ТБ. Высокий процент положительных результатов микроскопии мы объясняли возможным попаданием в препарат нетуберкулезных микобактерий или МБТ из старых очагов, расположенных в зоне деструкции легочной ткани, например, при раке легкого (МБТ «выхода»). Из 25 положительных результатов в 10 (40,0%) случаях КУМ были обнаружены в бронхиальных смывах, полученных во время диагностической ФБС, что свидетельствовало, на наш взгляд, о возможной контаминации биологического материала в канале фибробронхоскопов. Особенно часто КУМ обнаруживали у больных с заключительным диагнозом ХОБЛ – в 100% случаев, что дало возможность расценивать их как результат колонизации легких нетуберкулезными микобактериями.

В отношении ВИЧ-позитивных пациентов основными факторами, способствующими гипердиагностике ТБ легких на догоспитальном этапе, являлись чрезмерная настороженность врачей общей лечебной сети, недостаточный анализ клинико-рентгенологической картины заболевания и неполный объем лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренных протоколами. Это приводило к направлению пациентов к фтизиатру при первом упоминании о перенесенном ранее ТБ (в наших исследованиях таких больных было 32,1%), выявлении патологических изменений на рентгенограммах ОГК, а также игнорированию проведения предварительного неспецифического лечения при наличии показаний. Из 29 ВИЧ-позитивных пациентов с предполагаемым диагнозом ТБ легких у 8 (27,6%), диагностировали атипичную (пневмоцистную) пневмонию, имеющую достаточно характерную клинико-рентгенологическую картину и подтвержденную в нашем отделении полным рассасыванием изменений в легких после лечения ко-тримазолом (5 человек) и на аутопсии (3 человека). Данный факт свидетельствует о необходимости повышения качества первичной диагностики и проведения необходимых в данном случае лечебных мероприятий вне стен противотуберкулезного стационара.

Среди главных причин гипердиагностики туберкулезного менингита/менингоэнцефалита у ВИЧ-позитивных пациентов можно отметить недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным исследованием ликвора и серодиагностикой крови (ликвора) на антитела к наиболее часто встречающимся оппортунистическим инфекциям, способным поражать ЦНС (токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барра). Очевидно что невыполнение этих исследований связано прежде всего с недостаточным материально-техническим ресурсом. Из доступных возможностей следует отметить известную закономерность, что ТМ у ВИЧ-позитивных лиц, особенно на стадии глубокой иммуносупрессии, является отражением генерализации туберкулезной инфекции и практически у всех больных протекает с поражением легких [1, 5]. В связи с этим верификация ТМ требует проведения лучевого обследования ОГК и предполагает наличие специфического легочного процесса. Из 24 ВИЧ-позитивных пациентов, поступивших с предварительным диагнозом ТМ, лучевое обследование не выявило патологии в легких у 9 (37,5%) человек, ОИТБ и различные пневмосклеротические изменения диагностированы у 10 (41,7%), то есть у 79,2% больных признаков свежих воспалительных изменений в легких не было.

Выводы

1. Основными причинами гипердиагностики ТБ легких на догоспитальном этапе, общими для обеих групп, являлось недостаточное внимание к данным анамнеза и клинической картины заболевания, не-

полное выполнение объема обследований, в частности диагностической ФБС, КТ ОГК, консультаций узких специалистов, игнорирование результатов предварительного лечения и отсутствие контрольного лучевого обследования. Для ВИЧ-негативных больных имело значение выявление бактериовыделения, которое не подтвердилось в противотуберкулезном диспансере: 25 случаев из 47 микроскопий (53,2%).

2. На догоспитальном этапе наиболее часто за ТБ легких принимали пневмонию и онкологическую патологию: 33,8 и 27,3% в группе ВИЧ-негативных пациентов и 51,7 и 24,1% – в группе ВИЧ-позитивных. Из 106 пациентов обеих групп, госпитализированных с предполагаемым ТБ легких, после первичного осмотра и анализа представленной медицинской документации у 79 (74,5%) диагноз вызывал сомнение из-за отсутствия характерных анамнестических и клинико-рентгенологических признаков. Сложности в уточнении диагноза, из-за которых пришлось проводить тест-терапию противотуберкулезными препаратами в течение 1-3 мес., возникли у 15 (19,5%) ВИЧ-негативных и у 3 (10,3%) ВИЧ-позитивных пациентов.

3. Из 29 ВИЧ-позитивных пациентов с предварительным диагнозом туберкулеза легких у 8 (27,6%) диагностировали пневмоцистную пневмонию, имеющую достаточно характерную клинико-рентгенологическую картину. В таких случаях лечение пневмонии следует проводить вне стен противотуберкулезного учреждения.

4. Причинами гипердиагностики ТМ у ВИЧ-позитивных лиц является недостаточный охват нейровизуализацией, генно-молекулярным исследованием ликвора и серодиагностикой крови (ликвора). Из 24 пациентов с предполагаемым ТМ повторное исследование ликвора, лучевое обследование ОГК и головного мозга, анализ рентгенологического архива позволили у 17 (70,8%) человек снять диагноз туберкулезного менингита без специфической тест-терапии. Одним из поводов для сомнения в туберкулезной этиологии поражения ЦНС являлось отсутствие активного ТБ легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туб. и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10.
2. Лаушкина Ж. А., Краснов В. А. Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах // Туб. и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 38-42. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42.
3. Лаушкина Ж. А., Филимонов П. И. Оценка факторов, ассоциированных с длительностью периода дифференциальной диагностики туберкулеза легких // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 58-60. См. https://elibrary.ru/item.asp?id=17011104.
4. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: «Папакица Е. К.», 2006. – 214 с.
5. Миляев А. А., Данцев В. В., Белова А. И., Платонова Р. А., Зарецкий Б. В., Мучаидзе Р. Д., Карпущенко В. Г. Особенности клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 55-58.
6. Mnyambwa N. P., Ngadaya E. S., Kimaro G., Kim D., Kazwala R., Petrucka P., Mfinanga S. G. Assessment of sputum smear-positive but culture-negative results among newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Tanzania // Int. J. Gen. Med. – 2017. – Vol. 10. – P. 199-205. https://doi.org/10.2147/IJGM.S137469.

REFERENCES

1. Korzh E.V., Podchos N.A. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 5-10. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10.
2. Laushkina Zh.A., Krasnov V.A. Specific features of non-tuberculous pulmonary diseases detected in TB hospitals. Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 38-42. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42.
3. Laushkina Zh.A., Filimonov P.I. Evaluation of factors influencing the duration of pulmonary tuberculosis differential diagnostics. Bulleten VSNTS SO RAMN, 2011, vol. 78, no. 2, pp. 58-60. (In Russ.) Available: https://elibrary.ru/item.asp?id=17011104.
4. Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat.* [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, Papakitsa E.K. Publ., 2006, 214 p. (In Russ.)
5. Milyaev A.A., Dantsev V.V., Belova A.I., Platonova R.A., Zaretskiy B.V., Muchaidze R.D., Karpuschenko V.G. Clinical features and diagnosis of tuberculous meningoencephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 55-58. (In Russ.)
6. Mnyambwa N.P., Ngadaya E.S., Kimaro G., Kim D., Kazwala R., Petrucka P., Mfinanga S.G. Assessment of sputum smear-positive but culture-negative results among newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Tanzania. Int. J. Gen. Med., 2017, vol. 10. pp. 199-205. https://doi.org/10.2147/IJGM.S137469.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104-а.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Clinical TB Hospital, 104-a, Ilyicha Ave., Donetsk.

Корж Елена Владимировна
д. м. н., врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых № 1.
Тел.: +7 (949) 415-54-22.
E-mail: Korzh191061@mail.ru

Подчос Нина Анатольевна
заведующая туберкулезно-легочным отделением для взрослых № 1.
Тел.: +7 (949) 332-41-61.
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Завгородний Александр Федорович
врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых № 1.
Тел.: +7 (949) 321-78-74.
E-mail: zavgorodnii-a_sf@mail.ru

Elena V. Korzh
Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department no. 1 for Adults.
Phone: +7 (949) 415-54-22.
Email: Korzh191061@mail.ru

Nina A. Podchos
Head of Tuberculosis Lung Department no. 1 for Adults.
Phone: +7 (949) 332-41-61.
Email: trushinanina@rambler.ru

Aleksandr F. Zavgorodniy
Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department no. 1 for Adults.
Phone: +7 (949) 321-78-74.
Email: zavgorodnii-a_sf@mail.ru

Поступила 11.08.2022

Submitted as of 11.08.2022

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.995-085 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-63-67**

Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области

Д. В. КАПУСТИН[1,2], Е. И. КРАСНОВА[1,2], Н. И. ХОХЛОВА[1,2], Ю. А. СТАШЕВСКАЯ[2], Е. С. ПУДОВА[2], Л. Л. ПОЗДНЯКОВА[2]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

[2]ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, по данным Центра по профилактике и борьбе со СПИДом в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Материалы и методы. В исследование включены 236 больных с ВИЧ-инфекцией, в возрасте 33-48 лет, взятых на диспансерный учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом в составе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» г. Новосибирска. Все пациенты имели стадию вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) и выраженную степень иммунодефицита (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл), а также вирусологическую эффективность проводимой АРТ. Выполнен анализ эффективности химиопрофилактики (ХП) туберкулеза у 147 больных по сравнению с 89 пациентами, которые не получали ХП туберкулеза по разным причинам. Для проведения ХП туберкулеза использовался комбинированный препарат, включавший изониазид и пиразинамид, в течение 3 мес. с ежедневным приемом. Группы принимавших и не принимавших ХП были сопоставимы по полу, возрасту и степени иммунодефицита.

Результаты. В группе получавших ХП в течение года после завершения курса ХП диагноз «туберкулез» был установлен у 7/147 (4,8%) больных, в том числе: очаговый туберкулез легких – у 71,4% (5/7), инфильтративный туберкулез легких – у 28,6% (2/7 пациентов). В группе пациентов, не получавших ХП в течение года, выявлено 17/89 (19,1%) случаев туберкулеза: очаговый туберкулез легких – у 29,4% (5/17); инфильтративный туберкулез легких – у 47,1% (8/17) и диссеминированный туберкулез легких – у 23,5% (4/17). Диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован только в группе не получавших ХП туберкулеза. Относительный риск (RR = 0,442 (<1)) при сравнении числа заболевших в группах свидетельствует о снижении вероятности развития туберкулеза у больных, принимавших ХП. Отношение шансов (OR = 0,212; ДИ 0,084-0,534) свидетельствует, что шансы развития туберкулеза выше в группе не принимавших ХП.

Заключение. Использование комбинации изониазида с пиразинамидом для химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией статистически значимо снижает риск развития туберкулеза. Пациентам с выраженным иммунодефицитом, имеющим противопоказания к ХП туберкулеза, необходима организация диспансерного наблюдения совместно с фтизиатром, в том числе проведение компьютерной томографии для ранней верификации туберкулезного процесса в легких.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, химиопрофилактика, изониазид, пиразинамид

Для цитирования: Капустин Д. В., Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Сташевская Ю. А., Пудова Е. С., Позднякова Л. Л. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 63-67. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-63-67

Efficacy of Preventive Chemotherapy of Tuberculosis in HIV Infected Patients in Novosibirsk Oblast

D. V. KAPUSTIN[1,2], E. I. KRASNOVA[1,2], N. I. KHOKHLOVA[1,2], Yu. A. STASHEVSKAYA[2], E. S. PUDOVA[2], L. L. POZDNYAKOVA[2]

[1]Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

[2]City Infectious Clinical Hospital no. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the efficacy of tuberculosis preventive chemotherapy in HIV infected patients based on the data of AIDS Prevention and Control Center, which is a part of City Infectious Clinical Hospital no. 1, Novosibirsk.

Subjects and Methods. 236 HIV infected patients aged 33-48 years old were enrolled in the study, they all were registered in AIDS Prevention and Control Center, City Infectious Clinical Hospital no. 1, Novosibirsk. All patients were at the stage of secondary diseases (4A, 4B, 4C), and had a pronounced degree of immunodeficiency (CD4+ from 200 to 349 cells/µl), and the ongoing ART was virologically successful. The efficacy of tuberculosis preventive chemotherapy (CTX) was analyzed in 147 patients versus 89 patients who received no tuberculosis CTX due to various reasons. For tuberculosis preventive chemotherapy, a combination drug was used, which contained isoniazid and pyrazinamide, for 3 months with daily intake. The groups of those receiving and not receiving CTX were comparable in terms of the gender, age and degree of immunodeficiency.

Results. In the group receiving CTX within a year after completion of CTX, tuberculosis was diagnosed in 7/147 (4.8%) patients including: focal pulmonary tuberculosis - in 71.4% (5/7), and infiltrative pulmonary tuberculosis - in 28.6% (2/7 patients). In the group receiving no CTX, during the year, 17/89 (19.1%) tuberculosis cases were detected: focal pulmonary tuberculosis - in 29.4% (5/17), infiltrative pulmonary tuberculosis - in 47.1% (8/17), and disseminated pulmonary tuberculosis - in 23.5% (4/17). Disseminated pulmonary tuberculosis was registered only in the group who received no CTX. The relative risk (RR = 0.442 (<1)) when comparing the number of cases in the groups indicates lower likelihood to develop tuberculosis in the patients taking CTX.

The odds ratio (OR = 0.212; CI 0.084-0.534) indicates that the chances of developing tuberculosis are higher in the group receiving no CTX.

Conclusion. The use of a combination of isoniazid and pyrazinamide for tuberculosis preventive chemotherapy in HIV infected patients significantly reduces the risk of developing tuberculosis. Patients with severe immunodeficiency who have contraindications to tuberculosis preventive chemotherapy should be followed up jointly with a phthisiologist, the follow-up should include computed tomography for early detection of tuberculosis signs in the lungs.

Key words: HIV infection, tuberculosis, preventive chemotherapy, isoniazid, pyrazinamide

For citations: Kapustin D. V., Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Stashevskaya Yu. A., Pudova E. S., Pozdnyakova L. L. Efficacy of Preventive Chemotherapy of Tuberculosis in HIV Infected Patients in Novosibirsk Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 63-67 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-63-67

Для корреспонденции:
Капустин Дмитрий Вячеславович
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Correspondence:
Dmitry V. Kapustin
Email: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

За все время существования пандемии ВИЧ-инфекции от нее и ее осложнений в мире скончалось около 40,1 млн человек (по состоянию на 1 января 2021 г.) [1]. Одной из ведущих причин смерти больных ВИЧ-инфекцией является туберкулез, в том числе с поражением центральной нервной системы [2]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, эффективными способами профилактики развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) и проведение химиопрофилактики (ХП) туберкулеза [3, 4, 5]. Химиопрофилактика позволяет снизить риск развития туберкулеза на 40-60% [6]. В качестве основных режимов ХП туберкулеза используются схемы с изониазидом или комбинации изониазида с рифампицином или пиразинамидом [6, 7]. Большинство авторов рассматривают применение комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами для ХП в качестве наиболее предпочтительных схем. Преимуществами комбинированных препаратов является повышение уровня приверженности пациентов за счет уменьшения общего количества таблеток [8, 9]. Однако для полной оценки эффективности используемых режимов химиопрофилактики туберкулеза имеется недостаточно литературных данных.

Цель исследования: изучить эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по данным Центра по профилактике и борьбе со СПИДом в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Материалы и методы

В исследование включены 236 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», в возрасте от 33 до 48 лет, взятых на диспансерный учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска. В исследование включались пациенты 18 лет и старше со стадиями вторичных заболеваний (4А, 4Б , 4В), имевшие выраженную степень иммунодефицита (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл). Критериями невключения были: фоновые онкологические заболевания, в том числе новообразования легких; туберкулез любой локализации (как активный, так и перенесенный ранее); стадии ВИЧ-инфекции первичных проявлений (2А, 2Б, 2В) и субклиническая (3); вторичные заболевания с поражением ЦНС; пневмоцистная пневмония; отсутствие вирусологической эффективности проводимой АРТ. Всем больным проведено обследование и назначен предпочтительный режим АРТ в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020) [10]. Все пациенты имели вирусологическую эффективность проводимой АРТ (уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ < 20 копий/мл). Для исключения или подтверждения туберкулеза использовались следующие методы исследования: рентгенография органов грудной клетки; бактериологическое исследование мокроты на микрофлору и кислотоустойчивые микобактерии (КУМ); ПЦР мокроты на ДНК *Mycobacterium tuberculosis*; кожная проба с диаскинтестом.

Были сформированы 2 группы больных. Группу ХП+ составили 147 больных ВИЧ-инфекцией, получавших ХП туберкулеза. Для ХП туберкулеза использовался комбинированный препарат, включавший изониазид и пиразинамид. Дозирование препарата проводилось по изониазиду из расчета 5-10 мг/кг массы тела пациента. Препарат применялся ежедневно курсом 3 мес. Группу сравнения ХП- составили 89 пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавшие ХП туберкулеза по разным причинам (наличие абсолютных противопоказаний (в соответствии с инструкцией к лекарственным средствам) или категорический отказ от приема противотуберкулезных препаратов).

За эффективность проведенной ХП принималась контрольная точка – отсутствие развития у пациента туберкулеза в течение 1 года после окончания курса ХП. За неэффективность проведенной ХП принималась другая контрольная точка – выявление у пациента любой формы туберкулеза в течение 1 года после окончания курса ХП туберкулеза. Сре-

ди пациентов, не получавших ХП, констатировалось развитие или отсутствие туберкулеза в течение 1 года наблюдения.

У всех больных с ВИЧ-инфекцией имелись данные по полу, возрасту и эпидемический анамнез, в том числе о пути инфицирования ВИЧ.

Статистический анализ данных проводился посредством программы Statistica 10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Среди 236 пациентов с ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины – 72,5% ($n = 171$). Возраст пациентов варьировал от 33 до 48 лет и в среднем составил 40,4 ± 3,65 лет. По результатам эпидемиологического расследования установлено, что у 236 (51,7%) больных доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 45,3% случаев, неуточненные данные составили – 3,0%.

У мужчин чаще регистрировался парентеральный путь передачи ВИЧ – 58,5% случаев (100/171 пациентов) против 10,8% (7/65) у женщин ($p < 0,05$).

В группе ХТ+ (147 пациентов) возраст пациентов варьировал от 35 до 44 лет и в среднем составил 39,4 ± 2,69 лет. Уровень CD4+ лимфоцитов варьировал от 236 до 322 кл/мкл, в среднем – 292,8 ± 27,5 кл/мкл.

В группу ХП- вошли 89 пациентов, подписали информированный отказ от проведения ХП туберкулеза – 40,5% (36/89 пациентов); остальные пациенты имели противопоказаниями к назначению ХП туберкулеза: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 20,2% (18/89); неконтролируемая артериальная гипертензия и ИБС – у 14,7% (13/89); гиперчувствительность к изониазиду и/или пиразинамиду (после начала приема препарата) – у 17,9% (16/89); умеренная или высокая активность АЛТ/АСТ на фоне хронического гепатита С – у 4,5% (4/89); эпилепсия в анамнезе – у 2,2% (2/89).

Возраст пациентов в группе ХП- варьировал от 33 до 48 лет, в среднем составил 41,4 ± 2,9 года. Уровень CD4+ лимфоцитов колебался от 205 до 345 кл/мкл, в среднем 303,3 ± 24,5 кл/мкл. Таким образом, группы ХП+ и ХП- были сопоставимы по полу, возрасту и степени иммунодефицита.

В группе ХП+ в течение одного года диспансерного наблюдения после окончания ХП установлен диагноз «туберкулез» у 7/147 (4,8%) больных. По формам распределение было следующим: очаговый туберкулез – у 5/7 (71,4%), инфильтративный туберкулез – у 2/7 (28,6%).

В группе ХП- ($n = 89$) за год наблюдения выявлено 17/89 (19,1%) случаев туберкулеза, что статистически значимо чаще, чем в группе ХП+ ($p < 0,001$) (табл.). И в этой группе кроме инфильтративного 47,1% (8/17 пациентов) и очагового туберкулеза легких – 29,4% (5/17) была и более тяжелая форма – диссеминированный туберкулез легких – 23,5% (4/17).

Установлено, что инфильтративный туберкулез легких регистрировался чаще в группе ХП- – 8,9% (8/89), чем в группе ХП+ – 1,4% (2/147), $p = 0,013$ (Хи-квадрат с поправкой Йейтса). А диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован только в группе ХП- в 4,5% (4/89 пациентов). Относительный риск (RR) в группах составил 0,442 (< 1), что свидетельствует о снижении вероятности развития туберкулеза у больных, принимавших ХП (обратная связь, 95%-ный ДИ 0,235-0,830; $p < 0,05$). Отношение шансов (OR) в ХП+ и ХП- группах = 0,212 (< 1), что указывает, что шансы развития туберкулеза выше в группе ХП- (фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода; 95%-ный ДИ 0,084 – 0,534).

***Таблица*. Сравнительная характеристика ХП+ и ХП- групп**

***Table*. Comparative characteristics of Groups CTX+ and CTX-**

Показатель	Группа ХП+ (n =147)	Группа ХП- (n = 89)
Средний возраст больных	39,4±2,69 лет	41,4±2,98 лет
Средний уровень СД4 лимфоцитов крови	292,8 ± 27,5 кл/мкл$^{-1}$	303,3 ± 24,5 кл/мкл$^{-1}$
Число больных с установленным диагнозом «туберкулез» (абс.)	7*	17*
Доля лиц с установленным диагнозом «туберкулез»	4,8%	19,1%
Структура выявленных форма туберкулеза		
Очаговый туберкулез легких	5 (3,4%)	5 (5,6%)
Инфильтративный туберкулез легких	2 (1,4%)**	8 (8,9%)**
Диссеминированный туберкулез легких	0	4 (4,5%)

Примечание: * – разница статистически значима, критерий Хи-квадрат < 0,001.
** – разница статистически значима, Хи-квадрат с поправкой Йейтса $p = 0,013$.

Заключение

По результатам исследования установлено, что использование комбинированного препарата, включающего изониазид с пиразинамидом для химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией статистически значимо снижает риск развития туберкулеза у данной категории больных ($p < 0,05$). Установлено, что инфильтративный туберкулез легких регистрируется чаще – 8,9% у лиц, не получавших ХП туберкулеза по сравнению с получавшими – 1,4%, p = 0,013 (Хи-квадрат с поправкой Йейтса). Диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован только среди пациентов, не получавших ХП туберкулеза, что может свидетельствовать о риске развития распространенных форм заболевания при отсутствии ХП туберкулеза.

Пациентам с ВИЧ-инфекцией и выраженным иммунодефицитом, имеющим противопоказания к приему препаратов для ХП туберкулеза, учитывая высокий риск развития данного заболевания, рекомендована организация диспансерного наблюдения совместно с фтизиатром на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в том числе проведение компьютерной томографии для ранней верификации туберкулезного процесса в легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования.

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest. This research was performed with no additional funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Д., Редфилд Р., Фам П., Мазус А. И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. – М.: ГРАНАТ, 2013. – 696 с.
2. ВОЗ: Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 2015 [Электронный ресурс] / http://www.who.int/tb/publications/ru/
3. Зуев А. П., Мохирева Л. В., Юрченко Н. И., Мишин В. Ю., Стерликов С. А., Русских О. Е. Фтизоэтам В6 и фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий / Туб. и болезни лёгких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под редакцией И. А. Васильевой. Москва, 2020, 152 с.
5. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020), утвержденные Минздравом РФ.
6. Коломиец В. М. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инициированных // Научный результат. Медицина и фармация. 2017. – Т. 2, № 1.
7. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010, № 1. – CD000171.
8. Bell L. C. K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection // Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 80-90.
9. Orcau À., Caylà J. A., Martínez J. A. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. – 2011.– Vol. 29, Suppl. 1. – P. 2-7.
10. World Health Organization. HIV/AIDS. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

REFERENCES

1. Bartlett J., Redfield R., Pham P., Masus A. I. Klinicheskiye aspekty VICH-infektsii. (Russ. Ed.: John G. Bartlett, Robert R. Redfield, Paul A. Pham. Medical Management of HIV Infection). Moscow, GRANAT Publ., 2013, 696 p.
2. WHO, Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiey. (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection). 2015, (Epub.), http://www.who.int/tb/publications/ru/
3. Zuev A.P., Mokhireva L.V., Yurchenko N.I., Mishin V.Yu., Sterlikov S.A., Russkikh O.E. Phtizoethamum B6 and Phtizopyramum B6 for the treatment of new pulmonary tuberculosis patients with bacillary excretion. Tuberculosis and Lung Diseases, 2012, no. 5, pp. 44-52. (In Russ.)
4. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. Taktika vracha pri vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICh i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
5. Klinicheskie rekomendatsii «VICh-infektsiya u vzroslykh» (2002). [Clinical guidelines on HIV infection in adults (2020)]. Approved by the Russian Ministry of Health.
6. Kolomiets V.M. Efficiency of preventive chemotherapy of tuberculosis in HIV patients. Nauchnyy Rezultat. Meditsina I Farmatsiya, 2017. vol. 2, no. 1. (In Russ.)
7. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst. Rev., 2010, no. 1, CD000171.
8. Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. Nat. Rev. Microbiol., 2018, vol. 16, no. 2, pp. 80-90.
9. Orcau À., Caylà J.A., Martínez J.A. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. Enferm. Infec. Microbiol. Clin., 2011, vol. 29, suppl. 1. pp. 2-7.
10. World Health Organization. HIV/AIDS. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 4.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University,
Russian Ministry of Health,
40, Semyi Shamshinykh St., Novosibirsk, 630099.

Капустин Дмитрий Вячеславович
к. м. н., ассистент кафедры
инфекционных болезней.
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-7060-4710

Краснова Елена Игоревна
д. м. н., профессор, заведующая кафедрой
инфекционных болезней.
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3168-9309

Хохлова Наталья Игоревна
к. м. н., доцент, доцент кафедры
инфекционных болезней.
E-mail: talitas@bk.ru

ГБУЗ Новосибирской области
«Городская инфекционная клиническая больница №1».
630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40, к. 5.

Сташевская Юлия Анатольевна
к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом
подразделения «Центр по профилактике
и борьбе со СПИДом».
E-mail: ykozyanova@yandex.ru

Пудова Елена Сергеевна
заведующая отделом профилактики подразделения
«Центр по профилактике и борьбе со СПИДом».
E-mail: elenapudova69@mail.ru

Позднякова Лариса Леонидовна
к. м. н., главный врач.
E-mail: gikb1@yandex.ru

Dmitry V. Kapustin
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infectious Diseases Department.
Email: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-7060-4710

Elena I. Krasnova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Infectious Diseases Department.
Email: krasnova-inf@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3168-9309

Natalya I. Khokhlova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Infectious Diseases Department.
Email: talitas@bk.ru

City Infectious Clinical Hospital no. 1,
40, Apt. 4, Semyi Shamshinykh St.,
Novosibirsk, 630099.

Yulia A. Stashevskaya
Candidate of Medical Sciences,
Head of Epidemiology Department of AIDS
Prevention and Control Center.
Email: ykozyanova@yandex.ru

Elena S. Pudova
Head of Prevention Department of AIDS
Prevention and Control Center.
Email: elenapudova69@mail.ru

Larisa L. Pozdnyakova
Candidate of Medical Sciences, Head Physician.
Email: gikb1@yandex.ru

Поступила 17.01.2023

Submitted as of 17.01.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-002.5-08:616.98:578.828

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73

Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентки с ВИЧ-инфекцией

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА[1], Т. А. КУЗНЕЦОВА[2], В. Н. ЗИМИНА[1,3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

[2]ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

[3]Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай излечения туберкулеза множественных локализаций с предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентки с ВИЧ-инфекцией, осложненной оппортунистическими инфекциями, при применении короткой пероральной схемы противотуберкулезной химиотерапии. Случай демонстрирует эффективность современных схем лечения туберкулеза, возможность сочетания их с антиретровирусными и другими препаратами, возможность коррекции нежелательных явлений (НЯ) без отмены препаратов при их адекватном мониторинге и своевременном выявлении.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекция, деламанид, бедаквилин

Для цитирования: Дегтярева С. Ю., Кузнецова Т. А., Зимина В. Н. Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентки с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 68-73. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73

Use of Short Oral Regimens for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in a Patient with HIV Infection

S. Yu. DEGTYAREVA[1], T. A. KUZNETSOVA[2], V. N. ZIMINA[1,3]

[1]RUDN University, Moscow, Russia

[2]Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

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

ABSTRACT

We present the clinical case of effective treatment of tuberculosis in a patient with disseminated pulmonary and extrapulmonary pre-extensive drug resistant tuberculosis, HIV-infection and other severe opportunistic and concomitant infections. Short all-oral regimen has been used for the treatment. This clinical case demonstrates the clinical efficacy of modern treatment regimens, good compatibility with other drugs and management of adverse events without treatment interruption.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistant tuberculosis, extensive drug resistant tuberculosis, HIV infection, delamanid, bedaquiline

For citations: Degtyareva S. Yu., Kuznetsova T. A., Zimina V. N. Use of Short Oral Regimens for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in a Patient with HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 68-73 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73

Для корреспонденции:
Дегтярева Светлана Юрьевна
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Correspondence:
Svetlana Yu. Degtyareva
Email: degtyareva_svet@mail.ru

Данные о заболеваемости и смертности от туберкулеза в годы, предшествовавшие пандемии новой коронавирусной инфекции, демонстрировали их снижение, однако недостаточное для достижения целей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в рамках Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире [5]. Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на прогресс в этой области за счет перераспределения ресурсов, уменьшения числа выявленных и эффективно пролеченных пациентов. Так, число зарегистрированных случаев туберкулеза снизилось с 7,1 млн в 2019 г. до 5,8 млн в 2020 г., смертность за те же годы возросла с 1,2 млн до 1,3 млн пациентов [6].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой одну из угроз общественному здоровью и здравоохранению. Бремя МЛУ-ТБ, по данным ВОЗ, остается

на стабильном уровне, долгое время не удавалось добиться значимого улучшения терапии у данной группы пациентов. Это связано с невозможностью использовать для лечения рифампицин и изониазид, заменяя их дорогими, менее эффективными, с худшей переносимостью схемами [8, 13]. За последнее десятилетие спектр противотуберкулезных препаратов расширился. Доказали свою эффективность в лечении МЛУ-ТБ такие перепрофилированные препараты, как линезолид (антибиотик) и клофазимин, противолепрозный препарат. Во многих странах официально зарегистрированы новые противотуберкулезные препараты – бедаквилин и деламанид. Препараты бедаквилин и линезолид наряду с фторхинолонами отнесены к группе А по современной классификации ВОЗ, то есть являются приоритетными при лечении МЛУ-ТБ. В порядке приоритетности использования клофазимин отнесен к группе В, а деламанид – к группе С.

Бедаквилин был зарегистрирован в России в 2013 г. и почти сразу включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 3]. По данным исследователей, в некоторых регионах устойчивость к препарату наблюдается у 3,8% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [7]. Деламанид был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 г., и пока опыт применения его не так широк. Однако, по данным имеющихся исследований, препарат демонстрирует хорошую эффективность в составе комбинированных схем терапии и приемлемый профиль безопасности [11]. Согласно метаанализу, деламанид имеет сопоставимую с бедаквилином эффективность и меньшую токсичность при включении его в комбинированную терапию МЛУ-ТБ [10]. В Российской Федерации этот препарат является важным компонентом современных пероральных схем терапии туберкулеза с предширокой и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), особенно с учетом недоступности клофазимина (препарат не зарегистрирован в РФ).

В 2020 г. ВОЗ включило в рекомендации по лечению МЛУ- и рифампицин-резистентного туберкулеза возможность использования коротких (9-12 мес.) полностью пероральных режимов лечения [12].

С 2021 г. в г. Владимире и Владимирской области по инициативе международной организации «Врачи без границ» проводится исследование, посвященное изучению этого подхода в реальной клинической практике. Проект одобрен Минздравом Российской Федерации и Центральным этическим комитетом РФ. В рамках данного исследования взрослым больным туберкулезом с подтвержденной или предполагаемой МЛУ МБТ проводится терапия пероральными препаратами в течение 9 мес. Схема химиотерапии, согласно протоколу исследования, может варьировать в зависимости от наличия/отсутствия устойчивости МБТ к фторхинолонам и наличия противопоказаний, но включает в себя четыре из следующих препаратов: бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz), левофлоксацин (Lfx). В стандартном случае при отсутствии устойчивости к фторхинолонам назначается комбинация препаратов: Bdq, Lzd, Lfx, Cfz. При наличии устойчивости к фторхинолонам используется схема: Bdq, Lzd, Dlm, Cfz. Представляем клинический случай, который наблюдали в рамках проекта.

Клинический случай. Пациентка Н. (33 года) поступила в Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи (ЦСФП) г. Владимира 15.02.2021 г. с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела.

В ноябре 2020 г. отметила увеличение надключичного лимфоузла слева, повышение температуры тела до 39°С. Обратилась к хирургу, лимфоузел был вскрыт, проведена антибактериальная терапия. В конце декабря вновь увеличился этот же лимфоузел. В январе 2021 г. вновь обратилась к хирургу, проведена лимфаденэктомия, при гистологическом исследовании выявлены признаки туберкулезного воспаления, пациентка направлена в ЦСФП.

Ранее туберкулезом не болела, в семье был контакт с больным туберкулезом с подтвержденной МЛУ МБТ. При флюорографии легких в январе 2021 г. патологических изменений не обнаружено.

В анамнезе – ВИЧ-инфекция (впервые выявлена в 2016 г., путь инфицирования – гетеросексуальный), регулярно в центре СПИДа не наблюдалась. При осмотре инфекциониста в январе 2021 г. – выраженное снижение уровня CD4-лимфоцитов (45 кл/мкл), РНК ВИЧ – 320 000 коп/мл. С 15.01.2021, до установления окончательного диагноза и начала противотуберкулезной терапии (ПТТ), была назначена антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме: лопинавир/ритонавир, ламивудин, тенофовир. В анализе крови выявлены антитела к гепатиту С, исследование РНК вируса гепатита С методом ПЦР не выполнялось.

Пациентка была госпитализирована в ЦСФП 15.02.2021 в легочно-туберкулезное отделение. При осмотре в надключичной области слева имеется послеоперационный свищ диаметром 2 см. При компьютерной томографии органов грудной клетки 20.02.2021 во всех сегментах легких выявлены мелкие очаги диссеминации, малой интенсивности с нечеткими контурами. В мокроте при микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявлены, молекулярно-генетическое исследование (тест-система GeneXpert, Cepheid USA) ДНК МБТ не обнаружено. В лаборатории ФГБУ НМИЦ ФПИ 17.02.2021 г. были направлены мокрота и отделяемое из свища в области удаленного надключичного лимфоузла слева, заключение по отделяемому из свища: КУМ 3+, ДНК МБТ обнаружена, устойчивость к рифампицину (R).

С 20.02.2021 была начата противотуберкулезная терапия согласно протоколу исследования: левофлоксацин 750 мг, бедаквилин по схеме: 400 мг, затем 200 мг через день, клофазимин 100 мг, линезолид 600 мг (масса тела пациентки 55 кг). Также пациентка получала назначенную ранее АРТ и триметоприм/сульфаметоксазол для профилактики токсоплазмоза и пневмоцистоза. Решением региональной центральной врачебной контрольной комиссии установлен диагноз: «ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза прогрессирования на фоне АРТ: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ-; туберкулез периферических лимфатических узлов (надключичные слева), свищевая форма МБТ+ (R). Сопутствующий: хронический гепатит С».

При лабораторном исследовании крови от 20.02.2021 отмечалась положительная динамика по ВИЧ-инфекции по сравнению с данными обследования в январе 2021: CD4-лимфоциты – 100 кл/мкл, РНК ВИЧ – 1 600 коп/мл. Учитывая подобную динамику лабораторных показателей, генерализованный характер процесса, заболевание, вероятно, протекало в рамках парадоксального синдрома восстановления иммунной системы на фоне начала АРТ.

05.03.2021 был получен результат исследования мокроты из НМИЦ ФПИ: выявлены ДНК МБТ, с наличием мутаций резистентности к аминогликозидам и фторхинолонам. Согласно новым дефинициям ВОЗ и Национальных клинических рекомендаций [1, 9], выявленный спектр лекарственной устойчивости МБТ соответствует предширокой лекарственной устойчивости. 22.03.2021 проведена коррекция схемы химиотерапии – отменен левофлоксацин и назначен деламанид, 200 мг/сут.

При бактериологическом исследовании мочи был получен рост МБТ (5 колониеобразующих единиц) на плотных питательных средах, определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину, капреомицину, офлоксацину. Определение резистентности к бедаквилину и линезолиду не проводилось ввиду отсутствия роста культуры на жидких питательных средах.

Через несколько дней после изменения схемы лечения (22.03.2021) отмечено появление тошноты, рвоты; лабораторно выявлено повышение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы до 330 и 243 Ед/л соответственно, уровень общего билирубина составил 8,6 мкмоль/л. На фоне симптоматической терапии и временной отмены противотуберкулезных препаратов показатели печеночных ферментов нормализовались, лечение было продолжено, сохранялись периодические неярко выраженные диспептические явления.

С конца марта 2021 г. пациентка стала отмечать нарастающую мышечную слабость в правой руке. 02.04.2021 появились признаки очагового неврологического дефицита в виде сходящегося косоглазия, менингеальные знаки – отрицательные, лихорадки нет. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга – картина мультифокальных очагов и участков изменения вещества головного и спинного мозга, более характерных для нейроинфекции; смещение срединных структур вправо. С учетом очаговой неврологической симптоматики, МРТ головного мозга, значительного снижения уровня CD4-лимфоцитов был заподозрен токсоплазмоз как наиболее вероятная причина поражения центральной нервной системы. По решению врачебной комиссии была начата *ex juvantibus* терапия триметоприм/сульфаметоксазолом в дозе 1 920 мг 2 раза в сутки, получена положительная клиническая динамика.

По данным рентгенологического исследования легких от 20.04.2021 (2 мес. ПТТ), имеется положительная динамика в виде частичного рассасывания очагов диссеминации. Поражение мочевыводящей системы было подтверждено лучевыми методами: расширение чашечки верхнего полюса правой почки (по данным ультразвукового исследования), признаки деформации мочевого пузыря с наличием в нем дефекта наполнения (экскреторная урография), деформация стенки мочевого пузыря (ультразвуковое исследование).

26.04.2021 при лабораторном исследовании зафиксировано снижение уровня тромбоцитов до 46 × 109/л без клинических проявлений, что расценено как лекарственное воздействие – НЯ 3-й степени тяжести согласно классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 [4]. Учитывая потенциальное миелосупрессивное действие линезолида, препарат был временно отменен. С 11.05.2021 при восстановлении количества тромбоцитов более 50 × 109/л прием линезолида возобновлен в сниженной дозировке 300 мг/сут.

В дальнейшем состояние пациентки на фоне проводимой терапии было стабильным. При контрольном обследовании 17.06.2021 – положительная динамика (по данным МРТ головного мозга), при проведении лабораторно-инструментального мониторинга заболевания в дальнейшем отсутствовали значимые отклонения в общеклинических анализах и ЭКГ. Неврологическая симптоматика практически полностью регрессировала. 01.07.2021, через 4,5 мес., пациентка была выписана из стационара на амбулаторное лечение. Диагноз на момент выписки: «ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза ремиссии на фоне АРТ: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ+; туберкулез периферических лимфатических узлов (надключичные слева), свищевая форма МБТ+ (R); туберкулез мочеполовой системы, МБТ+ (H, R, E, Km, Cm, Ofl); токсоплазмоз головного мозга. Сопутствующий: хронический гепатит С с низкой биохимической активностью».

После выписки инфекционистом проведена коррекция схемы АРТ с учетом долгосрочной безопасности на: долутегравир, тенофовир, ламивудин.

Анализ крови от 22.09.2021 продемонстрировал дальнейший рост количества CD4-лимфоцитов – 209 кл/мкл, подавление вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ – не обнаружена). Отмечалась дальнейшая положительная клинико-рентгенологическая динамика в легких.

На амбулаторном этапе лечения 22.10.2021 (8 мес. ПТТ) в рамках ежемесячного лабораторного мониторинга была зафиксирована скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин (56,2 мл/мин), позже присоединились жалобы на слабость, усиление тошноты, однократную рвоту после приема противотуберкулезных препаратов, заложенность носа. Данная симптоматика была расценена как НЯ на фоне проводимой терапии. Тенофовир с учетом возможной нефротоксичности заменен абакавиром. 28.10.2021 пациентка вновь была госпитализирована в ЦСФП для возможной коррекции противотуберкулезного лечения. При обследовании, согласно протоколу, была выявлена новая коронавирусная инфекция, на фоне проводимой терапии – выздоровление, была выписана 15.11.2021. АРТ и ПТТ продолжены по прежней схеме.

Однако 23.11.2021 в материале свищевого отделяемого из надключичной области слева вновь обнаружены КУМ 5/100, в посевах на жидкие и плотные питательные среды впоследствии роста не получено. Несмотря на то, что длительность терапии, согласно протоколу, должна была составить 9 мес., врачебной комиссией принято решение о продлении лечения до 11 мес., также начато местное лечение свищевого хода раствором линезолида (рис. 1). 24.02.2022 курс ПТТ был завершен. Результат лечения оценен как эффективный. Самочувствие пациентки удовлетворительное, увеличение массы тела на 9 кг, свищевой ход эпителизировался, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки – рассасывание и уплотнение очагов в легочной ткани (рис. 2), в крови – CD4-лимфоциты 234 кл/мкл. Динамика показателей CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ за время лечения отражена в таблице.

Рис. 1. *Внешний вид свищевого хода в области надключичного лимфоузла слева на фоне 9 мес. ПТТ*

Fig. 1. *The appearance of the fistula in the region of left supraclavicular lymph node after 9 months of anti-tuberculosis treatment*

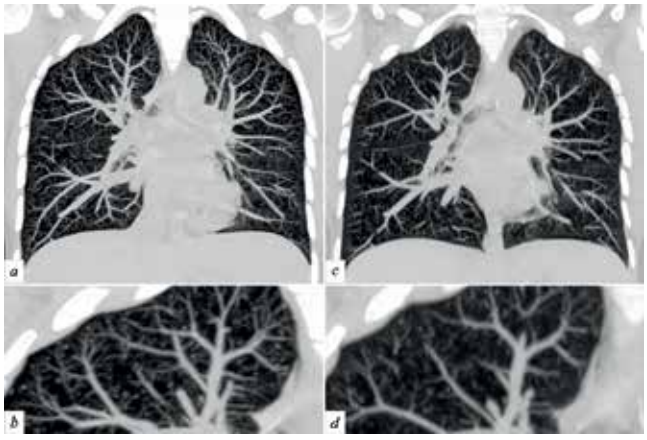


Рис. 2. *Компьютерная томография органов грудной клетки в коронарной плоскости с увеличенными фрагментами (b, d) от 10.01.2021 (a, b) и 01.03.2022 (c, d) в режиме MIP-реформации. В динамике наблюдается значительное уменьшение количества милиарных диссеминированных гематогенных очагов, которые имелись при первичном исследовании*

Fig. 2. *Chest CT-scans in the coronary plane with enlarged fragments (b,d) as of 10.01.2021 (a,b) and 01.03.2022 (c,d) in MIP-reformation mode. There is a significant decrease in the number of miliary disseminated hematogenous nodules that were present during the initial examination in follow-up observation*

Комментарий

Данный клинический случай демонстрирует успешное излечение генерализованного туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя (согласно [1, 9]) с использованием короткого полностью перорального курса противотуберкулезной терапии. Несмотря на распространенность туберкулезного процесса с поражением множественных локализаций, наличия

Таблица. **Динамика показателей CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в процессе лечения**

Table. **Changes in the count of CD4 and HIV RNA during treatment**

Показатели	15.01.2021	20.02.2021	22.09.2021	13.01.2022
CD4-лимфоциты	45 кл/мкл	100 кл/мкл	209 кл/мкл	234 кл/мкл
РНК ВИЧ	320 000 коп/мл	1 600 коп/мл	не обнаружено	не обнаружено

ВИЧ-инфекции и гепатита С, развитие серьезных оппортунистических и сопутствующих заболеваний во время лечения (токсоплазмоз головного мозга, COVID-19), удалось добиться излечения пациентки от туберкулеза. На фоне лечения были зафиксированы следующие НЯ на прием препаратов: гепатотоксическая реакция, диспепсия, тромбоцитопения, снижение скорости клубочковой фильтрации, в их числе НЯ 3 степени тяжести. Однако качественно проводимый мониторинг, своевременная коррекция схемы терапии и симптоматическое лечение позволили не прерывать противотуберкулезное лечение на длительное время. Потребовалась лишь коррекция дозировки линезолида на постоянной основе (снижение дозы до 300 мг/сут) в связи с потенциальной миелотоксичностью. Другие же зарегистрированные НЯ могли быть связаны с фоновыми и сопутствующими заболеваниями.

Использованная схема противотуберкулезной терапии была, по-видимому, оптимальным выбором при предширокой лекарственной устойчивости возбудителя, так как включала два препарата группы А, один препарат группы В и наиболее современный препарат группы С.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. МКБ 10: А15-А19. Год утверждения (частота пересмотра): 2022. М., 2022. - С. 151. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
2. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – Тверь, 2014. – С. 72.
3. Филинюк О. В., Щегерцов Д. Ю., Кабанец Н. Н., Амичба Д. Э. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина // Туб. и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 40-45. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017. – P. 155. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. – P. 262. URL: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf.
6. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. – P. 43. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021.
7. Ismail N. A., Omar S. V., Moultrie H. et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study // Lancet Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22 № 4. – P. 496-506. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00470-9.
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 40. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662.
10. Nasiri M. J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect Dis. – 2022. URL: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043.
11. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // Lancet Respir. Med. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 249-259.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 146. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048.
13. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Ther. – 2016. - Vol. 23, № 2. - P. 521-530.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u vzroslykh. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults.] ICD 10: A15-A19. Revised in 2022. Moscow, 2022, pp. 151. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
2. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstennoy ustoichivostyu vozbuditelya.* [Federal guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 72 p.
3. Filinyuk O.V., Schegertsov D.Yu., Kabanets N.N., Amichba D.E. Tolerability and Efficacy of Chemotherapy Containing Bedaquiline in Patients with Multiple Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022, vol. 100 no. 9, pp. 40-45. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017. pp. 155. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization; 2017. pp. 262. Available: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf
6. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization; 2021. pp. 43. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
7. Ismail N.A., Omar S.V., Moultrie H. et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study. Lancet Infect. Dis., 2022, vol. 22 no. 4, pp. 496–506. Available: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00470-9
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir. Med., 2020, vol. 8, no. 4, P. 383–394.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2020. pp. 40. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662
10. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect Dis., 2022. Available: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043
11. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir. Med., 2019, Vol. 7 no. 3, pp. 249–259.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. P. 146. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048
13. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am. J. Ther., 2016, vol. 23, no. 2, pp. 521-530.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Российский университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: +7 (495) 365-25-33.

Дегтярева Светлана Юрьевна
ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8836-4447

Зимина Вера Николаевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3726-9022

ГБУЗ Владимирской области
«Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи»,
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63.
Тел.: +7 (492) 242-50-58.

Кузнецова Татьяна Анатольевна
заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.

Svetlana Yu. Degtyareva
Assistant of Infectious Diseases Department with Training Courses in Epidemiology and Phthisiology, Medical Institute
Email: degtyareva_svet@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8836-4447

Vera N. Zimina
Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases Department with Training Courses in Epidemiology and Phthisiology, Medical Institute.
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3726-9022

Vladimir
Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care
63, Sudogodskoye Rd, Vladimir, 600023.
Phone: +7 (492) 242-50-58.

Tatiana A. Kuznetsova
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Поступила 02.11.2022

Submitted as of 02.11.2022

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.34-008.87, 616.24-002.5-036.3
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1-74-82

Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких

М. М. ЮНУСБАЕВА[1], Л. Я. БОРОДИНА[2], А. М. ЗАКИРОВА[2], Р. А. ШАРИПОВ[2,3], Б. Б. ЮНУСБАЕВ[1,4]

[1]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, РФ

[2]ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, РФ

[3]ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РФ

[4]Институт геномики, Тартуский университет, Тарту, Эстония

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные из 55 литературных источников, описывающих взаимосвязь микробиома кишечника с туберкулезом. Обсуждаются механизмы, с помощью которых микробиота кишечника может влиять на различные звенья иммунной системы, представлены данные о влиянии противотуберкулезных препаратов на микробиом кишечника, а также возможные перспективы использования пробиотиков в лечении и профилактике туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, кишечная микробиота, микробиом, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Закирова А. М., Шарипов Р. А., Юнусбаев Б. Б. Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 74-82. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-74-82

Modern Concepts about the Role of Gut Microbiota in Development of Pulmonary Tuberculosis

M. M. YUNUSBAEVA[1], L. Ya. BORODINA[2], A. M. ZAKIROVA[2], R. A. SHARIPOV[2], B. B. YUNUSBAYEV[1,4]

[1]ITMO University, St. Petersburg, Russia

[2]Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

[3]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

[4]University of Tartu, Tartu, Estonia

ABSTRACT

The review presents data from 55 publications describing the relationship between the gut microbiome and tuberculosis. It presents possible mechanisms by which the intestinal microbiota can influence various parts of the immune system.

It describes the effect of anti-tuberculosis drugs on the intestinal microbiome as well as possible prospects for the use of probiotics in the treatment and prevention of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, gut microbiota, microbiome, multiple drug resistance

For citations: Yunusbaeva M. M., Borodina L. Ya., Zakirova A. M., Sharipov R. A., Yunusbayev B. B. Modern concepts about the role of gut microbiota in development of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 74-82 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-74-82

Для корреспонденции:
Юнусбаева Миляуша Мусиевна
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:
Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

В последние годы внимание врачебного сообщества обращено на изучение микробиома кишечника при развитии целого ряда социально значимых заболеваний [43, 47, 54]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что дисбактериоз микробиоты кишечника может модулировать восприимчивость организма к *Mycobacterium tuberculosis*, способствовать переходу латентного туберкулеза в активный туберкулез (ТБ), а также оказывать влияние на противотуберкулезную терапию (ПТТ) [16, 52, 53]. В этом обзоре собраны основные данные литературы, описывающие взаимосвязь микробиома кишечника с *M. tuberculosis*-инфекцией. Обсуждаются возможные механизмы, с помощью которых микробиота кишечника может влиять на иммунитет человека, отвечать на проводимую терапию и исход лечения. Представлены данные о влиянии противотуберкулезных препаратов (ПТП) на микробиом кишечника, а также возможные перспективы использования пробиотиков в лечении и профилактике ТБ.

Роль микробиоты кишечника в становлении и развитии иммунной системы

В настоящее время микробиота кишечника рассматривается как дополнительный многоклеточный метаболически активный орган человека, реагирующий качественными и количественными сдвигами на изменения внешних факторов. Собственная микрофлора кишечного тракта оказывает серьезное влияние на анатомическое, физиологическое и иммунологическое формирование хозяина. Симбионты и комменсалы кишечника, а также продук-

ты их жизнедеятельности участвуют в регуляции иммунного гомеостаза и оказывают сильное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет [4]. Так, экспериментальные исследования с использованием линий «безмикробных» мышей (germ-free mice) наглядно продемонстрировали развитие серьезных иммунологических дефектов в отсутствие комменсальной флоры кишечника [43]. Наглядным примером молекулы микробного происхождения с иммуномодулирующим действием является полисахарид А комменсала *Bacteroides fragilis*, который после распознавания рецепторами TLR-1 и TLR-2 стимулирует экспрессию генов с противовоспалительным действием, дифференцировку наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-лимфоциты и способствует поддержанию Th1/Th2-баланса [17]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, синтезируемые кишечной микробиотой, также обладают способностью стимулировать дифференцировку моноцитов в макрофаги за счет ингибирования гистондеацетилазы-3 (HDAC3), тем самым усиливая врожденную антимикробную защиту хозяина [5, 15, 44]. Ряд недавних исследований выявил механизмы, управляющие мутуализмом между микробиотой и адаптивным звеном иммунной системы [12, 20]. Так, определенные кишечные бактерии участвуют в дифференцировке и активации Т-лимфоцитов, включая Т-хелперные (Th1, Th2, Th17) и Т-регуляторные клетки [12, 20, 23, 29], таким образом влияя на адаптивные звенья иммунной системы. В другом исследовании было показано, что введение «безмикробным» мышам смеси из четырех бактериальных штаммов семейства *Clostridia* восстанавливает количество и функции Т-регуляторных клеток до уровня, наблюдаемого у обычных мышей [9]. Механизм, с помощью которого бактерии данного семейства могут усиливать дифференцировку Т-регуляторных клеток, заключается в продукции КЦЖК, которые обладают свойством усиливать экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF-β), контролирующего пролиферацию и клеточную дифференциацию большинства клеток иммунной системы. Более того, пероральное введение данного коктейля мышам дикого типа в раннем возрасте приводит к резистентности к колитам и системным аллергическим реакциям [9].

Данные результаты свидетельствуют, что, научившись управлять и модифицировать кишечную микробиоту, можно влиять на развитие и исход целого ряда метаболических и воспалительных процессов в организме. Полученные знания о влиянии микробиоты кишечника на иммунную систему могут открыть новые возможности для усиления иммунитета слизистых оболочек и лечения целого спектра заболеваний, в том числе ТБ.

Микробиом кишечника и туберкулез: доказательства взаимосвязи микробиоты кишечника и легких

Одним из малоизученных аспектов туберкулезной инфекции является роль резидентной микробиоты кишечника в поддержании и развитии сложных взаимоотношений с иммунной системой хозяина. Первые экспериментальные исследования по изучению микробиома кишечника и микобактериальной инфекции были проведены на модельных животных в 2014-2015 гг. K. Winglee et al. показали, что аэрозольное заражение мышей линии Balb/C штаммами *M. tuberculosis* CDC1551 и H37Rv приводит к резкому снижению микробного разнообразия кишечной микробиоты в первые дни после заражения [51]. В последующем кишечное разнообразие постепенно восстанавливалось, но уже в другом количественном составе, со значительной потерей представителей *Clostridiales* и *Bacteroidales*. Исследователи предположили, что потеря разнообразия может быть результатом активации иммунной системы с последующим достижением нового равновесия между бактериальной нагрузкой и иммунной активностью. В другом аналогичном исследовании о влиянии аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* H37Rv на микробиом кишечника мышей линии C57BL/6 и введение ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид – HRZ) также выявило заметное изменение в структуре сообщества: существенное снижение численности бактерий отряда *Clostridiales* во время лечения и увеличение семейства *Porphyromonadaceae* после лечения [38]. Наблюдаемые изменения в биоразнообразии сохранялись на протяжении всего курса терапии и в течение 3 мес. после его прекращения. Кроме того, сравнение разных схем лечения (монотерапия одним препаратом или различные комбинации несколькими ПТП) на микробиом кишечника позволило установить, что основным виновником наблюдаемых изменений является препарат рифампицин, антибиотик широкого спектра действия [38].

Эпидемиологические и экспериментальные наблюдения показывают, что хроническая микробная колонизация одним патогеном может влиять на иммунный контроль над другими неродственными патогенами. В литературе данное явление часто обозначают как колонизационная резистентность. Так, было показано, что мыши, кишечник которых колонизирован *Helicobacter hepaticus*, плохо контролируют аэрозольное инфицирование легких *M. tuberculosis* [7]. Иммунная система инфицированных *H. hepaticus* мышей была не способна сдерживать легочное воспаление и развитие патологических процессов в легких по сравнению с контрольной группой мышей, не зараженных *H. hepaticus* [7, 37]. Противоположный эффект описан в отношении *Helicobacter pylori* и *M. tuberculosis*. Инфицированные *H. pylori* макаки после заражения *M. tuberculosis* имели существенно меньшую вероятность развития активного ТБ по сравнению с макаками, не инфицированными *H. pylori* [42]. Эта работа тесно перекликается с исследованиями, которые показали, что инфекция *H. pylori* защищает от развития аллергической астмы [8, 31, 55]. Полученные

данные позволяют предположить, что инфекционные агенты, заселяющие наш кишечник, могут «обучать» иммунную систему и обеспечивать защиту от заболеваний органов дыхательной системы. Следовательно, модифицируя кишечную микробиоту, можно влиять на исход инфекционных заболеваний респираторного тракта. Так, в работе P. Cardona et al. было показано, что ежедневное оральное введение убитой нагреванием *Mycobacterium manresensis* (микроб, распространенный в питьевой воде) в течение 2 нед. в сочетании с ПТП существенно снижает микобактериальную нагрузку в легких, уровень провоспалительных цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-6 и IL-17) и гранулематозную инфильтрацию по сравнению с мышами, получавшими только ПТП [13]. Индол-пропионовая кислота, вырабатываемая кишечными *Clostridia* spp., при введении мышам в физиологических концентрациях также проявляет противотуберкулезную активность (7-кратное снижение *M. tuberculosis* в селезенке) [25, 39]. Фекальная трансплантация микробиома от здоровых мышей существенно снижает тяжесть туберкулезного процесса у мышей, получавших ПТП [27]. Кроме того, было показано, что после трансплантации восстановился микробиом кишечника, уменьшилось количество Т-регуляторных клеток и увеличилась концентрация IFN-γ и TNF-α. Таким образом, можно заключить, что комменсальные кишечные микробы модулируют защитный иммунитет хозяина против *M. tuberculosis* и в перспективе могут стать потенциальными терапевтическими мишенями.

О существовании перекрестного взаимовлияния между микробиотой и иммунной системой слизистых оболочек и о том, что эта связь прямо или косвенно модифицируется микобактериальной инфекцией, стало известно не так давно. Исследования *in vitro* показали, что предварительная инкубация мононуклеаров крови человека с КЦЖК и последующая стимуляция данных клеток *M. tuberculosis* значительно снижает продукцию провоспалительных цитокинов [30]. Объяснением данного феномена является иммуномодулирующая роль КЦЖК на клетки иммунной системы человека [30, 46]. Можно предположить, что КЦЖК могут влиять на иммунный ответ и восприимчивость к *M. tuberculosis*. Так, было показано, что больные сахарным диабетом 2-го типа (СД2) проявляют изменения в иммунном ответе против *M. tuberculosis*, что делает их более восприимчивыми к инфекции и менее чувствительными к лечению [10, 24]. Доказано, что больные СД2 имеют измененный состав микробиоты кишечника и значительное снижение уровня бутирата, одного из наиболее изученных метаболитов КЦЖК, обладающего провоспалительным эффектом [10]. В результате снижения бутират-синтезирующей микробиоты больные туберкулезом, отягощенные СД2, не в состоянии сдерживать воспаление и препятствовать прогрессированию туберкулезного процесса [10, 24, 30]. Такая же картина со снижением количества бутират-синтезирующих бактерий и повышением провоспалительных бактерий рода *Prevotella* и *Enterococcus* наблюдалась у детей, больных ТБ легких [33]. Исследователи сделали вывод, что провоспалительный профиль кишечной микробиоты способствует воспалению и прогрессированию заболевания из-за нарушений в регуляции иммунных реакций хозяина по оси кишечник – легкие. Еще одним фактором, ускоряющим развитие хронического вялотекущего воспаления, является диета с высоким содержанием насыщенных жиров. На линии мышей C3HeB/FeJ, подвергшихся аэрозольному заражению *M. tuberculosis*, было показано, что диета с высоким содержанием жира способствует быстрой прогрессии активного ТБ и ослаблению защитного эффекта от вакцинации БЦЖ [6]. Таким образом, микробиота кишечника в совокупности с иммунной системой играет важную роль в защите организма от патогенов. Можно предположить, что, научившись управлять и модифицировать кишечную микробиоту, можно влиять на течение и исход инфекционных заболеваний респираторного тракта.

Влияние противотуберкулезных препаратов на микробиоту кишечника

Эффективное лечение ТБ требует от 6 до 18 мес. ежедневной терапии несколькими ПТП. Данные режимы лечения ежегодно назначаются миллионам людей во всем мире, однако влияние ПТП на микробиом хозяина слабо изучено. На сегодняшний день, несмотря на существенный рост интереса к изучению влияния антибактериальных препаратов на кишечный микробиом при различных патологиях, существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению длительной ПТТ на микробиом кишечника больных ТБ. В основном результаты данных исследований заканчиваются определением видового состава (16S-секвенирование) и подтверждением развития дисбактериоза кишечника. Кроме того, следует с осторожностью интерпретировать результаты ряда исследований из-за малой численности исследуемых выборок, разнородности групп исследования и назначенных схем ПТТ.

Практически все исследования указывают на существенное снижение альфа-разнообразия кишечного микробиома у больных ТБ по сравнению со здоровыми людьми [21, 22, 33, 36, 38, 50]. Причем снижение бактериального разнообразия у больных ТБ наблюдается еще до назначения ПТТ. Так, Y. Hu et al. продемонстрировали снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖЖ, у впервые выявленных больных ТБ по сравнению со здоровыми лицами [22]. Схожий результат получили исследователи из Пакистана, которые обнаружили пятикратное снижение уровня бутирата в сыворотке больных ТБ по сравнению со здоровыми [26]. Потеря продуцентов КЦЖК у больных ТБ может свидетельствовать о повышенном системном воспалении и нарушении иммунного ответа, который не

в состоянии сдерживать развитие инфекционного процесса. Сниженное микробное разнообразие также наблюдалось в кишечном микробиоме у детей с ТБ по сравнению со здоровыми [33]. Микробиота больных ТБ детей характеризовалась избытком провоспалительных бактерий *Prevotella*, условно-патогенных *Enterococcus*, а также снижением количества полезных бактерий, включая *F. ruminococcaceae*, *F. prausnitzii* и *Bifidobacteriaceae*. В другом исследовании было показано незначительное снижение альфа-разнообразия в микробиоме кишечника у впервые выявленных больных ТБ в основном за счет представителей рода *Bacteroides* по сравнению со здоровыми донорами [21]. Однако назначенная в последующем терапия (HRZE) вызвала быстрые и существенные изменения в структуре микробиома. Относительная численность представителей рода *Clostridiales* типа *Firmicutes* значительно снизилась во время противотуберкулезного лечения, в то время как многие представители рода *Bacteroides*, включая *Bacteroides* OTU230 и *Bacteroides fragilis*, оказались среди таксонов, число которых увеличилось [21]. Более раннее исследование показало, что общее разнообразие микробиома во время лекарственной терапии ТБ не отличается от такового у здоровых людей, но резко истощается количество иммунологически значимых комменсальных бактерий [52]. При этом нарушение микробиома после ПТТ может сохраняться как минимум 14 мес. Сравнение кишечного микробиома у впервые выявленных больных ТБ, пациентов с рецидивом ТБ и здоровых доноров выявило значительное увеличение индекса разнообразия кишечной микробиоты у больных с рецидивом ТБ по сравнению со здоровыми донорами [36]. Популяция представителей *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, среди которых много патогенных видов, превалировала в группе больных с рецидивом ТБ. Напротив, микробное разнообразие *Bacteroidetes*, содержащее множество полезных комменсальных организмов, было снижено у больных с рецидивом ТБ по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, у больных с впервые выявленным ТБ и у лиц с рецидивом ТБ наблюдалось сокращение популяции рода *Lachnospira* и *Prevotella* по сравнению со здоровым контролем [36]. Авторы пришли к выводу, что сохранение нормального и сбалансированного состава микробиома кишечника может сыграть решающую роль в предотвращении рецидива ТБ и выздоровлении хозяина от болезни.

Изучение долгосрочных эффектов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) на микробиоту кишечника также продемонстрировало существенное снижение богатства и разнообразия кишечной микрофлоры. В целом, одновременное назначение большого количества ПТП индуцирует стойкий дисбиоз кишечника, который в свою очередь приводит к изменению липидного профиля с повышением липопротеинов низкой плотности и общего холестерина [50]. Интересно, что через 8 лет после выздоровления и прекращения лечения МЛУ-ТБ кишечная микробиота пациентов все еще демонстрировала измененный таксономический состав и уменьшение бактериального разнообразия на 16% по сравнению с микробиотой кишечника до лечения. Это подтверждает ранее опубликованные данные, что изменения в кишечнике после излечения МЛУ-ТБ сохраняются как минимум 1,2 года [52]. Следует отметить, что сохранение дисбактериоза спустя годы после прекращения терапии ТБ может увеличить риск рецидива и повторного заражения возбудителем [48-50, 52]. Так, исследование T. J. Scriba et al. показало, что перекрестная реактивность между некоторыми видами кишечных микробов и эпитопами *M. tuberculosis* важна для поддержания долгосрочной устойчивости хозяина к *M. tuberculosis* [45]. Воздействие ПТП на эти комменсальные виды может привести к большей восприимчивости к повторному заражению. Авторы заключили, что ПТТ вызывает истощение кишечной микробиоты, необходимой для поддержания иммунного ответа, а отсутствие этого ответа может увеличить риск рецидива ТБ.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что кишечный микробиом больных ТБ изначально отличается от микробиома здоровых индивидов. ПТТ приводит к существенным сдвигам в бактериальном разнообразии и способствует развитию дисбиоза кишечника. Длительный дисбактериоз после химиотерапии ТБ имеет тенденцию сохраняться годами, способствует рецидиву ТБ и увеличивает риск повторного заражения.

Перспективы использования пробиотиков в лечении туберкулеза

Пробиотики обладают способностью изменять состав микробиоты кишечника за счет ингибирования роста условно патогенных бактерий и стимуляции полезных микроорганизмов [34]. Кроме того, пробиотики могут модулировать иммунную систему хозяина посредством стимуляции иммуноглобулинов и антибактериальных соединений, а также усиления врожденного и адаптивного иммунного ответа [23, 34]. Одним из самых убедительных примеров эффективности пробиотических продуктов для лечения и профилактики ТБ является использование кумыса, традиционного кисломолочного продукта, применяемого в России с XIX в. Позже, благодаря многочисленным исследованиям применения разнообразных пробиотиков в лечении ТБ, пробиотические продукты стали назначаться для коррекции дисбиотических нарушений ЖКТ, улучшения переносимости ПТП и снижения частоты и тяжести нежелательных реакций на ПТП [1-3, 18]. В исследовании Н. Н. Гавриловой и др. пробиотические бактерии *Lactobacillus brevis*, *L. plantarum* и *L. fermentum* продемонстрировали противомикробную активность против *M. tuberculosis* [18]. Пробиотики *L. casei*, *L. plantarum* и *L. salivarius* также ингибировали рост *M. bovis in vitro* [11]. Причем *L. casei*

обладает способностью предотвращать повреждение кишечника, вызванное ПТП, путем регулирования метаболизма КЦЖК [32]. *Lacticaseibacillus rhamnosus* PMC203, выделенный из вагинальной микробиоты здоровых женщин, продемонстрировал многообещающий эффект внутриклеточного уничтожения как лекарственно-чувствительных, так и устойчивых штаммов *M. tuberculosis* на клеточной линии мышиных макрофагов RAW264.7 [41].

В то же время стоит отметить, что некоторые микроорганизмы, такие как *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitides, Streptococcus pneumoniae, Rhodococcus equi* и *Bifidobacteria* обладают природной устойчивостью к рифампицину [19]. Установлено, что *Bifidobacterium adolescentis, B. longum* и *B. animalis* несут гены устойчивости к рифампицину, изониазиду, стрептомицину и пиразинамиду [35]. Не стоит забывать о способности бактерий передавать резистентность к антибактериальным препаратам посредством горизонтального (между организмами) и вертикального (от родителей к потомству) переноса генов. Поэтому к вопросу назначения пробиотиков при лечении ТБ стоит подходить аккуратно. Возможно, в качестве адъювантов лечения ТБ должны использоваться пробиотики, проверенные на наличие маркеров устойчивости к антибиотикам.

Появление метабиотиков может решить данную проблему, поскольку эти вещества не способны вызвать развитие резистентности и в то же время обладают антибактериальными свойствами. Как было сказано выше, индол-пропионовая кислота (ИПК) – метаболит, продуцируемый кишечной микробиотой, обладает мощным ингибирующим действием на *M. tuberculosis* [39]. В мышиной модели ТБ ИПК в 7 раз снижала бактериальную нагрузку в селезенке, что указывает на ее прямую противотуберкулезную активность. Позже эта же группа исследователей определила, что ИПК является близким структурным аналогом незаменимой аминокислоты триптофана и способна блокировать ее синтез в микобактериях путем связывания с антранилат-синтазой TrpE [40]. Многочисленные исследования микроорганизмов, населяющих толстый кишечник человека, позволили выделить целый ряд разнообразных веществ, обладающих бактерицидными свойствами в отношении микобактерий ТБ. Наиболее перспективными и изученными являются белки MANF2, лактицин и низин [14, 28].

Таким образом, использование про-, пре- и метабиотиков в лечении ТБ является привлекательной терапевтической и профилактической стратегией. Применение биотических продуктов может дать клинические преимущества в лечении ТБ, уменьшить риск повторного заражения или развития рецидива, а также повысить эффективность проводимой терапии.

Заключение

Наши представления о роли микробиоты кишечника в поддержании нормального гомеостаза организма в последние годы существенно расширились. Современные данные свидетельствуют, что микробиом кишечника играет центральную роль в нормальной физиологии организма, а также в иммунном ответе на различные инфекции. Причем стоит отметить, что взаимодействие микробиома с организмом хозяина является динамичным. Элементы, которые окружают и формируют конкретный микробиом, постоянно меняются, и именно адаптивная способность микробиома поддерживает баланс и благополучие макроорганизма. Анализ данных литературы свидетельствует о связи между микробиомом кишечника, восприимчивостью к *M. tuberculosis* и прогрессированием ТБ. ПТТ вызывает краткосрочный и долгосрочный дисбиоз, который в свою очередь может оказывать влияние на способность иммунной системы сдерживать и контролировать микобактериальную инфекцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 22-25-00272, https://www.rscf.ru/project/22-25-00272/).
Conflict of interests. The authors state that they have no conflict of interests.
Funding statement. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-00272, https://www.rscf.ru/project/22-25-00272/).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова И. В., Соловьева И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Павлунин А. В., Шпрыков А. С. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких // Туб. и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34-40.
2. Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туб. и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43.

REFERENCES

1. Belova I.V., Solovyeva I.V., Tochilina A.G., Barbolina S.F., Pavlunin A.V., Shprykov A.S. Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 34-40. (In Russ.)
2. Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37-43. (In Russ.)

3. Соловьева И. В., Соколова К. Я., Белова И. В., Репина Н. Б., Иванова Т. П., Точилина А. Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 2, № 7. – С. 56-58.

4. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2011. - Vol. 140, № 6. – P. 1729-1737.

5. Aoyama M., Kotani J., Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways // Nutrition. – 2010. - Vol. 26, № 6. – P. 653-661.

6. Arias L., Goig G. A., Cardona P. et al. Influence of gut microbiota on progression to tuberculosis generated by high fat diet-induced obesity in C3HeB/FeJ Mice // Front. Immunol. – 2019. - Vol. 10. – P. 2464.

7. Arnold I. C., Hutchings C., Kondova I. et al. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against *M. tuberculosis* // Vaccine. – 2015. - Vol. 33. – P. 1808-1814.

8. Arrieta M.-C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., Kuzeljevic B., Gold M. J., Britton H. M., Lefebvre D. L., Subbarao P., Mandhane P., Becker A., McNagny K. M., Sears M. R., Kollmann T., Mohn W. W., Turvey S. E., Finlay B. B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // Sci. Transl. Med. – 2015. – Vol. 7, № 307. – P. 152-159.

9. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species // Science. – 2011. - Vol. 331. – P. 337-341.

10. Baker M. A., Lin H.-H., Chang H.-Y., Murray M. B. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 818-825.

11. Bravo M., Combes T., Martinez F. O., Cerrato R., Rey J., Garcia-Jimenez W. et al. Lactobacilli isolated from wild boar (Sus scrofa) antagonize *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) in a species-dependent manner // Front Microbiol. – 2019. - Vol. 10. – P. 1663.

12. Cao A. T., Yao S., Gong B., Elson C. O., Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptorand intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis // J. Immunol. – 2012. – Vol. 189. – P. 4666-4673.

13. Cardona P., Marzo-Escartín E., Tapia G. et al. Oral administration of heat-killed Mycobacterium manresensis delays progression toward active tuberculosis in C3HeB/FeJ mice // Front Microbiol. – 2016. - Vol. 6. - P. 1482.

14. Carroll J., Draper L. A., O'Connor P. M., Coffey A., Hill C., Paul Ross, Cotter P. D., O'Mahony J. Comparison of the activities of the lantibiotics nisin and lacticin 3147 against clinically significant mycobacteria // Intern. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 132-136.

15. Chang P. V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America // PNAS. – 2014. – Vol. 111, № 6. – P. 2247-2252.

16. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastrorilli C., Licari A., Chiera F. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis // Int. J. Envir. Res. Publ. Health – 2021. - Vol. 18, № 22. – P. 12220.

17. Erturk-Hasdemir D., Oh S. F., Okan N. A. et al. Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. - Vol. 116, №. 52. - P. 26157-26166.

18. Gavrilova N. N., Ratnikova I. A., Sadanov A. K., Bayakisheva.K., Tourlibaeva Z. J., Belikova O. A. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis // Int. J. Engin. Res. Applic. – 2014. - Vol. 4, № 11. - P. 13-18.

19. Goldstein B. P. Resistance to rifampicin: A review // J. Antibiot. – 2014. – Vol. 67, № 9. – P. 625-630.

20. Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // Nature. – 2016. – Vol. 535. – P. 75-84.

21. Hu Y., Yang Q., Liu B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Su H., Yang J., Yang F., Chen X. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs // J. Infect. - 2019. – Vol. 78, № 4. – P. 317-322.

22. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y. et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 90.

23. Ivanov I. I., Atarashi K., Manel N., Brodie E. L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // Cell. – 2009. – Vol. 139. – P. 485-498.

3. Solovyeva I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B., Ivanova T.P., Tochilina A.G. Tuberculous infection in children: supplement to algorithm of treatment with a new probiotic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2009, vol. 2, no. 7, pp. 56-58. (In Russ.)

4. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 6, pp. 1729-1737.

5. Aoyama M., Kotani J., Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 2010, vol. 26, no. 6, pp. 653-661.

6. Arias L., Goig G.A., Cardona P. et al. Influence of gut microbiota on progression to tuberculosis generated by high fat diet-induced obesity in C3HeB/FeJ Mice. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 2464.

7. Arnold I.C., Hutchings C., Kondova I. et al. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against *M. tuberculosis. Vaccine,* 2015, vol. 33, pp. 1808-1814.

8. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., Kuzeljevic B., Gold M.J., Britton H.M., Lefebvre D.L., Subbarao P., Mandhane P., Becker A., McNagny K.M., Sears M.R., Kollmann T., Mohn W.W., Turvey S.E., Finlay B.B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7, no. 307, pp. 152-159.

9. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*, 2011, vol. 331, pp. 337-341.

10. Baker M.A., Lin H.-H., Chang H.-Y., Murray M.B. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 6, pp. 818-825.

11. Bravo M., Combes T., Martinez F.O., Cerrato R., Rey J., Garcia-Jimenez W. et al. Lactobacilli isolated from wild boar (Sus scrofa) antagonize *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin (BCG) in a species-dependent manner. *Front Microbiol.*, 2019, vol. 10, pp. 1663.

12. Cao A.T., Yao S., Gong B., Elson C.O., Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptorand intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis. *J. Immunol.,* 2012, vol. 189, pp. 4666-4673.

13. Cardona P., Marzo-Escartín E., Tapia G. et al. Oral administration of heat-killed Mycobacterium manresensis delays progression toward active tuberculosis in C3HeB/FeJ mice. *Front Microbiol.,* 2016, vol. 6, pp. 1482.

14. Carroll J., Draper L.A., O'Connor P.M., Coffey A., Hill C., Paul Ross, Cotter P.D., O'Mahony J. Comparison of the activities of the lantibiotics nisin and lacticin 3147 against clinically significant mycobacteria. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2010, vol. 36, no. 2, pp. 132-136.

15. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. *PNAS*, 2014, vol. 111, no. 6, pp. 2247-2252.

16. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastrorilli C., Licari A., Chiera F. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis. *Int. J. Envir. Res. Publ. Health,* 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12220.

17. Erturk-Hasdemir D., Oh S.F., Okan N.A. et al. Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019, vol. 116, no. 52, pp. 26157-26166.

18. Gavrilova N.N., Ratnikova I.A., Sadanov A.K., Bayakisheva K., Tourlibaeva Z.J., Belikova O.A. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis. *Int. J. Engin. Res. Applic.*, 2014, vol. 4, no. 11, pp. 13-18.

19. Goldstein B.P. Resistance to rifampicin: A review. *J. Antibiot.*, 2014, vol. 67, no. 9, pp. 625-630.

20. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, vol. 535, pp. 75-84.

21. Hu Y., Yang Q., Liu B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Su H., Yang J., Yang F., Chen X. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J. Infect.*, 2019, vol. 78, no. 4, pp. 317-322.

22. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y. et al. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2019, vol. 9, pp. 90.

23. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, vol. 139, pp. 485-498.

24. Jeon C. Y., Murray M. B., Baker M. A. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know // Exp. Rev. Anti-Inf. Ther. – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 863-868.

25. Kaufmann S. H. Indole propionic acid: a small molecule links between gut microbiota and tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62. – P. e00389-18.

26. Khaliq A., Ravindran R., Afzal S., Jena P. K., Akhtar M. W., Ambreen A. et al. Gut microbiome dysbiosis and correlation with blood biomarkers in active-tuberculosis in endemic setting // PLoS ONE. 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245534.

27. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S., Negi S., Nair G., Agrewala J. N. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis // Front Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P. 529.

28. Khusro A., Aarti C., Mahizhaveni B., Dusthackeer A., Agastian P., Esmail G. A., Ghilan A. M., Al-Dhabi N. A., Arasu M. V. Purification and characterization of anti-tubercular and anticancer protein from *Staphylococcus hominis* strain MANF2: In silico structural and functional insight of peptide // Saudi J. Biol. Sci. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 1107-1116.

29. Kurita-Ochiai T., Ochiai K., Fukushima K. Butyric acid-induced T-cell apoptosis is mediated by caspase-8 and -9 activation in a Fas-independent manner // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 325-332.

30. Lachmandas E., van den Heuvel C. N., Damen M. S., Cleophas M. C., Netea M. G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids // J. Diab. Res. – 2016. 2016:6014631.

31. Lankarani K. B., Honarvar B., Athari S. S. The Mechanisms underlying helicobacter pylori-mediated protection against allergic asthma // Tanaffos. – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 251-259.

32. Li Y., Zhao L., Hou M., Gao T., Sun J., Luo H., Wang F., Zhong F., Ma A., Cai J. Lactobacillus casei improve anti-tuberculosis drugs-induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – P. 1668.

33. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis // BMC Pediatr. – 2019. – Vol. 19. – P. 445.

34. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics // Front Nutr. – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. 626254.

35. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 11897.

36. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.-X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S. J., Li Q.-F., Han Y.-P. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis // Front Physiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 822.

37. Majlessi L., Sayes F., Bureau J. et al. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis* // Mucosal. Immunol. – 2017. – Vol. 10. – P. 1178-1189.

38. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D. L., Mittereder L. R., Wipperman M. F., Glickman M. S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy // Microbiome. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 1-17.

39. Negatu D. A., Joe Liu, Zimmerman M., Kaya F., Dartois V., Aldrich C. C., Gengenbacher M., Dick T. Whole-Cell Screen of Fragment Library Identifies Gut Microbiota Metabolite Indole Propionic Acid as Antitubercular // Antimicr. Agent. Chemother. – 2018. – Vol. 62, № 3. – P. 1571-1579.

40. Negatu D. A., Yamada Y., Xi Y., Go M. L., Zimmerman M., Ganapathy U., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicr. Agent. Chemother. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 1565-1572.

41. Rahim M. A., Seo H., Kim S. et al. In vitro anti-tuberculosis effect of probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus PMC203 isolated from vaginal microbiota // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12. – P. 8290.

42. Perry S., De Jong B. C., Solnick J. V. et al. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis // PLoS One – 2010. – Vol. 5. – P. e8804.

43. Round J., Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // Nat Rev Immunol. – 2009. - № 9. - P. 313-323.

44. Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K. C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N. E., Johnston D., Pires E. et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages // Immunity. – 2019. Vol. 50. – P. 432-445.

45. Scriba T. J., Carpenter C., Pro S. C., Sidney J., Musvosvi M., Rozot V., Seumois G., Rosales S. L., Vijayanand P., Goletti D. et al. Differential recognition of

24. Jeon C.Y., Murray M.B., Baker M.A. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know. *Exp. Rev. Anti-Inf. Ther.*, 2012, vol. 10, no. 8, pp. 863-868.

25. Kaufmann S.H. Indole propionic acid: a small molecule links between gut microbiota and tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2018, vol. 62, pp. e00389-18.

26. Khaliq A., Ravindran R., Afzal S., Jena P.K., Akhtar M.W., Ambreen A. et al. Gut microbiome dysbiosis and correlation with blood biomarkers in active-tuberculosis in endemic setting. *PLoS ONE*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. e0245534.

27. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S., Negi S., Nair G., Agrewala J.N. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Front Immunol.*, 2016, vol. 7, pp. 529.

28. Khusro A., Aarti C., Mahizhaveni B., Dusthackeer A., Agastian P., Esmail G.A., Ghilan A.M., Al-Dhabi N.A., Arasu M.V. Purification and characterization of anti-tubercular and anticancer protein from Staphylococcus hominis strain MANF2: In silico structural and functional insight of peptide. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2020, vol. 27, no. 4, pp. 1107-1116.

29. Kurita-Ochiai T., Ochiai K., Fukushima K. Butyric acid-induced T-cell apoptosis is mediated by caspase-8 and -9 activation in a Fas-independent manner. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 2, pp. 325-332.

30. Lachmandas E., van den Heuvel C.N., Damen M.S., Cleophas M.C., Netea M.G., van Crevel R. Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids. *J. Diab. Res.,* 2016, 2016:6014631.

31. Lankarani K.B., Honarvar B., Athari S.S. The Mechanisms underlying helicobacter pylori-mediated protection against allergic asthma. *Tanaffos*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 251-259.

32. Li Y., Zhao L., Hou M., Gao T., Sun J., Luo H., Wang F., Zhong F., Ma A., Cai J. Lactobacillus casei improve anti-tuberculosis drugs-induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Nutrients*, 2022, vol. 14, pp. 1668.

33. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatr.,* 2019, vol. 19, pp. 445.

34. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics. *Front. Nutr.*, 2021, vol. 7, no. 8, pp. 626254.

35. Lokesh D., Parkesh R., Kammara R. Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs. *Sci., Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 11897.

36. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.-X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.-F., Han Y.-P. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front Physiol.*, 2017, vol. 8, pp. 822.

37. Majlessi L., Sayes F., Bureau J. et al. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal. Immunol.*, 2017, vol. 10, pp. 1178-1189.

38. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wipperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 1-17

39. Negatu D.A., Joe Liu, Zimmerman M., Kaya F., Dartois V., Aldrich C.C., Gengenbacher M., Dick T. Whole-Cell Screen of Fragment Library Identifies Gut Microbiota Metabolite Indole Propionic Acid as Antitubercular. *Antimicr. Agent. Chemother.,* 2018, vol. 62, no. 3, pp. 1571-1579.

40. Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y., Go M.L., Zimmerman M., Ganapathy U., Dartois V., Gengenbacher M., Dick T. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicr. Agent. Chemother.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 1565-1572.

41. Rahim M.A., Seo H., Kim S. et al. In vitro anti-tuberculosis effect of probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus PMC203 isolated from vaginal microbiota. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, pp. 8290.

42. Perry S., De Jong B.C., Solnick J.V. et al. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*, 2010, vol. 5, pp. e8804.

43. Round J., Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, no. 9, pp. 313-323.

44. Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K.C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N.E., Johnston D., Pires E. et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*, 2019, vol. 50, pp. 432-445.

45. Scriba T.J., Carpenter C., Pro S.C., Sidney J., Musvosvi M., Rozot V., Seumois G., Rosales S.L., Vijayanand P., Goletti D. et al. Differential recognition of

Mycobacterium tuberculosis - specific epitopes as a function of tuberculosis disease history // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 15. – P. 772-781.

46. Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N., Michaud M., Gallini C. A., Bohlooly-Y. M., Glickman J. N., Garrett W. S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // Science. – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569-573.

47. van den Elsen L. W., Poyntz H. C., Weyrich L. S., Young W., Forbes-Blom E. E. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases // Clin. Transl. Immunol. – 2017. - Vol. 6, № 1. – P. e125.

48. Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T. C., Gie R. P., Enarson D. A., Beyers N., van Helden P. D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1174-1179.

49. Verver S., Warren R. M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G. D., Borgdorff M. W., Enarson D. A., Behr M. A., van Helden P. D. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. Vol. 171. – P. 1430-1435.

50. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L. et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences // Front Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 53.

51. Winglee K., Eloe-Fadrosh E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. - P. 97048.

52. Wipperman M. F., Fitzgerald D. W., Juste M. A. J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J. M., Bucci V., Glickman M. S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 10767.

53. Wood M. R., Yu E. A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2017. Vol. 96, № 6. – P. 1274-1284.

54. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // Cell. Res. – 2020. – Vol. 30. – P. 492-506.

55. Zuo Z. T., Ma Y., Sun Y., Bai C. Q.., Ling C H., Yuan F. L. The protective effects of Helicobacter pylori infection on allergic asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2021. – Vol. 182, № 1. – P. 53-64.

Mycobacterium tuberculosis - specific epitopes as a function of tuberculosis disease history. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2017, vol. 15, pp. 772-781.

46. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y.M., Glickman J.N., Garrett W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, vol. 341, no. 6145, pp. 569-573.

47. van den Elsen L.W., Poyntz H.C., Weyrich L.S., Young W., Forbes-Blom E.E. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. *Clin. Transl. Immunol.,* 2017, vol. 6, no. 1, pp. e125.

48. Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T.C., Gie R.P., Enarson D.A., Beyers N., van Helden P.D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N. Engl. J. Med.,* 1999, vol. 341, pp. 1174-1179.

49. Verver S., Warren R.M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G.D., Borgdorff M.W., Enarson D.A., Behr M.A., van Helden P.D. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 171, pp. 1430-1435.

50. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L. et al. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences. *Front Microbiol.*, 2020, vol. 11, pp. 53.

51. Winglee K., Eloe-Fadrosh E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota. *PLoS One,* 2014, vol. 9, no. 5, pp. 97048.

52. Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Bucci V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Sci. Rep.,* 2017, vol. 7, no. 1, pp. 10767.

53. Wood M.R., Yu E.A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017, vol. 96, no. 6, pp. 1274-1284.

54. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell. Res.*, 2020, vol. 30, pp. 492-506.

55. Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The protective effects of Helicobacter pylori infection on allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2021, vol. 182, no. 1, pp. 53-64.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»,
191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9.

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории эволюционной биомедицины.
E-mail: milyaysha_ufa@mail.ru

Юнусбаев Баязит Булатович
кандидат биологических наук,
заведующий лабораторией эволюционной медицины.
E-mail: yunusbb@inbox.ru

ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер»,
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4.

Бородина Лилия Явдатовна
врач-фтизиатр высшей категории,
заведующая кабинетом мониторинга туберкулеза.
E-mail: liliboro@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ITMO University,
9, Lomonosov St.,
St. Petersburg, 191002.

Milyausha M. Yunusbaeva
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Evolutionary Biomedicine Laboratory.
Email: milyaysha_ufa@mail.ru

Bayazit B. Yunusbaev
Candidate of Biological Sciences,
Head of Evolutionary Biomedicine Laboratory.
Email: yunusbb@inbox.ru

Republican Clinical TB Dispensary,
4, Agisha St.,
Ufa, 450080.

Liliya Ya. Borodina
Phthisiologist,
Head of Tuberculosis Monitoring Unit.
Email: liliboro@mail.ru

Закирова Айгуль Масхатовна
врач-фтизиатр, методист кабинета мониторинга туберкулеза.
E-mail: aigul11111981@gmail.com

Шарипов Рауль Ахнафович
кандидат медицинских наук, главный врач.
E-mail: raul-crkb@yandex.ru

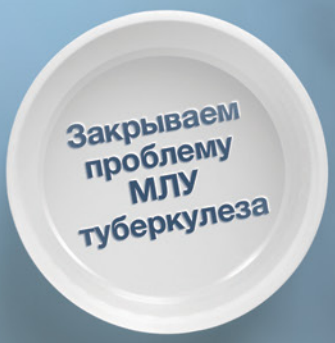
Aygul M. Zakirova
Phthisiologist, Specialist of Tuberculosis Monitoring Unit.
Email: aigul11111981@gmail.com

Raul A. Sharipov
Candidate of Medical Sciences, Head Physician.
Email: raul-crkb@yandex.ru

Поступила 23.07.2022

Submitted as of 23.07.2022

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения



ЛП-002281-221013

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policyguidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация Здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022

Sirturo™

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

Generium

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

phs Фармстандарт