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

5
2023

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ
100 ЛЕТ ЖУРНАЛУ
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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

5

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, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 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, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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

5

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, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 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,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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, № 5, 2023

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 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,
к.м.н. Е. И. Кулабухова

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
К. Ю. Федоренко

Оригинал-макет, компьютерная верстка
П. А. Якушин, В. В. Былкова

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

Типография: «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
Подписано в печать: 31 октября 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. 5, 2023

Registration Certificate PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 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
D. V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences
O. O. Vinokurova, Candidate of Medical Sciences
E. I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

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
K. Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design
P. A. Yakushin, V. V. Bylkova

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

Printed by Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
Signed to print: October 31, 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

Задержки в диагностике и лечении у больных туберкулезом легких в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан, 2022

Шарифов Р. Н., Набирова Д. А., Тиллоева З. Х., Хорт Р., Зикриярова С. М., Джафаров Н. Дж., Юсуфи С. Дж. 6

Место эндемичного для республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования

Синьков В. В., Алексеева Г. И., Жданова С. Н., Винокурова М. К., Прокопьев Е. С., Огарков О. Б. 14

Многолетний опыт лечения спонтанного пневмоторакса в условиях одного медицинского центра

Михеев А. В., Трушин С. Н. 20

Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких

Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. 26

Подходы к выбору оптимальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом

Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю. , Алёшина С. В. 31

Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Перинатальные исходы

Каюкова С. И., Улюмджиева В. А., Идрисова Л. С., Карпина Н. Л. 36

Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких

Кононова Т. Е. , Уразова О. И. , Серебрякова В. А., Чумакова С. П., Васильева О. А., Санина А. Е. 45

Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции

Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Кампос Е. Д., Николенко Н. Ю., Шлык И. Ф., Франчук И. М. . . . 51

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Многолетнее наблюдение семейного очага туберкулезной инфекции

Кукурика А. В., Паролина Л. Е. 59

Случай легочной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких у пациента с туберкулезом легких в анамнезе

Моисеева М. В., Багишева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В. 64

ОБЗОР

Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза

Лозовская М. Э., Мотов И. Ю., Новик Г. А. 69

Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор)

Загдын З. М., Кобесов Н.В., Русакова Л. И., Васильева Т. П., Александрова О. Ю., Галоян А. С. 78

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Delays in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients during the COVID-19 Pandemic in Dushanbe, Tajikistan, 2022
Sharifov R. N., Nabirova D. A., Tilloeva Z. Kh., Hort R., Zikriyarova S. M., Dzhafarov N. Dzh., Yusufi S. Dzh. 6

The Place of S Genotype of Mycobacterium Tuberculosis Which is Endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the Global Phylogeny according to Results of Whole-Genome Sequencing
Sinkov V. V., Alekseeva G. I., Zhdanova S. N., Vinokurova M. K., Prokopiev E. S., Ogarkov O. B. 14

Many Years of Experience of Spontaneous Pneumothorax Treatment within One Medical Center
Mikheev A. V., Trushin S. N. 20

Efficacy of Various Approaches to Treatment of Patients with Isoniazid Resistant Pulmonary Tuberculosis
Burmistrova I. A., Vaniev E. V., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Vasilyeva I. A. 26

Approaches to Selection of Optimal Chemotherapy Regimens in Tuberculosis Patients with Concurrent Diabetes Mellitus
Komissarova O. G., Abdullaev R. YU., Aleshina S. V. 31

Specific Features of the Course and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Women during Pregnancy and Postpartum Period. Perinatal Outcomes
Kayukova S. I., Ulyumdzhieva V. A., Idrisova L. S., Karpina N. L. 36

The Role of IL-23 in the Development of Th17 Lymphocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients
Kononova T. E., Urazova O. I., Serebryakova V. A., Chumakova S. P., Vasilyeva O. A., Sanina A. E. 45

Specific Features of Pulmonary Tuberculosis Patients Treatment with Interferon-Gamma Depending on the Nature of the Tissue Inflammatory Reaction
Shovkun L. A., Kudlay D. A., Kampos E. D., Nikolenko N. YU., Shlyk I. F., Franchuk I. M. 51

CLINICAL OBSERVATIONS

Long-term Follow-up of Family Nidus of Tuberculosis Infection
Kukurika A. V., Parolina L. E. 59

Clinical Case of Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Patient with History of Pulmonary Tuberculosis
Moiseeva M. V., Bagisheva N. V., Viktorova I. A., Mordyk A. V. 64

REVIEW

Tolerability of Tuberculosis Chemotherapy in Children
Lozovskaya M. E., Motov I. YU., Novik G. A. 69

Global Tuberculosis Burden in Russia and the World as a Public Health Problem (Historical and Analytical Review)
Zagdyn Z. M., Kobesov N. V., Rusakova L. I., Vasilyeva T. P., Aleksandrova O. YU., Galoyan A. S. 78

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 5, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:578.834.1

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-6-13

Задержки в диагностике и лечении у больных туберкулезом легких в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан, 2022

Р. Н. ШАРИФОВ[1,2,3], Д. А. НАБИРОВА[1,3,4], З. Х. ТИЛЛОЕВА[2,3], Р. ХОРТ[3,4], С. М. ЗИКРИЯРОВА[1], Н. Дж. ДЖАФАРОВ[5], С. Дж. ЮСУФИ[5]

[1] НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

[2] ГУ «Городская дезинфекционная станция», г. Душанбе, Республика Таджикистан

[3] Центральноазиатская обучающая программа по прикладной эпидемиологии, г. Алматы, Республика Казахстан

[4] Центры по контролю и профилактике заболеваний США, офис в Центральной Азии, г. Алматы, Республика Казахстан

[5] Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить задержки при оказании медицинской помощи больным старше 15 лет с лабораторно подтвержденным туберкулезом легких до и в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе Республики Таджикистан.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование среди впервые выявленных лабораторно подтвержденных больных старше 15 лет с легочным туберкулезом, зарегистрированных в 2019–2021гг. в противотуберкулёзном центре г. Душанбе. Сведения получали из медицинских документов, медицинских баз данных и анкетирования пациентов. У больных при оказании медицинской помощи выявлялись задержки двух видов: задержка со стороны пациента (определялась как >14 дней между появлением симптомов туберкулеза и первым посещением медицинского учреждения); задержка со стороны системы здравоохранения (определялась как >3 дней от первого посещения противотуберкулезного учреждения до начала лечения туберкулеза).

Результаты. Из 472 пациентов, включенных в исследование, 276 чел. были зарегистрированы во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) и 196 – до нее (2019 г.). Частота задержки со стороны пациентов была одинакова (83% против 82%, p=0,8) во время и до COVID-19. Частота задержки со стороны системы здравоохранения была статистически значимо реже в период пандемии, чем до неё (34% против 44%, p=0,023). Продолжительность задержек со стороны пациентов по медиане до пандемии (60 дней, IQR: 15–541) и во время (60 дней, IQR: 15–360, p=0,6) были сопоставимы также, как и задержки со стороны системы здравоохранения (до пандемии – 7 дней, IQR: 4–336) и во время (7 дней, IQR: 4–225), p=0,6.

Заключение. Вопреки ожидаемому результату, существенной разницы в задержках со стороны пациентов до- и во время пандемии не установлено, а частота задержки со стороны системы здравоохранения во время пандемии значимо уменьшилась в сравнении с периодом до нее.

Ключевые слова: туберкулез легких, ВИЧ-инфекции, COVID-19, Таджикистан, задержки при оказании медицинской помощи.

Для цитирования: Шарифов Р. Н., Набирова Д. А., Тиллоева З. Х., Хорт Р., Зикриярова С. М., Джафаров Н. Дж., Юсуфи С. Дж. Задержки в диагностике и лечении у больных туберкулезом легких в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан, 2022 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 6–13. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-6-13

Delays in Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients during the COVID-19 Pandemic in Dushanbe, Tajikistan, 2022

R.N. SHARIFOV [1,2,3], D.A. NABIROVA [1,3,4], Z.KH. TILLOEVA [2,3], R. HORT [3,4], S.M. ZIKRIYAROVA [1], N.DZH. DZHAFAROV [5], S.DZH. YUSUFI [5]

[1]Kazakh National Medical University Named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

[2]City Disinfection Station, Dushanbe, Tajikistan

[3]Field Epidemiology Training Program, Almaty, Kazakhstan

[4]Centers for Disease Control and Prevention in the Central Asia, Almaty, Kazakhstan

[5]Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

ABSTRACT

The objective: to study delays in provision of medical care to pulmonary tuberculosis patients above 15 years old with laboratory confirmation of the diagnosis before and during the COVID-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan.

Subjects and Methods. A retrospective cohort study was conducted among new pulmonary tuberculosis patients above 15 years old with laboratory confirmation of the diagnosis registered by TB Control Centers in Dushanbe in 2019–2021. Information was collected from medical records, medical databases, and patient questionnaires. Two types of delays were detected during the provision of medical care: delays related to the patient (defined as >14 days between onset of tuberculosis symptoms and the first visit to a health unit); delays related to health system (defined as >3 days from the first visit to TB unit to the initiation of tuberculosis treatment).

Results. Of the 472 patients enrolled in the study, 276 were registered during the COVID-19 pandemic (2020–2021) and 196 patients were registered before the pandemic (2019). Frequency of delays was similar (83% vs 82%, *p*=0.8) during and before the COVID-19 pandemic. The frequency of delay related to health system was statistically significantly lower during the pandemic versus the period before the pandemic (34% vs 44%, *p*=0.023). The median duration of delays associated to the patient before the pandemic (60 days, IQR: 15–541) and during the pandemic (60 days, IQR: 15–360, p=0.6) was also similar as well as delays related to health system (before the pandemic – 7 days, IQR: 4–336) and during the pandemic (7 days, IQR: 4–225, p=0.6).

Conclusion. Contrary to the expected result, no significant difference in delays related to the patient before and during the pandemic was found, and the frequency of delay related to health system during the pandemic significantly reduced compared to the period before the pandemic.

Key words: pulmonary tuberculosis, HIV infection, COVID-19, Tajikistan, delays in medical care provision.

For citation: Sharifov R.N., Nabirova D.A., Tilloeva Z.Kh., Hort R., Zikriyarova S.M., Dzhafarov N.Dzh., Yusufi S.Dzh. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis patients during the COVID-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan, 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 6–13 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-6-13

Для корреспонденции:
Шарифов Раджабали Нуралиевич
E-mail: sharifovraj@gmail.com

Correspondence:
Radzhabali N. Sharifov
Email: sharifovraj@gmail.com

Введение

Своевременная диагностика и лечение – важные составляющие эффективной борьбы с туберкулезом по Стратегии ВОЗ о ликвидации туберкулеза к 2035 г., предусматривающей снижение смертности от туберкулеза на 95% и заболеваемости туберкулезом – на 90% [12].

Отсроченное начало лечения туберкулеза (ТБ) может повысить риск развития тяжелого процесса и летального исхода из-за прогрессирования заболевания и развития осложнений [3, 4, 10].

По оценкам ВОЗ, во всем мире из-за пандемии COVID-19 в период с 2019 по 2020 гг. сбои в доступе к предоставлению услуг по диагностике и лечению туберкулеза привели к увеличению примерно на 100 тыс. случаев смертей от туберкулеза (рост с 1,2 миллиона до 1,3 миллиона) среди ВИЧ-негативных лиц и примерно на 5 тыс. среди ВИЧ-позитивных. [13, 15].

Республика Таджикистан (РТ) является страной с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [10]. В 2021 г. национальная заболеваемость МЛУ-ТБ увеличилась до 28 (21–35) на 100 тыс. населения [14], при этом наблюдались более тяжелые случаи легочного ТБ (ЛТБ).

В настоящее время проведены и опубликованы исследования по задержкам при диагностике и лечении туберкулеза до- и во время пандемии COVID-19, их результаты неоднозначны [8, 9, 11].

Так, в некоторых провинциях Южной Кореи в период пандемии число зарегистрированных случаев туберкулеза значительно снизилось, что, возможно, приведет к задержкам и отсрочке лечения у недовыявленных больных туберкулезом, а также к развитию у них тяжелых форм туберкулеза [5, 6, 7].

Первый случай COVID-19 был выявлен в РТ в середине марта 2020 года, дав начало первой волне пандемии в стране. Она продолжалась до первой декады января 2021 года. Не исключено, что в этот период произошли сбои в работе противотуберкулезной системы РТ, затруднившие доступ населения к противотуберкулезному обслуживанию. В связи с этим необходима научно обоснованная информация о продолжительности задержек оказания помощи при туберкулезе, связанных как с пациентами, так и с системой здравоохранения, что важно для определения барьеров в достижении целей на 2021-2025 гг. «Национальной программы защиты населения от ТБ» в Республике Таджикистан.

Цель исследования

Изучить задержки при оказании медицинской помощи больным старше 15 лет с лабораторно подтвержденным туберкулезом легких до и в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе Республики Таджикистан.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование путем опроса больных, зарегистрированных в национальной системе эпиднадзора за туберкулезом – OPEN MRS.

Критерии включения – все новые случаи с лабораторно-подтвержденным диагнозом ТБ легких у лиц 15 лет и старше, зарегистрированных в национальной системе эпиднадзора за туберкулезом – OPEN MRS до пандемии (2019 г.) и во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) в городе Душанбе Республики Таджикистан. Все включенные в исследование респонденты были

разделены на две группы: 1 группа – все случаи, зарегистрированные во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) и 2 группа – все случаи, зарегистрированные в 2019 г. (до пандемии COVID-19) в противотуберкулезных учреждениях города Душанбе.

Клинические данные пациентов собраны из электронной системы эпиднадзора за ТБ – OPEN MRS, а также путем опроса больных.

Для валидации информации клинические данные 10% больных, полученные из системы OPEN MRS, сравнили с данными амбулаторных карт респондентов.

Определение «новые лабораторно подтвержденных случаи легочного туберкулеза» использовано согласно документу ВОЗ «Определения и система отчетности по туберкулезу» [17], где *«новые случаи»* – это лица, никогда ранее не лечившиеся от ТБ или принимавшие противотуберкулезные препараты менее 1 месяца; *«лабораторно подтвержденный случай»* – это случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат микроскопии; и/или культурального исследования; и/или молекулярно-генетического исследования (например Xpert MTB/RIF).

Термин *«Задержка со стороны пациента (ЗСП)»* означает время от появления симптомов до обращения пациента в противотуберкулезное учреждение [1, 17], в нашем исследовании это срок, превышающий 14 дней. Термин *«Задержка со стороны системы здравоохранения (ЗССЗ)»* означает время между первым обращением в противотуберкулезное учреждение и началом противотуберкулезного лечения [1, 17], в данном исследовании составляет более 3 дней [6]. Термин *«Суммарная задержка (СЗ)»* означает время между появлением симптомов ТБ и началом лечения от ТБ [1].

Протокол исследования одобрен этическим комитетом по биомедицинским исследованиям Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (№ 1-5/5502 от 12.07.2022 г.). Информированное согласие было получено от всех больных, опрос детей 15–18 лет проводился в присутствии родителей или опекунов. Анализ данных выполнялся с использованием программы Rcommander версии 4.2.2.

Социально-демографические и клинические характеристики исследуемой популяции были сведены в таблицу с указанием абсолютных и относительных показателей, для сравнения данных использован χ^2.

Для каждой категории пациентов в пределах каждой влияющей переменной рассчитывали медиану и межквартильный размах (IQR) для задержки каждого типа. Для сравнения задержек в двух группах при ассиметричном распределении использован непараметрический тест U-критерий Манна – Уитни. Переменные с дискретными значениями были выражены как частота или процент.

Результаты исследования

Из 522 пациентов из базы данных OPEN MRS по причине отказа (8 пациентов) и потери для дальнейшего наблюдения (42 пациента) были исключены 50 (9,58%). В итоге опрос и итоговая обработка данных проведены у 472 больных с легочным туберкулезом (рис. 1).

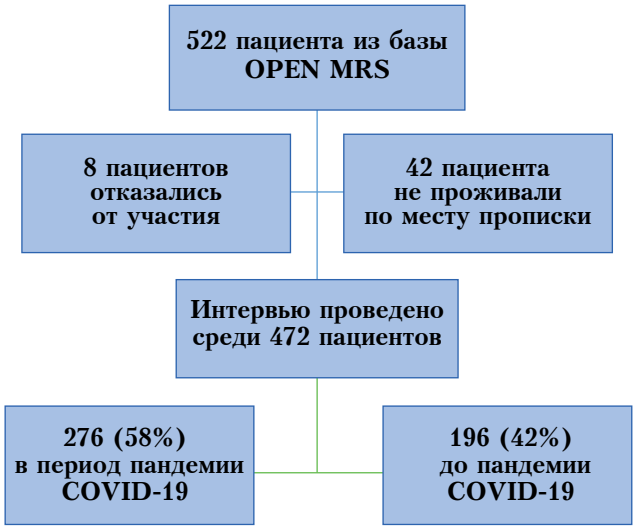


Рис. 1. *Блок-схема пациентов, включенных в исследование. OPEN MRS – электронная система эпиднадзора за туберкулезом в Республике Таджикистан*

Figure 1. *The chart describing the patients enrolled in the study*

Note: OPEN MRS is an electronic tuberculosis surveillance system in Tajikistan

Среди всех пациентов (472), средний возраст составил 39 (17–88) лет, 49% мужчин и 51% женщин, 64% состояли в браке, 41% имели высшее образование и 62% пациентов не имели постоянного места работы. Из 472 пациентов, участвующих в опросе, 276 (58%) вошли в 1 группу (зарегистрированы в период пандемии COVID-19), а 196 (42%) – во 2 группу (2019 г., до пандемии COVID-19). Характеристики пациентов 1 и 2 групп и различные данные о них представлены в табл. 1.

Установлено, что только три фактора имели статистические различия между 1 и 2 группами:

- 133 (48%) пациента 1 группы жили дальше 5 км от противотуберкулезного учреждения , во 2 группе таких было 71 (36%) (p<0,001);
- распад легочной ткани на момент обращения за медицинской помощью чаще имел место у пациентов 1 группы, чем во 2 группе (210 (76%) против 78 (40%, p<0,001), что может свидетельствовать о более позднем обращении пациентов за медицинской помощью по поводу впервые выявленного туберкулеза во время пандемии;
- в 1 группе было больше больных сахарным диабетом по сравнению со 2 группой (37 (13%) против 13 (7%), p=0,04.

Таблица 1. **Характеристики групп**

Table 1. **Characteristics of the groups**

Характеристики	1 группа (*n*=276)		2 группа (*n*=196)		Всего (*n*=472)		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст:							
15-39 лет	172	62	124	63	296	63	0,955
40-59 лет	64	23	43	22	107	23	
≥60 лет	40	14	29	15	69	15	
Пол:							
мужской	131	47	102	52	233	49	0,327
женский	145	53	94	48	239	51	
Семейное положение:							
в браке	178	64	125	64	303	64	0,780
холост	77	28	60	31	137	29	
разведен (а)	7	3	3	2	10	2	
вдова/вдовец	14	5	8	4	22	5	
Образование:							
начальное	24	9	16	8	40	8	0,543
среднее	80	29	52	27	132	28	
профессиональное	46	17	42	21	88	19	
высшее	113	41	81	41	194	41	
без образования	13	5	5	3	18	4	
Общий доход семьи в месяц (в сомони):							
<1000	48	17	23	12	71	15	0,090
≥1000	228	83	173	88	401	85	
Состав семьи:							
<5 человек	198	72	153	78	351	74	0,121
≥5 человек	78	28	43	22	121	26	
Дальность расположения ЛПУ:							
≤5 км	144	52	125	64	269	57	**<0,001**
>5 км	132	48	71	36	203	43	
Характеристики ТБ							
Распад легочной ткани	209	76	79	40	288	61	**<0,001**
Лекарственная устойчивость	95	34	62	32	157	33	0,527
Сопутствующие заболевания							
ВИЧ-инфекция	11	4	7	4	18	4	0,817
Вирусный гепатит	15	5	6	3	21	4	0,218
Сахарный диабет	37	13	13	7	50	11	**0,04**
ХНЗЛ	3	1	8	4	11	2	**>0,05***
Гипертония, ИБС	14	5	7	4	21	4	0,436
Поведение больных при появлении симптомов							
Занимался самолечением	152	55	119	61	271	57	0,219
Обратился к народному целителю	16	6	14	7	30	6	0,555
Обратился в государственное медицинское учреждение	222	80	168	86	390	83	0,136
Обратился в частное медицинское учреждение	22	8	15	8	37	8	0,899
Обратился к фармацевту/продавцу аптеки	115	42	86	44	201	43	0,632
Симптомы							
Кашель более 2-х недель	250	91	185	94	435	92	0,129
Мокрота с кровью	65	24	39	20	104	22	0,345
Лихорадка	154	56	110	56	264	56	0,944
Потеря массы тела	126	46	74	38	200	42	0,087
Усталость/слабость	255	92	184	94	439	93	0,533
Головокружение	59	21	45	23	104	22	0,683
Боли в грудной клетке	203	74	150	77	353	75	0,463
Ночные потоотделения	222	80	165	84	387	82	0,296
Задержка со стороны пациента (ЗСП)	229	83	161	82	390	83	0,815
Задержка со стороны системы здравоохранения (ЗССЗ)	94	34	87	44	181	38	0,023

*Примечание: * – точный тест Фишера (если одна из сравниваемых цифр в ячейке меньше 5)*

*Note: * – Fisher's exact test (if one of the compared digits in the cell is less than 5)*

Таблица 2. **Длительность «задержек», связанных с пациентами и с системой здравоохранения по группам**

Table 2. **Duration of delays related to the patient and health system by the groups**

Задержки	Me [IQR]			p1-2
	1 группа	2 группа	Всего	
Связанные с пациентами (дни)	60 (15–360)	60 (15–541)	60 (15–541)	0,636
Связанные с системой здравоохранения (дни)	7 (4–225)	7 (4–336)	7 (4–336)	0,598
Суммарная задержка (дни)	34 (7–363)	60 (7–541)	60 (7–541)	0,724

Примечание: p – U-критерий Манна-Уитни, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал
Note: p – Mann-Whitney U test, Me – median, IQR – interquartile range

У 390/472 (82%) участников имели место задержки, связанные с пациентом (ЗСП), а у 181/472 (38%) – задержки, связанные с системой здравоохранения (ЗССЗ).

Исследование показало, что частота ЗСП во время и до пандемии не отличалась (83% против 82%, *p*=0,815). Частота ЗССЗ во время пандемии значимо снизилась (34% против 44%, *p*=0,023).

При анализе данных установлено, что медиана продолжительности суммарной задержки во время и до пандемии составила 34 дня [IQR: 7–363] и 60 дней [IQR: 7–541] соответственно (табл. 2).

Медиана продолжительности задержек ЗСП в группе до COVID-19 (60 дней [IQR = 15–540], не отличалась от таковой в период пандемии (60 дней [IQR = 15–360], *p*=0,6). Медиана продолжительности задержек ЗССЗ также не отличалась: 7 дней [IQR = 4–225] во время пандемии и 7 дней [IQR = 4–336] – до нее (табл. 2).

Заключение

Из 472 пациентов, включенных в исследование, 276 были зарегистрированы во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) – 1 группа и 196 пациентов до нее (2019 г.) – 2 группа. При изучении задержек при оказании медицинской помощи этому контингенту установлено, что задержки со стороны пациентов ЗСП встречались одинаково часто в 1 и 2 группах (83% против 82%, *p*=0,8). Частота задержки со стороны системы здравоохранения (ЗССЗ) была статистически значимо реже в период пандемии, чем до нее (34% против 44%, *p*=0,023). Продолжительность задержек ЗСП по медиане до пандемии (60 дней, IQR: 15–541) и во время (60 дней, IQR: 15–360, *p*=0,6) были сопоставимы, также как и продолжительность задержек ЗССЗ (до пандемии –7 дней, IQR: 4–336) и во время (7 дней, IQR: 4–225), *p*=0,6.

Вопреки ожидаемому, существенной разницы в задержках со стороны пациентов до и во время пандемии не установлено, а частота задержки со стороны системы здравоохранения во время пандемии значимо уменьшилась в сравнении с периодом до нее.

Основные ограничения данного исследования следующие: включены только те пациенты, которые были зарегистрированы в электронной базе данных, то есть дожили до обращения за медицинской помощью. Вероятно, были пациенты, которые в период локдаунов, связанных с COVID-19, не смогли этого сделать и умерли от туберкулеза; наши выводы касаются только тех пациентов, которые были доступны для общения с медицинским персоналом и согласились участвовать в анкетировании. Эти ограничения могли привести к систематической ошибке.

Работа выполнялась в соответствии с планом НИРМ КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Данная оценка стала возможной благодаря программе FETP/CDC и при поддержке МЗ и СЗН РТ.

The study was conducted in accordance with the research plan of Kazakh National Medical University Named after S.D. Asfendiyarov. This assessment became possible due to support from the FETP/CDC program and the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Европейское региональное бюро, Zaitseva O., Denisiuk O., Dadu A., Terleieva I., et al. (2019). Задержки и сопутствующие факторы риска при выявлении и лечении пациентов с устойчивым к рифампицину туберкулезом в Украине // Панорама общественного здравоохранения. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 589–600. https://apps.who.int/iris/handle/10665/330219

2. Национальная программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы от 27 февраля 2021 года, № 49.http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961

3. Di Gennaro F., Gualano G., Timelli L., Vittozzi P., Di Bari V., Libertone R., Cerva C., Pinnarelli L., Nisii C., Ianniello S., Mosti S., Bevilacqua N., Iacomi F., Mondi A., Topino S., Goletti D., Vaia F., Ippolito G., Girardi E., & Palmieri F. (2021). Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital // *Antibiotics (Basel, Switzerland).* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 272. https://doi.org/10.3390/antibiotics10030272

4. Golub J. E., Bur S., Cronin W. A., Gange S., Baruch N., Comstock G. W., & Chaisson R. E. (2006). Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 24–30.

5. Min J., Kang J. Y., Kim J., Yang J., Kwon Y., Shim E., Park H. K., Kim J. S., Lee S. S., & Park J. S. (2021). Impact of COVID-19 on TB services in Korea // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2021. – Vol. 25, № 5. – P. 400–402. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0942

6. Min J., Kim H. W., Koo H. K., Ko Y., Oh J. Y., Kim J., Yang J., Kwon Y., Park Y. J., Kang J. Y., Lee S. S., Park J. S., & Kim, J. S. (2020). Impact of COVID-19 Pandemic on the National PPM Tuberculosis Control Project in Korea: the Korean PPM Monitoring Database between July 2019 and June 2020 // *Journal of Korean medical science.* – 2020. – Vol. 35, № 43. – P. e388. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e388

7. Min J., Kim J. S., Kim H. W., et al. Clinical profiles of early and tuberculosis-related mortality in South Korea between 2015 and 2017: a cross-sectional study // *BMC Infect Dis.* – 2019. – № 19. – P. 735. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4365-9

8. Saunders M. J., & Evans C. A. (2020). COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm // *The European respiratory journal.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001348. https://doi.org/10.1183/13993003.01348-2020

9. Sreeramareddy C. T., Panduru K. V., Menten J., & Van den Ende J. (2009). Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature // *BMC infectious diseases.* – 2009. – № 9. – P. 91. https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-91

10. Ward H. A., Marciniuk D. D., Pahwa P., & Hoeppner V. H. (2004). Extent of pulmonary tuberculosis in patients diagnosed by active compared to passive case finding // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 593–597.

11. Wang X., He W., Lei J., Liu G., Huang F., & Zhao Y. (2021). Impact of COVID-19 Pandemic on Pre-Treatment Delays, Detection, and Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients in Ningxia Hui Autonomous Region, China // Frontiers in public health. – 2021. – № 9. – P. 644536. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.644536

12. W H O. The end strategi TB // End TB Strateg. – 2017. – Vol. 53, № 9. – P. 1689–1699. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19

13. W H O. Information Note. COVID-19: Considerations for tuberculosis (TB) care. 2020. № April. P. 1–10.

14. W H O. Annual Report of Tuberculosis // Tuberculosis profile: Tajikistan. WHO. 2022. P. 1–68. https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TJ%22

15. W H O. Global tuberkulosis report // Global tuberculosis report. CIP data are available at http://apps.who.int/iris, 2021.

16. W H O (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199

17. WHO (2011). Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/70824

REFERENCES

1. WHO, Regional Office for Europe, Zaitseva O., Denisiuk O., Dadu A., Terleieva I. et al. (2019). Delays and associated risk factors, in the detection and treatment of rifampicin resistant tuberculosis patients in Ukraine. *Public Health Panorama,* 2019, vol. 5, no. 4, pp. 589–600. (In Russ.) ttps://apps.who.int/iris/handle/10665/330219

2. *Natsionalnaya programma zaschity naseleniya ot tuberkuleza v Respublike Tadzhikistan na 2021-2025 gody ot 27 fevralya 2021 goda*. [National Tuberculosis Control Program in the Republic of Tajikistan for 2021-2025, dated February 27, 2021]. No. 49. http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961

3. Di Gennaro F., Gualano G., Timelli L., Vittozzi P., Di Bari V., Libertone R., Cerva C., Pinnarelli L., Nisii C., Ianniello S., Mosti S., Bevilacqua N., Iacomi F., Mondi A., Topino S., Goletti D., Vaia F., Ippolito G., Girardi E., & Palmieri F. (2021). Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital. *Antibiotics (Basel, Switzerland),* 2021, vol. 10, no. 3, pp. 272. https://doi.org/10.3390/antibiotics10030272

4. Golub J.E., Bur S., Cronin W.A., Gange S., Baruch N., Comstock G.W., Chaisson R.E. (2006). Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases,* 2006, vol. 10, no. 1, pp. 24–30.

5. Min J., Kang J.Y., Kim J., Yang J., Kwon Y., Shim E., Park H.K., Kim J.S., Lee S.S., Park J.S. (2021). Impact of COVID-19 on TB services in Korea. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 25, no. 5, pp. 400–402. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0942

6. Min J., Kim H.W., Koo H.K., Ko Y., Oh J.Y., Kim J., Yang J., Kwon Y., Park Y.J., Kang J.Y., Lee S.S., Park J.S., Kim J.S. (2020). Impact of COVID-19 Pandemic on the National PPM Tuberculosis Control Project in Korea: the Korean PPM Monitoring Database between July 2019 and June 2020. *Journal of Korean Medical Science,* 2020, vol. 35, no. 43, pp. e388. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e388

7. Min J., Kim J.S., Kim H.W. et al. Clinical profiles of early and tuberculosis-related mortality in South Korea between 2015 and 2017: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.,* 2019, no. 19, pp. 735. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4365-9.

8. Saunders M.J., Evans C.A. (2020). COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *The European Respiratory Journal,* 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001348. https://doi.org/10.1183/13993003.01348-2020

9. Sreeramareddy C.T., Panduru K.V., Menten J., Van den Ende J. (2009). Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infectious Diseases,* 2009, no. 9, pp. 91. https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-91

10. Ward H.A., Marciniuk D.D., Pahwa P., Hoeppner V.H. (2004). Extent of pulmonary tuberculosis in patients diagnosed by active compared to passive case finding. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases,* 2004, vol. 8, no. 5, pp. 593–597.

11. Wang X., He W., Lei J., Liu G., Huang F., Zhao Y. (2021). Impact of COVID-19 Pandemic on Pre-Treatment Delays, Detection, and Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients in Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Frontiers in Public Health,* 2021, no. 9, pp. 644536. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.644536

12. WHO, The end strategy TB. End TB Strategy. 2017, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19

13. WHO, Information Note. COVID-19: Considerations for tuberculosis (TB) care. 2020, no. April, pp. 1–10.

14. WHO, Annual Report of Tuberculosis. Tuberculosis profile: Tajikistan. WHO, 2022, pp. 1–68. https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22TJ%22

15. WHO, Global tuberkulosis report. Global tuberculosis report. CIP data are available at http://apps.who.int/iris, 2021.

16. WHO (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199

17. WHO (2011). Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/70824

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»
480012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94
Тел.: +7 (727) 338-70-90

Шарифов Раджабали Нуралиевич
Магистрант кафедры Эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции, заместитель главного врача, врач-эпидемиолог ГУ «Городская дезинфекционная станция» г. Душанбе, Республика Таджикистан, Центральноазиатская обучающая программа по прикладной эпидемиологии г. Алматы, Республика Казахстан
E-mail: sharifovraj@gmail.com
Researcher ID: GLR-2225-2022
ORCID ID: 0000-0003-2470-4267
SPIN-код: 7827-9350
Author ID: 1064310

Набирова Диляра Азизовна
MD, MPH, PhD, Центральноазиатская обучающая программа по прикладной эпидемиологии г. Алматы, Республика Казахстан
Scopus ID: 57195684351
ORCID ID: 0000-0002-0314-2202
E-mail: hny5@cdc.gov

Зикриярова Санам Махсутжановна
К.м.н., доцент кафедры Эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции
ORCID ID: 0000-0002-5398-0554
E-mail: zikriyarova03@mail.ru

ГУ «Городская дезинфекционная станция»
734012, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, проспект А. Дониш, д. 16
Тел.: +992 (93) 567 07 67

Тиллоева Зульфия Хабибуллоевна
Врач-эпидемиолог, специалист по статистике и инфекционному контролю, ГУ Центральноазиатская обучающая программа по прикладной эпидемиологии, г. Алматы, Республика Казахстан
E-mail: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN-код: 9259-9917

Центральноазиатская обучающая программа по прикладной эпидемиологии.
Центры по контролю и профилактике заболеваний США, офис в Центральной Азии
050010, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Казыбек Би, д. 41
Генеральное Консульство США – Алматы, Казахстан
Здание Park Palace
Тел.: +7 (727) 250-7612/17
Факс: +7 (727) 250- 17- 77

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazakh National Medical University
Named after S.D. Asfendiyarov,
94, Tole Bi St., Almaty, Kazakhstan, 480012
Phone: +7 (727) 338-70-90

Radzhabali N. Sharifov
Master's Student at Epidemiology Department with Training Course in HIV Infection, Deputy Head Physician, Epidemiologist of City Disinfection Station, Dushanbe, Tajikistan, Field Epidemiology Training Program, Almaty, Kazakhstan
Email: sharifovraj@gmail.com
Researcher ID: GLR-2225-2022
ORCID ID: 0000-0003-2470-4267
SPIN-code: 7827-9350
Author ID: 1064310

Dilyara A. Nabirova
MD, MPH, PhD, Field Epidemiology Training Program, Almaty, Kazakhstan
Scopus ID: 57195684351
ORCID ID: 0000-0002-0314-2202
Email: hny5@cdc.gov

Sanam M. Zikriyarova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Epidemiology Department with Training Course in HIV Infection
ORCID ID: 0000-0002-5398-0554
Email: zikriyarova03@mail.ru

City Disinfection Station,
16, A. Donish Ave.,
Dushanbe, Tadjikistan, 734012
Phone: +992 (93) 567 07 67

Zulfiya Kh. Tilloeva
Epidemiologist, Specialists in Statistics and Infection Control, Field Epidemiology Training Program, Almaty, Kazakhstan
Email: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
Scopus ID: 57220065383
ORCID ID: 0000-0002-7668-1688
SPIN-code: 9259-9917

Field Epidemiology Training Program, Centers for Disease Control and Prevention in the Central Asia,
41, Kazybek Bi St.,
Almaty, Kazakhstan, 050010
US Consulate General, Almaty, Kazakhstan
Park Palace Builiding
Phone: +7 (727) 250-7612/17
Fax: +7 (727) 250- 17- 77

Хорт Роберта
MD, MPH, PhD
E-mail: hxw5@cdc.gov
ORCID ID: 0000-0003-1810-2542

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
734000, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Шевченко, д. 69
Тел.: +992 (44) 600-60-02

Джафаров Навруз Джунадуллаевич
Начальник Управления эпидемиологической безопасности, чрезвычайных ситуаций и экстренной медицинской помощи Министерство здравоохранения Республики Таджикистан
E-mail: professor.tj@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3453-7370

Юсуфи Саломудин Джаббор
Кандидат технических наук,
доктор фармацевтических наук,
профессор, академик академии медицинских наук Республики Таджикистан,
начальник Управления медицинского и фармацевтического образования, кадровой политики и науки МЗ и СЗН РТ
E-mail: salomudin@mail.ru
Researcher ID: B-8366-2019
Scopus ID: 57208901909
ORCID ID: 0000-0002-1442-9508
SPIN-код: 3689-5974
Author ID: 1018522

Robert Hort
MD, MPH, PhD
Email: hxw5@cdc.gov
ORCID ID: 0000-0003-1810-2542

Ministry of Health and Social Protection of the Population, the Republic of Tajikistan
69, Shevchenko St., Dushanbe, Tajikistan, 734000
Phone: +992 (44) 600-60-02

Navruz Dzh. Dzhafarov
Head of the Department of Epidemiological Safety, Emergency Situations and Emergency Medical Care Ministry of Health of the Republic of Tajikistan
Email: professor.tj@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3453-7370

Salomudin Dzh. Yusufi
Candidate of Technical Sciences, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Academician of Academy of Medical Sciences of the Republic of Tajikistan, Head of Department of Medical and Pharmaceutical Education, Personnel Policy and Science of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan
Email: salomudin@mail.ru
Researcher ID: B-8366-2019
Scopus ID: 57208901909
ORCID ID: 0000-0002-1442-9508
SPIN-code: 3689-5974
Author ID: 1018522

Поступила 22.04.2023

Submitted as of 22.04.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:579.25:614.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19

Место эндемичного для республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования

В. В. СИНЬКОВ[1], Г. И. АЛЕКСЕЕВА[2], С. Н. ЖДАНОВА[1], М. К. ВИНОКУРОВА[2], Е. С. ПРОКОПЬЕВ[2], О. Б. ОГАРКОВ[1]

[1] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

[2] ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», г. Якутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить устойчивость циркуляции генотипа S и S-подобных штаммов M. tuberculosis (МБТ) на территории Республики Саха (Якутия) за 12-летний период и провести их филогенетическую идентификацию относительно Евро-Американской сублинии L4.4.

Материалы и методы. В период с 2009 по 2022 гг. молекулярно-генетическими методами исследовано 513 штаммов МБТ от больных туберкулезом легких. Обнаружено 92 изолята, принадлежащих генотипу S или имевшему S-подобный генетический профиль. Проведено полногеномное секвенирование пяти штаммов генотипа S, циркулировавших на территории РС (Я) в 2020–2022 гг. Выполнен глобальный филогенетический анализ и определены эволюционные взаимоотношения полученных геномов, разработан ПЦР-РВ тест для экспресс-выявления штаммов генотипа S.

Результаты. Наблюдается устойчивая циркуляция МБТ S и S-подобных генотипов на территории РС (Я), принадлежащих Евро-Американской сублинии L4.4, подтип L4.4.1.1. Эволюционная модель подтвердила ранее высказанную нами гипотезу о том, что распространение генотипа S среди коренного населения Якутии связано с массовыми контактами с русскими переселенцами, начиная с 17 века.

Заключение. Распространение штаммов МБТ Евро-Американской сублинии L4.4, подтип L4.4.1.1 среди коренного населения Новой Зеландии, Канады и Якутии в 17–19 веках имеет большое сходство.

Ключевые слова: M. tuberculosis, генотип S, филогеография генетической линии L4.4., Якутия.

Для цитирования: Синьков В.В., Алексеева Г. И., Жданова С. Н., Винокурова М. К., Прокопьев Е.С., Огарков О. Б. Место эндемичного для республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 14–19. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19

The Place of S Genotype of Mycobacterium Tuberculosis Which is Endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the Global Phylogeny according to Results of Whole-Genome Sequencing

V.V. SINKOV[1], G.I. ALEKSEEVA[2], S.N. ZHDANOVA[1], M.K. VINOKUROVA[2], E.S. PROKOPIEV[2], O.B. OGARKOV[1]

[1]Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

[2]Scientific Practical Phthisiology Center Named after E.N. Andreev, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the stability of circulation of S genotype and S-like strains of *M. tuberculosis* (MTB) in the Republic of Sakha (Yakutia) over a 12-year period and perform their phylogenetic identification relative to the L4.4 Euro-American subline.

Subjects and Methods. Between 2009 and 2022, 513 MTB strains isolated from pulmonary tuberculosis patients were studied using molecular genetic methods. 92 isolates belonging to S genotype or having an S-like genetic profile were found. Whole-genome sequencing of five strains of S genotype that circulated in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2020-2022 was carried out. A global phylogenetic analysis was performed and evolutionary relationship of the obtained genomes was determined, a RT-PCR test was developed for the rapid detection of S genotype strains.

Results. In the territory of the Republic of Sakha (Yakutia), there is a stable circulation of S and S-like MTB genotypes belonging to the L4.4 Euro-American subline, the L4.4.1.1 subtype. The evolutionary model has confirmed the previously stated hypothesis that the spread of the S genotype among the indigenous population of Yakutia is associated with mass exposure to the Russian settlers which started from the beginning of the 17th century.

Conclusion. Spread of MTB strains of the L4.4 Euro-American subline, L4.4.1.1 subtype, among the indigenous populations of New Zealand, Canada and Yakutia in the 17th-19th centuries is very similar.

Key words: M. tuberculosis, S genotype, phylogeography of the L4.4genetic line, Yakutia.

For citation: Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Prokopiev E.S., Ogarkov O.B. The place of S genotype of Mycobacterium Tuberculosis which is endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the global phylogeny according to results of whole-genome sequencing. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 14–19 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19

Для корреспонденции:
Синьков Вячеслав Владимирович
E-mail: vsinkov@yandex.ru

Correspondence:
Vyacheslav V. Sinkov
Email: vsinkov@yandex.ru

Введение

Несмотря на значительное снижение заболеваемости туберкулезом по стране и в Республике Саха (Якутия), туберкулез по-прежнему остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в регионах Крайнего Севера. Проведенное нами ранее исследование генетического разнообразия возбудителя на территории региона [4] свидетельствует, что вторым по распространенности после эпидемического генотипа Beijing [6, 7] является эндемичный для РС (Я) генотип S. Вместе с эпидемическими субтипами генотипа Beijing генотип S является наиболее важным фактором распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [1, 2]. Генотип S и S-подобные генотипы входят в состав наиболее распространенной в мире Евро-Американской генетической линии *M. tuberculisis* – L4 [16]. Представители L4 широко представлены на всех обитаемых континентах, а сама генетическая линия состоит из 10 отдельных сублиний [19]. Сублинии L4.4 [16] широко распространены в некоторых частях Азии и Африки, в Новой Зеландии и в Канаде. Существует достаточно четкое разделений сублиний L4.4 на генотипы L4.4.1 и L4.4.2. Если циркуляция генотипов L4.4.2. однозначно ограничена Восточной Азией, то генотип L4.4.1 географически представлен гораздо шире – от Южной Африки и Новой Зеландии до Канады и Нидерландов [16]. Интересно, что в подавляющем большинстве случаев *M. tuberculosis* (МБТ) генотипа S из Канады и Новой Зеландии циркулируют среди коренного населения и относятся к сублинии L4.4.1.1.

Цель исследования

Оценить устойчивость циркуляции генотипа S и S-подобных *M. tuberculosis* на территории Республики Саха (Якутия) за 12-летний период и провести их филогенетическую идентификацию относительно Евро-Американской сублинии L4.4.

Материалы и методы

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В анализ включена выборка из 513 эпидемически не связанных культур МБТ. Критерии включения в выборку исследования образцов культур, полученных от больных с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких, описаны ранее [5]. В анализ включены собранные случайным образом изоляты МБТ от пациентов, проходивших стационарный курс лечения в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в 2009–2011, 2014 и 2022 гг. В выборку вошли преимущественно впервые выявленные случаи туберкулеза легких. Изолятов, выделенных от лиц якутской национальности, было 260 образцов, от иных национальностей – 253. Большинство образцов (347) были выделены от мужчин. Средний возраст больных на момент забора материала составил 38,9 лет.

Экстракцию ДНК МБТ проводили из убитых культур, как описано ранее [3]. MIRU-VNTR генотипирование проводили по протоколу сайта MIRUVNTRplus [15]. Генотипы семейства S дополнительно верифицировались по однонуклеотидному полиморфизму, описанному Homolka S. et al. [10] в гене *Rv0557* (позиция 648992) с помощью специально разработанного ПЦР теста в реальном времени (ПЦР-РВ) с TaqMan зондами (табл.1). Преобладание флуоресценции по FAM каналу свидетельствовало о наличии генотипа S, флуоресценция по каналу R6G свидетельствовала об ином генотипе возбудителя туберкулеза.

Таблица 1. **Структуры праймеров и TaqMan зондов для ПЦР-РВ, разработанные для индикации мутаций в позиции 648992 гена *Rv0557***

Table 1. **Structures of primers and TaqMan probes for RT-PCR designed to indicate mutations at position 648992 of the Rv0557 gene**

Название	Последовательность 5'-3'	Позиция в геноме H37Rv	Температура отжига
S557F	GCATTCCGATGACAGCACG	648939-648957	60° C
S557R	GATTCCATTGTCGCTGTGGA	649016-649035	
S557C	R6G-GGTTCCGCCACTTGCATCG (C-LNA)CT –BHQ1	648972-648993	
S557G	FAM-GGTTCCGCCACTTGCATCG (G-LNA)CT –BHQ1		

В табл. 1. приведены разработанные структуры праймеров и зондов. ПЦР-РВ с праймерами (ЗАО Евроген) и TaqMan зондами (ООО Синтол) проводили в течение 45 циклов с реактивами AmpliTaq Gold 360 Master Mix (Applied Biosystems) в присутствии 1x раствора энхансера из того же набора на амплификаторе CFX-96 (Biorad). Режим амплификации 95° – 10 мин, активация полимеразы; 95° – 15 сек; 60° – 15 сек; 72° – 15 сек.

Полногеномное секвенирование 5 культур генотипа S выполнено на базе ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ на генетическом анализаторе NextSeq 550 (Illumina).

Геномы *M.tuberculosis*, использованные для филогенетического анализа, получены из списка гено-

Таблица 2. **Структуры праймеров и TaqMan зондов для ПЦР-РВ, разработанные для индикации мутаций в позиции 648992 гена *Rv0557***

Table 2. **Detection of the S genotype in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in different years**

Год выделения изолята	Количество исследованных изолятов	Генотип S (абс. / %)	χ^2 (p<0,05)
2022	100	23 / 23,0	NS*
2009–2014	413	69 / 16,7	

Примечание: NS - различия статистически незначимы.*
Note: NS - differences are statistically insignificant.*

мов сублинии L4.4 [16]. Короткие прочтения были сопоставлены с эталонным геномом *M.tuberculosis* H37Rv (NC_000962) [11] с использованием программы Burrows-Wheeler Aligner [12]. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) выполняли с помощью программы SAMtools [13]. Файлы формата vcf аннотированы программой BSATool [18]. Филогенетическая реконструкция произведена программой IQ-TREE 2 [14] с использованием 115 геномов сублиний L4.4.1.1, L4.4.1.2 и L4.4.2. из разных стран, взятых из работы Mulholland C.V. et al. [16]. Устойчивость филогенетического древа проверяли бутстрэп (bootstrap) анализом с 1000 итераций. Значимым уровнем bootstrap считали порог в 70% [9]. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Среди 513 изолятов МБТ от больных туберкулезом легких обнаружено 92, принадлежащих генотипу S или имевшему S-подобный профиль при MIRU-VNTR генотипировании по 24 локусам. Все 92 культуры при ПЦР-РВ были проверены на наличие варианта 648992G в гене *Rv0557* [10]. Во всех случаях искомый вариант SNP был обнаружен. Таким образом, был сформирован массив данных из 92 S или S-подобных МБТ, циркулировавших на территории Якутии в 2009–2022 гг. Как видно из табл. 2, наблюдаются определенные различия в количестве выделяемых изолятов, относящихся к S или S-подобному генотипам, однако эти различия незначимы в рамках данной выборки. По всей видимости, МБТ S и S-подобных генотипов постоянно присутствуют у населения РС(Я) в количестве около 20% от общего количества изолятов.

На филогенетическом древе (рис. 1) представлены 5 геномов из Якутии, под номерами 615, 743, 581, 583, 596 генотипа S и 115 референсных геномов, принадлежащим трем сублиниям: L4.4.1.1; L4.4.1.2; L4.4.2. Темными полями выделены группа из 5 якутских геномов и геномы из Канады и Новой Зеландии, относящиеся к сублинии L4.4.1.1 с делецией DS6 (Quebec) [17]. Большинство внутренних и внешних узлов древа имеет дихотомическое ветвление, что соответствует уровню bootstrap поддержки в диапазоне 70–100% [9, 14]. Биоинформационный анализ геномов из Якутии также обнаружил наличие маркерной делеции DS6 (Quebec) [17]. Два российских генома,

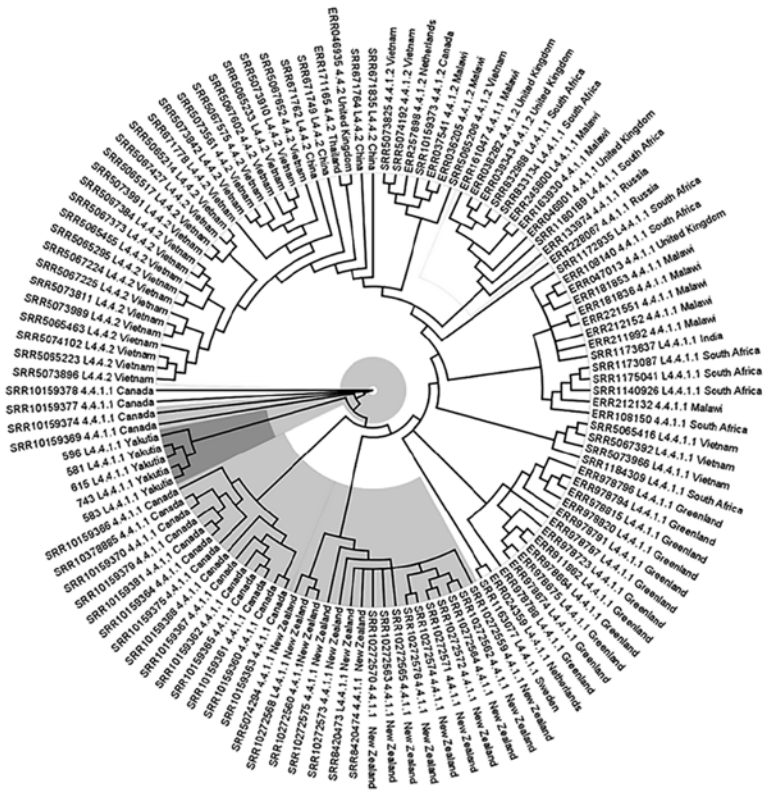


Рис. 1. *Филогенетическое ML-древо МБТ из Республики Саха (Якутии), по данным полногеномного секвенирования. Темными полями выделена группа 5 геномов из Якутии и OTU геномов из Канады и Новой Зеландии сублинии L4.4.1.1, являющихся носителем делеции DS6 (Quebec) [17]. Большинство внутренних и внешних узлов древа имеет дихотомическое ветвление, что соответствует уровню bootstrap поддержки в диапазоне 70–100% [9, 14]*

Fig. *1 Phylogenetic ML tree of M. tuberculosis from the Republic of Sakha (Yakutia), according to whole-genome sequencing data. Dark fields highlight a group of 5 genomes from Yakutia and OTU genomes from Canada and New Zealand of the L4.4.1.1 subline which are carriers of the DS6 deletion (Quebec) [17]. Most of the internal and external nodes of the tree have dichotomous branching which corresponds to the bootstrap support level in the range of 70-100% [9, 14]*

выделенные на европейской части страны и взятые из международных баз данных, также принадлежали к сублинии L 4.4.1.1, однако их OUT (operational taxonomic units) устойчиво кластеризовались в кусте с южноафриканскими и британскими геномами.

Полученные результаты согласуются с палеонтологическими исследованиями, проведенными на территории Республики Саха (Якутия) [8], это исследование однозначно показало наличие молекулярного маркера европейских генотипов PGG2-SCG-5 и отсутствие в ископаемых костных остатках следов ДНК *M. bovis* или молекулярных маркеров азиатских групп МБТ.

Заключение

Проведенное исследование однозначно подтверждает устойчивую циркуляцию МБТ S и S-подобных генотипов на территории РС(Я) в количестве около 20% от общего количества изолятов. Не вызывает сомнений общее клональное происхождение МБТ из Якутии и родственных геномов из Новой Зеландии и Канады внутри ветви L4.4.1.1 (рис.1). Как и в предыдущем исследовании [4], по результатам филогенетической реконструкции эволюционных событий нами не обнаружено следов возможной передачи МБТ генотипа S между коренным населением Якутии и Канады в предыдущие 3 века. Это тем более удивительно, что с учетом миграции на той и другой территориях в эти времена их разделял только Берингов пролив. Другими словами, проведенное исследование расширяет наше представление о глобальном распространении МБТ Евро-Американской группы в 17–20 веках. Основной причиной распространения этих МБТ были миграционные процессы жителей европейских стран. По всей видимости, этнические особенности коренного населения Якутии, Новой Зеландии и Канады могут являться фактором положительной селекции в вопросах распространения возбудителя туберкулеза Евро-Американской сублинии L4.4. на северных территориях.

Работа выполнена в рамках НОЦ «СЕВЕР: ТЕРРИТОРИЯ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ» и НИР № 0416-2021-003.
This research was carried out within the framework of the Research Center of NORTH: TERRITORY OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT and R&D No. 0416-2021-003.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Савилов Е. Д. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза легких с генотипом S *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 54–55.
2. Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 41–47.
3. Жданова С. Н., Алексеева Г. И., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Зоркальцева Е. Ю., Винокурова М. К., Савилов Е. Д. Сравнительный анализ генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в республике Саха (Якутия) и Иркутской области // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 1 (41). – С. 68–71.
4. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Алексеева Г. И., Винокурова М. К., Синьков В. В., Астафьев В. А., Савилов Е. Д., Кравченко А. Ф. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из Республики Саха (Якутия), Россия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 43–48.
5. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Лац А. А., Зарбуев А. Н., Бадлеева М. В., Унтанова Л. С., Савилов Е. Д. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории республики Бурятия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2014. – № 2. – С. 12-
6. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Реконструкция эпидемической истории «пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполиготипирования // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 25–29.
7. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения "пекинского" генотипа *M. tuberculosis* в XX веке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 6 (55). – С. 23–28.

REFERENCES

1. Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Savilov E.D. Clinical and bacteriological characteristics of pulmonary tuberculosis with genotype S of *Mycobacterium tuberculosis* in Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 6, pp. 54-55. (In Russ.)
2. Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99, no. 1, pp. 41-47. (In Russ.)
3. Zhdanova S.N., Alekseeva G.I., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Zorkaltseva E.Yu., Vinokurova M.K., Savilov E.D. The comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the Sakha Republic (Yukutia) and Irkutsk Region. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2013, no. 1 (41), pp. 68-71. (In Russ.)
4. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Alekseeva G.I., Vinokurova M.K., Sinkov V.V., Astafiev V.A., Savilov E.D., Kravchenko A.F. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Republic of Sakha (Yakutia), Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 43-48. (In Russ.)
5. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Lats A.A., Zarbuev A.N., Badleeva M.V., Untanova L.S., Savilov E.D. Identification of ubiquitous and endemic genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Buryatia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya,* 2014, no. 2, pp. 12- (In Russ.)
6. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Reconstruction of epidemic history of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and countries of the former Soviet Union basing on spoligotyping results. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya,* 2011, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)
7. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Epidemiology of tuberculosis in Russia: epidemiological and historical evidences of transmission of Beijing genotype of *M. tuberculosis* in the XXth cent. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika,* 2010, no. 6 (55), pp. 23-28. (In Russ.)

8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Géraut A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A.N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th–19th century // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №2. – P. e89877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877

9. David M. Hillis, James J. Bull, An Empirical Test of Bootstrapping as a Method for Assessing Confidence in Phylogenetic Analysis // Systematic Biology. – 1993. – Vol. 42, № 2. – P. 182–192. https://doi.org/10.1093/sysbio/42.2.182

10. Homolka S., Projahn M., Feuerriegel S., Ubben T., Diel R., Nübel U., Niemann S. High resolution discrimination of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex strains based on single nucleotide polymorphisms // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e39855. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039855

11. Lew J. M., Kapopoulou A., Jones L. M., Cole S. T. TubercuList-10 years after // Tuberculosis (Edinb). – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 1–7. https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.09.008

12. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform // Bioinformatics. – 2009. – Vol. 25, № 14. – P. 1754–1760. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324

13. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools // Bioinformatics. – 2009. – Vol. 25, № 16. – P. 2078–2079. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352

14. Minh B. Q., Schmidt H. A., Chernomor O., Schrempf D., Woodhams M. D., Haeseler A. von, Lanfear R. IQ-TREE 2 New models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era // Molecular Biology and Evolution – 2020.– Vol. 37. – P. 1530–1534. https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015

15. MIRU. URL: http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfo.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70

16. Mulholland C. V., Shockey A. C., Aung H. L., Cursons R. T., O'Toole R. F., Gautam S. S., Brites D., Gagneux S., Roberts S. A., Karalus N., Cook G. M., Pepperell C. S., Arcus V. L. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* Driven by Historical European Trade in the South Pacific // Front. Microbiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2778. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02778

17. Pepperell C. S., Granka J. M., Alexander D. C., Behr M. A., Chui L., Gordon J., Guthrie J. L., Jamieson F. B., Langlois-Klassen D., Long R., Nguyen D., Wobeser W., Feldman M. W. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, № 16. – P. 6526–31. https://doi.org/10.1073/pnas.1016708108

18. SNP BSATool https://zenodo.org/record/3352204#.Y_XkC3ZByUk

19. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M., et al. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. Nat Genet. – 2016. – Vol. 48, № 12. – P. 1535–1543. https://doi.org/10.1038/ng.3704

8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Géraut A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A.N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century. *PLoS One,* 2014, vol. 9, no. 2, pp. e89877. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0089877.

9. David M. Hillis, James J. Bull. An empirical test of bootstrapping as a method for assessing confidence in phylogenetic analysis. *Systematic Biology,* 1993, vol. 42, no. 2, pp. 182–192. https://doi.org/10.1093/sysbio/42.2.182.

10. Homolka S., Projahn M., Feuerriegel S., Ubben T., Diel R., Nübel U., Niemann S. High resolution discrimination of clinical Mycobacterium tuberculosis complex strains based on single nucleotide polymorphisms. *PLoS One,* 2012, vol. 7, no. 7, pp. e39855. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039855.

11. Lew J.M., Kapopoulou A., Jones L.M., Cole S.T. TubercuList-10 years after. *Tuberculosis (Edinb.),* 2011, vol. 91, no. 1, pp. 1-7. https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.09.008.

12. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics,* 2009a, vol. 25, no. 14, pp. 1754-1760. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324.

13. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics,* 2009b, vol. 25, no. 16, pp. 2078-2079. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352

14. Minh B.Q., Schmidt H.A., Chernomor O., Schrempf D., Woodhams M.D., Haeseler A. von Lanfear R. IQ-TREE 2 New models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era. *Mol. Biol. Evol.,* 2020, vol. 37, pp. 1530-1534. https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015

15. MIRU. Available: http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfo.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70

16. Mulholland C.V., Shockey A.C., Aung H.L., Cursons R.T., O'Toole R.F., Gautam S.S., Brites D., Gagneux S., Roberts S.A., Karalus N., Cook G.M., Pepperell C.S., Arcus V.L. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* driven by historical European trade in the South Pacific. *Front. Microbiol.,* 2019, vol. 10, pp. 2778. https://doi.org/ 10.3389/fmicb.2019.02778.

17. Pepperell C.S., Granka J.M., Alexander D.C., Behr M.A., Chui L., Gordon J., Guthrie J.L., Jamieson F.B., Langlois-Klassen D., Long R., Nguyen D., Wobeser W., Feldman M.W. Dispersal of Mycobacterium tuberculosis via the Canadian fur trade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2011, vol. 108, no. 16, pp. 6526-31. https://doi.org/ 10.1073/pnas.1016708108.

18. SNP BSATool https://zenodo.org/record/3352204#.Y_XkC3ZByUk

19. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M. et al. Mycobacterium tuberculosis lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. *Nat. Genet.,* 2016, vol. 48, no. 12, pp. 1535-1543. https://doi.org/10.1038/ng.3704.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16
Тел.: +7 (3952) 20-76-36; +7 (3952) 33-34-25

Синьков Вячеслав Владимирович
К.м.н, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии
Тел.: +7 (902) 569-84-81
E-mail: vsinkov@yandex.ru

Жданова Светлана Николаевна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии
Тел.: +7 (914) 877-44-15
E-mail: svetnii@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems,
16, Timiryazeva St., Irkutsk, Russia, 664003
Phone: +7(3952) 20-76-36; +7 (3952) 33-34-25

Vyacheslav V. Sinkov
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology
Phone: +7 (902) 569-84-81
Email: vsinkov@yandex.ru

Svetlana N. Zhdanova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology
Phone: +7 (914) 877-44-15
Email: svetnii@mail.ru

Огарков Олег Борисович
Д.м.н., директор Института эпидемиологии и микробиологии
Тел.: +7 (964) 225-52-58
E-mail:obogarkov@sbamsr.irk.ru

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»
677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93
Тел.: +7 (4112) 39-03-30

Алексеева Галина Ивановна
Д.м.н., заведующая бактериологической лабораторией
Тел.: +7 (964) 426-06-09
E-mail: agi_nik@mail.ru

Винокурова Мария Константиновна
Д.м.н., заместитель директора по организационной и научной работе
Тел.: +7 (964) 423-94-94
E-mail: mkvin61@mail.ru

Прокопьев Егор Спиридонович
Д.м.н., директор
Тел.: +7 (4112) 47-51-44; +7 (914) 272-42-58
E-mail: ftiziatria-2010@mail.ru

Oleg B. Ogarkov
Doctor of Medical Sciences, Director of Research Institute of Epidemiology and Microbiology
Phone: +7 (964) 225-52-58
Email: obogarkov@sbamsr.irk.ru

Scientific Practical Phthisiology Center Named after E.N. Andreev,
93 Petra Alekseeva St., Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), 677000
Phone: +7 (4112) 39-03-30

Galina I. Alekseeva
Doctor of Medical Sciences, Head of Bacteriological Laboratory
Phone: +7 (964) 426-06-09
Email: agi_nik@mail.ru

Maria K. Vinokurova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Statistics and Research
Phone: +7 (964) 423-94-94
Email: mkvin61@mail.ru

Egor S. Prokopiev
Doctor of Medical Sciences, Director
Phone: +7 (4112) 47-51-44; +7 (914) 272-42-58
Email: ftiziatria-2010@mail.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023

© А. В. МИХЕЕВ, С. Н. ТРУШИН, 2022

УДК 616.25-003.219:616-08-035
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-20-25

Многолетний опыт лечения спонтанного пневмоторакса в условиях одного медицинского центра

А. В. МИХЕЕВ, С. Н. ТРУШИН

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения пациентов со спонтанным пневмотораксом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов со спонтанным пневмотораксом (СП), находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ГБУ РО «ОКБ» г. Рязани в период с 1998 г. по 2021 г. В статье представлен опыт лечения 738 случаев спонтанного пневмоторакса в условиях одного медицинского центра. Отражена эволюция тактики и принципов хирургического лечения за 23-летний период. Проведен анализ частоты развития рецидива спонтанного пневмоторакса и эффективности различных вариантов хирургических вмешательств. Рецидив СП зафиксирован: после дренирования плевральной полости – в 19,7%, после видеоторакоскопической резекции буллезных участков легкого в комбинации с субтотальной париетальной плеврэктомией – в 2,1%.

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, торакоскопия, буллезная эмфизема легких.

Для цитирования: Михеев А. В., Трушин С. Н. Многолетний опыт лечения спонтанного пневмоторакса в условиях одного медицинского центра // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 20–25. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-20-25

Many Years of Experience of Spontaneous Pneumothorax Treatment within One Medical Center

A.V. MIKHEEV, S.N. TRUSHIN

Ryazan State Medical University, Russian Ministry of Health. Ryazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze results of surgical treatment of the patients with spontaneous pneumothorax.

Subjects and Methods. Medical records of patients with spontaneous pneumothorax (SP) who were treated in Surgical Thoracic Department of Ryazan Regional Clinical Hospital from 1998 to 2021 were retrospectively analyzed. The article describes the experience of treatment of 738 cases of spontaneous pneumothorax within one medical center. The evolution of tactics and principles of surgical treatment over a 23-year period is presented. The incidence of spontaneous pneumothorax and efficacy of different surgical options were analyzed. The recurrence of spontaneous pneumothorax was recorded in the following cases: after pleural cavity drainage – in 19.7%, after videothoracoscopic resection of bullous parts of the lung in combination with subtotal parietal pleurectomy – in 2.1%.

Key words: spontaneous pneumothorax, thoracoscopy, bullous emphysema.

For citation: Mikheev A.V., Trushin S.N. Many years of experience of spontaneous pneumothorax treatment within one medical center. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 20–25 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-20-25

Для корреспонденции:
Михеев Алексей Владимирович
E-mail: almiheev77@mail.ru

Correspondence:
Aleksey V. Mikheev
Email: almiheev77@mail.ru

Введение

Спонтанный пневмоторакс (СП) – синдром, характеризующийся скоплением воздуха в плевральной полости, не связанный с травмой легкого и врачебными манипуляциями [2]. Различают первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический) спонтанный пневмоторакс. Первичный СП чаще всего развивается у лиц молодого возраста, относящихся ранее к здоровым. Среди больных мужчины составляют от 70 до 93%, до 65% случаев приходится на возраст 20–40 лет. По сводным данным частота СП составляет от 2,7% до 12% от общего числа больных торакального профиля [1, 4]. Вторичный СП возникает на фоне клинически и рентгенологически манифестирующих заболеваний: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), диффузных поражений легких различной этиологии (гистиоцитоз X, фиброзирующий и аллергический альвеолит, лейомиоматоз, саркоидоз, силикоз легких и др.) [1, 4]. Исследователи из разных стран приводят существенно различающиеся данные по частоте заболеваемости СП. Причина этих географических различий неизвестна. В России заболеваемость первичным СП на протяжении последних десятилетий ежегодно устойчиво сохраняется в соотношении 5:100 000 человек, показатель среди мужчин – 7,4, а среди женщин – 1,2 на 100 000 взрослого населе-

ния. Для вторичного СП эти показатели составляют 6,3 и 2,0 [1, 3, 4, 6] соответственно.

Этиология первичного СП до настоящего времени окончательно не выяснена. Наиболее распространенной является точка зрения, что морфологическим субстратом первичного СП является буллезная эмфизема легких (БЭЛ). Существует несколько теорий патогенеза БЭЛ: генетическая, ферментативная, обструктивная, механическая, инфекционная, сосудистая, аутоиммунная. Однако ни одна из них не может в полной мере объяснить механизм развития [3, 4].

СП является актуальной проблемой, так как его распространенность среди всех легочных заболеваний составляет 10–12%, среди ургентных состояний в торакальной хирургии до 12,5% [2,4]. Частота рецидивов СП колеблется от 17% до 54% в течение первых 6 лет после первого эпизода. Смертность среди пациентов с СП составляет 0,09% и 0,06% среди мужчин и женщин соответственно [6].

Цель исследования

Анализ результатов хирургического лечения пациентов со спонтанным пневмотораксом.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с СП, находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ГБУ РО «ОКБ» города Рязани в период с 1998 г. по 2021 г. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. В части описательной статистики применялись следующие методы: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (б), абсолютное число (абс.), частота в %. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом). Для последующего анализа регистрировали пол, возраст пациентов, фоновые заболевания, наличие эпизодов СП в анамнезе, время появления первых клинических симптомов СП, жалобы, данные физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования, виды и сроки хирургических вмешательств, периоперационные осложнения, длительность пребывания в стационаре и исход госпитализации.

Критерии включения в исследования: возраст 18 лет и старше; первый эпизод или рецидив первичного/вторичного СП. Критерии невключения: пневмоторакс травматический или обусловленный медицинскими манипуляциями; пневмония, ассоциированная с COVID-19 и осложненная пневмотораксом; гнойно-деструктивные заболевания и туберкулез легких, осложненные пневмотораксом.

Результаты исследования

Всего включено в исследование 738 случаев СП, распределение по годам представлено на рис. 1.

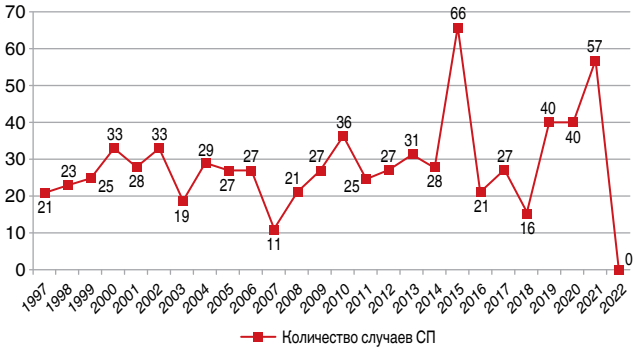


Рис. 1. *Распределение случаев СП по годам*

Figure 1. *Distribution of cases of spontaneous pneumothorax by years*

Мужчин – 88% (абс=648), женщин – 12% (абс=90). Средний возраст больных составил 35±0,7 лет. При этом средний возраст женщин (42,3±0,2 лет) оказался несколько выше по сравнению с возрастом мужчин(34,5±0,6 лет). Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 2.

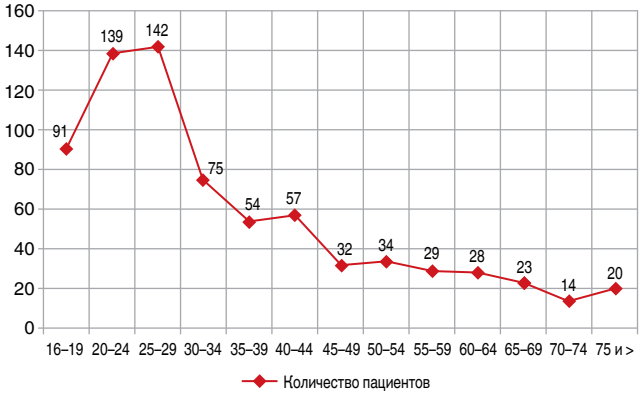


Рис. 2. *Распределение больных СП по возрасту*

Figure 2. *Distribution of patients with spontaneous pneumothorax by age*

Согласно данным предыдущих исследований [6] максимальный пик случаев СП наблюдается в возрасте 20–30 лет с последующим снижением, повторное увеличение регистрируется в возрасте 60–65 лет, что объясняется прогрессированием хронических легочных заболеваний и развитием вторичного СП как их осложнения. В нашем исследовании у мужчин не отмечено роста случаев СП в старшей возрастной группе. Однако у женщин в возрасте 45–60 лет число случаев СП возросло, в том числе из-за проявления торакального эндометриоидного синдрома.

Среди причин вторичного СП наиболее часто встречались хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма) – 24%, пневмония – 15%, рак легкого и вторичное метастатическое поражение легких и плевры при злокачественных

заболеваниях внелегочной локализации – 9%. У 9 пациенток СП явился первым клиническим проявлением торакального эндометриоидного синдрома (так называемый «катамениальный пневмоторакс»). В 3 случаях СП развился у пациентов с ВИЧ инфекцией, в 2 – с лимфангиолейомиоматозом легких и в 1 – с гистиоцитозом X.

Основной этиологической причиной СП принято считать БЭЛ, а непосредственной причиной пневмоторакса – разрыв буллы или блеба. В нашем исследовании БЭЛ выявлена лишь у 31% больных, что может быть объяснено отсутствием в 90-х годах 20 века технической возможности обследования пациентов с использованием компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Но у пациентов, которым выполнялась КТ ОГК легких, БЭЛ выявлена в 89% случаев. При определении концентрации альфа1-антитрипсина в образце сыворотки крови у 24 мужчин с СП в возрасте до 35 лет ни в одном случае его дефицита не было.

В среднем пациенты из исследуемой группы обращались за медицинской помощью через 4,4±0,2 суток от появления первых клинических симптомов СП (min=2 часа, max=30 суток). Часто (29%) больные направлялись в приемное отделение ГБУ РО ОКБ из других лечебных учреждений г. Рязани. Из центральных районных больниц санитарным транспортом доставлено 13% больных, также 13% пациентов доставлены бригадами неотложной и скорой медицинской помощи из дома. 11% госпитализированных предварительно были осмотрены торакальным хирургом областной консультативной поликлиники. Самостоятельно обратились в приемное отделение 15/738 (2%) пациентов, как правило, это были пациенты, уже перенесшие ранее один или несколько эпизодов СП. Временной интервал от появления первых клинических проявлений до обращения за специализированной медицинской помощью у этой категории оказался наименьшим и составлял от 1 до 6 часов.

Средняя длительность стационарного лечения составила 16,7±0,39 сут (min=1, max=64). Продолжительность госпитализации была наибольшей у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

В клинической картине у 69,6% пациентов ведущим являлся болевой синдром, локализованный на стороне СП. Одышка сопровождала болевой синдром у 60% больных. Чувство нехватки воздуха, как единственная жалоба, отмечалось у 224/738 (30,4%) пациентов.

Часто (18%) пациентов беспокоил приступообразный сухой кашель. Реже были жалобы на общую слабость (8%) и повышение температуры тела до субфебрильных цифр (2%). У 8/738 (1%) больных какие-либо жалобы отсутствовали, и СП диагностирован случайно во время планового рентгенологического исследования грудной клетки. У 642/738 (87%) пациентов клинические симптомы возникали без предшествующей физической нагрузки. Не было выявлено достоверной связи СП с колебаниями атмосферного давления и временем года.

При стандартном физикальном обследовании резкое ослабление везикулярного дыхания и появление коробочного звука на стороне СП были выявлены у пациентов со значительным коллапсом легкого. При небольших СП (менее 1/4 объема легкого) данные объективного обследования были скудными.

Оценку объема СП проводили на основе рекомендаций Британского торакального общества (BTS) и Американского колледжа торакальных врачей (ACCP) [7, 8]. Измеряли расстояние от видимого края легкого в области верхушки до грудной стенки. При наличии воздуха 3 см и более СП считали «большим», а менее 3 см – «малым». Согласно рекомендациям BTS рассчитывали расстояние от висцеральной плевры до грудной клетки на уровне корня легкого, пневмоторакс относили к «малому» (менее 2 см) и к «большому» (2 см и более).

Согласно данным критериям «большой» СП выявлен у 558/738 (75,6%) пациентов, «малый» – у 175/738 (23,7%). Во всех наблюдениях «большой» СП сопровождался клиническими симптомами. Степень коллабирования легкого представлена в перечне 1.

В литературных источниках правостороннюю локализацию СП описывают как более частую [6]. Описаны случаи рецидивирующего СП, случающегося то слева, то справа [2]. В нашем исследовании левосторонний СП диагностирован у 303 (41%) случаев, правосторонний – у 428 (58%), и у 7 (1%) пациентов наблюдался двухсторонний СП. В 77% случаев поводом для обращения за медицинской помощью послужил первый эпизод СП, в 23% – рецидив СП. В наше исследование не были включены 5 пациентов, которые поступили с диагнозом СП, но при дообследовании у них были выявлены кистозные образования легких значительных размеров, первоначально расцененные как пневмоторакс. Дифференциальная диагностика в подобных случаях крайне важна и существенно упрощается при КТ ОГК, так как необоснованное дренирование

Перечень 1. **Распределение больных со СП по степени коллапса легкого**

List 1. **Distribution of patients with spontaneous pneumothorax by the degree of lung collapse**

Степень коллабирования легкого	Число пациентов
Малый СП	
Коллапс легкого до 1/4 объема	88
Ограниченный СП	92
Большой СП	
Коллапс легкого на 1/3 объема	123
Коллапс легкого на 1/2 объема	159
Коллапс легкого на 2/3 объема	78
Полный коллапс легкого	198
Итого	**738**

кистозных образований в легких может привести к неблагоприятным последствиям.

При анализе результатов КТ ОГК выявлено, что чаще буллы или блебы локализовались в S1, S2, S3 верхних долей легких, редко в S6. У 68/738 (9,2%) пациентов на КТ ОГК, проведенной после полного расправления легкого, патологических изменений выявлено не было. Причиной СП в этих случаях может быть разрыв единичной мелкой буллы или отрыв плевральной спайки с последующим самостоятельным закрытием легочной фистулы. В лечении СП применяются как консервативные, так и хирургические методы.

При поступлении пациента с СП в стационар первично выполнялась плевральная пункция, позволявшая подтвердить наличие воздуха в плевральной полости. При коллабировании всего легкого пункцию выполняли в «стандартной» точке во втором межреберье по среднеключичной линии. Плевральная пункция позволила купировать пневмоторакс лишь у 11/738 (1,5%) пациентов. Во всех случаях это был первый эпизод СП небольшого объема (ограниченный или апикальный пневмоторакс) без выраженной клинической симптоматики и признаков дыхательной недостаточности.

Самым частым методом хирургического лечения (нередко и окончательным) являлось дренирование плевральной полости с последующей активной аспирацией содержимого (661/738 (89,6%) случаев). Дренирование плевральной полости проводилось пациентам в следующих случаях: плевральная пункция не привела к полному расправлению легкого; при большом СП; наличии дыхательной недостаточности; пациентам старше 50 лет с вторичным СП. Наиболее часто дренирование плевральной полости выполняли во втором межреберье по среднеключичной линии (473/661 (71,6%)). При тотальном пневмотораксе с выраженной дыхательной недостаточностью у 96/661 (14,5%) пациентов плевральная полость дренирована 2 дренажами. У 15/661 (2,3%) больных дренаж плевральной полости установлен в 6–7 межреберье по средней или задней подмышечной линии, что обусловлено ограниченным базальным СП и спаечным процессом в верхних отделах плевральной полости.

У больных с рецидивом СП, а также имевшим в анамнезе воспалительные заболевания легких и плевры, травмы грудной клетки, из-за возможного формирования спаечного процесса и фиксации легкого к грудной стенке в месте предыдущего дренирования, место проведения дренажа в плевральную полость определялось индивидуально с учетом данных рентгенологического исследования. В подобных случаях необдуманное проведение дренирования плевральной полости в «стандартном» месте может привести к повреждению легкого, пенетрации дренажной трубки в легочную паренхиму, развитию кровотечения.

В последнее время мы стараемся придерживаться рекомендаций BTS [8] и вводить дренажную трубку в так называемом «безопасном треугольнике», что выполнено у 77/661 (11,6%) пациентов. Пункцию и дренирование плевральной полости в «безопасном треугольнике» выполняют в промежутках между третьим и четвертым или четвертым и пятым ребрами по средне-подмышечной линии. Эта локация наиболее удачна с анатомической и хирургической позиций, так как грудная стенка здесь тоньше, чем по передней поверхности, а межреберные промежутки широкие и нет крупных сосудов. Расстояние от легкого до грудной стенки при наличии пневмоторакса в этом месте максимально.

У 145/738 (19,7%) больных, которым выполнялось только дренирование плевральной полости, в различные сроки развился рецидив СП (min=6 сут, max=27 лет). СП с противоположной стороны наблюдался в 16/145 (11%) случаях. У 27/145 (18,6%) больных рецидив СП возник в течение года. Количество повторных эпизодов СП также варьировало: 3 эпизода – у 16 человек, 4 – у 7, 5 – у 1 человека. Им выполнены противорецидивные хирургические вмешательства, повторных эпизодов СП не отмечено.

Внедрение малоинвазивных видеоторакоскопических операций в работу клиники условно можно разделить на этапы. Первый – с 2002 г. по 2007 г., когда основным и окончательным методом лечения было закрытое дренирование плевральной полости одним или двумя трубчатыми дренажами с проведением активной аспирации воздуха. Сроки для использования других обширных хирургических вмешательств (торакотомия, видеоторакоскопия) фактически определялись эмпирически, основываясь на длительном сбросе воздуха по дренажу, сохраняющемуся коллапсу легкого, развитию экссудации в плевральную полость и субъективному мнению лечащего врача. В 2003 г. была сформирована дежурная бригада торакальных хирургов. При первичном и рецидивирующем СП при поступлении в стационар выполнялась видеоторакоскопия, ревизия гемиторакса, устранение легочной фистулы при ее наличии и марочная коагуляция париетальной плевры. При подтверждении БЭЛ как причины СП использовалась коагуляция булл или лигирование с использованием эндопетли. Всего за период 2003–2006 гг. малоинвазивные видеоторакоскопические вмешательства (ВТС) выполнены 43 пациентам (44% от общего количества больных СП, госпитализированных за этот период). Интраоперационных осложнений не было. Отсутствие на тот момент эндоскопических сшивающих аппаратов привело к определенной дискредитации методики. В послеоперационном периоде осложнения отмечены у 14 (32,6%) больных: сохраняющийся сброс воздуха по дренажам и замедленная реэкспансия легкого зарегистрированы в 12 (27,9%) случаях, повторный коллапс легкого после удаления дренажей выявлен у 2 (4,7%) пациентов. Повторное оперативное вмешательство (торакотомия) с сублобарной резекцией легкого выполнено 8 пациентам (18,6% от числа оперированных больных). В ходе повторных операций было установлено, что коагу-

ляция булл более 1см в диаметре сопровождалась отторжением струпа и продолжающимся сбросом воздуха в раннем послеоперационном периоде.

В дальнейшем подход к хирургическому лечению первичного СП был пересмотрен с учетом резолюции X съезда Российского общества эндоскопических хирургов по спонтанному пневмотораксу [5]. С 2013 г. в работу внедрены алгоритмы диагностики и лечения СП, разработанные Российским обществом хирургов и приведенные в согласительном документе «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса» [1]. В качестве противорецидивного вмешательства всем больным с СП в обязательном порядке выполнялась субтотальная (с 2-го по 8-е межреберья) париетальная плеврэктомия.

В период с 2013 г. по 2021 г. 183 больным были выполнены: ВТС, сублобарная резекция буллезных участков легкого, субтотальная париетальная плеврэктомия. Во время операций использовали торакопорты – два «рабочих» и один «для оптики». Выполняли гидропрепаровку париетальной плевры для облегчения выполнения плеврэктомии. Среднее время операции 75±0,29 мин. Интраоперационных осложнений не было. Конверсия на торакотомию потребовалась у 1 пациента из-за выраженного спаечного процесса в куполе плевральной полости. В ходе операции БЭЛ была выявлена у 152 (83,1%) больных. Локализация булл и блебов в S1, S2, S3 наблюдалась у 95% пациентов, в S6 – у 4,4%, в язычковых сегментах левого легкого или средней доле правого легкого – у 0,6%. У 5 больных был выявлен выраженный фиброз апикальной плевры, у 3 женщин с правосторонним СП в области сухожильного центра диафрагмы выявлены очаги с подозрением на эндометриоз, которые были иссечены, дефекты ушиты. У 22 (12%) больных при тщательной ревизии легкого и плевры патологических изменений выявлено не было. Для описания визуальных изменений в легком и плевральной полости применяли классификации R. Vanderschuren и A. Wakabayashi [5, 6], данные представлены в перечне 2.

Перечень 2. **Морфологические изменения в плевральной полости и легком при спонтанном пневмотораксе**

List 2. **Morphological changes in the pleural cavity and lung in case of spontaneous pneumothorax**

R.G. Vanderschueren, 1981 г.	
I тип	Изменения в легком визуально отсутствуют
II тип	Плевральные спайки, визуальных изменений легкого нет
III тип	Буллы менее 2 см в диаметре
IV тип	Буллы в диаметре 2 см и более
A. Wakabayashi, 1990 г.	
I тип	Буллы имеют гладкую внутреннюю поверхность без трабекул
II тип	Апикальные внутрилегочные буллы
III тип	Генерализованная буллезная эмфизема
IV тип	Буллы с толстой стенкой, имеющие внутри трабекулы, сочетающиеся с диффузной эмфиземой

При гистологическом исследовании в удаленных участках легкого определялись следующие патологические изменения: расширение альвеолярных ходов, истончение стенок альвеол, дистрофические изменения и очаговые разрушения межальвеолярных перегородок, слущенный альвеолярный эпителий, неравномерно выраженный пневмосклероз и эмфизема с формированием субплевральных булл, хроническое неспецифическое воспаление. В удаленной плевре наблюдалась очаговая лимфоидная инфильтрация, но иногда гистологические изменения отсутствовали.

Продолжительность сброса воздуха по дренажам после ВТС в послеоперационном периоде составила 1,3±0,14 суток. Послеоперационное время дренирования плевральной полости 4,2±0,09 суток. Пролонгированный сброс воздуха по дренажам более 3 суток отмечен у 8 пожилых пациентов с вторичным СП, у всех пациентов расправление легкого и купирование сброса воздуха по дренажам удалось добиться консервативными способами. Временная установка клапанного бронхоблокатора выполнена у 5 пациентов, у 3 проведено дополнительное дренирование плевральной полости и химический плевродез через дренажные трубки.

После ВТС с субтотальной париетальной плеврэктомией рецидив отмечен у 4 (2,1%) больных. Из них было 2 женщины, у которых была проведена неадекватная ревизия диафрагмы во время операции, так как причиной рецидива послужили порозность диафрагмы и торакальный эндометриоидный синдром. Пациентки оперированы повторно, рецидивов в дальнейшем не отмечено. Гистологического подтверждения торакального эндометриоидного синдрома ни в одном случае получено не было. У остальных 2 больных наблюдался ограниченный апикальный пневмоторакс (в области купола плевральной полости, где не проводилась плеврэктомия), купированный консервативными методами.

Операции посредством торакотомного доступа проведены 58/738 (7,86%) пациентам, у 48/58 (82,8%) – до 2013 г. Торакотомия выполнялась при отсутствии технической возможности для ВТС, непереносимости пациентом однолегочной вентиляции, выраженном спаечном процессе в плевральной полости и наличием множественных булл больших размеров (III–IV тип по классификации Wakabayashi).

Выводы

1. Консервативное лечение возможно у небольшого числа больных с ограниченным спонтанным пневмотораксом без признаков дыхательной недостаточности.

2. Основным методом хирургического лечения спонтанного пневмоторакса остается дренирование плевральной полости, сопряженное с высокой частотой рецидива в дальнейшем (19,7%).

3. Видеоторакоскопия, резекция буллезных участков легкого, дополненная субтотальной париетальной плеврэктомией – высокоэффективное хирургическое вмешательство для профилактики рецидивов спонтанного пневмоторакса.

4. У женщин со спонтанным пневмотораксом в ходе операции необходима тщательная ревизия легкого и диафрагмы для исключения торакального эндометриоза. При его подтверждении пациентки подлежат комплексному лечению с привлечением гинеколога.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жестков К. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса / К. Г. Жестков. – Текст : электронный. – URL: http://www.общество-хирургов.рф.-10.07.2014
2. Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Файзуллин Д. Р., Шергина Е. А., Сивокозов И. В. Клапанная бронхоблокация при лечении рецидивирующего спонтанного пневмоторакса у больного с парасептальной эмфиземой легких // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 64–70. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-4-64-70
3. Михеев А. В. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани при первичном спонтанном пневмотораксе / А. В. Михеев, С. Н. Трушин, М. А. Баскевич // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2013. – Т. 21. – № 4. – С. 113–116.
4. Михеев А. В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) // Земский врач. – 2015. – Т. 28, № 4. – С. 14–19.
5. Резолюция X съезда РОЭХ по спонтанному пневмотораксу. – Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 31–37.
6. Ривас де Андрес Х., Хименес Лопес М., Молинс Лопес-Родо Л., Перес Труллен А., Торрес Ланзас Х. и др. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса: клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR) // Пульмонология. – 2008. – № 6. – С. 15–27. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-6-15-27
7. Baumann M. H., Strange C., Heffner J. E., Light R., Kirby T. J., Klein J. et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement // Chest. – Vol. 119, № 2. – P. 590–602.
8. British Thoracic Society Pleural Diesease Guideline 2010 // Thorax. – 2010. – Vol. 65, suppl. 2. – P. 18–31.

REFERENCES

1. Zhestkov K.G. *Natsionalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu spontannogo pnevmotoraksa.* [National guidelines for diagnostics and treatment of spontaneous pneumothorax]. K.G. Zhestkov. Epub. Available: http:// http://www.общество-хирургов.рф. Accessed July 10, 2014.
2. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Fayzullin D.R., Shergina E.A., Sivokozov I.V. Valve bronchial block in the treatment of recurrent spontaneous pneumothorax in the patient with paraseptal emphysema. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 4, pp. 64-70. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-4-64-70
3. A.V. Mikheev, S.N. Trushin, M.A. Baskevich. Phenotypic markers of connective tissue dysplasia in primary spontaneous pneumothorax. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova,* 2013, vol. 21, no. 4, pp. 113-116. (In Russ.)
4. Mikheev A.V. The etiology of primary spontaneous pneumothorax. *Zemskiy Vrach,* 2015, vol. 28, no. 4, pp. 14-19. (In Russ.)
5. The resolution of the Xth Congress of the Russian Endoscopic Surgery Society on spontaneous pneumothorax. *Endoskopicheskaya Khirurgiya,* 2007, no. 4, pp. 31-37 (In Russ.)
6. J. Rivas de Andres, M. Jimenez Lopez, L. Molins Lopez Rodo, A. Perez Trullen, J. Torres Lanzase et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax (SEPAR). *Pulmonologiya,* 2008, no. 6, pp. 15-27. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-6-15-27
7. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E., Light R., Kirby T.J., Klein J. et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest,* vol. 119, no. 2, pp. 590-602.
8. British Thoracic Society Pleural Diesease Guideline 2010. *Thorax,* 2010, vol. 65, suppl. 2, pp.18-31.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
Тел.: +7 (4912) 36-72-84

Михеев Алексей Владимирович
К.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии
SPIN-код: 7573-0479
ORCID ID: 0000-0001-6936-1451
Researcher ID: W-8712-2018

Трушин Сергей Николаевич
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии
SPIN-код: 4679-3870
ORCID ID: 0000-0003-0470-6345
Researcher ID: X-9102-2018

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ryazan State Medical University Named after Academician I.P. Pavlov,
9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026
Phone: +7 (4912) 36-72-84

Aleksey V. Mikheev
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Faculty Surgery with Training in Anesthesiology and Intensive Care
SPIN-code: 7573-0479
ORCID ID: 0000-0001-6936-1451
Researcher ID: W-8712-2018

Sergey N. Trushin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Faculty Surgery with Training in Anesthesiology and Intensive Care
SPIN-code: 4679-3870
ORCID ID: 0000-0003-0470-6345
Researcher ID: X-9102-2018

Поступила 29.12.2022

Submitted as of 29.12.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.036
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-26-30

Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких

И.А. БУРМИСТРОВА [1,2], Э.В. ВАНИЕВ [1], А.Г. САМОЙЛОВА [1], О.В. ЛОВАЧЕВА [1], И.А. ВАСИЛЬЕВА [1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность схем химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза (Hr-ТБ) легких: краткосрочной четырехкомпонентной (безинъекционной) и пятикомпонентной (стандартной).

Материалы и методы. Ретроспективное изучение медицинской документации 292 больных с Hr-ТБ легких. У 89 пациентов (группа «А») применена схема лечения с включением рифампицина, пиразинамида, этамбутола и левофлоксацина – четырехкомпонентная безинъекционная схема (180±20 доз). У 203 пациентов (группа «Б») использована схема рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин – пятикомпонентная стандартная схема (270 доз).

Результаты. При одинаковой эффективности лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом легких краткосрочная четырехкомпонентная (безинъекционная) схема является в 4,7 раза менее затратной в сравнении со стандартной пятикомпонентной схемой. Курс химиотерапии был эффективным у 88,8% и 88,2% соответственно, p>0,05.

Ключевые слова: изониазид-резистентный туберкулез, короткие режимы

Для цитирования: Бурмистрова И.А., Ваниев Э.В., Самойлова А.Г., Ловачева О.В., Васильева И.А. Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 26–30. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-26-30

Efficacy of Various Approaches to Treatment of Patients with Isoniazid Resistant Pulmonary Tuberculosis

I.A. BURMISTROVA[1,2], E.V. VANIEV[1], A.G. SAMOYLOVA[1], O.V. LOVACHEVA[1], I.A. VASILYEVA[1,2]

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

[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy of chemotherapy regimens for isoniazid resistant pulmonary tuberculosis (Hr-TB): short-course regimen consisting of 4 components (non-injection) and the regimen consisting of 5 components (standard regimen).

Subjects and Methods. Medical records of 292 pulmonary tuberculosis patients with resistance to isoniazid were retrospectively studied. In 89 patients (Group A), the regimen containing rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, and levofloxacin was used – a 4-component non-injection regimen (180±20 doses). In 203 patients (Group B), the regimen containing rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, levofloxacin, and amikacin/kanamycin was used - a 5-component standard regimen (270 doses).

Results. The efficacy of treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis was similar, while a short-term 4-component (non-injection) regimen is 4.5 times less expensive versus the standard 5-component regimen. Treatment success made 88.8% and 88.2% respectively, *p*>0.05.

Key words: isoniazid-resistant tuberculosis, short-course regimens

For citation: Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Efficacy of various approaches to treatment of patients with isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 26–30 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-26-30

Для корреспонденции:
Бурмистрова Ирина Александровна
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Correspondence:
Irina A. Burmistrova
Email: dr.burmistrova@mail.ru

Введение

Основной причиной неудач лечения считается лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) [2]. Одной из форм устойчивого туберкулеза является туберкулез с устойчивостью к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину, который выделяется ВОЗ в отдельную группу, обозначенную как изониазид-резистентный туберкулез (Hr-ТБ) [7].

Особое внимание к Hr-ТБ вызвано повышенным риском амплификации лекарственной устойчивости возбудителя, что является неблагоприятным фактором достижения успешного результата ле-

чения [1,5]. По данным ВОЗ, распространенность Hr-ТБ в мире составляет 5–11% в зависимости от региона [8]. Информации об эффективности лечения Hr-ТБ в литературе недостаточно, нет сравнительных данных о разных режимах химиотерапии и ее продолжительности.

Цель исследования

Оценить эффективность схем химиотерапии Hr-ТБ: краткосрочной четырехкомпонентной (безинъекционной) и пятикомпонентной (стандартной).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 292 больных с Hr-ТБ легких, зарегистрированных для лечения в 2015 году. Среди них были отобраны 89 пациентов (группа «А»), которые в силу различных причин получали химиотерапию с включением таких препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол и левофлоксацин (четырехкомпонентная безинъекционная схема) и прервали лечение на сроке 5,5-6,5 месяцев (180±20 доз). Остальные 203 пациента (группа «Б») получали стандартный II режим химиотерапии с включением таким препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин (пятикомпонентная стандартная схема). Срок их лечения составил 9 месяцев (270 доз) в соответствии с действующим на тот момент в РФ Приказом № 951 [6].

Все пациенты были бактериовыделителями. Эффективность химиотерапии у пациентов оценивалась так: в группе «А» на сроке получения 180±20 доз противотуберкулезных препаратов (ПТП) – 6 месяцев лечения, у пациентов группы «Б» на сроке 270 доз приема ПТП – 9 месяцев лечения. У пациентов в группе «Б» интенсивная фаза продолжалась 3 месяца (90 доз с включением инъекционного препарата) и фаза продолжения – 6 месяцев (180 доз без использования инъекционного препарата). Критериями эффективности были: частота и сроки прекращения бактериовыделения по культуральным методам; динамика инволюции деструктивных изменений легочной ткани по рентгенологическим исследованиям.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия между группами (дискретные количественные показатели наличия/отсутствия признака в группе) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. При частоте признака менее 10 использовали поправку Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования. В обеих группах больных преобладали мужчины: в группе «А» – 74/89 (83,1%) пациента, в группе «Б» – 152/203 (74,9%) пациента, ($p>0,05$). Анализ возрастного состава пациентов показал в обеих группах превалирование больных в возрастном диапазоне 30-39 лет: в группе «А» – 26/89 (29,2%) пациентов, в группе «Б» – 62/203(30,5%), ($p>0,05$). Несколько реже регистрировались пациенты возрастной категории 40-49 лет: в группе «А» – 24/89(27,0%) пациентов, в группе «Б» – 45/203 (22,2%), ($p>0,05$).

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез: в группе «А» – 56/89 (62,9%) пациентов, в группе «Б» – 136/203 (67,0%), ($p>0,05$); диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 18/89 (20,2%) и у 39 (19,2%) соответственно,($p>0,05$); фиброзно-кавернозный туберкулез – у 3/89 (3,4%) и у 6/203 (3,0%) пациентов соответственно, $p>0,05$.

При рентгенологическом исследовании деструктивные процессы в легочной ткани наблюдались у 67/89 (75,3%) пациентов группы «А» и у 146/203 (71,9%) пациентов группы «Б», $p>0,05$. Размеры деструкций до 2 см были у 39/67 (58,2%) пациентов группы «А» и у 100/146 (68,5%) группы «Б», $p>0,05$; деструкции 2-4 см – у 19/67 (28,4%) и 34/146 (23,3%) соответственно, $p>0,05$; более 4 см полости были у 9/67 (13,4%) и 12/146 (8,2%) больных соответственно, $p>0,05$.

В обеих группах преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом: в группе «А» – 54/89 (60,7%), в группе «Б» – 141/203 (69,5%), тогда как ранее леченный туберкулез, сохранявший к моменту данной регистрации на лечении (2015г.) характеристики Hr-ТБ, в группе «А» отмечался у 35/89 (39,3%) пациентов, в группе «Б» – у 62/203 (30,5%), ($p>0,05$).

Таким образом, в группах «А» и «Б» пациенты не имели статистически значимых различий по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность химиотерапии в зависимости от применяемых режимов лечения.

Для оценки эффективности химиотерапии проведен анализ частоты и сроков прекращения бактериовыделения по данным культурального метода (табл. 1). Как видно из табл. 1, на всех временных

Таблица 1. **Сроки и частота прекращения бактериовыделения в группах**

Table 1. **Times and frequency of sputum conversion in the groups**

Срок прекращения бактериовыделения (мес.)		Группа «А» *n*=89	Группа «Б» *n*=203	pχ^2
Через 1 месяц	абс.	72	168	>0,05
	%	80,9	82,8	
	95% ДИ	72,13-88,34	77,27-87,63	
Через 2 месяца	абс.	83	188	>0,05
	%	93,3	92,6	
	95%ДИ	87,16-97,5	88,62-95,8	
Через 3 месяца	абс.	84	193	>0,05
	%	94,4	95,1	
	95%ДИ	88,89-98,18	91,68-97,62	
МБТ (+) через 3 месяца лечения	абс.	5	10	>0,05
	%	5,6	4,9	
	95%ДИ	1,82-11,32	2,38-8,32	

Таблица 2. **Частота и сроки заживления деструктивных изменений у больных по группам**

Table 2. **Frequency and time of healing of destructive changes in the patients by the group**

Сроки закрытия полостей распада		Группа «А» *n*=67	Группа «Б» *n*=146	pχ^2
На момент окончания интенсивной фазы (3 месяца)	абс.	22	42	>0,05
	%	32,8%	28,8%	
	95%ДИ	22,19-44,46	21,74-36,36	
На момент окончания лечения*	абс.	58	128	>0,05
	%	86,6%	87,7%	
	95%ДИ	77,44-93,61	81,87-92,49	

*Примечание: * в группе «А» – 180±20 доз, в группе «Б» – 270 доз.*
*Note: * in Group A – 180±20 doses, in Group B – 270 doses*

Таблица 3. **Результаты лечения больных обеих групп**

Table 3. **Treatment outcomes in the patients from both groups**

Исход курса химиотерапии	Группа «А» *n*=89		Группа «Б» *n*=203		pχ^2
	абс.	%	абс.	%	
Эффективный курс	79	88,8	179	88,2	>0,05
Неэффективный курс	10	11,2	24	11,8	>0,05

этапах частота прекращения бактериовыделения в группах не имела статистически значимых различий. К концу интенсивной фазы (3 месяца от начала лечения) 84/89 (94,4%) пациентов группы «А» и 193/203 (95,1%) группы «Б» были абациллированы. По этим данным ясно, что введение в схему инъекционного препарата при пятикомпонентной схеме не оказывает влияния на темпы и частоту прекращения бактериовыделения.

Эффективность химиотерапии по закрытию полостей распада на момент окончания лечения составила 58/67 (86,6%) в группе «А» и 128/146 (87,7%) в группе «Б», p>0,05 (табл. 2).

Результаты лечения Hr-ТБ двумя разными схемами не имели статистически значимых различий: эффективный курс зарегистрирован у 79/89 (88,8%) пациентов группы «А» и у 179/203 (88,2%) группы «Б», p>0,05 (табл. 3).

Были оценены рецидивы туберкулеза в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения. Установлено, что у эффективно леченных пациентов группы «А» было 4/79 (5,1%) пациента с рецидивами, при этом 2 пациента умерли от разных причин, исключая туберкулез, и 2 пациента выбыли из-под наблюдения. У эффективно леченных пациентов группы «Б» рецидивы зарегистрированы у 18/179 (10,1%), при этом умерли 6 пациентов от разных причин, исключая туберкулез, и 3 пациента выбыли из-под наблюдения, p>0,05.

Полученные данные по одинаковой эффективности двух использованных схем лечения сделали возможной оценку экономической эффективности перехода с пятикомпонентной девятимесячной схемы на четырехкомпонентную шестимесячную схему.

Стоимость ПТП для 1 пациента в группе «А» (180 доз) составила 9180 руб., а в группе «Б» (90 доз инъекционный препарат + 270 доз остальные четыре ПТП) – 19170 руб. Также для пациентов группы «Б» были рассчитаны дополнительные расходы: затраты на внутримышечное введение инъекционного препарата в течение 3 месяцев – 15300 руб. (стоимость 1 инъекции – 170 руб. https://gemotest.ru/) и 4 консультации врача - отоларинголога – 8800 руб. (стоимость 1 консультации 2200 руб. https://nmrc.ru/). Итого для группы «Б» – 43270 руб.

Далее определен коэффициент «затраты/эффективность» (CER), который составил на 1% эффективности: для группы «А» – 103,38 руб. (эффективное лечение – 88,8%), для группы «Б» – 490,59 руб. (эффективное лечение – 88,2%).

Таким образом, при сопоставимом по эффективности курсе химиотерапии в группе краткосрочной четырехкомпонентной безинъекционной схемы лечения (группа «А») финансовые затраты на 1% эффективности были в 4,7 раза ниже, чем при стандартной пятикомпонентной схеме лечения (группа «Б»).

Также следует учитывать, что отсутствие внутримышечного введения препаратов положительно воспринимается пациентами и часто повышает их приверженность к лечению. Также, по данным разных авторов, [3,6] инъекционные препараты являются «виновниками» нежелательных явлений в 11,0% – 45,0% случаев и требуют дополнительных финансовых затрат на препараты коррекции.

Заключение

При одинаковой эффективности лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом легких краткосрочная четырехкомпонентная (безинъекционная) схема является в 4,7 раза менее затратной в сравнении со стандартной пятикомпонентной схемой. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения (по методу посева) составила: 94,4% против 95,1% соответственно, p>0,05; по заживлению деструктивных изменений – 86,6% против 87,7% соответственно, p>0,05; курс химиотерапии расценен как эффективный у 88,8% и 88,2% соответственно, p>0,05. Частота рецидивов в течение двух лет после успешного завершения химиотерапии была 5,1% и 10,1% соответственно, p>0,05.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46-51. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
3. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дисс. … д-ра мед. наук: 14.01.16. – М., 2018. – 41 с. URL:https://search.rsl.ru/ru/record/01008708323[Дата обращения 10 октября 2023г.]
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания». URL:https://minobr.permkrai.ru/dokumenty/40838/[Дата обращения 30 сентября 2023г.]
5. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 223-234.
6. Sagwa, E. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia / E. Sagwa, B. van Wyk, A.K. Mantel-Teeuwisse, J.P. Musasa, S. Pal //Southern Med. Review. – 2012. – Vol. 5. – N. 1. – P. 6–13.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.33).Availabie at : https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529 [Accessed Sep, 29, 2023].
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7). Availabie at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079 [Accessed Sep, 21, 2023].

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 8, pp. 46-51. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. Vasilyeva I.A., Belilovskiy 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.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
3. Ivanova D.A.*Nezhelatelnye reaktsii pri lechenii vpervye vyyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyaya diagnostika i kupirovanie. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.01.16, Moscow, 2018, 41 p. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01008708323 Accessed October 10, 2023
4. Edict Russia no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics Treatment. (In Russ.) Available: https://minobr.permkrai.ru/dokumenty/40838/ Accessed September 30, 2023
5. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.,* 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223-234.
6. Sagwa E., Mantel-Teeuwisse A.K., Ruswa N., Musasa J.P., Pal S., Dhliwayo P., van Wyk B. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *Southern Med. Review,* 2012, vol. 5, no. 1, pp. 6-13.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2019 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529 Accessed September 29, 2023
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2018 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079 Accessed September 21, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.:+7 (495) 681-11-66

Бурмистрова Ирина Александровна
Врач-фтизиатр,
ассистент кафедры фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9498-0915

Ваниев Эдуард Владимирович
К.м.н, врач-фтизиатр,
заведующий 2 терапевтическим отделением
E-mail: edik_vaniev@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8098-8009

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д.м.н., первый заместитель директора
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health,
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Irina A. Burmistrova
Phthisiologist, Assistant of Phthisiology Department
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: dr.burmistrova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9498-0915

Eduard V. Vaniev
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist
Head of Therapy Department no. 2
Email: edik_vaniev@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8098-8009

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

Ловачева Ольга Викторовна
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Васильева Ирина Анатольевна
Д.м.н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 11.09.2023

Submitted as of 11.09.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 5, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24.-002.5:615.28:616.43 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-31-35**

Подходы к выбору оптимальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом

О. Г. КОМИССАРОВА[1,2], Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ[1], С.В. АЛЁШИНА[1]

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

[2]ФГАОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка подходов к выбору оптимальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом (СД) путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

Материалы и методы. В исследование вошли 235 взрослых больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с СД. Мужчин было 123 (52,3%), женщин – 112 (47,7%), возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет.

Результаты. Осложнения сахарного диабета (СД) наблюдались у 190/235 (80,8%) больных. Чаще всего имела место энцефалопатия – у 147/190 (77,3%) пациентов, реже диабетическая макроангиопатия – у 41(21,6%), диабетическая ретинопатия – у 20 (10,5%), диабетическая нефропатия – у 11 (5,8%), кетоацидоз – у 4 (2,1%) и диабетическая стопа – у 4 (2,1%). Диабетическая макроангиопатия значимо чаще наблюдалась у мужчин (66,7%), чем у женщин – (31,7%); p<0,01, а диабетическая нефропатия – чаще у женщин (81,8%), чем у мужчин (18,2%); p<0,01. С увеличением возраста пациентов и давности СД повышалась частота осложнений СД. Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) возникли у 168/235 (71,4%) больных. НР на два и более ПТП зарегистрированы у 140/168 (83,3%) человек. Наиболее часто неустранимые случаи НР наблюдались (от числа принимавших их пациентов) на: аминогликозиды (58,8%); капреомицин (54,5%); ПАСК (50,0%); этамбутол (100,0%); циклосерин (40,0%); левофлоксацин (33,3%); пиразинамид (23,3%); теризидон (28,6%); протионамид (26,3%); линезолид (21,4%); моксифлоксацин (20,0%).

Заключение. При лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом необходимо применять схемы химиотерапии, не включающие аминогликозиды, капреомицин, протионамид и пиразинамид. При наличии даже начальной стадии ретинопатии необходимо исключить этамбутол. Пациентам при наличии энцефалопатии следует заменить циклосерин на теризидон.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты, химиотерапия.

Для цитирования: Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алёшина С.В. Подходы к выбору оптимальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Том 101, № 5. – С. 31–35. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-31-35

Approaches to Selection of Optimal Chemotherapy Regimens in Tuberculosis Patients with Concurrent Diabetes Mellitus

O. G. KOMISSAROVA[1,2], R. YU. ABDULLAEV [1], S.V. ALESHINA[1]

[1]Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop approaches to selection of optimal chemotherapy regimens in tuberculosis patients with concurrent diabetes mellitus (DM), by studying complications of diabetes mellitus and adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. 235 adult pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes were enrolled in the study. Of them, 123 were men (52.3%) and 112 were women (47.7%), and the age of the patients varied from 19 to 78 years old.

Results. Complications of diabetes mellitus (DM) were reported in 190/235 (80.8%) patients. Encephalopathy occurred most often – in 147/190 (77.3%) patients, diabetic macroangiopathy developed less often - in 41 (21.6%), followed by diabetic retinopathy – in 20 (10.5%), diabetic nephropathy - in 11 (5.8%), ketoacidosis – in 4 (2.1%), and diabetic foot – in 4 (2.1%). Diabetic macroangiopathy was significantly more often observed in men (66.7%) versus women (31.7%); $p<0.01$, and diabetic nephropathy was more common in women (81.8%) than men (18.2%); $p<0.01$. As the age of patients and duration of diabetes increased, the incidence of complications of diabetes also increased. Adverse drug reactions (ADRs) to anti-tuberculosis drugs (TB drugs) occurred in 168/235 (71.4%) patients. ADRs to two or more TB drugs were registered in 140/168 (83.3%) patients. The most frequent irreversible ADRs were caused by the following drugs (of the number of patients taking them): aminoglycosides (58.8%), capreomycin (54.5%), PAS (50.0%), ethambutol (100.0%), cycloserine (40.0%), levofloxacin (33.3%), pyrazinamide (23.3%), terizidone (28.6%), prothionamide (26.3%), linezolid (21.4%), and moxifloxacin (20.0%).

Conclusion. When treating pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus, chemotherapy regimens containing aminoglycosides, capreomycin, prothionamide, and pyrazinamide should be avoided. If there is even an initial stage of retinopathy, ethambutol should be avoided. Patients with encephalopathy should be switched from cycloserine to terizidone.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, complications of diabetes mellitus, adverse reactions to anti-tuberculosis drugs, chemotherapy.

For citation: Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. Approaches to selection of optimal chemotherapy regimens in tuberculosis patients with concurrent diabetes mellitus. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 31–35 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-31-35

Для корреспонденции:
Абдуллаев Ризван Юсифович
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:
Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, одним из 5 основных факторов риска развития туберкулеза является сахарный диабет [3]. Сахарный диабет (СД) по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания [4]. Шанс развития туберкулеза у больных СД в 3-14 раз выше, чем у лиц, не имеющих СД [1,6]. Во всем мире более 15% больных туберкулезом страдают СД, что составляет около 1,5 миллиона человек [5].

Туберкулез легких у больных СД (ТБЛ/СД) имеет свои особенности течения и отличается низкой эффективностью лечения [2]. Возможно, причинами этого являются осложнения СД и связанные с ними нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП).

Цель исследования

Разработка подходов к выбору оптимальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

Материалы и методы

Исследование по дизайну представляло собой открытое, проспективное, когортное. В него вошли 235 взрослых больных СД, проходивших стационарное лечение по поводу туберкулеза легких в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2008 по 2020 гг.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; наличие СД и туберкулеза легких. Критерии невключения (наличие хотя бы одного из перечисленных заболеваний): ВИЧ-инфекция; злокачественная опухоль; алкоголизм; наркомания; аутоиммунное заболевание; вирусный гепатит; беременность и период лактации. Среди 235 включенных в исследование мужчин было 123 (52,3%), женщин – 112 (47,7%). Возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет. Более половины больных (59,1%) составили пациенты в возрасте от 19 до 49 лет. Впервые выявленный туберкулез (выявлен менее чем за 1 месяц до включения в исследование, и противотуберкулезное лечение отсутствовало) был в 40,4%, а ранее леченный ТБ – в 59,6% случаев. Преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких – 36,2%, туберкулемы были у 24,7%, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 23,4%, казеозная пневмония – у 4,2%, диссеминированный туберкулез – у 3,8%, кавернозный туберкулез – у 2,6% и цирротический туберкулез – в 1,3% случаев.

У 39,5% больных распространенность туберкулезного процесса в легких была более двух долей, у 36,7% – 1-2 доли и у 23,8% – 1-2 сегмента. Деструктивные изменения в легких обнаружены у 184 (78,3%) пациентов. Из них у 50,3% больных размеры полостей распада составили менее 2 см в диаметре, у 28,7% – от 2 до 4 см и у 21,0% – более 4 см. Бактериовыделение при поступлении в стационар наблюдалось у 184 (78,3%) больных, при этом чаще (52,1%) бактериовыделение было массивным. По спектру ЛУ МБТ большинство (63,5%) составили больные с МЛУ и ШЛУ возбудителями.

Анализ особенностей течения СД у больных ТБЛ, сочетанным с СД, показал, что из 235 пациентов у 112 (47,7%) имел место СД 1 типа и у 123 (52,3%) был СД 2 типа. Длительность СД 1 типа составила более 10 лет у 73,2% больных, а длительность СД 2 типа в период от 6 до 10 лет – у 53,6%. У большинства больных (81,3%) СД предшествовал развитию туберкулеза, туберкулез предшествовал СД у 11,0%, оба заболевания были выявлены одновременно у 7,7%. При поступлении в стационар ФГБНУ «ЦНИИТ» у большинства больных (79,1%) не был достигнут целевой уровень показателей обмена углеводов.

Клинический анализ крови, мочи и биохимический анализ крови проводился пациентам при поступлении и ежемесячно, а при необходимости – чаще. Исследование функции почек проводилось по скорости клубочковой фильтрации, уровеню креатинина и мочевины. Для выявления повреждения поджелудочной железы определяли активность амилазы в крови и моче, а также активность липазы в сыворотке крови. Состояние электролитного обмена оценивали по показателям уровня калия, натрия, магния и хлора. Исследование нарушений углеводного обмена определяли по показателям гликемии натощак и уровню гликированного гемоглобина. Пациентам проводили компьтерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), функцию внешнего дыхания, электрокардиографию, УЗИ. Всем больным назначали консультацию эндокринолога. По клиническим показаниям назначали консультации узких специалистов: кардиолога, невропатолога, отоларинголога, окулиста, нефролога и других.

Определяли частоту (в %) развития побочных реакций на ПТП в целом, а также уровень и типы выявленной токсичности и их связь с принимаемыми препаратами. Тяжесть НР на ПТП определяли с помощью Критериев токсичности NCI CTCAE версия 5.0 и Критериев токсичности DMID (2007). В лечении туберкулеза применялись режимы химиотерапии согласно актуальным Федеральным рекомендациям. Использовались патогенетическая терапия (витаминотерапия, антиагреганты, антиок-

сиданты и др.), а также коллапсотерапия и клапанная бронхоблокация по показаниям.

База данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2013г. Для описания качественных данных использовали частоту или доли (в %). Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального – критерий Манна - Уитни. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p<0,05$.

Результаты исследования

Осложнения сахарного диабета наблюдались у 190 (80,8%) из 235 больных. При анализе спектра осложнений СД установлено, что по частоте встречаемости энцефалопатия занимала первое место – у 147 (77,3%) пациентов, реже встречались диабетическая макроангиопатия – у 41(21,6%), диабетическая ретинопатия – у 20 (10,5%), диабетическая нефропатия – у 11 (5,8%), кетоацидоз – у 4 (2,1%), диабетическая стопа – у 4 (2,1%). Всего у 190 больных было обнаружено 297 осложнений СД (у некоторых пациентов выявлено несколько осложнений).

У больных СД1 типа осложнения были диагностированы у 92/112 (82,1%), а в группе больных СД2 – у 98/123 (79,6%) пациентов; $p>0,05$. Вместе с тем, диабетическая макроангиопатия значимо чаще наблюдалась при СД1 (68,3%) против СД2 (31,7%); $p<0,01$, а диабетическая нефропатия значимо чаще выявлялась при СД2 (81,0%) против СД1 (18,1%); $p<0,01$.

Осложнения СД были диагностированы у 103/123 (83,7%) мужчин и у 87/112 (77,7%) женщин; $p>0,05$. Анализ частоты различных видов осложнений СД показал, что диабетическая макроангиопатия значимо чаще наблюдалась у мужчин (66,7%), чем у женщин (31,7%); $p<0,01$, а диабетическая нефропатия чаще диагностировалась у женщин (81,8%), чем у мужчин (18,2%); $p<0,01$.

Было установлено, что с увеличением возраста пациентов повышалась частота встречаемости осложнений сахарного диабета. Так, осложнения в возрасте до 30 лет были выявлены у 35/52 (67,3%), в возрасте от 30 до 40 лет – у 28/41 (68,3%), в возрасте от 41 до 50 лет – у 46/57 (80,7%), в возрасте от 51 до 60 лет – у 45/47 (95,7%), в возрасте от 61 года и старше – у 36/38 (94,7%) больных. При этом диабетическая макроангиопатия чаще наблюдалась у пациентов 41 года и старше, а диабетическая ретинопатия чаще наблюдалась у пациентов в возрасте до 41 года. Кетоацидоз и диабетическая стопа выявлялись только у пациентов от 41 года и старше.

Кроме того, было установлено, что параллельно с увеличением длительности СД повышалась частота осложнений СД. Так, при длительности СД до 1 года осложнения наблюдались у 4/12 (33,3%) пациентов, при длительности от 1 года до 5 лет – у 25/37 (67,6%), от 6 до 10 лет – у 62/76 (81,6%), более 10 лет – у 99/110 (90,0%).

При анализе частоты НР на ПТП было установлено, что они возникли у 168/235 (71,4%) больных. НР на один ПТП зарегистрирована у 28/168 (16,7%) пациентов, на два и более ПТП – у 140/168 (83,3%). При этом число НР в процессе лечения туберкулеза у одного пациента составляло от одного до семи. Большинство НР согласно критериям DMID и NCI CTCAE были определены как легкие и умеренные, которые были устранимыми. Тем не менее, неустранимые НР (III и IV степени по критериям DMID и NCI CTCAE) на ПТП наблюдались у 76/168 (45,2%) больных.

Анализ частоты встречаемости различных видов НР на ПТП представлен на рис. 1, наиболее часто наблюдались гепатотоксические реакции – у 112/168 (66,7%) пациентов.

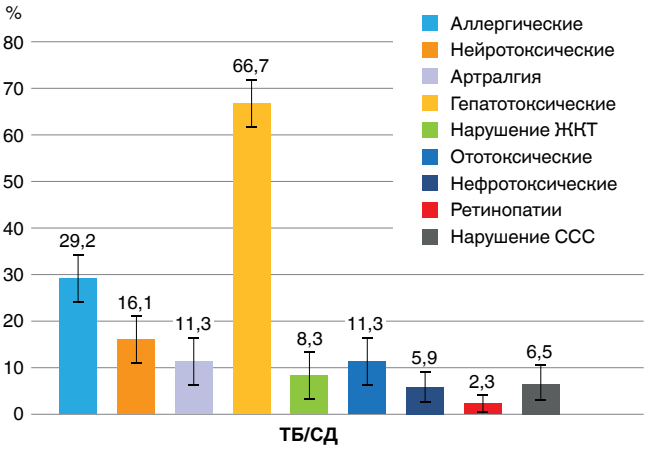


Рис. 1. *Частота встречаемости различных видов НР на ПТП у больных ТБЛ/СД*

Fig. 1. *Incidence of various types of ADRs to TB drugs in patients with pulmonary tuberculosis/diabetes mellitus*

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 27 (24,1%) из 112 их имевших, и характеризовались болями и тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой, расстройством стула, а также иктеричностью кожи и видимых слизистых оболочек. Второе место по частоте занимали аллергические реакции, которые наблюдались у 29,2% больных. Клинические проявления включали аллергический дерматит, крапивницу, фебрильные реакции, бронхоспазм, эозинофилию. Далее по частоте встречаемости в порядке убывания шли: нейротоксические реакции (16,1%), ототоксические реакции (11,3%), артралгия (11,3%), нарушение функции ЖКТ (8,3%), нарушение сердечно-сосудистой системы (6,5%), нефротоксические реакции (5,9%) и ухудшение зрения (2,3%).

Нейротоксические реакции проявлялись головной болью, головокружениями, эйфорией или депрессией, тревогой или заторможенностью, агрессивностью, расстройствами сна (сонливостью днем, трудностью засыпания, бессонницей), полинейропатией, атаксией и парестезией конечностей. Ототоксические НР проявлялись жалобами на шум (звон, писк) в ушах, понижение слуха (до полной глухоты), головокружением. К артропатиям были отнесены боли в суставах (чаще коленных). К нарушениям ЖКТ отнесены диспепсические расстройства (тошнота, рвота, изжога, горечь во рту), понижение или исчезновение аппетита вплоть до отвращения к еде, боли в разных областях живота (в эпигастрии, в кишечнике), расстройство стула (диарея, запоры), а также медикаментозный панкреатит. Понижение или повышение артериального давления и боли в области сердца, связанные с приемом ПТП, а также удлинение интервала QT на электрокардиограмме были расценены как нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Анализ результатов исследования сроков появления НР показал, что наиболее часто они возникали через 1 месяц лечения (51,8%). Через 2 месяца лечения частота встречаемости НР была реже (20,2%). Через 3 месяца лечения НР наблюдались в 12,5%, через 4 месяца – в 8,3%, через 5 месяцев – в 4,2% и через 6 месяцев – в 3,0% случаев.

Было установлено, что НР на аминогликозиды (амикацин, канамицин) наблюдались в 43,0%, пиразинамид – в 37,6%, циклосерин – в 30,0%, изониазид – в 25,7%, протионамид – в 22,6%, капреомицин – в 20,3%, левофлоксацин – в 17,6%, линезолид – в 17,5%, ПАСК – в 16,1%, моксифлоксацин – в 16,0%, бедаквилин – в 15,0%, рифампицин – в 13,0%, теризидон – в 10,1% и этамбутол – в 6,7% случаев. Расчеты проводились от числа пациентов, получавших соответствующий ПТП.

Наиболее часто неустранимые НР наблюдались на аминогликозиды – 58,8%, капреомицин 54,5%, ПАСК – 50,0%, этамбутол – 100,0%, циклосерин – 40,0%, левофлоксацин – 33,3%, пиразинамид – 23,3%, теризидон – 28,6%, протионамид – 26,3%, линезолид – 21,4% и моксифлоксацин – 20,0% случаев. Расчеты проводились от числа пациентов, у которых развились НР на соответствующий препарат. Неустранимые НР на инъекционные препараты (канамицин, амикацин и капреомицин) чаще возникали в виде аллергических и ототоксических реакций, а также проявлялись усугублением нефропатии, на циклосерин – нейротоксическими реакциями, на пиразинамид – гепатотоксическими реакциями. Во всех вышеуказанных случаях НР были III-IV степени выраженности, потребовавшие отмены препарата-виновника. При применении протионамида у больных в 26% случаев возникли неустранимые НР в виде головной боли, головокружения, а также снижения уровня глюкозы в крови в ночное время. Учитывая жизнеугрожающее состояние, связанное с ночной гипогликемией, протионамид был отменен. Этамбутол назначили после консультации с офтальмологом только 4 больным, имеющим начальную стадию ретинопатии. В процессе лечения у всех 4 больных развились неустранимые НР (ухудшение зрения). Остальным больным с ретинопатией исходно не назначали этот препарат согласно заключению офтальмолога.

Заключение

Таким образом, перед назначением режима химиотерапии наряду с определением лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ больным туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом необходимо обследование, включающее консультации узких специалистов (эндокринолога, невролога, нефролога, кардиолога/терапевта, офтальмолога) и лабораторные исследования для выявления выраженности нарушений углеводного обмена и осложнений сахарного диабета (рис.2)

При этом оптимальным режимом химиотерапии для больных сахарным диабетом при наличии ретинопатии при лекарственно-чувствительном туберкулезе можно считать схему H- R- Lfx- Tzd, а при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью – схему Bq – Lzd- Lfx|Mfx- Tzd.

Рис. 2 *Подходы к лечению больных туберкулезом легких при сочетании с сахарным диабетом*

Fig. *2 Approaches to treatment of pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes mellitus*

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты //Медицинский альянс. – 2017. – №3. – С.28-34.
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Бережная О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач. – 2017. – №2. – С.24-28.
3. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 [Accessed Sep 26, 2023]
4. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels: International Diabetes Federation (IDF); 2019. Available at: https://www.diabetesatlas.org [Accessed Sep 20, 2023].
5. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Nkeck J.R., Endomba F.T., Kaze A.D., et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis // Lancet Glob Health. – 2019. – № 7. – P.e448–60 Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819531 [Accessed Sep 16, 2023].
6. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review // PLoS One – 2017. – Vol.12, № 4. P. 0175925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925

REFERENCES

1. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Mikhaylovskiy A.M. Diabetes mellitus as a risk factor for development of tuberculosis: pathophysiological aspects. *Meditsinsky Alyans*, 2017, no. 3, pp. 28-34. (In Russ.)
2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O., Mikhaylovskiy A.M. Tuberculosis prevalence, symptoms and treatment efficacy in diabetes patients. *Vrach*, 2017, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
3. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 Accessed Sep 26, 2023
4. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, International Diabetes Federation (IDF), 2019. Available: https://www.diabetesatlas.org Accessed Sep 20, 2023.
5. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nyaga U.F., Nkeck J.R., Endomba F.T., Kaze A.D., et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob. Health*, 2019, no. 7, pp. e448–60 Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819531 Accessed Sep 16, 2023.
6. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 0175925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ
107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Комиссарова Оксана Геннадьевна
Д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
Тел. + 7 (499) 785-90-19
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4427-3804
eLibrary SPIN: 6006-6732

Абдуллаев Ризван Юсифович
Д.м.н., профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.+7 (903) 226-81-22
E-mail: rizvan0403@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9105-9264
eLibrary SPIN: 4535-2302

Алешина Светлана Васильевна
Врач-фтизиатр отдела фтизиатрии
Тел.+7 (499) 785-90-71
E-mail: stefany01@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, Russia, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

Oksana G. Komissarova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Professor of Phthisiology Department, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: + 7 (499) 785-90-19
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4427-3804
eLibrary SPIN: 6006-6732

Rizvan Yu. Abdullaev
Doctor of Medical Sciences, Professor,Head of Department of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry
Phone+7 (903) 226-81-22
Email: rizvan0403@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9105-9264
eLibrary SPIN: 4535-2302

Svetlana V. Aleshina
Phthisiologist of Phthisiology Department
Phone: +7 (499) 785-90-71
Email: stefany01@mail.ru

Поступила 02.03.2023

Submitted as of 02.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:618.3-06
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44

Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Перинатальные исходы

С.И. КАЮКОВА[1], В.А. УЛЮМДЖИЕВА[1], Л.С. ИДРИСОВА[2], Н.Л. КАРПИНА[1]

[1]ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва, РФ

[2]ГБУ «РКЦОЗМиР имени Аймани Кадыровой», г. Грозный, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности течения, эффективность лечения туберкулеза органов дыхания во время беременности и послеродовом периоде, а также оценить влияние туберкулеза на перинатальные исходы.

Материалы и методы. За период 2010-2022гг. на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено ретроспективно-проспективное «случай-контроль» исследование 164 пациенток репродуктивного возраста. Было сформировано две группы: группа «Случай» – 82 женщины с сочетанием ТОД и беременности; группа «Контроль» – 82 пациентки с наличием ТОД, без беременности.

Результаты исследования. В обеих группах чаще регистрировали впервые выявленный ТОД по сравнению с рецидивами. Отличительными особенностями ТОД у беременных по сравнению с женщинами без беременности являлись преобладание доли широкой лекарственной устойчивости M. tuberculosis – 55,5% против 31,7% ($p<0,05$) соответственно; меньшая частота деструкции легочной ткани – 18,3% против 32,9% ($p\leqslant0,05$); более высокая частота формирования каверн – 80% и 40,7% ($p\leqslant0,05$) и осложнений ТОД – 25,6% и 12,2% ($p\leqslant0,03$) соответственно. Установлена высокая эффективность лечения ТОД по окончании фазы интенсивной терапии как в группе «Случай», так и в группе «Контроль» в виде купирования клинической симптоматики и прекращения бактериовыделения. У пациенток группы «Случай» отмечали более длительный период до абациллирования и низкий показатель закрытия полостей распада (каверн). Беременность у женщин группы «Случай» в 75,6% наблюдений закончилась родами с благоприятными перинатальными исходами.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, химиотерапия, новорожденные.

Для цитирования: Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Идрисова Л.С., Карпина Н.Л. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Перинатальные исходы // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 36–44. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44

Specific Features of the Course and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Women during Pregnancy and Postpartum Period. Perinatal Outcomes

S.I. KAYUKOVA[1], V.A. ULYUMDZHIEVA[1], L.S. IDRISOVA[2], N.L. KARPINA[1]

[1]Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

[2]Republican Clinical Center for Mother and Child Health Named after Aymani Kadyrova, Grozny, Russia

ABSTRACT

The objective: to study specific features of the respiratory tuberculosis course and effectiveness of its treatment during pregnancy and postpartum period, and to evaluate the impact of tuberculosis on perinatal outcomes.

Subjects and Methods. In 2010 - 2022, a retrospective-prospective case-control study enrolling 164 patients of reproductive age was conducted in Central Tuberculosis Research Institute. Two groups were formed: Case Group included 82 pregnant women with respiratory tuberculosis; Control Group included 82 non-pregnant patients with respiratory tuberculosis.

Results. In both groups, new cases of respiratory tuberculosis were notified more often versus relapses. Distinctive features of respiratory tuberculosis in pregnant women versus the non-pregnant were as follows: the predominance of the proportion of extensive drug resistant *M. tuberculosis* – 55.5% versus 31.7% ($p<0.05$), respectively; lower frequency of lung tissue destruction – 18.3% versus 32.9% ($p\leq0.05$); higher incidence of cavities - 80% and 40.7% ($p\leq0.05$) and complications of respiratory tuberculosis – 25.6% versus 12.2% ($p\leq0.03$), respectively. The high effectiveness of respiratory tuberculosis treatment such as relief of clinical symptoms and sputum conversion was achieved at the end of the intensive therapy phase both in Case Group and Control Group. Longer time until sputum conversion and lower rate of cavity healing were reported in the patients from Case Group. In 75.6% of pregnant women from Case Group there was a delivery with favorable perinatal outcomes.

Key words: tuberculosis, pregnancy, chemotherapy, newborns.

For citation: Kayukova S.I., Ulyumdzhieva V.A., Idrisova L.S., Karpina N.L. Specific features of the course and treatment of respiratory tuberculosis in women during pregnancy and postpartum period. Perinatal outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 36–44 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44

Для корреспонденции:
Каюкова Светлана Ивановна
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Correspondence:
Sveltana I. Kayukova
Email: kajukovalnp@gmail.com

Введение

Вопросы диагностики и лечения туберкулеза во время беременности являются одними из самых сложных разделов фтизиатрии, поскольку сопряжены с необходимостью безопасного материнства и обеспечением минимальных рисков для плода [2].

По данным разных авторов, беременность, роды и послеродовый период значительно увеличивают риск развития туберкулеза органов дыхания (ТОД), в том числе рецидива заболевания с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани [8, 10]. При этом большинство исследователей считают, что «активный туберкулез органов дыхания связан с неблагоприятными исходами для матери и плода» [6, 5, 11]. По мнению Jyoti S. Mathad et al. (2022) и Lucian Gheorghe Pop et al. (2021), целесообразно воздержаться от противотуберкулезной терапии до 12 недель гестации, отсрочив лечение до II и III триместра беременности [7, 9]. Общей рекомендацией отдельных исследовательских групп и профессиональных сообществ являются тщательное наблюдение и мониторинг за состоянием беременной и плода [1, 10].

Учитывая вышеизложенное, изучение неблагоприятных факторов, влияющих на своевременность выявления ТОД, особенности течения и лечения туберкулеза у беременных, а также анализ перинатальных исходов представляют несомненную научно-практическую значимость для фтизиатрии и акушерства.

Цель исследования

Изучить особенности течения, эффективность лечения туберкулеза органов дыхания во время беременности и послеродовом периоде, а также оценить влияние туберкулеза на перинатальные исходы.

Материалы и методы

За период 2010-2022 гг. на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено ретроспективно-проспективное «случай-контроль» исследование 164 пациенток репродуктивного возраста, где за «случай» (событие) принимали наличие беременности у женщин, больных ТОД; за «контроль» (событие) – отсутствие беременности у женщин, больных ТОД. В соответствии с целью и дизайном исследования сформировано две группы: 1 группа – 82 женщины с сочетанием ТОД и беременности; 2 группа – 82 пациентки с ТОД, без беременности. Дизайн исследования разработан с использованием международных рекомендаций STROBE.

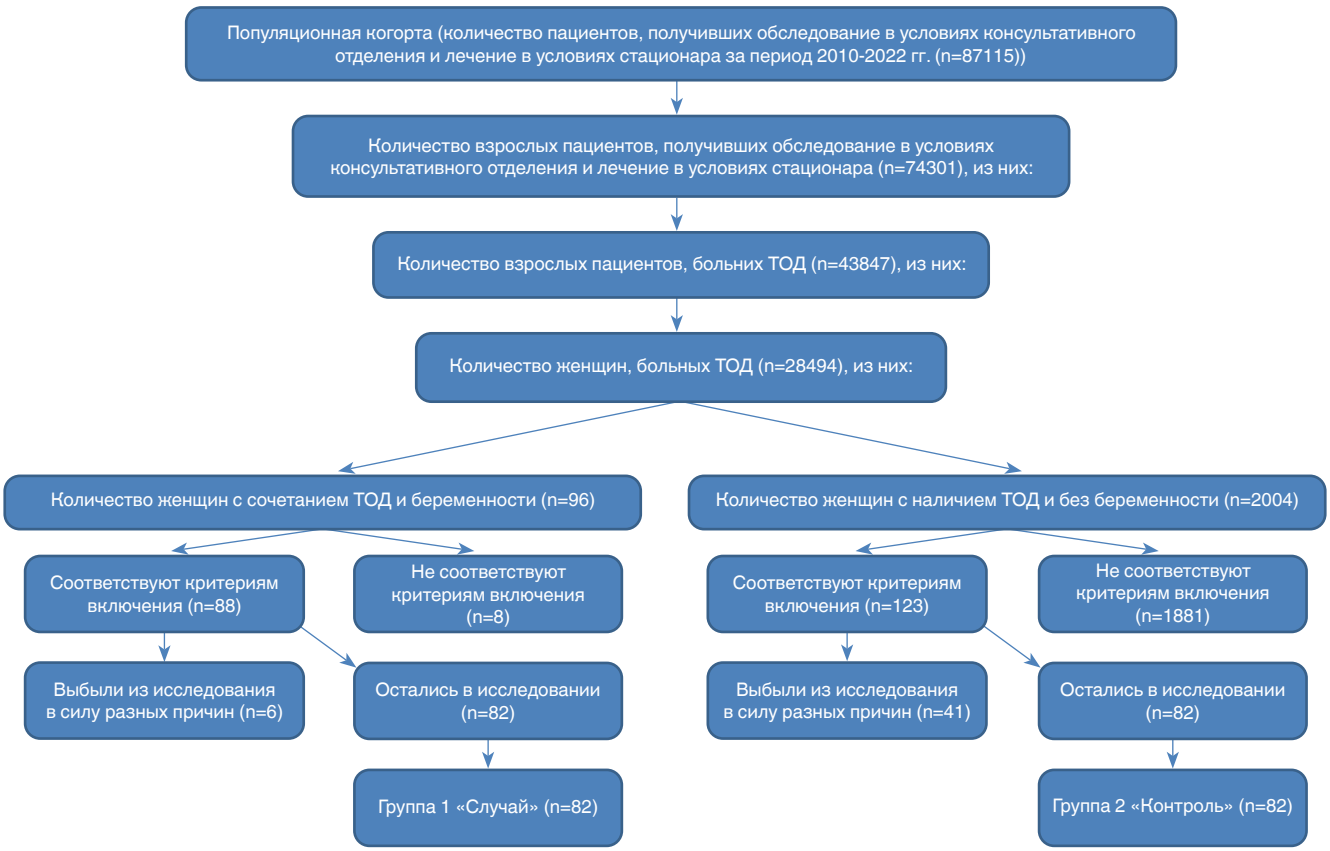


Диаграмма 1. *Анализ популяционной когорты*
Chart 1. *Analysis of the population cohort*

Критериями включения в группу «Случай» (1 группа) являлись: туберкулез органов дыхания во время беременности или послеродовом периоде, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие онкологической, психиатрической патологий, ВИЧ -инфекции. Критериями включения в группу «Контроль» (2 группа) являлись: репродуктивный возраст, туберкулез органов дыхания, отсутствие беременности, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие онкологической, психиатрической патологий, ВИЧ-инфекции. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ».

Проведен осмотр пациенток, сбор и анализ жалоб. Изучены: анамнез жизни, возраст, социальный статус, сопутствующая патология. Пациенткам обеих групп было проведено клинико-лабораторное, рентгенологическое обследование, исследование функции внешнего дыхания. Всем пациенткам лучевые методы диагностики для обследования органов грудной клетки применяли после 12 недель беременности. Проведены микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, плевральная жидкость, операционный материал). Для выявления МБТ и ДНК МБТ выполнены: люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы (ПЦР в режиме реального времени), культуральные методы (посев на жидкую питательную среду в системе BACTEC MGIT-960, посев на плотные питательные среды), определение ЛЧ методом пропорций, ПЦР в режиме реального времени на выявление ДНК *M. tuberculosis*, выявление мутаций в геноме МБТ, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и группе фторхинолонов. Проведен анализ акушерско- гинекологического статуса: особенности менструальной функции, половой жизни, исходы предыдущих беременностей, отягощенность акушерского и гинекологического анамнеза.

У женщин группы «Случай» изучали данные генетического и ультразвукового скрининга в 11-13 и 16-18 недель беременности, особенности течения настоящей беременности и послеродового периода, анализировали состояние новорожденных по шкале Апгар в раннем послеродовом периоде, оценивали соматический статус новорожденных в неонатальном периоде. Статистический анализ данных проводили в среде R Studio версии 3.5. Описательную статистику для количественных признаков приводили в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение количественных параметров в независимых выборках проводили с помощью критерия Манна -Уитни; качественных признаков – с помощью точного критерия Фишера. Критическим уровнем значимости считали p=0,05.

Результаты исследования

В обеих группах превалировали женщины активного репродуктивного возраста – 78/82 (95,1%) и 70/82 (85,4%) с медианой 29,4 (18; 41) и 30,5 (19; 43) лет. Анализ социально – средовых условий у пациенток обеих групп показал превалирование женщин, не имеющих постоянной работы в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль» – 52/82 (63,4%) и 38/82 (46,3%) (p=0,029, x^2= 4.826). При изучении фертильных факторов было установлено значительное преобладание женщин с отягощенным акушерско - гинекологическим анамнезом и безответственным репродуктивным поведением в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль»: отказ от контрацепции – 59/82 (72,0%) и 16/82 (19,5%) (p⩽0,001); самопроизвольный выкидыш в анамнезе по отношению к числу женщин, имевших беременность – 11/81 (13,6%) и 2/43 (4,7%) (p⩽0,010) соответственно.

Полученные в настоящем исследовании данные коррелируют с данными Kathryn Miele et al. (2020) в котором указано, что при разработке тактики ведения беременных с туберкулезом необходимо учитывать социально-фертильные факторы [8].

Анализ сопутствующей патологии среди женщин обеих групп показал, что более чем в половине наблюдений в группе «Случай» и группе «Контроль» присутствовала сопутствующая патология: 55/82 (67,1%) и 48/82 (58,5%) (p>0,05) соответственно. При этом структура сопутствующей патологии группы «Случай» и группы «Контроль» была сопоставима: бронхолегочные заболевания – 18/55 (32,7%) и 9/48 (18,8%) (p>0,05), болезни ЖКТ – 17/55 (30,9%) и 23/48 (47,9%) (p>0,05), болезни системы крови (анемия) – 17/55 (30,9%) и 10/48 (20,8%) (p>0,05), и неврологические заболевания – 9/55 (16,4%) и 15/48 (31,2%) (p>0,05) соответственно.

Сравнительный анализ частоты регистрации впервые выявленного ТОД и рецидива ТОД в обеих группах наблюдения позволил установить, что в группе «Случай» и группе «Контроль» преобладал впервые выявленный ТОД по сравнению с рецидивом ТОД: 63/82 (76,8%) и 19/82 (23,2%) – в группе «Случай» (p⩽0,001); 66/82 (80,5%) и 16/82 (19,5%) – в группе «Контроль» (p⩽0,0002) соответственно (рис. 1). При этом в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль» значительно чаще регистрировали поздние рецидивы ТОД – 12/19 (63,2%) и 4/16 (25,0%) (p⩽0,003). Напротив, ранние рецидивы ТОД чаще отмечали у женщин группы «Контроль» против группы «Случай» – 12/16 (75%) и 7/19 (36,8%) (p⩽0,024).

Анализ анамнеза жизни показал, что в течение 2-5 лет до наступления беременности рентгенологическое обследование органов грудной клетки не проводилось. Вероятно, с этим фактом связано то, что выявление ТОД у женщин группы «Случай» чаще происходило после родов – 49/82 (59,7%), реже

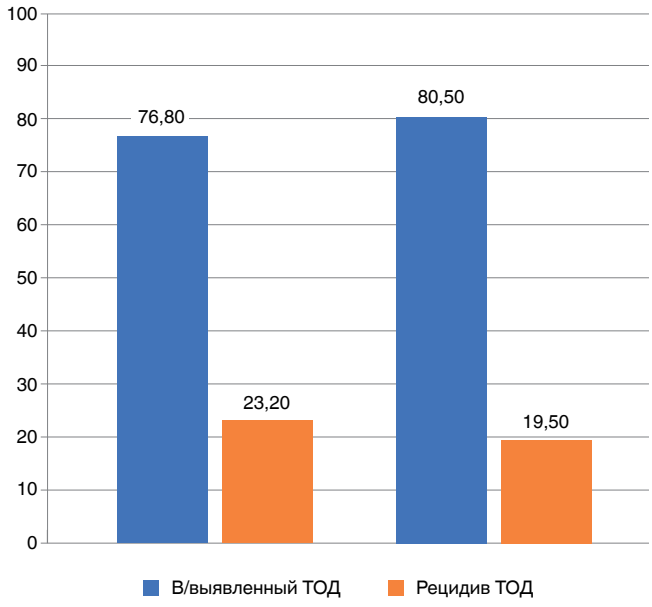


Рис. 1. *Частота впервые выявленного ТОД и рецидива ТОД у пациенток 1-ой и 2-ой групп (%) (p≤0,001); (p≤0,0002)*

Figure 1. *Incidence of new cases of respiratory tuberculosis and relapses of respiratory tuberculosis in the patients from Groups 1 and 2 (%) (p≤0.001), (p≤0.0002)*

во время беременности – 17/82 (20,7%) (p⩽0,001) или после ее прерывания – 16/82 (19,5%) (p⩽0,001). Таким образом, выявление туберкулеза органов дыхания у пациенток группы «Случай» было несвоевременным ввиду многолетнего отсутствия диспансеризации. ТОД во время гестации у женщин в группе «Случай» чаще выявляли в сроках до 12 недель беременности – 15/17 (88,2%) против 30-32 недель беременности – 2/17 (11,8%) (p⩽0,002). ТОД после родов выявляли через 7,3 (0; 24) месяцев и после прерывания беременности – через 0,3 (0; 3) месяца. Проведен анализ течения ТОД в исследуемых группах (табл. 1). Оценены частота клинических симптомокомплексов: интоксикационного синдрома (наличие слабости, потливости, субфебрильной температуры тела, снижение аппетита) и бронхолегочного симптомокомплекса (кашель сухой или с мокротой, кровохарканье).

В результате проведенного анализа было установлено преобладание клинических симптомов заболевания в течение ТОД (интоксикационный синдром + бронхолегочный синдром) в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль»: 47/82 (57,3%) и 32/82 (39,0%) (p⩽0,05) соответственно (табл. 1).

При сравнительной оценке частоты интоксикационного симптомокомплекса в исследуемых группах не установлено статистически значимой разницы как в группе «Случай», так и в группе «Контроль» (p>0,05). При сравнительном анализе частоты интоксикационного синдрома в зависимости от того, регистрирован ли впервые выявленный ТОД или рецидив заболевания, статистически значимой разницы также не установлено в обеих группах (p>0,05). Однако выявлена большая частота бронхолегочного синдрома в группе «Случай» против группы «Контроль»: 53,6% и 36,6% (p<0,05) соответственно. Кроме того, выявлена большая частота бронхолегочного синдрома при рецидиве заболевания в группе «Случай» по сравнению с частотой бронхолегочного синдрома при рецидиве ТОД в группе «Контроль»: 73,7% и 37,5% (p<0,05) соответственно. При анализе частоты интоксикационного синдрома в сочетании с бронхолегочным симптомокомплексом в исследуемых группах выявлена более высокая частота клинических проявлений ТОД в группе «Случай» при рецидиве заболевания – 94,7% против 31,2% в группе «Контроль» (p<0,05).

Сравнительный анализ клинических проявлений ТОД (интоксикационный и бронхолегочный синдромы) во время беременности и послеродовом периоде в группе «Случай» показал, что в I триместре беременности клинические проявления ТОД имели место не более чем в трети наблюдений – 27,6% (13/47), во II триместре беременности их не наблюдали, в III триместре беременности клинические проявления ТОД отмечали в единичных случаях – 5,7% (2/47) (p<0,05). Таким образом, во время беременности клинические проявления ТОД были выявлены у 15/47 (31,9%) пациенток, в то время как в послеродовом периоде клинические проявления ТОД были выявлены у большинства женщин – 33/47 (70,2%) (p<0,05). У 7/13 (53,8%) пациенток группы «Случай» симптомы интоксикации сочета-

Таблица 1. **Частота клинических симптомокомплексов ТОД у пациенток 1- ой и 2-ой групп**
Table 1. **Frequency of typical clinical symptoms of respiratory tuberculosis in the patients from Groups 1 and 2**

Клинические симптомокомплексы ТОД	Группы пациенток, включенные в исследование *n*=164					
	Группа «случай» *n*=82			Группа «контроль» *n*=82		
	Всего *n*=82	В/выявлен *n*=63	Рецидив *n*=19	Всего *n*=82	В/выявлен *n*=66	Рецидив *n*=16
Интоксикационный	41** 50,0%	34** 53,9%	7** 36,8%	32** 39,0%	27** 40,9%	5** 31,2%
Бронхолегочный	44* 53,6%	30** 47,6%	14* 73,7%	30* 36,6%	24** 36,4%	6* 37,5%
Интоксикационный + бронхолегочный	47* 57,3%	29** 46,0%	18* 94,7%	32* 39,0%	27** 40,9%	5* 31,2%

**p≤0,05, ** p>0,05*

лись со сходными симптомами раннего токсикоза, что затрудняло диагностику ТОД. Кроме того, в исследованиях Lucian Gheorghe Pop et al. (2021) отмечено, что туберкулез значительно отягощает течение I триместра беременности, вызывая развитие более выраженных и частых ранних токсикозов с проявлением клинических симптомов: тошноты, рвоты, слюнотечения, головокружения, головных болей, общей слабости, эмоциональной лабильности [9].

Отсутствие клинических проявлений ТОД во время беременности в большинстве наблюдений в реальной практике является периодом «мнимого благополучия» [3], обусловленного тем, что во второй половине беременности увеличивается тело матки, уменьшается экскурсия диафрагмы, меняется соотношение давления в грудной и брюшной полостях. Легочная ткань находится в состоянии относительного покоя, что создает условия для улучшения самочувствия больной [3]. В то время как наиболее выраженная клиническая симптоматика ТОД в исследуемой когорте в послеродовом периоде связана с кровопотерей, изменением иммунного статуса и гормонального состояния женщины, синдромом «абдоминальной» декомпрессии в результате резкого опускания диафрагмы. Как известно, роды и послеродовый период наиболее опасны в отношении развития, активации и реактивации туберкулезного процесса [3], что и продемонстрировано в представленном исследовании.

Структура клинических форм ТОД в группе «Случай» и группе «Контроль» была однородной: туберкулема – 32/82 (39,0%) и 32 (39,0%), инфильтративная – 24/82 (29,3%) и 23/82 (28%), кавернозная – 12/82 (14,6%) и 11/82 (13,4%), очаговая – 7/82 (8,5%) и 10/82 (12,2%), диссеминированная – 4/82 (4,9%) и 3/82 (3,7%), цирротическая – 3/82 (3,7%) и 3/82 (3,7%) соответственно.

При анализе паттернов КТ ОГК у пациенток обеих групп установлено, что деструкция легочной ткани более редко имела место в группе «Случай» – у 15/82 (18,3%) против 27/82 (32,9%) в группе «Контроль» ($p<0,05$). Однако из них частоту регистрации каверн выявляли в группе «Случай» чаще, чем в группе «Контроль» – 12/15 (80%) против 11/27 (40,7%) ($p<0,05$).

При сравнительном анализе течения ТОД выявлено преобладание в 2 раза осложнений ТОД у пациенток группы «Случай» против группы «Контроль» – 21/82 (25,6%) и 10/82 (12,2%) ($p\leqslant0,03$); из них: поражение плевры – 12/21 (57,1%) и 4/10 (40,0%%) ($p>0,05$), бронхов – 6/21 (28,6%) и 5/10 (50,0%) ($p>0,05$), внутригрудных лимфатических узлов – 3/21 (14,3%) и 1/10 (10,0%) ($p>0,05$) (рис. 2). Была выявлена высокая частота бактериовыделения среди женщин обеих групп – 62/82 (75,6%) и 63/82 (76,8%) ($p>0,05$). При этом возбудитель туберкулеза в группе «Случай» чаще выявляли в мокроте, чем в операционном материале – 46/62 (74,2%) и 32/62 (51,6%) ($p<0,05$), в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа – 16/62 (25,8%) ($p<0,05$), в плевральной жидкости – 4/62 (6,4%) ($p<0,05$). В группе «Контроль» наиболее часто возбудитель туберкулеза выявляли в мокроте – 39/63 (61,9%) и операционном материале – 43/63 (68,3%); реже – в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа – 19/63 (30,2%) ($p<0,05$) и плевральной жидкости – 0/63 (0%) ($p<0,05$).

Проанализированы результаты теста на лекарственную чувствительность к ПТП. Доля лекарственно-чувствительного туберкулеза по отношению к общему числу пациенток с бактериовыделением составила 27,4% (17/62) в группе «Случай» и 33,3% (21/63) в группе «Контроль» ($p>0,05$). Доля лекарственно-устойчивого туберкулеза в группе «Случай» составила 72,6% (45/62), в группе «Контроль» – 66,7% (42/63) ($p>0,05$). Сравнительный анализ доли лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в каждой группе выявил значительное преобладание лекарственно-устойчивого туберкулеза как в группе «Случай», так и в группе «Контроль»: 27,4% (17/62) против 72,6% (45/62) ($x^2=25.290$, $p=0,001$) и 33,3% (21/63) против 66,7% (42/63), ($x^2=14.000$, $p=0,001$).

При анализе спектра лекарственной устойчивости МБТ в группе «Случай» и группе «Контроль» было выявлено, что монорезистентность МБТ имела место у 5/45 (11,1%) и у 3/41 (7,3%) соответственно ($p>0,05$); МЛУ МБТ у 15/45 (33,3%) и 19/41 (46,3%) соответственно ($p>0,05$). В то же время проведенный анализ показал преобладание доли ШЛУ МБТ в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль»: 55,5% (25/45) против 31,7% (13/41) ($p<0,05$) соответственно. В группе «Случай» противотуберкулезную терапию преимущественно проводили в послеродовом периоде – 57/82 (69,5%), реже – во время беременности и после прерывания беременности – 5/82 (6,1%) ($p\leqslant0,05$), 20/82 (24,4%) ($p\leqslant0,01$) соответственно.

Противотуберкулезная терапия у пациенток обеих групп была проведена в соответствии с данными лекарственной чувствительности возбудителя и

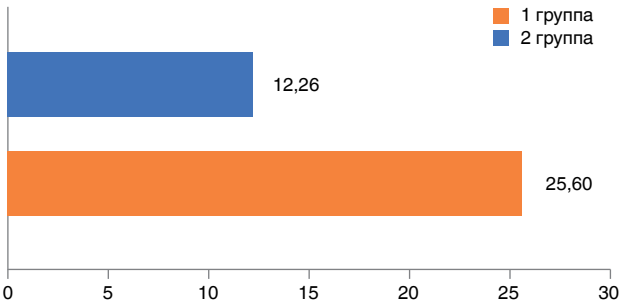


Рис. 2. *Частота осложненного течения ТОД с вовлечением плевры, бронхов, ВГЛУ у пациенток 1-ой и 2-ой групп (%) ($p\leq0,02$)*

Figure 2. *Frequency of the complicated course of respiratory tuberculosis with lesions in pleura, bronchi, and intrathoracic lymph nodes in the patients from Groups 1 and 2 (%) ($p\leq0.02$)*

индивидуальной переносимости. При этом в группе «Случай» и группе «Контроль» использовали I режим химиотерапии: у 17/82 (20,7%) и у 21/82 (25,6%) соответственно; IV – 15/82 (18,3%) и 19/82 (23,2%); V – 25/82 (30,5%) и 13/82 (15,8%); индивидуальный – 25/82 (30,5%) и 29/82 (35,4%) соответственно. Из 17 женщин группы «Случай», у которых ТОД выявили во время беременности, противотуберкулезную терапию получили 5/17 (29,4%), из них 4/5 – по поводу впервые выявленного ТОД с деструкцией легочной ткани и 1/5 по поводу рецидива ТОД с бактериовыделением и МЛУ МБТ. У всех 5/5 (100%) пациенток, получивших ПТТ во время беременности, после родов наблюдали положительную клинико-рентгенологическую динамику. 12/17 (70,6%) женщин, у которых ТОД был обнаружен во время беременности, не получили ПТТ в период гестации по решению ВК в соответствии с клиническими рекомендациям РОФ от 2014г. «Решение о задержке начала терапии принимается врачебной комиссией (ВК) на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и основывается на оценке тяжести процесса» [4]. 4/12 (33,3%) пациенткам беременность была прервана по их желанию, в связи чем ПТТ проводили после прерывания беременности. 8/12 (66,7%) не получали ПТТ во время беременности: 6/12 (50%) в связи с установлением диагноза – очаговый туберкулез, туберкулема легких и 2/12 (16,7%) женщин ввиду отказа от лечения. Из них у 2/12 (16,7%) женщин был рецидив ТОД, у 10/12 (83,3%) – впервые выявленный ТОД. При этом только у 2/12 (16,7%) женщин, отказавшихся от лечения во время беременности, в послеродовом периоде была выявлена отрицательная клинико-рентгенологическая динамика. У 10/12 (83,3%) пациенток в послеродовом периоде была положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Оценка эффективности лечения ТОД у женщин исследуемых групп показала купирование клинической симптоматики в большинстве наблюдений группы «Случай» – 41/47 (87,2%) и у всех женщин группы «Контроль» – 32/32 (100%) ($p>0,05$). Как в группе «Случай», так и в группе «Контроль» по окончании фазы интенсивной терапии было выявлено прекращение бактериовыделения: 62/62 (100%) и 63/63 (100%) ($p>0,05$) соответственно. Однако абациллирование у пациенток группы «Случай» было достигнуто в более длительный период времени в отличие от пациенток группы «Контроль»: 3,7 (1,8; 4) и 2,6 (1,5; 2,5) мес. ($p\leqslant0,05$) соответственно. По окончании фазы интенсивной терапии закрытие полостей распада (каверн) имело место в группе «Случай» у 5/12 (41,7%) и у 9/11 (81,8%) – в группе «Контроль» ($x^2= 3,884$, $p=0,049$) соответственно. Уменьшение в размере полостей распада регистрировали у 7/12 (58,3%) и у 2/27 (7,4%) в группе «Случай» и в группе «Контроль» ($p\leqslant0,05$) соответственно (рис. 3).

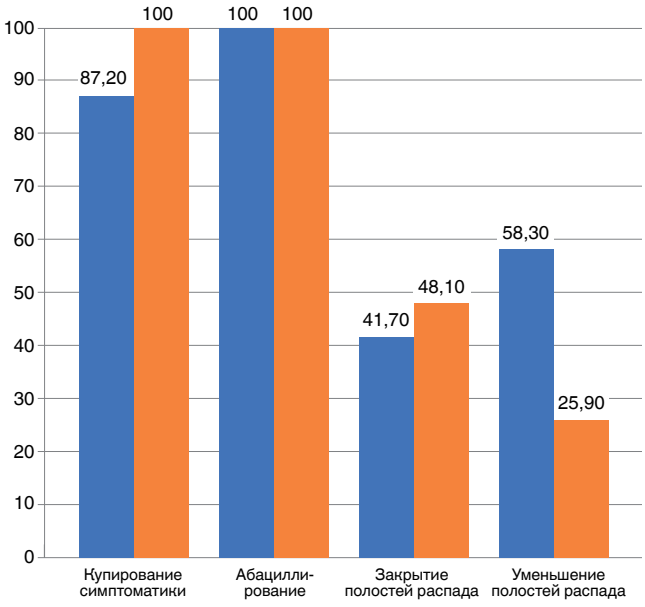


Рис. 3. *Эффективность лечения ТОД у пациенток 1-ой и 2-ой групп (%)*

Figure 3. *Effectiveness of respiratory tuberculosis treatment in the patients from Groups 1 and 2 (%)*

Во время беременности пациенткам группы «Случай» хирургическое лечение не применяли, операции были проведены в послеродовом периоде. Частота применения хирургического лечения по поводу ТОД в группе «Случай» (48/82 (58,5%)) и в группе «Контроль» (53/82 (64,6%)) была сопоставима. Структура торакальных операций у пациенток обеих групп была сходной. В структуре торакальных операций у пациенток группы «Случай» преобладала резекция легкого (30/48 (62,5%)) по сравнению с плеврэктомией (10/38 (26,3%)), лобэктомией (5/38 (13,2%)) и пульмонэктомией (3/38 (7,9%)) ($p\leqslant0,05$). В структуре торакальных операций у пациенток группы «Контроль» также преобладала резекция легкого – 41/53 (77,4%), другие виды торакальных операций были выполнены в единичных случаях: плеврэктомия – 2/53 (3,8%), лобэктомия – 7/53 (13,2%) и пульмонэктомия – 3/53 (5,6%) ($p\leqslant0,05$).

Изучение гинекологического анамнеза выявило безответственное репродуктивное поведение (отказ от контрацепции) среди женщин группы «Случай» в отличие от группы «Контроль»: 59/82 (71,9%) и 16/82 (19,5%) ($p\leqslant0,001$) соответственно. Аналогичную закономерность отметили при сравнении отягощенности гинекологического анамнеза: 44/82 (53,7%) и 31/82 (37,8%) ($p\leqslant0,05$) и определении частоты таких заболеваний репродуктивных органов, как патологии шейки матки: 29/82 (35,4%) и 13/82 (15,9%) ($p\leqslant0,001$) соответственно.

Наличие беременностей в анамнезе регистрировали статистически значимо чаще у пациенток группы «Случай» против группы «Контроль»: 81/82 (98,8%) и 43/82 (52,4%) соответственно ($p\leqslant0,05$),

чаще с исходами в роды: 75/82 (91,5%) и 41/82 (50,0%) (p⩽0,05). При этом у женщин, включенных в исследование, антенатальной гибели плода, мертворожденности и внутриутробных пороков развития плода в предыдущих беременностях не отмечали. У женщин группы «Случай» изучены исходы настоящей беременности. У 62/82 (75,6%) беременность закончилась родами, в преобладающем большинстве через естественные родовые пути – 50/62 (80,6%) против 12/62 (19,4%), у которых применили оперативное родоразрешение (кесарево сечение) (x^2=46.581, p<0,001). У 20/82 пациенток группы «Случай» (24,4%) беременность закончилась прерыванием. 16/20 (80%) пациенткам проведен медицинский аборт, во всех случаях по желанию женщин. У 4/20 (20%) пациенток группы «Случай» произошел самопроизвольный выкидыш: до 8 недель беременности – 3 (75%) и в 17 недель беременности – 1 (25%) (p⩽0,0001). Всем пациенткам группы «Случай», сохранившим беременность, проводили генетический и ультразвуковой скрининг в 11-13 и 16-18 недель беременности, отклонений выявлено не было. Частота акушерских осложнений во время беременности у женщин группы «Случай» составила – 30,6% (19/62). Из них в I триместре: ранний токсикоз и угроза самопроизвольного выкидыша – 5/19 (26,3%), во II триместре: угроза прерывания беременности – 7/19 (38,7%), в III триместре: угроза преждевременных родов – 3/19 (15,8%), хроническая внутриутробная гипоксия плода – 3/19 (15,8%), плацентарная недостаточность – 1/19 (5,3%).

У женщин группы «Случай» в родах и послеродовом периоде отмечали преждевременные роды и остатки плацентарной ткани – у 3/62 (4,8%), анемию I степени – у 9/62 (14,5%). У женщин группы «Случай» физиологичный набор массы тела во время беременности регистрировали в 100% случаев, и у этих женщин не было преждевременного излития околоплодных вод, аномалий развития родовой деятельности, родового травматизма со стороны матери и плода, гипотонического кровотечения в последовом и раннем послеродовом периоде. Материнской и перинатальной смертности также не было. По данным настоящего исследования, частота акушерских осложнений во время беременности, родов и послеродового периода была более низкой по сравнению с данными Jyoti S. Mathad et.al (2022), Kefyalew Addis Alene et.al (2022), Lucian Gheorghe Pop et.al (2021), Sobhy S. et.al (2021) [5, 7, 9, 11].

В проведенном исследовании все новорожденные родились живыми – 62/62 (100%), с медианой веса – 3300 (2900; 4100) г, длины – 52 (45; 56) см и оценкой по шкале Апгар через 5 минут после родов – 8 (7; 9) баллов. Патология новорожденных была выявлена у 3/62 (4,8%) детей: внутриутробная пневмония вирусной этиологии – 1/3 (33,3%) и перинатальная энцефалопатия – 2/3 (66,7%). Гипотрофию плода при рождении регистрировали в 1/62 (1,6%) случае при преждевременных родах. Синдрома дистресса плода в исследуемой выборке не было. Вакцинацию БЦЖ получили 61/62 (98,4%) новорожденных; в одном случае было рекомендовано отсрочить время вакцинации в связи с гипотрофией плода. Грудное вскармливание было разрешено 51/62 (82,3%) женщине группы «Случай». У 6/51 (11,8%) пациенток ТОД был обнаружен во время беременности, в связи с чем 1/6 (16,7%) получала ПТТ, 5/6 (83,0%) – не получали ПТТ. После родов все эти женщины (6/6 – 100%) не получали ПТТ, в связи с чем противопоказаний к грудному вскармливанию не было. Грудное вскармливание было запрещено 11/62 (17,7%) родильницам группы «Случай», из них у 6/11 (54,5%) пациенток ТОД был обнаружен во время беременности, и 4/6 (66,7%) получали ПТТ как во время беременности, так и после родов; 2/6 (33,3%) женщины во время беременности не получали ПТТ в связи с отказом, поэтому после родов был начат курс ПТТ. Данных о состоянии здоровья детей после выписки из родильного дома нет.

Выводы

1. У женщин, больных ТОД, как с наличием, так и с отсутствием беременности чаще регистрировали впервые выявленный ТОД по сравнению с рецидивами ТОД: 76,8% против 23,2% (p⩽0,001) и 80,5% против 19,5% (p⩽0,0002) соответственно. При этом выявление ТОД у женщин группы «Случай» чаще происходило в послеродовом периоде – 59,8%, реже во время беременности – 20,7% (p⩽0,001) или после прерывания беременности – 19,5% (p⩽0,001).

2. Клиническое течение ТОД у беременных, больных ТОД, отличалось от клинического течения ТОД у женщин без беременности более высокой частотой бронхолегочного симптомокомплекса – 53,6% и 36,6% (p<0,05). При этом у женщин группы «случай» в послеродовом периоде регистрировали большую долю клинических синдромов (интоксикационного и бронхолегочного) – 70,2% и 31,9% (p<0,05) соответственно.

3. Как в группе беременных, больных ТОД, так и в группе женщин, больных ТОД без беременности, преобладала высокая частота бактериовыделения в мокроте – 74,2% и 61,9% соответственно. При этом наиболее часто выявляли лекарственно-устойчивый туберкулез: 72,6% и 66,7% по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом: 27,4% и 33,3% (*p*<0,001) соответственно.

4. Отличительными особенностями ТОД у беременных по сравнению с женщинами без беременности являлись: преобладание доли широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* – 55,5% против 31,7% (*p*<0,05) соответственно; меньшая доля случаев деструкции легочной ткани – 18,3% против 32,9%, (p⩽0,05), но более высокая частота каверн – 80% и 40,7% (p⩽0,05), осложнений ТОД – 25,6% и 12,2% (p⩽0,03) соответственно.

5. Установлена высокая эффективность лечения ТОД по окончании фазы интенсивной терапии как в группе «Случай», так и в группе «Контроль» в виде купирования клинической симптоматики (87,2% и 100%) (p>0,05) и прекращения бактериовыделения – 100% и 100% (p>0,05). Абациллирование у пациенток группы «Случай» в отличие от группы «Контроль» было достигнуто за более длительный период времени: 3,7 (1,8; 4) и 2,6 (1,5; 2,5) (p⩽0,05) месяцев соответственно. Частота закрытия полостей распада (каверн) в группе «Случай» по сравнению с группой «Контроль» была ниже – 5/12 (41,7%) и у 9/11 (81,8%) (x2= 3,884, p=0,049).

6. Анализ социально-фертильных факторов среди женщин группы «Случай» в отличие от группы «Контроль» показал превалирование безответственного репродуктивного поведения (отказ от контрацепции) – 71,9% и 19,5% соответственно (p⩽0,001), отягощенного гинекологического анамнеза – 53,7% и 37,8% (p⩽0,05) соответственно, патологий шейки матки – 35,4% и 15,9% (p⩽0,001).

7. Изучение исходов беременностей у женщин группы «Случай» установило, что в 75,6% наблюдений беременность закончилась родами, чаще через естественные родовые пути – 80,6% по сравнению с оперативным родоразрешением (кесарево сечение) – 19,4% (x^2=46.581, p<0,001). Частота акушерских осложнений во время беременности у женщин группы «Случай» составила – 30,6% и была ниже мировых данных. Все новорожденные родились живыми с физиологичными росто-весовыми показателями и низкой частотой патологии – 4,8%.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеренко А.В., Зимина В.Н., Белобородова Е.Н., Карпина Н.Л., Каюкова С.И. Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №11. – С.52-59. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59.
2. Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П., Жукова И.И., Жукова Е.М. Туберкулез и беременность // Акушерство и гинекология – 2017. - №10 – С.124-129. - https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.124-129.
3. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей под редакцией А.Э. Эргешова. - Галлея Принт: Москва – 2017.– 523с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Российское общество фтизиатров, Москва, 2014г., 43с./ http://roftb.ru.
5. Alene K.A., Murray M.B., van de Water B.J., Becerra M.C., Atalell K.A., Nicol M.P., Clements ACA. Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw Open. – 2022. Vol.5, № 6. – P. e2216527. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16527
6. Esmail A., Sabur N.F., Okpechi I., Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol.10, № 5. – P. 3102–3118. https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.11.
7. Mathad J.S., Yadav S., Vaidyanathan A., Gupta A., LaCourse S.M. Tuberculosis Infection in Pregnant People: Current Practices and Research Priorities. // Pathogens. – 2022. – Vol.11, №12. – P. 1481. https://doi.org/10.3390/pathogens11121481.
8. Miele K., Bamrah Morris S., Tepper N.K. Tuberculosis in pregnancy // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.135, №6. –P. 1444–1453. https://doi.org/ 10.1097/AOG.0000000000003890.
9. Pop L.G., Bacalbasa N., Suciu I.D., Ionescu P., Toader O.D. Tuberculosis in pregnancy // J. Med. Life. –2021. – Vol. 14, № 2. – P.165–169. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0001.
10. Snow K.J., Bekker A., Huang G.K., Graham S.M. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence // Paediatric Respiratory Reviews. –2020. – Vol. 36. – P. 27-32. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.001.
11. Sobhy S., Babiker ZOE., Zamora J., Khan K.S., Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. // BJOG. – 2017. – Vol.124,№ 5. – P.727-733. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14408www.bjog.orgSystematic review.

REFERENCES

1. Nesterenko A.V., Zimina V.N., Beloborodova E.N., Karpina N.L., Kayukova S.I. Effectiveness of tuberculosis treatment in the pregnant tuberculosis patients versus those nonpregnant. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 52-59. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59.
2. Reykhrud T.A., Kulchavenya E.V., Myshkova E.P., Zhukova I.I., Zhukova E.M. Tuberculosis and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya,* 2017, no. 10, pp. 124-129. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.124-129.
3. *Tuberkulez organov dykhaniya. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaktsiyey A.E. Ergeshova.* [Respiratory tuberculosis. Egreshov Guide for Doctors]. Galleya Print Publ., Moscow, 2017, 523 p.
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., Moscow, 2014, 43 p. https://roftb.ru.
5. Alene K.A., Murray M.B., van de Water B.J., Becerra M.C., Atalell K.A., Nicol M.P., Clements ACA. Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. – 2022. Vol.5, № 6. –P. e2216527. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16527
6. Esmail A., Sabur N.F., Okpechi I., Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. *J. Thorac. Dis*. – 2018. – Vol.10, № 5. – P. 3102–3118. https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.11.
7. Mathad J.S., Yadav S., Vaidyanathan A., Gupta A., LaCourse S.M. Tuberculosis Infection in Pregnant People: Current Practices and Research Priorities. *Pathogens*, 2022, vol. 11, no. 12, pp. 1481. https://doi.org/10.3390/pathogens11121481.
8. Miele K., Bamrah Morris S., Tepper N.K. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 2020, vol. 135, no. 6,pp. 1444–1453. https://doi.org/ 10.1097/AOG.0000000000003890.
9. Pop L.G., Bacalbasa N., Suciu I.D., Ionescu P., Toader O.D. Tuberculosis in pregnancy. *J. Med. Life*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 165–169. https://doi.org/10.25122/jml-2021-0001.
10. Snow K.J., Bekker A., Huang G.K., Graham S.M. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2020, vol. 36, pp. 27-32. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.001.
11. Sobhy S., Babiker ZOE., Zamora J., Khan K.S., Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2017, vol. 124, no. 5, pp.727-733. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14408www.bjog.orgSystematic review.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2

Каюкова Светлана Ивановна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии
Тел.: +7 (915) 396-85-34
E-mail: kajukovalnp@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5233-3515

Улюмджиева Валентина Александровна
Аспирант
Тел.: +7 (937) 196-92-22
E-mail: amulek@bk.ru
ORCID: 0009-0005-8037-249X

Карпина Наталья Леонидовна
К.м.н., заместитель директора по науке
Тел.: +7 (916) 097-36-96
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-7800-8158

ГБУ «Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка имени Аймани Кадыровой»
364024, Чеченская республика, г. Грозный, ул. С.Ш. Лорсанова, д.1

Идрисова Лилия Султановна
К.м.н., главный врач
Тел.: +7 (916) 911-27-26
E-mail: dr.idrisova1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5140-0245

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Sveltana I. Kayukova
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Immunology Department
Phone: +7 (915) 396-85-34
Email: kajukovalnp@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5233-3515

Valentina A. Ulyumdzhieva
Post-Graduate Student
Phone: +7 (937) 196-92-22
Email: amulek@bk.ru
ORCID: 0009-0005-8037-249X

Nataliya L. Karpina
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Phone: +7 (916) 097-36-96
Email: natalya-karpina@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-7800-8158

Republican Clinical Center for Mother and Child Health Named after Aymani Kadyrova,
1, S. Sh. Lorsanova St., Grozny,
the Chechen Republic, 364024

Lilya S. Idrisova
Candidate of Medical Sciences, Head Physician
Phone: +7 (916) 911-27-26
Email: dr.idrisova1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5140-0245

Поступила 25.02.2023

Submitted as of 25.02.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 5, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.4:616.24-002.5

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50

Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких

Т. Е. КОНОНОВА, О. И. УРАЗОВА, В. А. СЕРЕБРЯКОВА, С. П. ЧУМАКОВА, О. А. ВАСИЛЬЕВА, А. Е. САНИНА

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с различными клинико-патогенетическими вариантами туберкулеза легких.

Материалы и методы. Обследовано 165 пациентов с туберкулезом легких (ТБЛ). Материалом для исследования являлась венозная кровь. Центрифугированием выделяли мононуклеарные лейкоциты и осуществляли экстракцию моноцитов и их трансформацию в дендритные клетки. Твердофазным иммуноферментным методом определяли концентрацию IL-23 в супернатантах культуральных суспензий дендритных клеток. Методом проточной цитофлуориметрии проводили иммунофенотипирование Th17-лимфоцитов (CD4+CD161+IL-17A+ клеток). Методом ПЦР в режиме реального времени определяли экспрессию гена транскрипционного фактора RORC2 в лимфоцитах.

Результаты. У пациентов с инфильтративным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТБЛ на фоне нормопродукции IL-23 дендритными клетками регистрируется повышение содержания Th17-лимфоцитов в крови и уровня мРНК гена транскрипционного фактора этих клеток – RORC2. Течение диссеминированного ТБЛ (вне зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя) сопровождается выраженным снижением концентрации IL-23 *in vitro* и отсутствием реакции со стороны Th17-лимфоцитов.

Ключевые слова: IL-23, Th17-лимфоциты, инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких, лекарственно-чувствительный, лекарственно-устойчивый туберкулез.

Для цитирования: Кононова Т.Е., Уразова О.И., Серебрякова В.А., Чумакова С.П., Васильева О.А., Санина А.Е. Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2023.– Т. 101, № 5. – С. 45–50. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50

The Role of IL-23 in the Development of Th17 Lymphocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients

T.E. KONONOVA, O. I. URAZOVA, V. A. SEREBRYAKOVA, S. P. CHUMAKOVA, O. A. VASILYEVA, A. E. SANINA

Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the role of IL-23 in the development of Th17 lymphocytes in patients with different clinical and pathogenetic forms of pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 165 pulmonary tuberculosis patients were examined. Venous blood was used for tests. Mononuclear leukocytes were isolated by centrifugation and monocytes were extracted and transformed into dendritic cells. The concentration of IL-23 in the supernatants of culture suspensions of dendritic cells was determined by ELISA. Immunophenotyping of Th17 lymphocytes (CD4+CD161+IL-17A+ cells) was performed by flow cytometry. Real-time PCR was used to determine the expression of the RORC2 transcription factor gene in lymphocytes.

Results. In patients with infiltrative drug susceptible and drug resistant pulmonary tuberculosis against the background of normal production of IL-23 by dendritic cells, an increase in blood level of Th17 lymphocytes and the level of mRNA of the RORC2 transcription factor gene was registered. The course of disseminated pulmonary tuberculosis (regardless of drug susceptibility and resistance) is associated with pronounced decrease in the concentration of IL-23 *in vitro* and the absence of response from Th17 lymphocytes.

Key words: IL-23, Th17 lymphocytes, infiltrative pulmonary tuberculosis, disseminated pulmonary tuberculosis, drug susceptible tuberculosis, drug resistant tuberculosis.

For citation: Kononova T.E., Urazova O.I., Serebryakova V.A., Chumakova S.P., Vasilyeva O.A., Sanina A.E. The role of IL-23 in the development of Th17 lymphocytes in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 45–50 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50

Для корреспонденции:
Кононова Татьяна Евгеньевна
E-mail: kononova.te@gmail.com

Correspondence:
Tatyana E. Kononova
Email: kononova.te@gmail.com

Введение

На данный момент не вызывает сомнений, что развитие воспалительного процесса, вызванного инфекционными возбудителями, в частности *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis),* происходит вследствие нарушений иммунологической реактивности организма. Экспансия *M. tuberculosis* и клиническая манифестация заболевания обусловлены несостоятельностью врожденного и патологическим течением адаптивного противотуберкулезных иммунных ответов, где главная роль отводится Т-лимфоцитам-хелперам (Th) типа 1 [1, 2, 3, 4, 9]. Однако в ходе развития противоинфекционного иммунитета «наивные» CD4+ Т-лимфоциты (Th0-лимфоциты) способны дифференцироваться в различных направлениях, и исход этого процесса зависит от многих факторов: силы антигенной стимуляции, взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК) с «наивными» CD4+ Т-лимфоцитами, последующей активацией сигнальных путей под действием цитокинового микроокружения и скоординированной работы транскрипционных факторов. Таким образом, помимо Th1-лимфоцитов, могут образовываться и другие субпопуляции Т-клеток, оказывающие влияние на реализацию антигенспецифического иммунного ответа [8, 11, 12, 13].

Последние несколько лет предметом пристального внимания являются Th17-лимфоциты. Установлено, что данные клетки принимают участие в защите организма человека от внутриклеточных патогенов. Происходящая при инфицировании *M. tuberculosis* активация Th17-лимфоцитов и их вовлечение в регуляцию воспалительного процесса на уровне бронхоальвеолярного тракта имеет важное значение в развитии противоинфекционного иммунитета дыхательных путей. Известно, что развитие Th17-лимфоцитов индуцируется трансформирующим фактором роста (TGF) β, интерлейкином (IL) 1β и IL-6, при этом влияние IL-23 на дифференцировку этих клеток еще обсуждается [6, 7, 14, 16]. IL-23 вырабатывается АПК (дендритными клетками и макрофагами) в ответ на активацию антигеном. Ранее, в экспериментальной модели на мышах, было показано, что IL-23 является ключевым цитокином в инициации дифференцировки Th17-лимфоцитов [17]. Однако результаты последних исследований установили, что рецептор к данному цитокину – IL-23R экспрессируется после начала дифференцировки «наивных» CD4+ Т-лимфоцитов в направлении Th17-клеток. В свою очередь, связывание IL-23 с рецептором инициирует передачу сигнала, что приводит к возрастанию экспрессии гена, регулирующего дифференцировку Th17-лимфоцитов: транскрипционного фактора RORC2 и главного цитокина этих клеток – IL-17. Это свидетельствует о том, что роль IL-23, скорее всего, следует рассматривать в поддержании жизнеспособности, увеличении количества и функциональной активности уже прошедших дифференцировку Th17-лимфоцитов [5, 9]. Таким образом, учитывая важную роль Th17-лимфоцитов в формировании иммунного ответа против *M. tuberculosis,* особенно актуальным является исследование факторов, определяющих их развитие и функциональную активность в условиях инфекционного процесса. В ответ на активацию антигеном дендритные клетки и макрофаги синтезируют цитокины семейства IL-12, которые играют решающее значение в дифференцировке Th-лимфоцитов, регуляции и последующем развитии адаптивного иммунного ответа. Помимо IL-12, членом данного семейства являются IL-23 и IL-27 [10, 12, 15]. Информация относительно роли IL-12 в потенцировании реакций клеточного иммунного ответа достаточно широко представлена в современной литературе, однако значение IL-23 в регуляции иммунитета на сегодняшний день освещено недостаточно.

Цель исследования

Оценить роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с различными клинико-патогенетическими вариантами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

В настоящую работу включены данные, полученные при обследовании 165 пациентов, госпитализированных в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». У всех пациентов (114 мужчин и 51 женщина, средний возраст – 42,67±9,81 лет) был впервые диагностирован туберкулез легких (ТБЛ). Распределение пациентов на группы происходило с учетом клинической формы заболевания: группа с инфильтративным ТБЛ (89 чел.) и группа с диссеминированным ТБЛ (76 чел.); и лекарственной чувствительности/устойчивости *M. tuberculosis* – подгруппы лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБЛ. В группу сравнения вошли 55 здоровых добровольцев, имеющие аналогичное общей группе больных туберкулезом распределение по полу (37 мужчин и 18 женщин) и возрасту (41,93±10,09 лет).

В качестве материала для исследования служила венозная кровь, взятая в объеме 10 мл однократно, до назначения противотуберкулезной терапии. Используя метод центрифугирования, выделяли мононуклеарные лейкоциты из крови и осуществляли последующую экстракцию моноцитов применяя градиенты плотности фиколла (ρ=1,077 г/см^3, ООО «БиолоТ», Россия) и перколла (ρ=1,131 г/см^3, «Sigma», США) соответственно. Трансформацию моноцитов крови в дендритные клетки проводили

в 24-луночных планшетах (внося в каждую ячейку 1×10^6 клеток/мл) с использованием индукторов трансформации: рекомбинантного IL-4, рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и липополисахарида в дозах 20 нг/мл, 20 нг/мл и 5 мг/мл соответственно («Sigma», США) в CO_2-инкубаторе при температуре 37 °С и 5% CO_2. Образование зрелых дендритных клеток (количество клеток, экспрессирующих CD209+ (маркер дендритных клеток) составляло 70 % и более) происходило на 6-е сутки культивирования. На 7-е сутки инкубационного процесса супернатанты культуральных суспензий дендритных клеток собирали для определения продукции IL-23. Измерение концентрации IL-23 *in vitro* осуществляли с использованием твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) согласно протоколу фирмы-производителя тест-системы («R&D Systems», США).

Иммунофенотипирование Th17-лимфоцитов (одновременно CD4, CD161, IL-17A позитивных клеток) в составе суспензии выделенных из крови мононуклеарных лейкоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии. Для этого клеточную суспензию предварительно стимулировали ФМА (4-форбол-12-миристат-13-ацетат) в сочетании с иономицином («Cell stimulation cocktail», «eBioscience», США), добавляя блокатор внутриклеточного транспорта протеинов («BD GolgiStop», «Becton Dickinson», США) в течение 4 ч при температуре 37 °С и 5% CO_2. Руководствуясь протоколами, предлагаемыми фирмой производителем флуоресцентных моноклональных антител, производили окрашивание клеток (метка PerCP для определения поверхностной молекулы CD4, метка FITC для определения поверхностной молекулы CD161, метка PE для определения внутриклеточного IL17A; «Becton Dickinson», США).

Экспрессию гена транскрипционного фактора RORC2 в лимфоцитах оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции (режим реального времени). Сорбентно-колоночным методом («QIAGEN», Германия) выделяли тотальную РНК из мононуклеарных лейкоцитов. Далее на РНК матрице синтезировали комплементарную ДНК (кДНК), применяя реакцию обратной транскрипции («Синтол», Россия). Образовавшийся фрагмент кДНК амплифицировали, используя связывающий ДНК краситель SYBR Green I («Синтол», Россия). Ген *β-ACTIN* использовали как референсный. Результаты представляли в относительных единицах (отношение количества циклов амплификации гена *RORC2* к числу циклов амплификации гена *β-ACTIN*).

Результаты исследования статистически обработали с помощью пакета прикладных программ *STATISTICA* («StatSoft Russia», Россия). Статистическим критерием Шапиро-Уилка осуществляли проверку гипотезы о нормальном распределении признака. Результаты представляли в виде медианы (Me), первого (25% (Q_1)) и третьего (75% (Q_3)) квартилей. Непараметрическим статистическим U-критерием Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых выборок. При уровне статистической значимости (p) менее 0,05 различия считали значимыми.

Результаты исследования

В ходе проведенного исследования *in vitro* секреции IL-23 дендритными клетками установлено снижение данного цитокина в группе с диссеминированным ТБЛ вне зависимости от ЛЧ/ЛУ *M. tuberculosis* по сравнению с группой здоровых добровольцев (в 3,9 (p_1=0,015) для ЛЧ и в 3,4 (p_1=0,045) раза для ЛУ туберкулеза) (табл. 1). При этом у пациентов из группы с инфильтративным ТБЛ (ЛЧ и ЛУ) продукция IL-23 дендритными клетками была сопоставимой с результатами в группе здоровых, но оказалась выше, чем у пациентов с диссеминированным ТБЛ (в 3,3 (p_2=0,004) и в 3,1 (p_2=0,041) раза) соответственно. (табл. 1).

Установлено, что биологическая активность IL-23 преимущественно направлена на популяцию CD4+ Т-лимфоцитов – Th17-лимфоциты. Как указывалось ранее, рецептор к IL-23 на поверхности Т-лимфоцитов появляется не сразу, а после инициации дифференцировки Th0-лимфоцитов [15, 16]. В этой связи предполагается, что IL-23 оказывает влияние на стабилизацию фенотипа и поддержание пролиферации уже дифференцированных Th17-лимфоцитов [12]. Показано, что под действием IL-23 происходит

Таблица 1. **Продукция IL-23 дендритными клетками *in vitro* у пациентов с туберкулезом легких, Me (Q_1 – Q_3)**
Table 1. **IL-23 production by dendritic cells in pulmonary tuberculosis patients *in vitro*, Me (Q1 – Q3)**

Группы		IL-23, пг/мл
Здоровые добровольцы		1237,76 (428,81–1737,02)
Больные инфильтративным туберкулезом легких	ЛЧ возбудитель	1061,50 (700,65–1770,50)
	ЛУ возбудитель	1145,57 (727,71–1953,64)
Больные диссеминированным туберкулезом легких	ЛЧ возбудитель	329,09 (269,08–337,71) p_1=0,015; p2=0,004
	ЛУ возбудитель	359,11 (188,71–469,04) p_1=0,045; p2=0,041

Примечание: уровень статистической значимости различий: p_1 – по сравнению с группой здоровых добровольцев; p_2 – по сравнению с группой больных инфильтративным туберкулезом легких. Здесь и в табл. 2
Note: the level of statistical significance of differences: p_1 – compared to the group of healthy volunteers; p_2 – compared to the group of infiltrative pulmonary tuberculosis patients. Here and in Table 2

Таблица 2. **Содержание Th17-лимфоцитов в крови и экспрессия гена RORC2 в лимфоцитах у пациентов с туберкулезом легких, Me (Q_1 – Q_3)**

Table 2. **The blood level of Th17 lymphocytes and expression of the RORC2 gene in lymphocytes in pulmonary tuberculosis patients, Me (Q1 – Q3)**

Группы		Th17-лимфоциты ($CD4^+CD161^+IL17A^+$), % / ×10^9/л	Уровень мРНК гена RORC2, отн. ед.
Здоровые добровольцы		1,35 (1,08–2,79) / 0,025 (0,021–0,049)	1,07 (0,08–4,92)
Больные инфильтративным туберкулезом легких	ЛЧ *M. tuberculosis*	3,58 (1,91–4,80) p_1=0,016 / 0,058 (0,036–0,090) p_1=0,029	3,73 (3,48–5,46) p_1=0,048
	ЛУ *M. tuberculosis*	5,59 (2,38–10,49) p_1<0,001; p3=0,043 / 0,123 (0,050–0,410) p_1<0,001; p3=0,031	5,67 (2,02–8,02) p_1=0,049
Больные диссеминированным туберкулезом легких	ЛЧ *M. tuberculosis*	2,79 (1,42–3,11) / 0,043 (0,022–0,057)	0,79 (0,06–3,14) p_2=0,014
	ЛУ *M. tuberculosis*	1,51 (0,73–2,39) p_2=0,025 / 0,031 (0,012–0,044) p_2=0,008	0,72 (0,09–1,15) p_2=0,015

Примечание: p_3 – по сравнению с показателями в подгруппах больных с ЛЧ M. Tuberculosis.

Note: p_3 – compared to the parameters in subgroups of patients with drug susceptible M. tuberculosis.

активация и транслокация в ядро клетки транскрипционного фактора STAT3, что в последующем сопровождается экспрессией гена транскрипционного регулятора дифференцировки Th17-лимфоцитов – RORC2. Кроме того, IL-23 способствует экспрессии гена IL-17 – ключевого цитокина этих клеток. Ранее продемонстрировано повышение IL-17-секреторной активности Th17-лимфоцитов в ответ на действие IL-23 [10]. Помимо этого, предполагается, что поддержание в течение длительного времени в организме Т-клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа на возбудитель, также обусловлено действием IL-23 [10, 12].

При исследовании экспрессии гена транскрипционного регулятора дифференцировки Th17-лимфоцитов – транскрипционного фактора RORC2 в данном исследовании установлено, что в группе инфильтративного ТБЛ (ЛЧ и ЛУ) имеется значимое его повышение относительно группы здоровых добровольцев в 3,5 (p_1=0,048) и 5,3 (p_1=0,049)) раза соответственно (табл. 2). В группе диссеминированного ТБЛ уровень мРНК RORC2 в лимфоцитах оказался значительно ниже, чем в группе инфильтративного ТБЛ (в 4,7 (p_2=0,014) в подгруппе ЛЧ возбудителя и в 7,9 (p_2=0,015) раза в подгруппе ЛУ возбудителя) (табл. 2).

В результате оценки содержания Th17-лимфоцитов в крови у пациентов группы с инфильтративным ТБЛ при ЛЧ и ЛУ возбудителе регистрировалось его повышение (относительное и абсолютное) по сравнению с группой здоровых добровольцев (в среднем в 2,6 (p_1<0,05) и в 4,7 (p_1<0,001) раза) соответственно (табл. 2). У пациентов группы с диссеминированным ТБЛ количество Th17-лимфоцитов в крови соответствовало группе здоровых добровольцев, однако оказалось ниже (при ЛУ *M. tuberculosis* в среднем в 3,9 (p_2<0,05) раза показателей в группе инфильтративного ТБЛ (табл. 2).

Обращало на себя внимание, что наиболее выраженное повышение уровня мРНК RORC2 и количества Th17-лимфоцитов регистрировалось в подгруппе инфильтративного ТБЛ с ЛУ *M. tuberculosis* в среднем в 1,9 (p_3<0,05) раза (табл. 2).

Осуществление Th17-лимфоцитами регуляции иммунного ответа происходит за счет секреции цитокинов – главным образом IL-17A. Выраженные эффекты этого цитокина обусловлены тем, что рецепторы к нему экспрессируются на большинстве клеток организма [5, 9]. Так, под действием IL-17A происходит выработка макрофагами провоспалительных цитокинов (таких как IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF) α, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF)), секреция эпителиальными клетками хемокинов (CXCL-1, 2, 5, 8), продукция нейтрофилами антибактериальных пептидов. Кроме того, IL-17A способствует созреванию дендритных клеток, повышая экспрессию поверхностных рецепторных молекул [7, 14].

Таким образом, повышение количества Th17-лимфоцитов при инфильтративном туберкулезе легких, характеризующимся меньшей степенью нарушений показателей иммунитета по сравнению с другими формами туберкулеза, на наш взгляд, может способствовать более благоприятному течению инфекционного процесса. Компенсируя функциональную неполноценность Th1-лимфоцитов, привлекая в очаг воспалительного процесса клетки врожденного иммунитета (макрофаги и нейтрофилы), активируя эпителиальные клетки, Th17-лимфоциты участвуют в формировании защитных иммунных реакций на уровне бронхоальвеолярного тракта при инфицировании *M. tuberculosis* [9, 14]. Подобная компенсаторная реакция со стороны Th17-лимфоцитов особенно важна для пациентов с лекарственно-устойчивым возбудителем, учитывая выраженный цитотоксический эффект в отношении иммунокомпетентных клеток крови ЛУ штаммов *M. tuberculosis*.

В свою очередь, снижение продукции IL-23 дендритными клетками и отсутствие ответа со стороны Th17-лимфоцитов у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, для которого характерно более тяжелое течение инфекционного процесса в виду гематогенного и/или лимфогенного распространения *M. Tuberculosis,*

свидетельствуют о выраженных нарушениях в механизмах иммунной защиты у данных пациентов и могут способствовать прогрессирующему развитию (особенно в случае ЛУ *M. tuberculosis*) заболевания.

Заключение

Выявленные в настоящем исследовании нормопродукция IL-23 *in vitro*, повышение экспрессии гена RORC2 в лимфоцитах и количества Th17-лимфоцитов в крови во время выявления инфильтративного туберкулеза легких свидетельствуют об участии данных клеток в механизмах иммунологической защиты организма и, учитывая реализуемые ими функции, могут способствовать благоприятному течению инфекционного процесса. При этом, у больных диссеминированным туберкулезом легких значительное снижение *in vitro* секреции IL-23 и отсутствие реакции со стороны Th17-лимфоцитов указывают на выраженные нарушения иммунного ответа, что может сопровождаться более тяжелым (в сравнении с инфильтративной формой) течением туберкулеза легких.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 114–124.
2. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. Опосредованная Т-лимфоцитами-хелперами типа 17 регуляция антибактериального (противотуберкулезного) иммунитета // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47, № 6. – С. 883–890.
3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинюк О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166-177.
4. Alamino V.A., Montesinos M.D.M., Soler M.F., Giusiano L., Gigena N., Fozzatti L., Maller S.M., Méndez-Huergo S.P., Rabinovich G.A., Pellizas C.G. Dendritic Cells Exposed to Triiodothyronine Deliver Pro-Inflammatory Signals and Amplify IL-17-Driven Immune Responses // Cell Physiol. Biochem. – 2019. – V. 52, N 2. – P. 354–367.
5. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – V. 20, N 14. – P. 3394.
6. Eizenberg-Magar I., Rimer J., Zaretsky I., Lara-Astiaso D., Reich-Zeliger S., Friedman N. Diverse continuum of CD4+ T-cell states is determined by hierarchical additive integration of cytokine signals // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2017. – V. 114, N 31. – P. E6447–E6456.
7. Feng J.Y., Ho L.I., Chuang F.Y., Pan S.W., Chen Y.Y., Tung C.L., Li C.P., Su W.J. Depression and recovery of IL-17A secretion in mitogen responses in patients with active tuberculosis-a prospective observational study // J. Formos. Med. Assoc. – 2021. – V. 120, N 4. – P. 1080–1089.
8. Heidarnezhad F., Asnaashari A., Rezaee S.A., Ghezelsofla R., Ghazvini K., Valizadeh N., Basiri R., Ziaeemehr A., Sobhani S., Rafatpanah H. Evaluation of Interleukin17and Interleukin 23 expression in patients with active and latent tuberculosis infection // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2016. – Vol. 19, N 8. – P. 844–850.
9. Li Y., Wei C., Xu H., Jia J., Wei Z., Guo R., Jia Y., Wu Y., Li Y., Qi X., Li Z., Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection // Mediators Inflamm. – 2018. – V. 2018. – P. 6587296.
10. Parigi T.L., Iacucci M., Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? // J. Crohns. Colitis. – 2022. – V. 16 (Suppl 2). – P. ii64–ii72.
11. Ravesloot-Chávez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection // Annu. Rev. Immunol. – 2021. – N 39. – P. 611-637.
12. Ritter K., Behrends J., Erdmann H., Rousseau J., Hölscher A., Volz J., Prinz I., Lindenstrøm T., Hölscher C. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A // J. Mol. Med. (Berl). – 2021. – V. 99, N 11. – P. 1585–1602.

REFERENCES

1. Esimova I.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny,* 2017, vol. 16, no. 2, pp. 114-124. (In Russ.)
2. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. T-lymphocyte helper type 17 mediated regulation of antibacterial (anti-tuberculosis) immunity. *Molekulyarnaya Biologiya,* 2013, vol. 47, no. 6, pp. 883-890. (In Russ.)
3. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny,* 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)
4. Alamino V.A., Montesinos M.D.M., Soler M.F., Giusiano L., Gigena N., Fozzatti L., Maller S.M., Méndez-Huergo S.P., Rabinovich G.A., Pellizas C.G. Dendritic Cells Exposed to Triiodothyronine Deliver Pro-Inflammatory Signals and Amplify IL-17-Driven Immune Responses. *Cell Physiol. Biochem.,* 2019, vol. 52, no. 2, pp. 354–367.
5. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.,* 2019, vol. 20, no. 14, pp. 3394.
6. Eizenberg-Magar I., Rimer J., Zaretsky I., Lara-Astiaso D., Reich-Zeliger S., Friedman N. Diverse continuum of $CD4^+$ T-cell states is determined by hierarchical additive integration of cytokine signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2017, vol. 114, no. 31, pp. E6447–E6456.
7. Feng J.Y., Ho L.I., Chuang F.Y., Pan S.W., Chen Y.Y., Tung C.L., Li C.P., Su W.J. Depression and recovery of IL-17A secretion in mitogen responses in patients with active tuberculosis-a prospective observational study. *J. Formos. Med. Assoc.,* 2021, vol. 120, no. 4, pp. 1080–1089.
8. Heidarnezhad F., Asnaashari A., Rezaee S.A., Ghezelsofla R., Ghazvini K., Valizadeh N., Basiri R., Ziaeemehr A., Sobhani S., Rafatpanah H. Evaluation of Interleukin17and Interleukin 23 expression in patients with active and latent tuberculosis infection. *Iran. J. Basic Med. Sci.,* 2016, vol. 19, no. 8, pp. 844–850.
9. Li Y., Wei C., Xu H., Jia J., Wei Z., Guo R., Jia Y., Wu Y., Li Y., Qi X., Li Z., Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection. *Mediators Inflamm.,* 2018, vol. 2018, pp. 6587296.
10. Parigi T.L., Iacucci M., Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J. Crohns. Colitis,* 2022, vol. 16, suppl. 2, pp. ii64–ii72.
11. Ravesloot-Chávez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu. Rev. Immunol.,* 2021, no. 39, pp. 611-637.
12. Ritter K., Behrends J., Erdmann H., Rousseau J., Hölscher A., Volz J., Prinz I., Lindenstrøm T., Hölscher C. Interleukin-23 instructs protective multifunctional CD4 T cell responses after immunization with the Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine H1 DDA/TDB independently of interleukin-17A. *J. Mol. Med. (Berl.),* 2021, vol. 9, no. 11, pp. 1585–1602.

13. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins // PLoS One. – 2020. – V. 15, N 2. – P. e0228381.

14. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in M. tuberculosis infection // Cell. Mol. Immunol. – 2018. – V. 15, N 3. – P. 216–225.

15. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., La Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview // Front. Immunol. – 2021. – V. 22, N 12. – P. 637829.

16. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease // J. Immunol. Res. – 2020. – V. 2020. – P. 8813558.

17. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells // Nature. – 2008. – V. 454, N 7202. – P. 350–352.

13. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins. *PLoS One,* 2020, vol. 15, no. 2, pp. e0228381.

14. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in M. tuberculosis infection. *Cell. Mol. Immunol.,* 2018, vol. 15, no. 3, pp. 216–225.

15. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., La Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front. Immunol.,* 2021, vol. 22, no. 12, pp. 637829.

16. Yan J.-B., Luo M.-M., Chen Z.-Y., He B.-H. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.,* 2020, vol. 2020, pp. 8813558.

17. Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature,* 2008, vol. 454, no. 7202, pp. 350–352.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
634034, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

Кононова Татьяна Евгеньевна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии
Тел: +7 (923) 403-80-05
E-mail: kononova.te@gmail.com

Уразова Ольга Ивановна
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии
Тел: +7 (903) 913-14-83
E-mail: urazova72@yandex.ru

Серебрякова Валентина Александровна
Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии
E-mail: serebryakova-val@mail.ru

Чумакова Светлана Петровна
Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии
E-mail: chumakova_s@mail.ru

Васильева Ольга Александровна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии
E-mail: vasilieva-24@yandex.ru

Санина Алина Евгеньевна
Аспирант кафедры патофизиологии
E-mail: albe4303@mail.ru

Поступила 22.05.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Siberian State Medical University,
Russian Ministry of Health,
2 Moskovsky Tr., Tomsk, 634034

Tatyana E. Kononova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathophysiology Department
Phone: +7 (923) 403-80-05
Email: kononova.te@gmail.com

Olga I. Urazova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Pathophysiology Department
Phone: +7 (903) 913-14-83
Email: urazova72@yandex.ru

Valentina A. Serebryakova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Pharmacology Department
Email: serebryakova-val@mail.ru

Svetlana P. Chumakova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Pathophysiology Department
Email: chumakova_s@mail.ru

Olga A. Vasilyeva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathophysiology Department
Email: vasilieva-24@yandex.ru

Anna E. Sanina
Post Graduate Student of Pathophysiology Department
Email: albe4303@mail.ru

Submitted as of 22.05.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 5, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.03

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58

Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции

Л.А. ШОВКУН[1], Д.А. КУДЛАЙ[2,3], Е.Д. КАМПОС[1], Н.Ю. НИКОЛЕНКО[4], И.Ф. ШЛЫК[1], И.М. ФРАНЧУК[1]

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, РФ

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

[4]ГБУЗ «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких при экссудативном или продуктивном типах тканевой воспалительной реакции путем дополнительной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ.

Материалы и методы. В исследование было включено 127 пациентов с инфильтративным туберкулезом, у 66 – присутствовал экссудативный тип воспалительной реакции (сформировано 2 группы ОГ-1 и ГС-1), у 61 – пролиферативный тип (сформировано 2 группы ОГ-2 и ГС-2). Пациенты групп ОГ-1 и ОГ-2 дополнительно получали рекомбинантный интерферон-γ по разным схемам.

Результат. Проведение комплексной терапии инфильтративного туберкулеза с включением внутримышечного введения (по схеме) рекомбинантного ИФН-γ способствует выраженной положительной динамике клинико-рентгенологических симптомов у больных как с экссудативным, так и с продуктивным типом тканевой воспалительной реакции. В группах с использованием рекомбинантного ИФН-γ лабораторно зафиксировано восстановление клеточного иммунного ответа, клеточных коопераций, нормализация цитокинового профиля и повышение активности фагоцитоза.

Ключевые слова: туберкулез, воспалительная тканевая реакция, интерферон-γ рекомбинантный.

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Шлык И.Ф., Франчук И.М. Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции // Туберкулез и болезни легких. – 2023. Т. 101, № 5. – С. 51–58. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58

Specific Features of Pulmonary Tuberculosis Patients Treatment with Interferon-Gamma Depending on the Nature of the Tissue Inflammatory Reaction

L.A. SHOVKUN[1], D.A. KUDLAY[2,3], E.D. KAMPOS[1], N.YU. NIKOLENKO[4], I.F. SHLYK[1], I.M. FRANCHUK[1]

[1]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

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

[4]Moscow Scientific Practical TB Control Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis patients with exudative or productive types of the tissue inflammatory reaction when additional immunotherapy with recombinant IFN-γ is used.

Subjects and Methods. 127 infiltrative tuberculosis patients were enrolled in the study, of them 66 had an exudative type of the inflammatory reaction (2 Groups OG-1 and GS-1 were formed), 61 had a proliferative type (2 Groups OG-2 and GS-2 were formed). Patients from OG-1 and OG-2 Groups additionally received different regimens with recombinant interferon-γ.

Result: Comprehensive treatment of infiltrative tuberculosis including intramuscular administration (according to a certain regimen) of recombinant IFN-γ contributes to achievement of pronounced positive changes of clinical and radiological symptoms in patients with both exudative and productive types of the tissue inflammatory reaction. In the groups treated with recombinant IFN-γ, restoration of the cellular immune response, cellular cooperation, normalization of the cytokine profile and increased phagocytosis activity were confirmed by the results of laboratory tests.

Key words: tuberculosis, inflammatory tissue reaction, recombinant interferon-γ.

For citation: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Kampos E.D., Nikolenko N.Yu.,

Shlyk I.F., Franchuk I.M. Specific features of pulmonary tuberculosis patients treatment with interferon-gamma depending on the nature of the tissue inflammatory reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases,* – 2023, vol. 101, no. 5, pp. 51–58 (In Russ.). http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58

Для корреспонденции:
Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru

Correspondence:
Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Введение

Изменения в иммунном статусе пациента, больного туберкулезом, тесно связаны с клинико-морфологическими особенностями проявления туберкулезного процесса. Известно, что экссудативный тип воспалительной реакции сопровождается более выраженными некротическими явлениями с увеличением объема поражения легочной ткани по сравнению с продуктивным типом воспаления. Связано это с развитием вторичной иммунной недостаточности, переключением иммунного ответа с Т-хелперов 1 типа (Th-1) на Т-хелперы 2 типа (Th-2), активацией гуморального и недостаточностью клеточного ответов, дисбалансом в системе цитокинов, низкой активностью и незавершенностью фагоцитоза [2, 9, 10, 11]. При экссудативном типе наблюдаются более глубокие нарушения в цитокиновой системе: высокая активность провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α)) и снижение синтеза ИЛ-2 и интерферона - γ (ИФН-γ). Низкий уровень ИФН-γ приводит к дисбалансу клеточных субпопуляций, дефектам рецепции, функциональной недостаточности макрофагов, что отрицательно сказывается на формировании туберкулезной гранулемы и уничтожении микробной популяции. При продуктивном типе, где преобладает Th-1 иммунный ответ, уровень ИФН-γ имеет более высокие значения, цитокиновый дисбаланс выражен умеренно [9, 11, 14].

ИФН-γ в организме человека синтезируется в NK-клетках, CD4+ и CD8+ лимфоцитах. ИФН-γ имеет обширное рецепторное поле (макрофаги, нейтрофилы, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, NK-клетки), оказывая иммунорегулирующее влияние на функциональную активность эффекторных клеток, продукцию цитокинов, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. ИФН-γ способствует активности и завершенности фагоцитоза, усиливает миграцию макрофагов, индуцирует синтез молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) II типа, обеспечивающих презентацию антигенов микобактерий и активацию антиген-зависимого иммунного ответа, способствует слиянию фагосомы и лизосомы, повышению микробицидности за счет интенсивного синтеза оксида азота [15, 16]. Учитывая, что синтез ИФН-γ различен при продуктивном и экссудативном характерах воспалительной реакции, определяя различия иммунного ответа, необходимо учитывать этот факт при назначении иммунотерапии [1, 3, 5, 7].

Рекомбинантный ИФН-γ человека является синтетическим аналогом эндогенного ИФН-γ, что делает его перспективным дополнением к патогенетической терапии при вторичной иммунной недостаточности у больных туберкулезом, позволяя восполнить недостаточный уровень эндогенного ИФН-γ. Путем восстановления функциональной активности клеток-продуцентов оптимизируется синтез эндогенного ИФН-γ, что благоприятно сказывается на клиническом течении туберкулеза [4, 6, 12, 13].

Цель исследования

Изучить эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких при дополнительной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ в зависимости от типа тканевой воспалительной реакции – экссудативной или продуктивной.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 127 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 50 лет, из них 66 пациентов с экссудативным типом тканевой воспалительной реакции, 61 – с продуктивным типом.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола с наличием впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких; сохранение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам или при отсутствии бактериовыделения; без риска лекарственной устойчивости возбудителя. Критерии невключения: наличие сопутствующих заболеваний или состояний, влияющих на иммунный статус пациента, в том числе ВИЧ-инфекция.

Тип тканевой реакции при туберкулезном воспалении у пациентов устанавливался по клинико-рентгено-лабораторным данным.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было выполнено клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [8], а также проведено определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+), иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение активности макрофагального звена в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и цитокинового профиля (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ).

Набор пациентов в проспективное исследование происходил по критериям включения/невключения, затем пациенты были разделены в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции при туберкулезе легких, а затем распределялись по группам, то есть всего было сформировано 4 группы: груп-

па 1 (ОГ-1) – 32 пациента с экссудативным типом воспаления, группа сравнения 1 (ГС-1) – 34 пациента с экссудативным типом воспаления, группа 2 (ОГ-2) – 31 пациент с продуктивным типом воспаления, группа сравнения 2 (ГС-2) – 30 человек с продуктивным типом воспаления.

Течение заболевания у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции характеризовалось рядом отличий. Для больных с экссудативным типом воспаления была характерна выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдромов, преобладал распространенный процесс с поражением более двух сегментов легкого с выраженной деструкцией и бактериовыделением. У пациентов с продуктивным типом воспаления отмечалась умеренная выраженность клинической симптоматики: преимущественно односторонний ограниченный процесс, мелкие деструкции легочной ткани, низкий уровень или отсутствие бактериовыделения.

У больных с экссудативным типом воспаления отмечено значительное снижение иммунорегуляторного индекса, что свидетельствовало о нарушениях процессов дифференцировки и субпопуляционном перераспределении Т-клеточного звена, снижение функциональной активности нейтрофилов и уровня ИЛ-2 и ИФН-γ, более высокий уровень ЦИК, ИЛ-4, ФНО-а, чем у больных с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции.

Все больные четырех групп получали противотуберкулезное лечение по стандартным режимам химиотерапии (I и III режим) согласно клиническим рекомендациям [8].

Больным группы ОГ-1 дополнительно к противотуберкулезной терапии был назначен рекомбинантный ИФН-γ (в виде препарата Ингарон®) по 500 тыс. МЕ однократно, через день, в/м в течение 2 месяцев, затем 1 раз в неделю в течение 2 месяцев.

У больных группы ОГ-2 было более благоприятное течение туберкулеза и незначительное снижение эндогенного ИФН-γ, поэтому дополнительно к противотуберкулезной терапии им был назначен рекомбинантный ИФН-γ (в виде препарата Ингарон®) по 500 тыс. МЕ однократно, в/м – 2 раза в неделю в течение 2 месяцев.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Officy Excel 2007 и Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (p) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Клинические проявления туберкулеза легких и их динамика на фоне 4 месяцев лечения в группах с эксудативным типом воспаления представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, в каждой из групп

Таблица 1. **Клинико-рентгенологическая динамика у больных инфильтративным туберкулезом с экссудативным типом воспаления на фоне 4 мес. лечения (%)**

Table 1. **Clinical and radiological changes in infiltrative tuberculosis patients with exudative type of inflammation after 4 months of treatment (%)**

Показатель	ОГ- 1 (n=32) Р[95%ДИ]		ГС- 1 (n=34) Р[95%ДИ]	
	До лечения	После 4 мес. лечения	До лечения	После 4 мес. лечения
Общая слабость	100* [89,11-100]	12,5*,** [3,5-28,9]	100* [89,7-100]	79,4*,** [62,1-91,3]
Лихорадка	84,4* [67,2-94,7]	9,4*,** [1,9-25,0]	85,3* [68,9-95,1]	50,0*,** [32,4-67,6]
Кашель	100* [89,1-100]	21,8*,** [9,3-36,9]	100* [89,7-100]	55,9*,** [39,9-72,8]
Выделение мокроты	100* [89,1-100]	15,6*,** [5,3-32,8]	100* [89,7-100]	52,9*,** [35,1-70,2]
Боли в грудной клетке	50,0* [31,9-68,1]	6,3*,** [0,7-20,8]	64,7* [46,5-80,3]	35,3*,** [21,8-53,5]
Кровохарканье	21,8* [9,3-39,9]	0*,**	29,4* [15,1-47,5]	8,8*,** [1,7-23,7]
Распространенная инфильтрация	71,8* [46,8-81,4]	40,5* [19,1-62,3]	73,5* [55,6-83,1]	55,9* [39,9-72,8]
Деструкция	100,0* [89,72-100]	28,1*,** [15,75-42,7]	100,0* [89,7-100]	64,7*,** [46,5-80,3]
Бактериовыделение	100,0* [89,72-100]	15,6*,** [5,3-32,8]	100,0* [89,7-100]	44,1*,** [27,2-62,1]

* – *уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$*

** – *уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$*

* – *level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0.05$*

** – *level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0.05$*

ОГ-1 и ГС-1 после лечения был получен статистически значимый положительный эффект по всем 9 анализируемым показателям. Так, в ГС-1 отмечалась общая слабость у всех пациентов, у 29 был гипертермический синдром. Через 4 месяца лечения отмечено незначительное уменьшение частоты «общей слабости» у пациентов этой группы – в 1,3 раза, а частоты гипертермического синдрома – в 1,7 раз. Лечение в ОГ-1 сопровождалось лучшей динамикой по сравнению с ГС-1. Так, в ОГ-1 до начала лечения общая слабость отмечалась также у всех пациентов, но после 4 месяцев лечения частота симптома у пациентов снизилась в 8,1 раза, а снижение частоты гипертермического синдрома снизилось в 8,9 раза (лишь у 3/32 человек сохранялась периодическая субфебрильная температура по вечерам). Такие же статистически значимые различия имелись между группами ОГ-1 и ГС-1 по результатам 4 месяцев лечения по 8 из 9 исследованных показателей (кроме наличия «распространенной инфильтрации») (табл.1).

На фоне стандартной противотуберкулезной терапии в ГС-1 сохранялись признаки недостаточности Т-клеточного иммунного ответа из-за дисбаланса субпопуляций лимфоцитов (высокий уровень CD8+, CD16+), что способствовало низкому уровню иммунорегуляторного индекса, уровень CD25+ лимфоцитов, несущих рецепторы к ИЛ-2, также остался сниженным, а показатели CD20+, ЦИК высокими. Пониженный коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) отражал низкую активность фагоцитарной системы, что способствовало сохранению антигенной нагрузки и низкой скорости элиминации ЦИК. Уровень ИЛ-2 и ИФН-γ достоверно не менялся и оставался резко сниженным, что вело к дискоординации клеточных коопераций и недостаточности Т-клеточного иммунного ответа. В свою очередь, уровень ИЛ-4, ФНО-а незначительно снизился, но оставался повышенным относительно показателей здоровых доноров. Динамика показателей цитокинового статуса отражала сохранение гиперэкссудации и клинически проявлялась в более медленной регрессии ренгенологических и клинических симптомов (табл. 2).

В ОГ-1, при использовании рекомбинантного ИФН-γ, было установлено значительное улуч-

Таблица 2. **Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса у больных из групп ОГ-1 и ГС-1**

Table 2. **Changes of immune and cytokine status parameters in patients from Groups OG-1 and GS-1**

Показатель	Основная группа 1 (*n*=32)		Группа сравнения 1 (*n*=3		Здоровые доноры (*n*=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	P[95%ДИ]				
CD3+,%	57,2* [51,5-62,8]	68,3* [63,6-73,0]	58,1 [53,6-62,6]	60,4 [57,3-63,5]	64,2 [60,9-67,8]
CD4+,%	33,3* [31,1-37,5]	41,9* [37,8-46,1]	37,5 [31,9-42,5]	40,3 [35,5-44,5]	38,4 [35,7-43,1]
CD8+,%	25,4*,** [23,1-27,4]	18,3* [16,1-20,5]	26,6** [24,4-28,8]	24,3** [20,9-26,6]	18,4** [16,1-20,8]
CD16+,%	18,1*,** [16,5-19,7]	9,1* [7,5-10,5]	17,7** [15,5-19,7]	14,5** [13,1-15,9]	8,7** [7,7-9,9]
CD20+,%	24,2*,** [22,3-26,3]	16,7* [14,9-18,6]	23,3** [21,2-25,5]	25,2** [23,6-26,9]	16,2** [15,8-17,5]
CD25+,%	8,2 [6,8-9,7]*,**	14,0 [12,1-15,9]*	8,1 [6,8-9,3]**	8,6 [6,2-10,1]**	13,8 [12,3-15,4]**
Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)	M[95%ДИ]				
	1,3 [1,2-1,3]*,**	2,2 [2,0-2,4]*	1,4 [1,3-1,4]*,**	1,6 [1,5-1,6]*,**	2,2 [2,0-2,2]**
ЦИК (у.е.)	182,3 [173,1-189,5]*,**	104,7 [96,4-109,1]*	178,3 [169,7-186,9]*,**	136,8 [126,7-146,9]*,**	82,4 [77,2-87,8]**
НСТ (ст./сп.)	1,3 [1,1-1,4]*,**	2,2 [2,0-2,3]*	1,2 [1,0-1,3]*,**	1,5 [1,4-1,6]*,**	2,1 [1,9-2,2]**
ИЛ–2 (пг/мл)	1,2 [1,1-1,4]*,**	8,5 [7,4-9,7]*	1,2 [1,1-1,3]**	1,2[1,1-1,3]**	8,3 [7,3-9,5]**
ИЛ-4 (пг/мл)	24,4 [20,4-28,5] *,**	7,1 [6,7-8,4]*,**	27,1 [21,7-32,5] *,**	16,4 [13,3-19,5]*,**	2,7 [2,1-3,5]**
ИФН-γ (пг/мл)	1,6 [1,2-2,0]*,**	12,7 [9,3-16,2]*	1,2 [0,6-1,7] **	3,3 [1,2-5,4]**	13,3 [11,4-14,9]**
ФНО–а (пг/мл)	27,1 [19,7-34,5]*,**	9,4 [7,1-11,7]*,**	27,1 [19,7-34,5] **	21,4 [18,3-24,7]**	4,4 [2,9-6,3]**

* – *уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$*

** – *уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$*

* – *level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0.05$*

** – *level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0.05$*

шение показателей иммунного ответа: повышение иммунорегуляторного индекса до показателей здоровых доноров, снижение уровня CD8+, CD16+, CD20+, ЦИК, ИЛ-4 и ФНО-а, повышение CD4+, CD25+, ИЛ-2 и, что особенно важно, уровень ИФН-γ значительно повысился, достигнув показателя здоровых доноров, что подтверждало восстановление клеточных коопераций, активацию Т-клеточного звена иммунитета и свидетельствовало о снижении активности экссудативного воспаления. Также наблюдалось восстановление нормального функционирования фагоцитарной системы, что отражалось в повышении коэффициента стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) до уровня здоровых доноров (табл. 2).

Проведен анализ различий в динамике клинических и рентгенологических показателей в группах ОГ-2 и ГС-2, то есть у больных с продуктивным типом тканевой воспалительной реакции (табл. 3). Так, до начала лечения в группе ГС-2 общая слабость отмечалась всего у 18/30 пациентов, субфебрильная температура – у 12, кашель – у 19 человек, выделение мокроты – у 12 человек, боли в грудной клетке – у 7. Через 4 месяца лечения противотуберкулезными препаратами отмечено уменьшение частоты обращений пациентов с жалобами на слабость и гипертермию в 3,0 раза, на кашель – в 3,1 раза, на боли в грудной клетке – в 3,7 раза.

В ОГ-2 до начала лечения общая слабость отмечалась у 20/31 пациентов, повышение температуры тела – у 13, кашель со скудной мокротой – у 13, сухой кашель – у 6, боли в грудной клетке – у 8 пациентов. Через 4 месяца лечения у всех пациентов отмечалось полное исчезновение клинических симптомов.

Рентгенологически в группах ОГ-2 и ГС-2 с продуктивным типом воспаления до начала лечения преобладал ограниченный процесс, а распространенные формы отмечались лишь у 7/31 пациентов ГС-2 и у 8/30 пациентов ОГ-2. Через 4 месяца лечения распространенность процесса снизилась в 4,0 раза в ОГ-2 и в 1,7 раза в ГС-2. Деструкция и бактериовыделение до лечения отмечались у 9/31 пациентов ОГ-2 и у 11/30 пациентов в ГС-2. После 4 месяцев лечения отмечалось полное прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада в ОГ-2, в ГС-2 деструкция в легких сохранялись у 6/30 человек, МБТ в мокроте высевались у 2/30 человек (табл. 3).

До начала лечения у пациентов групп ОГ-2 и ГС-2 (группы с продуктивным типом воспаления) отмечалась умеренная недостаточность Т-клеточного ответа по сравнению с больными ОГ-1 и ГС-2 (группы с экссудативным типом воспалительной реакции): снижение ИРИ и коэффициента стимуляции фагоцитоза, повышение уровня ЦИК.

На фоне лечения показатели иммунного статуса у пациентов ГС-2 существенно не менялись. Соотношение клеточных субпопуляций достоверно не менялось, что подтверждалось сохраняющимся умеренно сниженным ИРИ. Активность гуморального звена (уровень ЦИК) на фоне лечения значимо снизилась, однако была выше относительно уровня здоровых доноров. Активность фагоцитарной системы усилилась незначительно, по-прежнему оставаясь пониженной относительно уровня здоровых доноров. Уровень ИЛ-2 и ИФН-γ на фоне лечения достоверно не менялся и оставался несколько сниженным, что способствовало нарушениям клеточных коопераций и сохранению недостаточности Т-клеточного звена (табл. 4). Сниженные уровни ИЛ-2 и ИФН-γ способствовали сохранению клеточного иммунодефицита, что клинически проявлялось более замедленным рассасыванием инфильтрации.

После лечения в группе ОГ-2 все показатели достигли значений здоровых доноров. Нормализация уровня ИЛ-2 и ИФН-γ сопровождалась активацией Т-клеточного звена иммунитета, нормализацией ИРИ, снижением уровня ЦИК. Активность фагоцитоза проявилась в увеличении НСТ ст./сп., который значительно повысился и не отличался от показа-

Таблица 3. **Клинико-рентгенологическая динамика на фоне лечения у пациентов с продуктивным типом воспаления группы ОГ-2 и ГС-2**

Table 3. **Clinical and radiological changes during treatment in patients with productive type of inflammation in Groups OG-2 and GS-2**

Показатель	ОГ- 2 (*n*=31) P[95%ДИ]		ГС- 2 (*n*=30) P[95%ДИ]	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Слабость	64,5* [45,3-80,7]	0*,**	60,0* [40,0-77,3]	20,0*,** [7,7-38,5]
Лихорадка	41,9* [24,5-60,9]	0*,**	40,0* [22,6-59,4]	13,3*,** [3,7-30,7]
Кашель	61,2* [43,3-78,7]	0*,**	63,3* [43,6-80,0]	20,0*,** [7,7-38,5]
Выделение мокроты	41,9* [24,5-60,9]	0*,**	40,0* [22,6-59,4]	6,6*,** [0,8-22,0]
Боли в грудной клетке	25,8* [11,8-44,6]	0*,**	23,3* [9,9-42,2]	6,6*,** [0,8-22,0]
Кровохарканье	0	0	0	0
Распространенная инфильтрация	25,8 [11,8-44,6]	6,4** [0,79-21,42]	23,3 [9,9-42,2]	13,3** [3,7-30,7]
Деструкция	28,9* [14,8-47,6]	0*,**	36,6 [19,9-56,1]	20,0** [7,7-38,5]
Бактериовыделение	28,9* [14,8-47,6]	0*,**	36,6 [19,9-56,1]	6,6** [0,8-22,0]

* – *уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$*

** – *уровень статистической значимости различий показателей между группами – $p < 0,05$*

* – *level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – $p < 0.05$*

** – *level of statistical significance of differences in parameters between the groups – $p < 0.05$*

Таблица 4. **Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса на фоне лечения у больных в ОГ-2 и ГС-2 с продуктивным типом воспаления**

Table 4. **Changes of immune and cytokine status parameters during treatment of patients from Groups OG-2 and GS-2 with a productive type of inflammation**

Показатель	ОГ- 2 (*n*=31)		ГС- 2 (*n*=30)		Здоровые доноры (*n*=25)
	После лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	Р[95%ДИ]				
CD3+,%	57,7 [56,0-61,3]	66,4 [63,4-71,8]	58,6 [57,9-61,4]	62,1 [58,7-63,5]	64,2 [60,9-67,8]
CD4+,%	39,5 [35,9-42,5]	43,1 [38,0-46,1]	37,4 [35,1-41,6]	38,4 [36,3-42,4]	38,4 [35,7-43,1]
CD8+,%	23,3*,** [21,4-25,2]	18,4* [16,2-20,6]	23,7** [22,4-25,9]	23,1 [21,5-24,0]	18,4** [16,1-20,8]
CD16+,%	15,2*,** [13,1-17,3]	8,8* [7,4-10,3]	15,4** [13,7-17,1]	13,0** [11,5-14,5]	8,7** [7,7-9,9]
CD20+,%	21,7*,** [20,2-23,3]	16,4* [14,8-17,9]	22,5** [20,2-24,7]	19,1** [16,9-21,7]	16,2** [15,8-17,5]
CD25+,%	8,5*,** [6,3-10,7]	13,9* [12,0-15,7]	8,2** [6,7-9,7]	8,9** [7,1-10,3]	13,8** [12,3-15,4]
индекс CD4+/CD8+	М[95%ДИ]				
	1,6*,** [1,5-1,2]	2,3* [2,1-2,4]	1,6** [1,5-1,7]	1,7** [1,6-1,8]	2,2** [2,0-2,2]
ЦИК (у.е.)	114,0*,** [107,5-120,5]	85,1* [76,0-89,2]	122,4*,** [114,1-130,7]	105,4*,** [98,1-112,7]	82,4** [77,2-87,8]
(НСТ ст./сп.)	1,5*,** [1,5-1,6]	2,1* [2,0-2,2]	1,5*,** [1,4-1,5]	1,7*,** [1,8-1,8]	2,1** [1,9-2,2]
ИЛ-2 (пг/мл)	4,3*,** [3,3-5,3]	8,4* [7,1-9,6]	4,3** [2,9-5,6]	4,6** [4,2-5,9]	8,3** [7,3-9,5]
ИЛ-4 (пг/мл)	13,3*,** [11,1-16,3]	3,9* [2,3-5,5]	14,1** [11,5-16,6]	12, 2** [9,8-14,5]	2,7** [2,1-3,5]
ИТФ-γ (пг/мл)	5,6*,** [3,3-8,0]	13,5* [11,4-15,5]	5,0** [3,6-6,2]	6,1** [4,7-7,6]	13,3** [11,4-14,9]
ФНО-а (пг/мл)	12,7*,** [9,5-15,9]	6,0* [4,5-7,5]	11,3** [8,2-14,4]	10,4** [8,3-12,6]	4,4** [2,9-6,3]

** – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – p < 0,05*
*** – уровень статистической значимости различий показателей между группами – p < 0,05*
** – level of statistical significance of differences in parameters before and after treatment within the group – p < 0.05*
*** – level of statistical significance of differences in parameters between the groups – p < 0.05*

теля здоровых доноров (табл. 4). Таким образом, улучшение показателей иммунного и цитокинового статуса способствовало улучшению Th-1 ответа, что совпадало с выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой (рассасывание инфильтрации и закрытие деструкции).

Заключение

Проведение комплексной терапии инфильтративного туберкулеза с включением внутримышечного введения (по схеме) рекомбинантного ИФН-γ способствует выраженной положительной динамике клинико-рентгенологических симптомов у больных как с экссудативным, так и продуктивным типом тканевой воспалительной реакции. По сравнению с группами, лечившимися без использования рекомбинантного ИФН-γ, в группах с его использованием отмечалось статистически значимое улучшение показателей рассасывания инфильтрации в легочной ткани, показателей заживления деструктивных процессов в легочной ткани, прекращение бактериовыделения. У пациентов в группах ОГ-1 и ОГ-2, получавших рекомбинантный ИФН-γ, лабораторно зафиксировано восстановление клеточного иммунного ответа, клеточных коопераций, нормализация цитокинового профиля и повышение активности фагоцитоза. Различия в показателях иммунного и цитокинового статусов у пациентов с экссудативным и продуктивным типом тканевой воспалительной реакции требуют индивидуального подхода при назначении рекомбинантного ИФН-γ, с учетом этого были предложены схемы иммунотерапии.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе // Иммунология. – 2022. - Т.43. - № 3. – С.343-351.

2. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андронова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., П.А. Шестерня, А.Г. Борисов. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с. doi:10.17513/np.438.

3. Макарова Н.В., Борисов С.Е., Владимирский М.А., Власик Т.Н. Антигениндуцированный интерферон гамма при саркоидозе, туберкулезе и неспецифических воспалительных заболеваниях легких // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3. - №4. - С.25-28.

4. Масленников А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность ингарона в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». – 2016. - Т.2. - №1(7). – С.10-16.

5. Писаренко М.С. Особенности секреции интерферона-гамма при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С.444-447.

6. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Том 22, № 6. – С.276–280.

7. Уразова О.И., Есимов И.Е., Игнатова М.С., Новицкий В.В., Филинюк О.В. Синтез и секреция интерферона гамма при туберкулезе легких // Вестник науки Сибири. – 2014. – Том 14, № 4. – С.286-290.

8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.: 2014. – 43с.

9. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинюк О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166-177.

10. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Франчук И.М., Константинова А.В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник юга России. – 2016. – №2. – С.79-81.

11. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г.Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов M.tuberculosis // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №8. - С.44-50.

12. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis // ADMET DMPK. – 2022. – Vol.10, № 1. – P.63–73.

13. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis // PLoSOne. –2009. – Vol.4,№ 9. –P.e6984.

14. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrugresistant tuberculosis patients // Clin. Exp. Immunol.–2005. – Vol.141,№ 3. –P. 541–548.

15. Lee A. J., Ashkar A. A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons // Front Immunol.–2018. – Vol.11, № 9. – P.2061. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061. eCollection 2018.

16. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 10. – P.1145–1149.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. Immunotherapeutic role of interferon-γ at tuberculosis. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 343-351. (In Russ.)

2. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetskiy D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunskiy I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektsionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p. doi:10.17513/np.438.

3. Makarova N.V., Borisov S.E., Vladimirskiy M.A., Vlasik T.N. Antigen-induced interferon-gamma in sarcoidosis, tuberculosis and nonspecific inflammatory lung diseases. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny,* 2010, vol. 3, no. 4, pp. 25-28. (In Russ.)

4. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. The effectiveness of ingaron in comprehensive therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion. *Nauchnyy Rezultat. Seriya Meditsina I Farmatsiya*, 2016, vol. 2, no. 1(7), pp. 10-16. (In Russ.)

5. Pisarenko M.S. Features of interferon-gamma secretion in drug resistant pulmonary tuberculosis. *Fundamentalnye Issledovaniya,* 2013, no. 9, pp. 444-447. (In Russ.)

6. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in tuberculosis treatment. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni,* 2017, vol. 22, no. 6, pp. 276–280. (In Russ.)

7. Urazova O.I., Esimov I.E., Ignatova M.S., Novitskiy V.V., Filinyuk O.V. Synthesis and secretion of interferon-gamma in pulmonary tuberculosis. *Vestnik Nauki Siberi,* 2014, vol. 14, no. 4, pp. 286-290. (In Russ.)

8. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal guidelines for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014, 43 p.

9. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny,* 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)

10. Shovkun L.A., Kampos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V. Differential diagnostic signs of infiltrate pulmonary tuberculosis depending on tissue inflammatory response (productive or exudative one). *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii,* 2016, no. 2, pp. 79-81. (In Russ.)

11. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of M. tuberculosis are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 8, pp. 44-50. (In Russ.)

12. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK,* 2022, vol. 10, no. 1, pp. 63–73.

13. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoSOne*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e6984.

14. Fortes A., Pereira K., Antas P.R., Franken C.L., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S., Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrugresistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol.,* 2005, vol. 141, no. 3, pp. 541-548.

15. Lee A. J., Ashkar A. A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol.,* 2018, vol. 11, no. 9, pp. 2061. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061. eCollection 2018.

16. Liang L., Shi R., Liu X., Yuan X., Zheng S., Zhang G., Wang W., Wang J., England K., Via L.E., Cai Y., Goldfeder L.C., Dodd L.E., Barry C.E., Chen R.Y. Interferon-gamma response to the treatment of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2017, vol. 21, no. 10, pp. 1145–1149.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Шовкун Людмила Анатольевна
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза
Тел.: +7 (928) 188-60-82
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза
Тел.: +7(906) 429-20-36
E-mail: campos84@mail.ru

Шлык Ирина Федоровна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики
Тел.: +7 (928) 179-39-87
E-mail: sushkinaif@mail.ru

Франчук Ирина Михайловна
Кандидат медицинских наук,ассистент кафедры туберкулеза
Тел.: +7 (908) 198-16-43
E-mail: franchuk_im@mail.ru

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Тел.: +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71. 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1878-4467
E-mail: D624254@gmail.com

ГБУЗ «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-00-05

Николенко Николай Юрьевич
Научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Поступила 29.06.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis Department
Phone: +7 (928) 188-60-82
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Kampos
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Tuberculosis Department
Phone: +7(906) 429-20-36
Email: campos84@mail.ru

Irina F. Shlyk
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics Department
Phone: +7 (928) 179-39-87
Email: sushkinaif@mail.ru

Irina M. Franchuk
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Tuberculosis Department
Phone: +7 (908) 198-16-43
Email: franchuk_im@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay
Doctor of Medical Sciences, Correspondent Member of RAS, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1878-4467
Email: D624254@gmail.com

Moscow Scientific Practical TB Control Center, Moscow Health Department,10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-00-05

Nikolay Yu. Nikolenko
Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Submitted as of 29.06.2023

© А. В. КУКУРИКА, Л. Е. ПАРОЛИНА, 2022

УДК 616.24-002.5-083

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-59-63

Многолетнее наблюдение семейного очага туберкулезной инфекции

А. В. КУКУРИКА, Л.Е. ПАРОЛИНА

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено многолетнее наблюдение семейного очага туберкулезной инфекции, демонстрирующее заболеваемость взрослых контактных лиц, в том числе спустя 6 лет, после снятия с диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: очаг туберкулезной инфекции, семейный очаг, контактные лица, микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость.

Для цитирования: Кукурика А. В., Паролина Л.Е. Многолетнее наблюдение семейного очага туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 59–63. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-59-63

Long-term Follow-up of Family Nidus of Tuberculosis Infection

A.V. KUKURIKA, L.E. PAROLINA

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

ABSTRACT

The article presents a long-term follow-up of a family nidus of tuberculosis infection demonstrating the incidence among adult contacts including 6 years after taking off the register of dispensary follow-up.

Key words: nidus of tuberculosis infection, family exposure, contacts, *Mycobacterium tuberculosis,* drug resistance.

For citation: Kukurika A.V., Parolina L.E. Long-term follow-up of family nidus of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 59–63 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-59-63

Для корреспонденции:
Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:
Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Введение

Очаг туберкулезной инфекции (ОТИ) представляет собой место постоянного пребывания источника микобактерий туберкулеза (МБТ) с окружающими его лицами в способствующих инфицированию условиях. Степень эпидемической опасности ОТИ различна, наиболее неблагоприятная ситуация складывается в очагах первой группы, где проживают больные активным туберкулезом органов дыхания с массивным бактериовыделением [3, 24]. Вторичная заболеваемость контактных лиц из ОТИ нестабильна, однако выявлено, что данный показатель в десятки раз превышает таковой в общей структуре заболеваемости населения [2, 5, 12, 21]. Согласно данным литературы, случаи туберкулеза в семейных ОТИ были диагностированы с частотой от 1,5% до 3,4% [10, 12, 18, 23], заболеваемость была наиболее высока в течение первого года после установленного контакта. Ранее приобретенный активный туберкулезный процесс в легких выявлен в диапазоне от 3,5 до 5,5% [13]. Вероятность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при бытовых контактах увеличивается с возрастом, а ее реактивация может произойти через десятилетия [19]. Распространенность ЛТИ составила 47% для лиц в возрасте менее 6 лет, 53% – от 6 до 14 лет и 78% – от 15 до 45 лет [14].

Заболеваемость в ОТИ – мультифакториальный показатель, определяется взаимодействием особенностей течения туберкулеза у источника (клиническая форма, длительность заболевания, массивность бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости МБТ), социально-гигиеническими условиями в очаге (размер жилой площади, степень аэрации, инсоляции, уровень влажности, соблюдение противоэпидемических мероприятий) и факторами риска у контактных лиц [4, 7]. Некоторые исследователи отмечают, что частота случаев заболевания в ОТИ у больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ ТБ) выше в сравнении с больными с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ ТБ) [16], однако другие авторы утверждают обратное [1].

Случаи заболеваемости в ОТИ многообразны, зачастую характеризуются поздним выявлением, развитием тяжелых деструктивных процессов, наличием или приобретением лекарственной устой-

чивости МБТ, высокой эпидемической опасностью. В качестве примера приводим наблюдения двух периодов заболевания туберкулезом в семейном очаге.

Социальная характеристика ОТИ. В очаге проживала семья из 4 человек (отец, мать, двое взрослых сыновей). Социально-бытовые условия удовлетворительные, каждый член семьи имел отдельную комнату в частном доме. Влажная уборка, проветривание помещения проводились регулярно. Семья социально неблагополучная с низким уровнем материального достатка и медико-санитарной грамотности. Отец и мать пенсионеры, старший сын – возраст 32 года, инвалид по неврологии (токсическая энцефалопатия), род деятельности неизвестен, ВИЧ-позитивный. Младший сын – возраст 28 лет, работал электросварщиком, употреблял наркотиками (опиаты) в течение 10 лет, имеет вирусный гепатит С, ВИЧ-негативный.

Эпидемиологическая характеристика ОТИ. У старшего сына выявлена патология легких при обращении в общую лечебную сеть (ОЛС) с жалобами на одышку при физической нагрузке, общую слабость. Консультирован фтизиатром, диагноз: левосторонний экссудативный плеврит, МБТ (-) (рис.1).

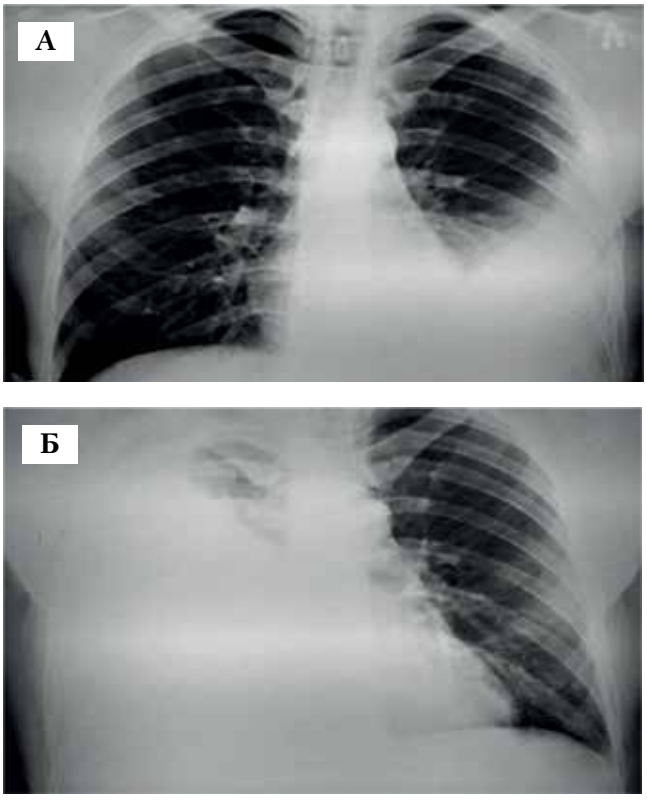


Рис. 1. *Рентгенограммы органов грудной клетки старшего сына: а – при первичном обращении, б – при повторном обращении.*

Figure 1. *Chest X-rays of the eldest son: a – at the first referral; b – at the follow-up visit.*

Госпитализирован для лечения в противотуберкулезный стационар. Там впервые выявлены антитела к ВИЧ. Иммунный статус – 613 кл/мкл. Выполнена диагностическая торакотомия с биопсией плевры слева, диагноз туберкулеза плевры подтвержден гистологически. Назначено лечение по схеме изониазид, рифампицин, пиразианимид, этамбутол. Лечение с положительным эффектом прервал через 3 месяца в связи с выездом в другое государство.

Результаты обследования ОТИ после выявления туберкулеза у старшего сына:

1. мать и отец здоровы;
2. у младшего сына выявлена патология легких.

Младший сын, диагноз: инфильтративный туберкулез C_3 левого легкого, нижней доли правого легкого, МБТ (+). Диагноз подтвержден бактериологически (бактериоскопия и посев), МБТ чувствительны к изониазиду и рифампицину, выявлены антитела к вирусному гепатиту С (anti-HCV), ВИЧ-статус – отрицательный. Консультирован наркологом, диагноз: синдром зависимости от опиатов. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, получал противотуберкулезное лечение по схеме изониазид, рифампицин, пиразианимид, этамбутол с хорошим эффектом, стойко абациллирован к 60 дозам. Спустя 3 месяца лечения состояние больного внезапно резко ухудшилось, что связано с употреблением наркотиков. Умер в стационаре при нарастании явлений легочно-сердечной интоксикации. В патологоанатомическом диагнозе значился диссеминированный туберкулез легких и правосторонний серозно-фибринозный плеврит.

Вернувшийся по месту жительства старший сын, сразу обратился к фтизиатру в связи с плохим самочувствием: жалобы на выраженную одышку, нарастание синдрома интоксикации. Обследован, диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования без антиретровирусной терапии (АРТ), правосторонний экссудативный плеврит, МБТ (-) (рис. 1 (б)). Иммунный статус – 516 кл/мкл. Назначено лечение по схеме изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол. Всего принял 120 доз в интенсивную фазу и 120 доз в поддерживающую фазу, с хорошим эффектом в виде рассасывания плевральной жидкости, переведен в 3 группу диспансерного наблюдения (ДН). Начал принимать АРТ после завершения интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза.

Санитарно-противоэпидемические мероприятия в ОТИ. Контакты были разобщены посредством госпитализации больных в противотуберкулезный стационар. Отцу и матери была назначена химиопрофилактика изониазидом и рифампицином в течение 3 месяцев. В очаге регулярно проводилась санитарно-просветительская работа, режимные меропри-

тия выполнялись в полном объеме. Контактные лица наблюдались в течение всего периода ДН, каждые 6 месяцев проходили рентгенологическое обследование. Сняты с диспансерного наблюдения через 3 года.

Дальнейшие события (через 6 лет). Отец, 67 лет, обратился в ОЛС в связи с жалобами на фебрильную температуру, кашель со слизистым отделяемым, общую слабость. После снятия с ДН флюорографическое обследование не проходил. Выявлена патология в легких (рис. 2).

Рис. 2. *Скан КТ ОГК отца при выявлении туберкулеза легких.*

Figure 2. *Chest CT scan of the father when pulmonary tuberculosis was detected.*

Консультирован фтизиатром, диагноз: диссеминированный туберкулез легких, CV (+), МБТ (+). Чувствительность МБТ сохранена ко всем препаратам, начато лечение по схеме изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стойко ацациллирован в интенсивной фазе. При плановом рентген-контроле в фазе продолжения выявлено прогрессирование, зафиксировано возобновление бактериовыделения, по результату теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) установлена устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду. Зарегистрирован случай туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), диагноз: диссеминированный туберкулез легких, МБТ (+), МЛУ (HR). Назначено лечение по схеме: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, клофазимин, циклосерин.

Мать, 62 года, патология в легких выявлена в ОЛС при обследовании по поводу контакта с мужем, заболевшим туберкулезом (рис. 3).

Рентгенологически образование в правом легком имело четкие границы и содержало внутри плотные включения. Проба с АТР – отрицательная, мокрота на МБТ – отрицательная. Консультация в онкологическом диспансере – данных за онкологический процесс не выявлено. Учитывая данные эпидемического анамнеза, характерную рентгенологическую картину, выставлен диагноз: туберкулема легких, МБТ (-), МЛУ (HR) (по ТЛЧ контактного лица). Назначено лечение по схеме: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, клофазимин, циклосерин.

Пациент и его жена успешно завершили курс противотуберкулезной терапии. При обследовании сына – данных за рецидив туберкулеза нет.

Комментарий

Лица из семейных ОТИ являются группой повышенного риска заболевания туберкулезом вне зависимости от клинических форм у источника, давности и продолжительности контакта [11, 17, 20]. Важным этапом деятельности противотуберкулезных диспансеров в очагах остается профилактика и своевременное выявление заболевания туберкулезом [6, 8, 9, 15, 22].

Вопрос о первичном источнике туберкулеза в данном семейном ОТИ затруднителен, поскольку патология в легких практически одновременно выявлена у обоих сыновей, при этом оба имели факторы риска. У одного (потребитель инъекционных наркотиков) был диссеминированный туберкулез легких и плеврит при массивном бактериовыделении, у второго – на фоне ВИЧ-инфекции был туберкулезный экссудативный плеврит, бактериовыделение отсутствовало. В приведенном наблюдении, несмотря на удовлетворительные социально-бытовые условия в очаге, соблюдение противоэпидемических мероприятий (профилактическое лечение здоровых контактных лиц (отец и мать), стационарное лечение заболевших (сыновей), – спустя 6 лет зафиксировано заболевание туберкулезом контактных лиц (отца и матери). К тому времени они были сняты с ДН и прекратили регулярные про-

Рис. 3. *Рентгенограмма органов грудной клетки матери при выявлении ТБ.*

Figure 3. *Chest X-ray of the mother when tuberculosis was detected.*

филактические осмотры, поэтому туберкулез был выявлен у отца в стадии деструкции при обращении в лечебное учреждение с жалобами, а у матери (при обследовании по контакту) – уже в стадии формирования туберкулемы.

Несмотря на то, что сроки наблюдения ОТИ регламентированы, в некоторых случаях необходимо их продление для дальнейшего мониторинга и проведения профилактических мероприятий. ОТИ, где заболели несколько членов семьи, возможно, должны быть выделены в отдельную группу, учитывая генетическую предрасположенность к ТБ, с разработкой для них индивидуальных планов наблюдения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксютина Л. П. Сравнительная вторичная заболеваемость туберкулезом в семейных очагах с чувствительными к противотуберкулезным препаратам и устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 77, №1. – С. 179-182.
2. Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И. Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 28-31.
3. Гусева Н. Н., Дитятков А. Е., Мишин В. Ю. Медико-социальная характеристика заболевших в семейных очагах туберкулеза // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 7-8. – С. 43-47.
4. Дужий И. Д., Бондаренко Л. А., Олещенко В. А. Некоторые вопросы эпидемии «семейного» туберкулеза // Туберкулез, легочные заболевания, ВИЧ-инфекция. – 2017. – Т. 30, №3. – С. 44-49.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №1. – С. 9-13.
6. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. 2019; 98 (4): 64–68.
7. Adane A., Damena M., Weldegebreal F., Mohammed H. Prevalence and Associated Factors of Tuberculosis among Adult Household Contacts of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients Treated in Public Health Facilities of Haramaya District, Oromia Region, Eastern Ethiopia // Tuberc Res Treat. – 2020, № 27. – P. 6738532.
8. Balcells M. E., Carvajal C., Fernández P., Ruiz-Tagle C., Pizarro A., García P., Peña C., Cuevas G., Naves R. Systematic screening of adult household contacts of patients with active pulmonary tuberculosis reveals high rates of new infections during follow-up // Rev Med Chil. – 2020. – Vol. 148, № 2. – P. 151-159.
9. Becerra M. C., Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, Murray M, Atwood SS, Mitnick CD. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // Lancet. – 2011. – Vol.377, № 9760. – P.147–52.
10. Blok L., Sahu S., Creswell J., Alba S., Stevens R., Bakker M.I. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries. PLoS One. 2015;10:e0119822
11. Buu T. N., van Soolingen D., Huyen M.N., Lan N.N., Quy H.T., Tiemersma E.W., Borgdorff M.W., Cobelens F.G. Tuberculosis acquired outside of households, rural Vietnam // Emerg Infect Dis. – 2010. – Vol. 16, № 9. – P.1466-1468.
12. Chatla C., Jaju J., Achanta S., Samyuktha R., Chakramahanti S., Purad C., Chepuri R., Nair S.A., Parmar M. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India - A systematic screening intervention // Indian J Tuberc. –2018. – Vol. 65, № 3. – P. 218-224.
13. Chawla S., Gupta V., Gour N., Grover K., Goel P.K., Kaushal P., Singh N., Ranjan R. Active case finding of tuberculosis among household contacts of newly diagnosed tuberculosis patients: A community-based study from southern Haryana //J Family Med Prim Care. – 2020. – Vol. 9, №7. – P. 3701-3706.
14. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K., Lokhande R., Kinikar A., Paradkar M, Bm S, Murali L, Gupte A, Gaikwad S, Selvaraju S, Padmanaban Y, Pattabiraman S., Pradhan N., Kulkarni V., Shivakumar S.V.B.Y., Prithivi M., Kagal A., Karthavarayan B.T., Suryavanshi N., Gupte N., Kumaran P., Mave V., Gupta A. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? // Trans R Soc Trop Med Hyg. –2019. – Vol. 113, № 10. – P. 632-640.

REFERENCES

1. Aksyutina L.P. Comparative secondary incidence of tuberculosis in family outbreaks with drug susceptible and resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2011, vol. 77, no. 1, pp. 179-182. (In Russ.)
2. Gireev T.G., Guseynov G.K., Khanaliev V.Yu., Pakhieva Kh.Yu., Tagirova P.I. Analysis of tuberculosis incidence in the infectious foci in Dagestan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 3, pp. 28-31. (In Russ.)
3. Guseva N.N., Dityatkov A.E., Mishin V.Yu. Medical and social characteristics of those who developed tuberculosis after exposure in the family. *Klinicheskaya Gerontologiya,* 2013, vol. 19, no. 7-8, pp. 43-47. (In Russ.)
4. Duzhiy I.D., Bondarenko L.A., Oleschenko V.A. Certain issues of family tuberculosis epidemics. *Tuberkulez, Legochnye Zabolevaniya, VICH-Infektsiya,* 2017, vol. 30, no. 3, pp. 44-49. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Main factors defining the tuberculosis incidence in those exposed to tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 1, pp. 9-13. (In Russ.)
6. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnostics in the Russian Federation. *Pediatriya*, 2019, vol. 98 (4), pp. 64–68. (In Russ.)
7. Adane A., Damena M., Weldegebreal F., Mohammed H. Prevalence and Associated Factors of Tuberculosis among Adult Household Contacts of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients Treated in Public Health Facilities of Haramaya District, Oromia Region, Eastern Ethiopia. *Tuberc. Res. Treat.,* 2020, no. 27, pp. 6738532.
8. Balcells M.E., Carvajal C., Fernández P., Ruiz-Tagle C., Pizarro A., García P., Peña C., Cuevas G., Naves R. Systematic screening of adult household contacts of patients with active pulmonary tuberculosis reveals high rates of new infections during follow-up. *Rev. Med. Chil.,* 2020, vol. 148, no. 2, pp. 151-159.
9. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S.S., Mitnick C.D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet,* 2011, vol. 377, no. 9760, pp. 147-52.
10. Blok L., Sahu S., Creswell J., Alba S., Stevens R., Bakker M.I. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries. *PLoS One,* 2015, 10, e0119822.
11. Buu T.N., van Soolingen D., Huyen M.N., Lan N.N., Quy H.T., Tiemersma E.W., Borgdorff M.W., Cobelens F.G. Tuberculosis acquired outside of households, rural Vietnam. *Emerg. Infect.* Dis., 2010, vol. 16, no. 9, pp. 1466-1468.
12. Chatla C., Jaju J., Achanta S., Samyuktha R., Chakramahanti S., Purad C., Chepuri R., Nair S.A., Parmar M. Active case finding of rifampicin sensitive and resistant TB among household contacts of drug resistant TB patients in Andhra Pradesh and Telangana states of India - A systematic screening intervention. *Indian J. Tuberc.,* 2018, vol. 65, no. 3, pp. 218-224.
13. Chawla S., Gupta V., Gour N., Grover K., Goel P.K., Kaushal P., Singh N., Ranjan R. Active case finding of tuberculosis among household contacts of newly diagnosed tuberculosis patients: A community-based study from southern Haryana. *J. Family Med. Prim. Care,* 2020, vol. 9, no. 7, pp. 3701-3706.
14. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K., Lokhande R., Kinikar A., Paradkar M, Bm S, Murali L, Gupte A, Gaikwad S, Selvaraju S, Padmanaban Y, Pattabiraman S., Pradhan N., Kulkarni V., Shivakumar S.V.B.Y., Prithivi M., Kagal A., Karthavarayan B.T., Suryavanshi N., Gupte N., Kumaran P., Mave V., Gupta A. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,* 2019, vol. 113, no. 10, pp. 632-640.

15. Fox G. J., Nhung NV, Sy DN, Hoa NLP, Anh LTN, Anh NT, Hoa NB, Dung NH, Buu TN, Loi NT, Nhung LT, Hung NV, Lieu PT, Cuong NK, Cuong PD, Bestrashniy J, Britton WJ, Marks GB. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam // N Engl J Med. – 2018. – Vol.378, № 3. – P.221-229.

16. Grandjean L., Gilman R.H., Martin L., Soto E., Castro B., Lopez S., Coronel J., Castillo E, Alarcon V, Lopez V, San Miguel A, Quispe N, Asencios L, Dye C, Moore D. Transmission of multidrug-resistant and drug-susceptible tuberculosis within households: a prospective cohort study // PLoS Med. –2015. – 12(6). – P.1001843.

17. Kigozi N. G., Heunis J.C., Engelbrecht M.C. Yield of systematic household contact investigation for tuberculosis in a high-burden metropolitan district of South Africa // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P.867.

18. Kyaw N.T.T., Sithu A., Satyanarayana S., Kumar A.M.V., Thein S., Thi A.M., Wai P.P., Lin Y.N., Kyaw K.W.Y., Tun M.M.T., Oo M.M., Aung S.T., Harries A.D. Outcomes of Community-Based Systematic Screening of Household Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Myanmar // Trop Med Infect Dis. – 2019. – Vol. 5, №1. – P.2.

19. McIntosh A.I., Jenkins H.E., Horsburgh C.R., Jones-López E.C., Whalen C.C., Gaeddert M., Marques-Rodrigues P., Ellner J.J., Dietze R., White L.F. Partitioning the risk of tuberculosis transmission in household contact studies // PLoS One. –2019. – Vol. 14, № 10. – P. e0223966.

20. Odera S, Mureithi M, Aballa A, Onyango N, Anzala O, Oyugi J. Latent tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis cases in Nairobi, Kenya //Pan Afr Med J. – 2020. – Vol. 25,№37. – P.87.

21. Otero L., Shah L., Verdonck K., Battaglioli T., Brewer T., Gotuzzo E., Seas C., Van der Stuyft P. A prospective longitudinal study of tuberculosis among household contacts of smear-positive tuberculosis cases in Lima, Peru //BMC Infect Dis. – 2016. – № 16, P.259.

22. Singla N., Singla R., Jain G., Habib L., Behera D. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 10. – P.1326-30.

23. Thanh T.H., Ngoc S.D., Viet N.N., Van H.N., Horby P., Cobelens F.G., Wertheim H.F. A household survey on screening practices of household contacts of smear positive tuberculosis patients in Vietnam // BMC Public Health. – 2014. – № 14. – P.713.

24. Warria K., Nyamthimba P., Chweya A., Agaya J., Achola M., Reichler M., Cowden J., Heilig C.M., Borgdorff M.W., Cain K.P., Yuen C.M. Tuberculosis disease and infection among household contacts of bacteriologically confirmed and non-confirmed tuberculosis patients // Trop Med Int Health. – 2020. – Vol. 25, № 6. – P. 695-701.

15. Fox G. J., Nhung N.V., Sy D.N., Hoa N.L.P., Anh L.T.N., Anh N.T., Hoa N.B., Dung N.H., Buu T.N., Loi N.T., Nhung L.T., Hung N.V., Lieu P.T., Cuong N.K., Cuong P.D., Bestrashniy J., Britton W.J., Marks G.B. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N. Engl. J. Med.,* 2018, vol. 378, no. 3, pp. 221-229.

16. Grandjean L., Gilman R.H., Martin L., Soto E., Castro B., Lopez S., Coronel J., Castillo E., Alarcon V., Lopez V., San Miguel A., Quispe N., Asencios L., Dye C., Moore D. Transmission of multidrug-resistant and drug-susceptible tuberculosis within households: a prospective cohort study. *PLos Med.,* 2015, no. 12 (6), pp. 1001843.

17. Kigozi N. G., Heunis J.C., Engelbrecht M.C. Yield of systematic household contact investigation for tuberculosis in a high-burden metropolitan district of South Africa. *BMC Public Health,* 2019, vol. 19, no. 1, pp. 867.

18. Kyaw N.T.T., Sithu A., Satyanarayana S., Kumar A.M.V., Thein S., Thi A.M., Wai P.P., Lin Y.N., Kyaw K.W.Y., Tun M.M.T., Oo M.M., Aung S.T., Harries A.D. Outcomes of Community-Based Systematic Screening of Household Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Myanmar. *Trop. Med. Infect. Dis.,* 2019, vol. 5, no. 1, pp. 2.

19. McIntosh A.I., Jenkins H.E., Horsburgh C.R., Jones-López E.C., Whalen C.C., Gaeddert M., Marques-Rodrigues P., Ellner J.J., Dietze R., White L.F. Partitioning the risk of tuberculosis transmission in household contact studies. *PLoS One,* 2019, vol. 14, no. 10, pp. e0223966.

20. Odera S., Mureithi M., Aballa A., Onyango N., Anzala O., Oyugi J. Latent tuberculosis among household contacts of pulmonary tuberculosis cases in Nairobi, Kenya. *Pan. Afr. Med. J.,* 2020, vol. 25, no. 37, pp. 87.

21. Otero L., Shah L., Verdonck K., Battaglioli T., Brewer T., Gotuzzo E., Seas C., Van der Stuyft P. A prospective longitudinal study of tuberculosis among household contacts of smear-positive tuberculosis cases in Lima, Peru. *BMC Infect. Dis.,* 2016, no. 16, pp. 259.

22. Singla N., Singla R., Jain G., Habib L., Behera D. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2011, vol. 15, no. 10, pp. 1326-30.

23. Thanh T.H., Ngoc S.D., Viet N.N., Van H.N., Horby P., Cobelens F.G., Wertheim H.F. A household survey on screening practices of household contacts of smear positive tuberculosis patients in Vietnam. *BMC Public Health,* 2014, no. 14, pp. 713.

24. Warria K., Nyamthimba P., Chweya A., Agaya J., Achola M., Reichler M., Cowden J., Heilig C.M., Borgdorff M.W., Cain K.P., Yuen C.M. Tuberculosis disease and infection among household contacts of bacteriologically confirmed and non-confirmed tuberculosis patients. *Trop. Med. Int. Health,* 2020, vol. 25, no. 6, pp. 695-701.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Кукурика Анастасия Владимировна
Специалист центра социально- значимых инфекций
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Паролина Любовь Евгеньевна
Д.м.н., профессор, руководитель Центра образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, профессор кафедры фтизиатрии ЛФ. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

Поступила 15.12.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
4, Bd. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Anastasia V. Kukurika
Specialist of Socially Important Infections Center
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Education Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty. 1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Submitted as of 15.12.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-036.12:616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-64-68

Случай легочной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких у пациента с туберкулезом легких в анамнезе

М. В. МОИСЕЕВА [1], Н. В. БАГИШЕВА [1], И. А. ВИКТОРОВА[1], А. В. МОРДЫК [1,2]

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай динамического наблюдения за пациентом с ХОБЛ, легочной гипертензией (ЛГ) и туберкулезом легких в анамнезе. Согласно клиническим рекомендациям, лечение пациента с ЛГ на фоне бронхолегочной патологии было сосредоточено на постоянной бронходилатирующей терапии для снижения гипоксемии и дополнительного вазодилатирующего действия на сосуды малого круга кровообращения, а также на неинвазивной высокопоточной кислородотерапии, которая сдерживает прогрессирование ЛГ(предупреждает наступление летальности).

Ключевые слова: легочная гипертензия, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, лечение, высокопоточная кислородотерапия.

Для цитирования: Моисеева М.В., Багишева Н.В., Викторова И.А., Мордык А.В. Случай легочной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких у пациента с туберкулезом легких в анамнезе // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 64–68. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-64-68

A Clinical Case of Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Patient with History of Pulmonary Tuberculosis

M.V. MOISEEVA[1], N.V. BAGISHEVA[1], I.A.VIKTOROVA[1], A.V.MORDYK[1,2]

[1]Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia

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

ABSTRACT

The article describes the follow-up over a clinical case of the patient with COPD, pulmonary hypertension (PH), and history of pulmonary tuberculosis. According to the guidelines, treatment of the patient with PH which developed due to bronchopulmonary pathology was focused on constant bronchodilator therapy to reduce hypoxemia and to achieve additional vasodilating effect on vessels of the pulmonary circulation, as well as on non-invasive high-flow oxygen therapy which inhibited the progression of PH (it prevented mortality).

Key words: pulmonary hypertension, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, treatment, high-flow oxygen therapy.

For citation: Moiseeva M.V., Bagisheva N.V., Viktorova I.A., Mordyk A.V. A clinical case of pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease in the patient with history of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 64–68 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-64-68

Для корреспонденции:
Моисеева Марина Викторовна
E-mail: lisnyak80@mail.ru

Correspondence:
Marina V. Moiseeva
Email: lisnyak80@mail.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой группу заболеваний с гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и среднего давления в легочной артерии (СДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ) и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. ЛГ является тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, имеющей крайне неблагоприятный прогноз при отсутствии лечения [1]. Одна из классификационных категорий ЛГ ассоциирована с паренхиматозными заболеваниями легких, в частности с ХОБЛ. Эти больные имеют умеренно выраженную или тяжелую обструкцию дыхательных путей, тяжелую гипоксемию, гиперкапнию [2, 3].

Артериальная гипоксемия, вызывая легочную вазоконстрикцию, является основной причиной ЛГ при бронхообструктивных заболеваниях. Хроническое воспаление наряду с гипоксемией при ХОБЛ усугубляет дисфункцию эндотелия сосудов легких,

для эмфиземы и фиброза характерно сокращение площади капиллярного русла [1,2]. В ранее проведенных нами исследованиях [4, 6, 7] у пациентов с коморбидной патологией, включающей ХОБЛ, АГ, ХСН, на фоне комбинированной терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновым антагонистом кальция (АРА+ДАК), по данным ЭхоКГ отмечалось снижение транспульмонального градиента в легочной артерии, что может иметь положительное влияние на течение ЛГ и согласуется с другими исследованиями [5, 13,14] .

Представляем клинический случай ЛГ у пациента с ХОБЛ и туберкулезом в анамнезе.

Клинический случай

Пациент, мужчина 1956 г.р. на постоянной кислородотерапии 2,5-3 л/мин в течение 5 лет. Жалобы: постоянная одышка при минимальной физической нагрузке (вставание с постели, ходьба), кашель в утренние часы с трудно отделяемой мокротой в незначительном количестве, утренняя головная боль, периодически возникает сонливость днем и бессонница ночью, слабость, утомляемость.

Анамнез заболевания. Вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение 10 лет.

Наблюдается кардиологом по поводу артериальной гипертензии 2 степени, III стадии риск 4. С 2005 года получает периндоприл 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут. Наблюдается пульмонологом по поводу ХОБЛ крайне тяжелого течения (группа D) с 2009 года. Лечение (тиотропия бромид 2,5 мкг 2 дозы утром, сальметерол/флютиказон 50/500 мкг по 1 дозе 2 раза в день) проводилось амбулаторно. Обострения ХОБЛ за период 2009-2016 гг. случались один раз в два-три года и не требовали госпитализации.

Пациент был госпитализирован 29.11.2017 года в пульмонологическое отделение БУЗОО БСМП № 2 в связи с обострением ХОБЛ (5 дней находился в палате интенсивной терапии). Данные объективного обследования при поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное, кожный покров чистый, центральный серый цианоз, акроцианоз. Пальцы рук в форме «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол». Температура тела – 36,7^{0}С. Подкожный жировой слой слабо развит, распределен равномерно. Мышечная гипотрофия. Рост 1,76 м, масса тела 61 кг, ИМТ=19,7 кг/м^2. Периферические лимфоузлы без особенностей, видимые слизистые бледно-розовые, налетов нет. Щитовидная железа не увеличена. Носовое дыхание свободное, крылья носа участвуют в акте дыхания. Грудная клетка килевидной формы, симметрична, малоподвижна при дыхании, отмечается участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки, брюшного пресса. ЧД – 30 в/мин. SaO_2=88%, mMRC – 4 балла. При аускультации легких дыхание жесткое, слышны разнокалиберные свистящие, гудящие, жужжащие хрипы по всей поверхности легких, ритм сердечной деятельности правильный, ЧСС – 109 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией. АД 150/85 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. ЭхКГ: увеличена полость правого желудочка, скорость трикуспидальной регургитации 3,6-4,0 см^2↑ (стрелкой здесь и далее указано отклонение от референтного диапазона значений), среднее давление в легочной артерии 38 мм рт.ст.↑. КТ ОГК: признаки эмфиземы легких, метатуберкулезные изменения в S2 справа.

Дообследование проведено 07.12.2017г. Биохимия крови: ХС общ – 6,0 ммоль/л, Хс ЛПНП – 3,9 ммоль/л, Хс ЛПВП – 1,4 ммоль/л. Тест с 6-минутной ходьбой от 07.12.2017г. – 135 метров. САТ-тест 07.12.2017г. – 25 баллов. Спирография: ОФВ$_1$=14% д.в., индекс Тиффно=0,29, проба с сальбутамолом отрицательная (прироста ОФВ$_1$ нет). Газы крови: PO_2 29,9 мм рт.ст.↓, O2SAT 51,3%↓.

Установленные в результате обследования параметры (сохраняющееся повышение АД, повышение среднего давления в легочной артерии, необратимость бронхиальной обструкции) потребовали коррекции терапии. С 01.12.2017г. периндоприл 10 мг/сут заменен на телмисартан 80 мг/сут, доза амлодипина увеличена до 10 мг/сут, что позволило достичь нормотензии. Для лечения ХОБЛ оставлены тиотропия бромид 2,5 мкг 2 дозы утром и сальметерол/флютиказон 50/500 мкг по 1 дозе 2 раза в день. Начата постоянная кислородотерапии 2,5-3 л/мин. После выписки из стационара пациент по настоящее время находится на постоянной высокопоточной кислородотерапии. Согласно клиническим рекомендациям, лечение пациентов с ЛГ на фоне бронхолегочной патологии должно быть сосредоточено на постоянной бронходилатирующей терапии для снижения гипоксемии и дополнительного вазодилатирующего действия на сосуды малого круга кровообращения, а также неинвазивной высокопоточной кислородотерапии, которая сдерживает прогрессирование ЛГ, снижает амплитуду отрицательного внутригрудного давления, уменьшая гиперкапнию и гипоксемию, способствует снижению давления в легочной артерии [1]. Назначенное лечение соответствовало стандартам ведения пациентов с ЛГ на фоне бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологий.

Анамнез жизни: перенес очаговый туберкулез легких в 1980 году, объем поражения –один сегмент, без распада, в 1984 году был снят с диспансерного наблюдения. Впервые выполненная КТ ОГК (11.10.2016г.) выявила признаки эмфиземы легких. Метатуберкулезные изменения S2 справа без признаков активности. Аллергологический анамнез – поллиноз на луговые травы (июль). Травмы, операции отрицает. Анализы на ВИЧ, гепатит – отрицательные. От COVID-19 не вакцинирован. Стаж курения 47 лет (не курит с 2017 года, анамнез курения 47 пачка/лет).

За прошедшие пять лет на фоне скорректированной в 2017 году лекарственной терапии, постоянной высокопоточной кислородотерапии (2017-2022 гг.) наблюдались редкие, не требующие госпитализации обострения ХОБЛ (1 раз в 2 года), CAT-тест от 05.07.2022г. – 16 баллов. Тест MMAS-8 (шкала Мориски-Грина 8) от 05.07.2022 г. – 8 баллов, зафиксирована высокая приверженность пациента к терапии.

Проведено динамическое наблюдение 05.07.2022 г. Состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров чистый, центральный серый цианоз, акроцианоз. Пальцы в форме «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол». Т = 36,2^{0}С. Подкожный жировой слой слабо развит, распределен равномерно. Мышечная гипотрофия. Рост 1,76 м. Масса тела 65 кг. ИМТ = 21 кг/м^2. Периферические лимфоузлы без особенностей. Видимые слизистые бледно-розового цвета, налетов нет. Щитовидная железа не увеличена. Носовое дыхание свободное, крылья носа участвуют в акте дыхания. Грудная клетка эмфизематозная, килевидной формы, симметрична, малоподвижна при дыхании, в акте дыхания видно участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки и брюшного пресса. ЧД – 22/мин. SaO_2 = 93%, mMRC – 3 балла. При аускультации легких дыхание жесткое, слышны разнокалиберные свистящие, гудящие, жужжащие хрипы по всей поверхности легких, ритм сердечной деятельности правильный, ЧСС – 92 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией. АД 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

ЭхКГ от 25.06.2022г.: увеличена полость правого желудочка, скорость трикуспидальной регургитации 3,8-4,2 см2↑, среднее давление в легочной артерии – 33 мм рт.ст.↑. Газы крови от 27.06.2022 г.: PO2 – 29,2 мм рт.ст.↓, O2SAT – 50,5%↓. КТ ОГК от 25.06.2022 г. –признаки эмфиземы легких. Кальцинаты в S2 справа 3-5 мм. Биохимия крови от 26.06.2022: ХС общ – 5,9 ммоль/л, Хс ЛПНП – 3,8 ммоль/л, Хс ЛПВП – 1,52 ммоль/л. Тест 6-минутной ходьбы от 05.07.2022г. – 145 метров.

Консультация кардиолога от 07.07.2022 года. Легочная гипертензия 2 степени на фоне ХОБЛ крайне тяжелого течения, ФК 1V. Артериальная гипертензия 3 стадии, риск очень высокий. ХСН 11 А с сохраненной фракцией выброса (ФВ 58%), ФК 1V. NT-proBNP – 27,2 pmol/L, что выше референсного интервала (NT-proBNP <12,98pmol/L). Результаты NT-proBNP лабораторией предоставлены в системе измерения (СИ) pmol/L, что соответствует 230,0 пг/мл, согласно клиническим рекомендациям по ХСН [11].

Спирография от 25.06.2022: $ОФВ_1$ – 15%, индекс Тиффно – 0,43. Проба с сальбутамолом отрицательная (прироста $ОФВ_1$ нет).

Диагноз. ХОБЛ крайне тяжелое течение, эмфизематозный тип с выраженной симптоматикой, редкими обострениями, группа D, вне обострения. Легочная гипертензия на фоне ХОБЛ крайне тяжелого течения, ФК IV. ХСН II А, ФК 1V. ДН III. Гиперхолестеринемия, дислипидемия. В августе 2022 г. больной признан инвалидом 1 группы (бессрочно).

Ведение пациентов с ЛГ на фоне ХОБЛ должно включать реализацию следующих этапов.

1. Мониторинг состояния (полный отказ от курения, формирование высокой приверженности к терапии (Тест MMAS-8 (шкала Мориски-Грина 8 баллов)) (одышка (mMRC), CAT-тест (менее 15-16 баллов), SaO2 – 93-95%, ЧД – 20-22 в мин, ЧСС – менее 90 в мин., АД менее 130/85 мм рт.ст. без гипотонии);
2. Медикаментозная терапия (комбинированная бронходилатирующая терапия высокопоточная кислородотерапия, кардиопротективная терапия (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИРААС), дигидропиридиновые антагонисты кальция));
3. В качестве промежуточных точек успешного лечения можно рассматривать: минимизацию количества обострений, улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни, пятилетнюю выживаемость пациента.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует крайне тяжелое течение ХОБЛ у пациента с длительным стажем курения и ограниченным туберкулезом легких в анамнезе с развитием системных проявлений в виде ЛГ, ХСН и мышечной дисфункции. Тяжесть состояния пациента требовала назначения постоянной высокопоточной кислородотерапии, бронходилатирующей, кардиопротективной и антигипертензивной терапии. При динамическом наблюдении в течение 5 лет наблюдалось снижение выраженности гипоксимии, достижение целевых показателей артериального давления, снижение среднего давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ. Это определило стабильное течение коморбидных заболеваний без признаков прогрессирования. Представленное наблюдение интересно как вариант оптимальной лечебной стратегии для предупреждения летальности у пациента с ЛГ, ХОБЛ и туберкулезом легких в анамнезе.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Баутин А. Е., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галявич А. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 4683. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683

2. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М. Влияние легочной гипертензии на течение и прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // РКЖ. – 2018. – № 6. – С.173-178.

3. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Гребнева И.В., Блинова Е.В., Пустовалова И.А., Дроздов И.В. Вклад гипертонической болезни в прогрессирование легочной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Современные проблемы науки и образования. 2014. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=14963 (Дата обращения: 21.09.2023).

4. Багишева Н.В., Мордык А.В., Трухан Д.И., Викторова И.А., Моисеева М.В. Коррекция терапии сопутствующей хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких у пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Клинический случай // Consilium Medicum. – 2022. – Т.24, № 3. С.157–159. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201525

5. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 2. – С.25-30.

6. Мордык А.В., Багишева Н.В., Викторова И.А., Моисеева М.В., Голошубина В.В., Филипенко Г.В., Ароян А.Р., Стативка Е.А. Оценка эффективности фармакотерапии сердечно-сосудистой коморбидной патологии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №3. – С.104.

7. Мордык А.В., Багишева Н.В., Викторова И.А., Моисеева М.В., Ситникова С.В., Ароян А.Р., Батищева Т.Л. Роль и место бронходилатирующей и противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания // Медицинский альянс. – 2022. – Т.10, № 2. – С.12-18.

8. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.6, №16. – С.5-56.

9. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17, №3. – С.7-34. https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294.

10. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва: РРО. – 2021. – 94 с.

11. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Москва; 2020. – Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 11. – P. 4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083

12. Nathan S., Barbera J., Gaine S., Harari S., Martinez F., Olschewski H., Olsson K., Peacock A., Pepke-Zaba J., Provencher S., Weissmann N., Seeger W. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia // Eur. Respir. – 2019. – Vol.53, № 1. – P.1801914. https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018

13. Gredic M., Blanco I., Kovacs G., Helyes Z., Ferdinandy P., Olschewski H., Albert Barberà J. , Weissmann N. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Br J Pharmacol. – 2021. – Vol.178, № 1. – P.132-151. https://doi.org/10.1111/b.14979

14. Cassady S., Reed R. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol.55, №8. – P.432. https://doi.org/10.3390/medicina55080432

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et el. Pulmonary hypertension including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clinical guidelines 2020. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal,* 2021, vol. 26, no. 12, pp. 4683. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683

2. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. Impact of pulmonary hypertension on the of the course and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *RKZh,* 2018, no. 6, pp. 173-178. (In Russ.)

3. Antonov V.N., Ignatova G.L., Rodionova O.V., Grebneva I.V., Blinova E.V., Pustovalova I.A., Drozdov I.V. The contribution of hypertension to the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya,* 2014. Available: https://science-education.ru/ru/article/view?id=14963 Accessed September 21, 2003.

4. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Trukhan D.I., Viktorova I.A., Moiseeva M.V. Therapy correction of concerned chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a patient with first identified pulmonary tuberculosis. Case report. *Consilium Medicum,* 2022, vol. 24, no. 3, pp.157–159. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201525

5. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologia,* 2019, vol. 59, no. 2, pp. 25-30. (In Russ.)

6. Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Viktorova I.A., Moiseeva M.V., Goloshubina V.V., Filipenko G.V., Aroyan A.R., Stativka E.A. Evaluation of the efficacy of pharmacotherapy for cardiovascular comorbid pathology in patients with newly detected pulmonary tuberculosis in the background of COPD. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya,* 2022, no. 3, pp. 104. (In Russ.)

7. Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Viktorova I.A., Moiseeva M.V., Sitnikova S.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L. The role and place of bronchodilator and anti-inflammatory therapy for chronic obstructive pulmonary disease in patients with new respiratory tuberculosis. *Meditsinsky Alyans,* 2022, vol. 10, no. 2, pp. 12-18. (In Russ.)

8. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. Comorbid pathology in clinical practice. Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika,* 2017, vol. 6, no. 16, pp. 5-56. (In Russ.)

9. Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemnye Gipertenzii,* 2020, vol. 17, no. 3, pp. 7-34. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294.

10. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh. Klinicheskiye rekomendatsii.* [Chronic obstructive lung disease. Guidelines]. Moscow, RRO Publ., 2021, 94 p.

11. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal,* 2020, vol, 25, no. 11, pp. 4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083

12. Nathan S., Barbera J., Gaine S., Harari S., Martinez F., Olschewski H., Olsson K., Peacock A., Pepke-Zaba J., Provencher S., Weissmann N., Seeger W. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur. Respir.,* 2019, vol. 53, no. 1, pp.1801914. https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018

13. Gredic M., Blanco I., Kovacs G., Helyes Z., Ferdinandy P., Olschewski H., Albert Barberà J., Weissmann N. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Pharmacol.,* 2021, vol. 178, no. 1, pp.132-151. https://doi.org/10.1111/b.14979

14. Cassady S., Reed R. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas),* 2019, vol.55, no. 8, pp. 432. https://doi.org/10.3390/medicina55080432

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
Тел. + 7 (3812) 95-70-01

Моисеева Марина Викторовна,
К.М.Н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней,
E-mail: lisnyak80@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3458-9346

Багишева Наталья Викторовна
К.М.Н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней
Тел. + 7 (923) 672-00-20
E-mail: ppi100@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3668-1023

Викторова Инна Анатольевна
Д.М.Н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней
E-mail: vic-inna@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8728-2722

Мордык Анна Владимировна
Д.М.Н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: amordik@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6196-7256

Поступила 13.11.2022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
Russian Ministry of Health,
12, Lenina St., Omsk, 644099
Phone: + 7 (3812) 95-70-01

Marina V. Moiseeva,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases,
Email: lisnyak80@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3458-9346

Natalia V. Bagisheva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases
Phone: + 7 (923) 672-00-20
Email: ppi100@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3668-1023

Inna A. Viktorova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Professor of Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases
Email: vic-inna@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8728-2722

Anna V. Mordyk
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases
Email: amordik@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6196-7256

Submitted as of 13.11.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.-002.5:616-053.2:615.28

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76

Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза

М. Э. ЛОЗОВСКАЯ, И. Ю. МОТОВ, Г. А. НОВИК

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся данные из 61 источника литературы. Актуальность темы определяется тем, что клинические испытания препаратов и схем химиотерапии обычно проводятся с участием взрослых, лишь небольшое число проведено на детском контингенте. Назначение противотуберкулезных препаратов у детей в клинической практике часто производится не по инструкции (off-label). Частота нежелательных реакций на препараты у детей колеблется в широких пределах в зависимости от подходов к их регистрации. Наиболее тяжелые и частые нежелательные явления связаны с поражением печени. В последние годы с участием педиатрических больных лекарственно-устойчивым туберкулезом прошли испытания фторхинолонов, бедаквилина, деламанида, показавшие их удовлетворительную переносимость и безопасность.

Ключевые слова: дети, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, противотуберкулезные препараты, нежелательные реакции.

Для цитирования: Лозовская М. Э., Мотов И. Ю., Новик Г. А. Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 69–76. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76

Tolerability of Tuberculosis Chemotherapy in Children

M.E. LOZOVSKAYA, I.YU. MOTOV, G.A. NOVIK

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents the review of 61 publications. The topic is highly relevant due to the fact that clinical trials of drugs and chemotherapy regimens usually enroll adults, while children participate only in a small number of them. Often in clinical practice, anti-tuberculosis drugs are prescribed to children off-label. The frequency of adverse reactions in children varies widely depending on approaches to their reporting. The most severe and frequent adverse events are associated with liver injury. In recent years, clinical trials of fluoroquinolones, bedaquiline, and delamanid were run in pediatric patients with drug resistant tuberculosis demonstrating satisfactory tolerability and safety of these drugs.

Key words: children, tuberculosis, multiple drug resistance, chemotherapy, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions.

For citation: Lozovskaya M.E., Motov I.Yu., Novik G.A. Tolerability of tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 69–76 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76

Для корреспонденции:
Лозовская Марина Эдуардовна
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Correspondence:
Marina E. Lozovskaya
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

По данным ВОЗ, в 2021 году в мире заболело туберкулезом (ТБ) 10,6 млн человек, 11% из которых – дети [38]. Непереносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) – одна из основных причин неэффективного лечения туберкулеза как у взрослых, так и у детей [4, 13]. По механизму возникновения нежелательные реакции (НР) на ПТП разделяют на токсические, аллергические и токсико-аллергические [24]. Переносимость ПТП детьми представляет собой отдельную проблему в связи с их анатомо-физиологическими особенностями, своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства, меньшим числом клинических исследований, возрастными ограничениями, назначением препаратов «off-label» («не по прямому назначению») из-за отсутствия адекватных инструкций по применению их в детском возрасте [16].

Общие нежелательные реакции (НР) на препараты у детей

Принято считать, что у детей НР встречаются реже, чем у взрослых [43, 52]. Однако детям для достижения тех же концентраций препаратов в сыворотке крови требуются более высокие дозы, чем взрослым (мг/кг массы тела), но увеличение доз повышает вероятность НР. Ранний возраст (до 3 лет) с характерными для него функциональной незрелостью органов и тканей, скоростью метаболизма, распределения и клиренса лекарств, сопутствующие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, патология желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нервной системы, увеличивают риск НР [2, 6, 14, 20, 43]. Вероятность НР у детей возрастает при тяжелых формах туберкулеза, увеличении числа ПТП в схеме лечения [7, 48].

Частота НР у детей варьирует в широких пределах: от долей процента до 70% и более [22, 26, 44, 45], что определяется страной проживания, спектром применяемых препаратов, возрастом, методами оценки НР. У детей преобладают токсические и токсико-аллергические реакции, на аллергические приходится менее 20–30% [20, 45]. Доказано участие иммунных механизмов в непереносимости рифампицина [11].

По наблюдениям Г. В. Климова и соавт., у 167 пациентов 6–18 лет, получавших курс химиотерапии (ХТ) ТБ, НР развились в 40% случаев. В структуре токсических реакций – гепатотоксические (66,7%), нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 47,7%, артропатии – 36% случаев, реже – другие локализации [14]. S. Morris et al. (2021) при наблюдении в Канаде 200 детей отмечали НР в 9% случаев: в 5% – НР вызваны пиразинамидом (PZA), в 3% – изониазидом (INH), в единичных случаях – рифампицином (RIF), этамбутолом, линезолидом, циклосерином [45]. Брюхачева Е. О. с соавт. представили данные о высокой частоте (22,3% из 243 детей) диспепсических реакций с преобладанием тошноты и рвоты (78%) у детей при лечении туберкулеза [5]. Следует отметить, что у детей больше вкусовых рецепторов, чем у взрослых, и они более чувствительны к неприятному вкусу ПТП. Так, Keating A.V. et al. использовали инструмент «электронный язык» и эксперименты на животных для оценки вкуса ПТП с целью разработки привлекательных лекарственных форм для детей и установили, что изониазид и этамбутол требуют маскировки вкуса [42].

В странах Азии и Африки исследователи реже отмечают НР у детей, чем в России. Nansumba M. et al. фиксировали у 144 детей до 5 лет, получавших схему INH, RIF, PZA, только 2 серьезных случая НР: повышение активности АЛТ и периферическую нейропатию [46]. Li Y. et al. при наблюдении 599 детей, получавших ПТП, описывают редкие серьезные НР: гепатотоксичность (1,8%), сыпь с лихорадкой или без нее (1%), нарушение слуха (0,3%), поражение почек (0,2%) [56]. В исследовании Laghari M. et al. из 508 детей, получавших ПТП 1-ряда, НР зарегистрированы у 13,2%, среди них гепатотоксичность – 3,8%, реакции со стороны ЖКТ – 65,7%, артралгии без артрита – 24,8% [57]. Авторы считают, что участие клинического фармаколога поможет в правильном использовании лекарств, профилактике и лечении НР [43]. По-видимому, столь большой разброс в частоте НР связан с разными методами их определения и учета по степени тяжести. Дети младшего возраста при появлении НР не могут адекватно предъявить жалобы, что увеличивает значение мониторинга [15], особенно препаратов, применяемых «off label».

Согласно большинству исследований, гепатотоксические НР у детей являются основными по частоте и тяжести, частота их развития может превышать 50% [6, 17, 18, 43]. Установлено, что у детей лекарственно-индуцированное поражение печени может протекать с большим объемом разрушения гепатоцитов, развитием фульминантного гепатита, острой печеночной недостаточности и, как следствие, летального исхода [28, 33]. По наблюдениям С. Н. Борзаковой и соавт., лекарственно-индуцированное поражение печени протекало бессимптомно у 48% детей и диагностировалось по повышению трансаминаз, причем уровень АЛТ повышался в 5 и более раз. Поэтому необходимо проводить лабораторный контроль на фоне приема ПТП во избежание фатального поражения печени [4]. Возможно, в развитии гепатотоксических реакций имеет значение тип ацетилирования INH [59], но у детей этот вопрос не изучен. Частота гепатотоксических явлений у детей выше всего при назначении схемы INH, RIF, PZA [19, 43]. Особенно стоит отметить RIF, который сам по себе является сильнодействующим фермент-индуцирующим препаратом [10]. Steele M. A. с соавт. отметили, что частота лекарственного гепатита у детей, получавших схему INH, RIF, в 4 раза выше, чем у получавших только INH [53]. У 26% из 157 подростков, получавших в течение 6 мес. RIF с профилактической целью, развились НР [58]. Риск гепатотоксических НР уменьшается при замене RIF на его производное пролонгированного действия – препарат рифапентин [8].

В 21 веке основной проблемой фтизиатрии стал туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ). В последние годы число детей с МЛУ-ТБ увеличивается [51]. В 2022 году вышли Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу, модуль 5: «Ведение туберкулеза у детей и подростков», в которых сообщается, что ежегодно в мире примерно у 25 000–32 000 детей развивается МЛУ/РУ-ТБ [60]. МЛУ-ТБ у детей часто имеет тяжелое течение, в том числе, с летальным исходом [51]. Лечение МЛУ-ТБ быстро меняется с добавлением новых и перепрофилированных препаратов [3,15,60]. В России, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава (2022 г.), лечение МЛУ/ШЛУ ТБ проводится детям не только на основании собственной резистограммы МБТ, но и по данным установленного контакта с больным ТБ [15]. Согласно исследованиям, ПТП 2-го ряда чаще вызывают НР, чем 1-го ряда, как у взрослых, так и у детей [8, 26, 52]. При лечении детей из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ преобладают токсические НР, на аллергические приходится примерно 1/3 [7, 25]. При комплексной терапии МЛУ-ТБ режимами, включающим фторхинолоны, инъекционные препараты (капреомицин или канамицин) и бактериостатические препараты 2-го ряда, частота НПР доходит до 73,1% у детей и 27,0% у подростков [21]. Лечение этионамидом (ETA) может вызвать гипотиреоз. Уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке были оценены у 137 детей, получавших ХТ, включая ETA, у 79 (58%) были за-

регистрированы нарушения функции щитовидной железы. Риск гипотиреоза был выше у детей, получавших схемы, включающие ЕТА и парааминосалициловую кислоту [56].

Проблема использования фторхинолонов (FQ) у детей

Данная проблема была обусловлена опасениями их возрастной токсичности, в частности, для хрящей суставов и ростовых зон, что было отмечено во время доклинических опытах на молодых животных [40]. Однако исследования в клинике показали, что у детей НР со стороны костно-мышечной системе при приеме Fq встречаются редко, являются обратимыми и не влияют на рост [30]. В настоящее время фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) активно используются в лечении МЛУ-ТБ у детей [29, 36, 55]. При этом НР встречаются редко – в 1–2% случаев: расстройства ЖКТ, анемия, сыпь, явления нейротоксичности [53]. Среди частых НР на фторхинолоны авторы отмечают повышение билирубина и печеночных ферментов [29], диспепсические реакции в виде тошноты и рвоты [55]. Dixit A. et al. при анализе курсов моксифлоксацина (Mfx) у 220 педиатрических пациентов отметили НР в 14,3% [34]. Наиболее частыми НПР, связанными с Mfx, были удлинение интервала QT (6%) на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз (2,7%) и билирубина (1%). Отмечалось по 2 случая нейтропении, периферической нейропатии и судорог. Примечательно также, что частота удлинения QT (6%) была чаще, чем у взрослых (<2%) [34]. Для определения принадлежности НР к Mfx авторы использовали шкалу Naranjio C. A. [47]. Jantarabenjakul W. при лечении туберкулеза с применением левофлоксацина у 10 детей 1–15 лет отмечает НР в легкой форме (головная боль, миалгия, тошнота, раздражительность), которые исчезли через 2 недели [41]. Губкиной М. Ф. и соавт. проанализирована группа из 89 детей от 2–12 лет из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ: в целом ХТ резервными препаратами с включением фторхинолонов переносили удовлетворительно только 50,6% детей, среди НР встречались тендовагиниты [7]. Учитывая недостаточность и противоречивость данных о безопасности применения фторхинолонов у детей, эксперты ВОЗ рекомендуют соблюдать осторожность назначения с проведением мониторинга для выявления неблагоприятных реакций [23], эти же рекомендации дают отечественные специалисты [15].

Антибиотик линезолид, который в настоящее время вошел в схемы лечения МЛУ-ТБ у детей, как наиболее эффективный препарат [15], в большинстве случаев переносится удовлетворительно [31, 54]. Однако Garcia-Prats et al. отмечали у 10 из 17 детей больных МЛУ-ТБ, длительно получавших линезолид, осложнение в виде анемии [37]. У ВИЧ-положительных детей с МЛУ-ТБ реакции на линезолид приобретают характер жизнеугрожающих, развивался лактоацидоз, панкреатит, периферическая нейропатия, бессимптомная гипоплазия костного мозга [49].

Общие вопросы переносимости детьми препаратов резервного ряда

В последние годы в лечении детей с МЛУ-ТБ стали чаще использоваться деламанид и бедаквилин [3, 32]. Современные рекомендации по лечению МЛУ-ТБ у детей в основном базируются на данных взрослых, однако имеются данные о фармакокинетике деламанида у детей всех возрастов и бедаквилина у детей в возрасте 6 лет и старше [23]. Педиатрические испытания деламанида в противотуберкулезной практике закончились в 2020 году. Отмечено незначительное удлинения интервала QT, что вряд ли будет клинически значимым у детей с МЛУ-ТБ, получающих деламанид. [50]. Другими НР, которые могут встречаться у детей, принимающих деламанид, является рвота, почечная недостаточность и электролитные нарушения [32].

Применение бедаквилина (Bdq) в детской практике началось off-label на основании результатов лечения взрослых, постепенно возрастная планка снижалась. Так, Achar J. et al. проанализировали НР у 27 детей и подростков 10–17 лет с МЛУ-ТБ. У 4 пациентов на ЭКГ наблюдалось увеличение интервала QTcF более, чем на 60 мс и у 1 ребенка удлинение QTcF>500 мс (рецидивирующее удлинение, потребовало отмены Bdq). Авторами сделано заключение, что Bdq можно рассматривать у детей младшего возраста в определенных обстоятельствах, когда польза перевешивает риски [27]. Hughes J. A. et al. применили бедаквилин у 15 детей с МЛУ-ТБ в Южной Африке. У 10 детей выявлены 27 НР, 2 реакции были тяжелыми [39]. Панова Л.В. с соавт. изучили у 23 детей старшего возраста и подростков переносимость укороченных до 12 мес. курсов ХТ МЛУ- ТБ, у 8 детей – с включением Bdq. У 17 детей зарегистрированы 24 НР: некупируемая эозинофилия – 7, суставной синдром – 4, нейротоксические расстройства – 3, гепатотоксическая реакция – 2, угнетение лейкопоэза – 2 (линезолид, спарфлоксацин), развитие кохлеарного неврита (амикацин), развитие фотодерматоза – 1, DRESS-синдрома – 1 [19]. Аксенова В.А. с соавт. при включении Bdq в режим ХТ у 24 детей в возрасте 5–17 лет в течение 24 недель отметили НР у 8 (33,3%) пациентов, из них серьезные у 1(4,2%) ребенка (обратимое увеличение интервала QT на ЭКГ). Учитывая, что только эта НР предположительно была вызвана приемом Bdq, сделан вывод, что Bdq не является значимым препаратом в развитии НР у детей при лечении МЛУ ТБ [1].

Зубова Е. Д. и соавт. анализировали НР у 109 детей 0–18 лет, получавших препараты резервного ряда, в том числе левофлоксацин/моксифлоксацин,

линезолид, бедаквилин. В 1 группе детей (71 чел.) в схемы лечения, помимо ПТП 1 и 2 ряда, включали фторхинолон, во 2 группе – фторхинолон и линезолид (28 чел.), в 3 группе (10 чел., дети раннего и дошкольного возраста не включались) – бедаквилин, линезолид. Развитие НР в трех группах пациентов отмечено в пределах 32,4–42,8%, статистически значимых различий не было. НР были следующими: на фторхинолоны – гепатотоксические, артралгии, кожная сыпь, угнетение кроветворения (по 2 чел.), удлинение интервала QT (1), судороги (1); на линезолид – полинейропатия (2); на бедаквилин – обмороки (1) ребенок [12]. Бедаквилин в настоящее время официально разрешен детям старше 6 лет. Однако «по жизненным показаниям препараты могут назначаться независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей/законного представителя)» [15]. Так, описан опыт применения Bdq в течение 6 месяцев у ребенка раннего возраста с МЛУ-ТБ при отсутствии НР [9].

При лечении МЛУ-ТБ у детей со значительной частотой встречается необратимая ототоксичность при применении аминогликозидов и полипептидов, что может приводить еще и к нарушению речи [51]. Это одна из причин того, что в настоящее время активно внедряются новые безинъекционные схемы лечения [51, 60]. Еще одна возможность уменьшения НР – сокращение сроков лечения туберкулеза с нетяжелыми проявлениями. Turkova A. et al. на основании исследования, включавшего 1204 ребенка (возраст 2 мес. – 15 лет) пришли к заключению, что при легком течении лекарственно-чувствительного туберкулеза возможен 4-месячный курс лечения, не уступающий по эффективности 6-месячному [57]. В настоящее время эксперты ВОЗ официально рекомендуют 4-месячный режим для детей и подростков в возрасте 3 мес. – 16 лет с нетяжелым лекарственно-чувствительным ТБ [60]. В сводном руководстве ВОЗ по туберкулезу (2022), также сказано, что у детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать полностью пероральную схему лечения, содержащую бедаквилин, но это «условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств». Вместе с тем, фармакодинамическое моделирование показало, что клинически значимое удлинение интервала QT маловероятно у детей до 3 лет. Экспертами ВОЗ подчеркивается, что применении деламанида, вызывающего НР со стороны ЦНС (парестезия, тремор, тревога, депрессия и бессонница), особенно проблемно при применении совместно с циклосерином. Отмечена важность исключения возможности НР, затрагивающих ЦНС, особенно у детей раннего возраста, учитывая динамическое развитие мозга у них [60]. Помимо классического скрининга на НР при ХТ у детей и подростков с МЛУ-ТБ, рекомендуют рассматривать и психоэмоциональные переживания, так как данные явления обычно не учитываются при анализе НР [61]. Эксперты высказываются о необходимости расширения разработок специальных лекарственных форм для детей в виде растворимых таблеток с приятным вкусом и комбинированных препаратов с фиксированными дозировками [23, 42].

Заключение

Переносимость противотуберкулезной ХТ детьми является самостоятельной проблемой фтизиатрии. Дети переносят ПТП лучше, чем взрослые при использовании тех же дозировок в мг/кг массы тела, но для достижения терапевтических концентраций им нужны большие дозировки, которые не изучены.

Спектр НР на ПТП у детей чрезвычайно широк и тяжесть их колеблется от легких до фатальных поражений. Клинические испытания обычно проводятся с участием взрослых, и лишь небольшое число выполнено с привлечением детей. В последнее время число таких исследований увеличивается, появляются детские лекарственные формы. В то же время детские фтизиатры до сих пор вынуждены назначать ряд ПТП с нарушением инструкции по применению (off-label), что усиливает необходимость тщательного документирования назначений, мониторинга и профилактики НР в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [15]. Лечением детей должны заниматься специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт работы с детьми.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Кудлай Д. А., Пахлавонова А. Д., Сокольская Е. А., Наконечная С. Л. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 138–146.
2. Ароян А. Р., Леонтьева Е. С., Мордык А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20–22.
3. Баронова О. Д., Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф. Долженко Е. Н. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31–36.
4. Борзакова С. Н., Рейзис А. Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 91–97.
5. Брюхачева Е. О., Холодов А. А., Иванов В. И., Казуль Г. А., Пьянзова Т. В. Факторы риска диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 6–10.
6. Васильева (Платова) Е. Б. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков при поражениях печени вирусной и токсической этиологии. Авт. к.м.н., Москва, 1990. – 19 с.
7. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29–33.
8. Гуляева Н. А., Иванова О. Н., Лугинова Е. Ф., Гурьева О. И., Золотарева Н. А., Андреева С. К. Случай гемотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 27.
9. Данилова Т. И., Бармина Н. А., Борисова Е. С., Максимова Л. А., Корнеев Ю. В. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 47–53.
10. Дробот Н. Н. Лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: гепатотоксические реакции. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 8. – С. 63–64.
11. Дубровская Н. А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких. Авт. к.м.н., Москва, 1984. – 21 с.
12. Зубова Е. Д., Тахтоходжаева Г. Р., Сенчихина О. Ю., Киселевич О. К., Юсубова А. Н., Власова Е. Е. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1 – С. 45–53.
13. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 73–75.
14. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Богданова Е. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42–47.
15. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 [Дата обращения 28 июля 2023]
16. Колбин, А. С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие / А. С. Колбин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022 – 288 с.
17. Лозовская М. Э., Курова А. С., Васильева Е. Б., Клочкова Л. В. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 22–27.
18. Панова Л. В. Гепатотоксические реакции на химиотерапию и их коррекция у подростков больных туберкулезом: Авт. дис. к. м. н. – Москва, 2001. – 17 с.
19. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 35–39.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis *Meditsinsky Soviet*, 2021, no. 16, pp. 138-146. (In Russ.)
2. Aroyan A.R., Leontyeva E.S., Mordyk A.V. Changes to approaches to chemotherapy in the children of tender age over 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 20-22. (In Russ.)
3. Baronova O.D., Aksenova V.A., Luginova E.F. Dolzhenko E.N. The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 8, pp. 31-36. (In Russ.)
4. Borzakova S.N., Reyzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 91-97. (In Russ.)
5. Bryukhacheva E.O., Kholodov A.A., Ivanov V.I., Kazul G.A., Pyanzova T.V. Risk factors of dyspepsia development during anti-tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 9, pp. 6-10. (In Russ.)
6. Vasilyeva (Platova) E.B. *Tuberkulyoz organov dykhaniya u detey i podrostkov pri porazheniyakh pecheni virusnoy i toksicheskoy etiologii. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Respiratory tuberculosis in children and adolescents in viral lesions of liver and of toxic etiology. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1990, 19 p.
7. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
8. Gulyaeva N.A., Ivanova O.N., Luginova E.F., Guryeva O.I., Zolotareva N.A., Andreeva S.K. A clinical case of hemotoxic adverse reaction during anti-tuberculosis chemotherapy. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2018, no. 6, pp. 27. (In Russ.)
9. Danilova T.I., Barmina N.A., Borisova E.S., Maksimova L.A., Korneev Yu.V.. Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 47-53. (In Russ.)
10. Drobot N.N. Treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents: hepatotoxic reactions. *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy,* 2011, no. 8, pp. 63-64. (In Russ.)
11. Dubrovskaya N.A. *Kliniko-immunologicheskiye proyavleniya pobochnogo deystviya rifampitsina pri lechenii tuberkuleza legkikh. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Clinical and immunological manifestations of adverse reactions to rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1984, 21 p.
12. Zubova E.D., Takhtokhodzhaeva G.R., Senchikhina O.Yu., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E. Adverse reactions in children and adolescents when treated with 2 and 3 line drugs within anti-tuberculosis chemotherapy regimens. Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya, 2021, no. 1, pp. 45-53. (In Russ.)
13. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency and profile of adverse reactions during treatment of new tuberculosis cases. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2016, no. 1, pp. 73-75. (In Russ.)
14. Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions during treatment of children ill with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2018, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
15. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. 2022, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 Accessed July 28, 2023.
16. Kolbin A.S. *Klinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov: uchebnoye posobiye.* [Clinical pharmacology for pediatricians: a handbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022, 288 p.
17. Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V. Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 9, pp. 22-27. (In Russ.)
18. Panova L.V. *Gepatotoksicheskie reaktsii na khimioterapiyu i ikh korrektsii u podrostkov bolnyikh tuberkulyozom. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Hepatotoxic reactions to chemotherapy and their management in adolescents suffering from tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2001, 17 p.
19. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A.. Efficacy and safety of short-course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 10, pp. 35-39. (In Russ.)

20. Романова М. А., Мордык А. В., Мерко Е. А., Леонтьева Е. С. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 95–100.

21. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 44–49.

22. Ташпулатова Ф. К., Абдусаломова М. И., Лозовская М. Э. Переносимость химиотерапии у больных детей туберкулезом. // Евразийский вестник педиатрии. – 2020. – № 2. – С. 35–38.

23. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf

24. Хоменко А. Г. Туберкулез. Руководство для врачей – М.: Медицина, 1996. – 496 с.

25. Хохлова Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: Авт. дис. к. м. н. – Москва, 2020. – 18 с.

26. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva, N., Sodikov A. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 14. – P. 7574.

27. Achar J., Hewinson C., Cavalheiro A. P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. – 2017. –Vol. 23, № 10. – P. 1711–1713.

28. Alam S., Lal B. B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Yung Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. // The Indian Journal of Pediatrics. – 2015. – № 82. – P. 879–883.

29. Alsuhaibani, M., Felimban, G., Shoukri, M., Alosaimi, A., Almohaizeie, A., Al Hajjar, S. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children //International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 47–50.

30. Bradley J. S., Kauffman R. E., Balis D. A., et al. Assessment of musculoskeletal toxity 5 years after therapy with levofloxacin // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 146–153.

31. Cui-ping L. I., Xiang L. I., Shao-mei H. U. A. N. G., Xiao-xia W. A. N. G., Xiao-qi L. I., Hai-xia H. U., Yi-min F. A. N. G. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of children with severe tuberculous meningitis // China Tropical Medicine. – 2021. – Vol. 21, № 11. – P. 157–165.

32. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drugresistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 2093–2101.

33. Devarbhavi H., Karanth D., KS P, CK A, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 4. – С. 1344–1350.

34. Dixit A., Rarandikar M. V., Jones S., Nakamura M. M. Safety and tolerability of moxifloxacin in children // J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. – 2018. Vol. 7 (Sept). – P. e-92-e101.

35. Ettehad D., Schaaf H. S., Seddon J. A., Cooke G. S., Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis// Lancet Infect. Dis. – 2012. – № 12 – P. 449–456.

36. Garcia-Prats Anthony J., Heather R. Draper, Heather Finlayson, Jana Winckler, André Burger, Barend Fourie, Stephanie Thee, Anneke C. Hesseling, H. Simon Schaaf Author Notes. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug- resistant Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 1777–1780.

37. Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Draper H. R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L., Savic R. M. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies //PLoS medicine. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. e1002789.

38. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 [Availablie at 23 Aug 2023]

39. Jackson M. A., Schutze G. E. Cjmmittee on Infectiuos Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138, № 5 – P. 1–14.

20. Romanova M.A., Mordyk A.V., Merko E.A., Leontyeva E.S. Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research. *Pediatricheskaya Pharmocologiya*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 95-100. (In Russ.)

21. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshev A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)

22. Tashpulatova F.K., Abdusalomova M.I., Lozovskaya M.E. The tolerability of chemotherapy by children ill with tuberculosis. *Evraziysky Vestnik Pediatrii*, 2020, no. 2, pp. 35-38. (In Russ.)

23. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region: expert opinion. WHO, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf

24. Khomenko A.G. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Tuberculosis. Doctors' Manual]. Moscow, Meditsina Publ., 1996, 496 p.

25. Khokhlova Yu.Yu. *Khimioterapiya tuberkuleza organov dykhaniyau detey iz ochagov s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Chemotherapy for respiratory tuberculosis in children exposed to the infection with multiple and extensive drug resistance. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2020, 18 p.

26. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 2021, vol. 18, no. 14, pp. 7574.

27. Achar J., Hewinson C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.,* 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1711-1713.

28. Alam S., Lal B.B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Yung Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2015, no. 82, pp. 879-883.

29. Alsuhaibani, M., Felimban, G., Shoukri, M., Alosaimi, A., Almohaizeie, A., Al Hajjar, S.Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine,* 2019, vol. 6, no. 2, pp. 47-50.

30. Bradley J.S., Kauffman R.E., Balis D.A. et al. Assessment of musculoskeletal toxity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 146-153.

31. Cui-ping L.I., Xiang L.I., Shao-mei H.U.A.N.G., Xiao-xia W.A.N.G., Xiao-qi L.I., Hai-xia H.U., Yi-min F.A.N.G. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of children with severe tuberculous meningitis. *China Tropical Medicine*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 157-165.

32. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, Esposito S, Migliori GB. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drugresistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.,* 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093-2101.

33. Devarbhavi H., Karanth D., KS P, CK A, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 4, pp. 1344-1350.

34. Dixit A., Rarandikar M.V., Jones S., Nakamura M.M. Safety and tolerability of moxifloxacin in children. J. Pediatric. *Infect. Dis. Soc.*, 2018, vol. 7, Sept. pp. e-92-e101.

35. Ettehad D, Schaaf H.S., Seddon J.A., Cooke G.S., Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, 2012, 24, no. 12, pp. 449-456.

36. Garcia-Prats Anthony J., Heather R. Draper, Heather Finlayson, Jana Winckler, André Burger, Barend Fourie, Stephanie Thee, Anneke C. Hesseling, H. Simon Schaaf Author Notes. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug- resistant Tuberculosis. *Clinical Infection Diseases*, 2018, vol. 67, no. 11, pp. 1777–1780.

37. Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S., Draper H.R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L., Savic R.M. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies. *PLos Medicine*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. e1002789.

38. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 Accessed August 23, 2023

39. Jackson M.A., Schutze G.E. Committee on Infectiuos Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 2016, vol. 138, no. 5, pp. 1-14.

40. Jantarabenjakul, W., Suntarattiwong, P., Wacharachaisurapol, N., Ayudhya, P. S. N., Phaisal, W., Tawan, M., Puthanakit, T. Pharmacokinetics and Safety of WHO-Recommended Dosage and Higher Dosage of Levofloxacin for Tuberculosis Treatment in Children: a Pilot Study //International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 122. – P. 603–608.

41. Hughes, J. A., Solans, B. P., Draper, H. R., Schaaf, H. S., Winckler, J. L., van der Laan, L., Garcia-Prats, A. J. Pharmacokinetics and Safety of Bedaquiline in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and Negative Older Children and Adolescents with Rifampicin-Resistant Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 75, № 10. – P. 1772–1780.

42. Keating A. V., Soto J., Forbes C., Zhao M., Craig D. Q. Multi-methodological quantitative taste assessment of anti-tuberculosis drugs to support the development of palatable paediatric dosage forms //Pharmaceutics. – 2020. – T. 12, № 4. – C. 369.

43. Laghari M., Talpur B. A., Sulaiman S. A. S., Khan A. H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis //International journal of mycobacteriology. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 281.

44. Li Y., Zhu Y., Zhong Q., Zhang X., Shu M., Wan C. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis. // The pediatric infectious disease journal. – 2017. – № 36. – P. 720–725.

45. Morris S. K., Giroux R. J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study //Archives of Disease in Childhood. – 2021. – Vol. 106, № 12. – P. 1165–1170.

46. Nansumba M., Kumbakumba E., Orikiriza P., Bastard M., Mwanga J. A., Boum Y., Bonnet M. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 151–157.

47. Naranjo C.A, Busto U., Sellers E.M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // Clin. Pharmacol, Ther. – 1981. – № 30. – P. 239–245.

48. Puspaningrum N. R., Aryani T., Setyoningrum R. A., Husna N. A. Anti Tuberculosis Medicine in Children with Miliary Tuberculosis or Tuberculosis Meningitis // Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. – 2021. – Vol. 18, № 1–2. – P. 82–89.

49. Rose P. C., Hallbauer U. M., Seddon J. A., Hesseling A. C., Schaaf H. S. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children // The International journal of tuberculosis and lung disease. – 2012. – Vol. 16, № 12. – P. 1588–1593.

50. Sasaki T., Svensson E. M., Wang X., Wang Y., Hafkin J., Karlsson M. O., Mallikaarjun S. Population pharmacokinetic and concentration-qtc analysis of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2022. – Vol. 66, № 2. – P. e01608-21.

51. Schaaf H. S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach// The Indian Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol. 86, № 8. – P. 717–724.

52. Schaaf H. S., Thee S., van der Laan L., Hesseling A. C., Garcia-Prats A. J. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children //Expert opinion on drug safety. – 2016. – Vol. 15, № 10. – P. 1369–1381.

53. Steele M. A., Burk R. F., DesPrez R. M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis // Chest. – 1991. – Vol. 99, № 2. – C. 465–471.

54. Swaminathan, A., Du Cros, P., Seddon, J. A., Quinnell, S.et al. Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 474–478.

55. Thee S., Garcia-Prats A. J., Donald P. R., Hesseling A. C., Schaaf H. S. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children // Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 229–4502.

56. Thee S., Zöllner E. W., Willemse M., Hesseling, A. C., et al. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment // The International journal of tuberculosis and lung disease. – 2011. – T. 15, № 9. – P. 1191–1193.

57. Turkova A., Wills G. H., Wobudeya E., Chabala C., Palmer M., Kinikar A., Crook A. M. Shorter treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian children // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 10. – P. 911–922.

58. Villarino M. E., Ridzon R., Weismuller P. C., Elcock M., Maxwell R. M., Meador J., Geiter L. J. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents //American journal of respiratory and critical care medicine. – 1997. – Vol. 155, № 5. – P. 1735–1738.

40. Jantarabenjakul W., Suntarattiwong P., Wacharachaisurapol N., Ayudhya, P.S.N., Phaisal W., Tawan M., Puthanakit T. Pharmacokinetics and Safety of WHO-Recommended Dosage and Higher Dosage of Levofloxacin for Tuberculosis Treatment in Children: a Pilot Study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022, vol. 122, pp. 603-608.

41. Hughes J.A., Solans B.P., Draper H.R., Schaaf H.S., Winckler J.L., van der Laan L., Garcia-Prats A.J. Pharmacokinetics and safety of bedaquiline in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and negative older children and adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis. *Clinical Infection Diseases*, 2022, vol. 75, no. 10, pp. 1772-1780.

42. Keating A.V., Soto J., Forbes C., Zhao M., Craig D.Q. Multi-methodological quantitative taste assessment of anti-tuberculosis drugs to support the development of palatable paediatric dosage forms. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 369.

43. Laghari M., Talpur B.A., Sulaiman S.A.S., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 281.

44. Li Y, Zhu Y., Zhong Q., Zhang X., Shu M., Wan C. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2017, no. 36, pp. 720-725.

45. Morris S.K., Giroux R.J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study. *Archives of Disease in Childhood*, 2021, vol. 106, no. 12, pp. 1165-1170.

46. Nansumba M., Kumbakumba E., Orikiriza P., Bastard M., Mwanga J.A., Boum Y., Bonnet M. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 151-157.

47. Naranjo C.A, Busto U., Sellers E.M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1981, no. 30, pp 239-245.

48. Puspaningrum N.R., Aryani T., Setyoningrum R.A., Husna N.A. Anti-tuberculosis medicine in children with miliary tuberculosis or tuberculosis meningitis. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience,* 2021, vol. 18, no. 1-2, pp. 82-89.

49. Rose P.C., Hallbauer U.M., Seddon J.A., Hesseling A.C., Schaaf H.S. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, vol. 16, no. 12, pp. 1588-1593.

50. Sasaki T., Svensson E.M., Wang X., Wang Y., Hafkin J., Karlsson M.O., Mallikaarjun S. Population pharmacokinetic and concentration-qtc analysis of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 2022, vol. 66, no. 2, pp. e01608-21.

51. Schaaf H.S. Diagnosis and management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a practical approach. *The Indian Journal of Pediatrics,* 2019, vol. 86, no. 8, pp. 717–724.

52. Schaaf H.S., Thee S., van der Laan L., Hesseling A.C., Garcia-Prats A.J. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opinion on Drug Safety,* 2016, vol. 15, no. 10, pp. 1369-1381.

53. Steele M.A., Burk R.F., DesPrez R.M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest*, 1991, vol. 99, no. 2, pp. 465-471.

54. Swaminathan A., Du Cros, P., Seddon J.A., Quinnell S.et al. Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, vol. 20, no. 4, pp. 474-478.

55. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesseling A.C., Schaaf H.S. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 3, pp. 229-4502.

56. Thee S., Zöllner E.W., Willemse M., Hesseling A.C. et al. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 15, no. 9, pp. 1191-1193.

57. Turkova A., Wills G.H., Wobudeya E., Chabala C., Palmer M., Kinikar A., Crook A.M. Shorter treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian children. *New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 386, no. 10, pp. 911-922.

58. Villarino M.E., Ridzon R., Weismuller P.C., Elcock M., Maxwell R.M., Meador J., Geiter L.J. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 1997, vol. 155, no. 5, pp. 1735-1738.

59. Wang P. Y., Xie S. Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B. F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // The International journal of tuberculosis and lung disease. – 2012. – Vol. 16. – № 5. – P. 589–595.

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. URL:https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764 [Availablie at 15 Aug 2023]

61. Zimri K., Casper R., Hoddinott G., Schaaf H. S., Garcia-Prats A. J., Rose P. C., Viljoen L. A novel approach for eliciting adolescent MDR-TB treatment tolerability: qualitative data from South Africa // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 43–47.

59. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 589-595.

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764 Accessed August 15, 2023

61. Zimri K., Casper R., Hoddinott G., Schaaf H.S., Garcia-Prats A.J., Rose P.C., Viljoen, L. A novel approach for eliciting adolescent MDR-TB treatment tolerability: qualitative data from South Africa. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 24, no. 1, pp. 43-47.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Лозовская Марина Эдуардовна
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (812) 321-33-36
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Мотов Игорь Юрьевич
Ассистент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (812) 321-33-36
E-mail: jesuigor123@mail.ru

Новик Геннадий Айзикович
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
им. профессора И. М. Воронцова факультета
послевузовского и дополнительного профессионального образования
Тел.: +7 (812) 295-14-04
E-mail: ga_novik@mail.ru

Поступила 23.01.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Russian Ministry of Health,
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100

Marina E. Lozovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department
lozovskaja-marina@rambler.ru
Phone: +7 (812) 321-33-36

Igor Yu. Motov
Assistant of Phthisiology Department
jesuigor123@mail.ru
Phone: +7 (812) 321-33-36

Gennady A. Novik
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pediatric Diseases Department
Named after Professor I.M. Vorontsov,
Faculty of Post-Graduate and Additional Professional Education
ga_novik@mail.ru
Phone: +7 (812) 295-14-04

Submitted as of 23.01.2023

ЖУРНАЛ

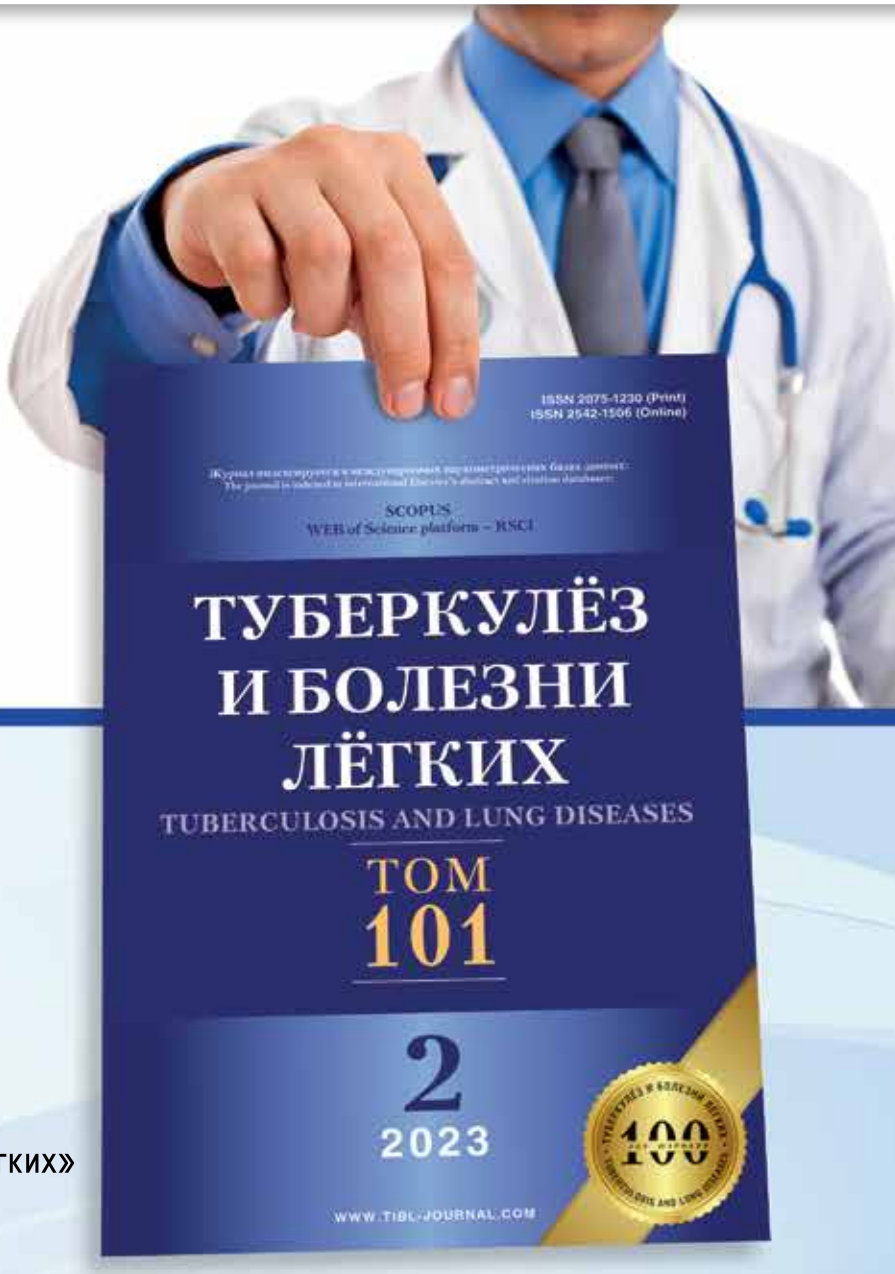
ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616-002.5:614.4:614.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88

Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор)

З.М. ЗАГДЫН [1], Н.В. КОБЕСОВ[2], Л.И. РУСАКОВА [3], Т.П. ВАСИЛЬЕВА [1], О.Ю. АЛЕКСАНДРОВА [1], А.С. ГАЛОЯН [1]

[1]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, г.Москва, РФ

[2]ГБУЗ Республики Северная Осетия-Алания «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» МЗ Республики Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, РФ

[3]ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г.Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Резюме. На основе анализа архивных материалов, научных публикаций и официальных статистических данных, полученных из 56 источников, выполнена оценка глобального бремени туберкулеза. В 1918 году смертность от туберкулеза в России составляла 360 случаев на 100 тыс. населения, превышая таковую в других индустриальных странах: в Англии этот показатель составлял – 113,0; в США – 148,0; в Швейцарии – 201,0; в Италии – 209,0; во Франции – 226,0; в Германии – 230,0; в Японии (1920г.) – 234 случая соответственно. Претерпев колоссальные, несоизмеримые с другими странами социально-экономические катастрофы, Россия добилась значительных успехов в борьбе с туберкулезом: в 1913 году заболеваемость туберкулезом составляла 733,0 на 100 тыс. населения, смертность от него – 276,8; в 2021 году эти показатели составили уже 31,1 и 4,3 соответственно. ВОЗ в 2021 году исключила Россию из списка стран с высоким бременем туберкулеза. Тем не менее, в России, наряду с другими государствами БРИКС, сохраняется высокое бремя МЛУ-ТБ и сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, требующее ресурсных вложений для снижения их распространения.

Ключевые слова: туберкулез, глобальное бремя, проблема общественного здоровья, Россия, мир.

Для цитирования: Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И., Васильева Т.П., Александрова О.Ю., Галоян А.С. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор)// Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 78–88. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88

Global Tuberculosis Burden in Russia and the World as a Public Health Problem (Historical and Analytical Review)

Z.M. ZAGDYN[1], N.V. KOBESOV[2], L.I. RUSAKOVA[3], T.P. VASILYEVA[1], O.YU. ALEKSANDROVA[1], A.S. GALOYAN[1]

[1]Semashko Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

[2]Republic of North Ossetia-Alania, Republican Clinical Phthisiopulmonary Center, the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia

[3]Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Abstract. Based on an analysis of archive materials, scientific publications and official statistics obtained from 56 sources, the global tuberculosis burden was assessed. In 1918 in Russia, tuberculosis mortality made 360 cases per 100,000 population, exceeding that in other industrial countries: in England this rate was 113.0; in the USA – 148.0; in Switzerland – 201.0; in Italy – 209.0; in France – 226.0; in Germany – 230.0; and in Japan (1920) – 234 cases respectively. Having undergone colossal socio-economic catastrophes like no other country, Russia achieved significant success in the fight against tuberculosis: in 1913, tuberculosis incidence was 733.0 per 100,000 population, tuberculosis mortality was 276.8; while in 2021 these made 31.1 and 4.3 respectively. In 2021, WHO excluded Russia from the list of countries with a high burden of tuberculosis. However, in Russia as well as in the other BRICS countries, the burden of MDR TB and TB/HIV co-infection still remains high, which requires allocation of resources to reduce their spread.

Key words: tuberculosis, global burden, public health problem, Russia, world.

For citation: Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I., Vasilyeva T.P., Aleksandrova O.Yu., Galoyan A.S. Global tuberculosis burden in Russia and the world as a public health problem (historical and analytical review). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 5, pp. 78–88 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88

Для корреспонденции:
Загдын Зинаида Моисеевна
E-mail: dinmetyan@mail.ru

Correspondence:
Zinaida M. Zagdyn
Email: dinmetyan@mail.ru

Введение

Основные парадигмы общественного здоровья отвечают таким критериям, как уровень потребности населения в получении медицинской помощи высокого качества, эффективно функционирующая система здравоохранения, внедрение достижений науки в практику, показатели общественного здоровья, зависимые от различных социально-экономических, экологических и иных внешних и внутренних факторов [10, 11, 16, 39].

В истории становления общественного здоровья и здравоохранения как науки, изучающей здоровьесберегающие факторы, Д.А. Изуткин выделяет несколько этапов: к концу первой половины XIX века сформировалась миазматическая парадигма, предполагающая связь заболеваемости и смертности населения с «невидимыми» микроорганизмами-миазмами; затем, к концу XIX века, после открытия возбудителей ряда инфекционных заболеваний, возникла микробная или контагиозная теория, а в XX веке на фоне негативных последствий научно-технического прогресса и изменения образа жизни населения возросла роль хронических неинфекционных заболеваний, объединенных в понятие «болезни цивилизации» [11]. Между тем, значимость социально обусловленных инфекционных заболеваний, к которым относится и туберкулез (ТБ), сохраняется до сегодняшнего дня. По данным ВОЗ в 2021 году в мире заболели ТБ 10,6 млн человек, умерли от него 1,6 млн человек. В 2019 году ТБ входил в перечень 15 заболеваний, ставших основной причиной смерти на планете, а до пандемии COVID-19 ТБ был ведущей причиной летальных исходов от инфекционных заболеваний [47]. В России ТБ признан представляющим опасность для окружающих социально значимым инфекционным заболеванием и включен в перечень главных национальных угроз в сфере общественного здоровья [22, 37].

Цель исследования

Оценить глобальное бремя ТБ, как одну из медико-социальных детерминант общественного здоровья в хронологическом порядке и в связи с социально-экономическими, политическими и иными событиями, происходившими в России и других странах мира в XX-XXI столетиях (популяционно – аналитическое исследование).

Материалы и методы

Использованы информационно-аналитический, эпидемиологический и статистический методы. Были проанализированы: архивные документы, начиная *с 1904 года* (статьи в медицинских газетах, научных журналах, отчеты, бюллетени, книги); научные публикации по ТБ из баз данных PubMed, Medline, E-library; формы федерального статистического наблюдения (№ 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»); данные Росстата. Доступ к архивным документам (отчеты по ТБ с грифом «для служебного пользования» и другие материалы) был разрешен руководством Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ). Показатели заболеваемости и смертности от ТБ рассчитывались на 100 тыс. населения, если в архивных документах показатели были рассчитаны на 10 тыс. населения, то производился их соответствующий перерасчет. Показатели смертности от ТБ в странах Западной Европы, США и Японии за 1955-2019 годы были рассчитаны авторами на 100 тыс. населения по данным ВОЗ – абсолютному числу умерших от ТБ, деленному на среднегодовое число населения каждой страны [53]. Показатели по ТБ за 2021 год в различных странах мира приведены по данным «наилучшей» оценки ВОЗ, выбранной из наибольших и наименьших возможных их значений, из-за высокой неопределенности получаемых сведений [47] также использован термин «инцидентность» для заболеваемости, рассчитанной по сумме впервые выявленных случаев и рецидивов ТБ. Кроме того, как основной критерий оценки бремени ТБ в регионе [55], приведены данные ВОЗ за 2019 год по расчетной оценке числа потерянных лет жизни из-за преждевременной смертности и числа лет, прожитых с инвалидностью по причине ТБ (DALY-disability adjusted life years).

Результаты и обсуждение

Эпидемиологический подход к изучению распространения ТБ является наглядной моделью в решении проблемы общественного здоровья на популяционном уровне. В 1958 году E. Grigg вычислил тенденции «туберкулезной волны» со столетними периодами: учел фактор медленности распространения инфекции в гипотетически закрытой урбанизированной стране, полностью уязвимой для ТБ, с нулевой датой начала заболеваемости, т.е. создал «модель» естественного течения эпидемии ТБ без влияния каких-либо внешних факторов риска (рис.1) [49]. Согласно «модели» Grigg, при естественном развитии туберкулезного эпидемического процесса смертность (mortality) и, соответственно, заболеваемость ТБ быстро растут в первое столетие от начала распространения заболевания, далее эти показатели идут на убыль, достигнув минимума через три столетия. Кривая распространенности (morbidity) ТБ достигает пика отсрочено по отношению к показателям смертности и имеет более плавное снижение. Главное значение данной кривой заключается в том, что за ее пределами находится множество людей (до 90,0% населения), которые инфицированы возбудителем ТБ, но не заболели ТБ, что является естественным здоровьесберегаю-

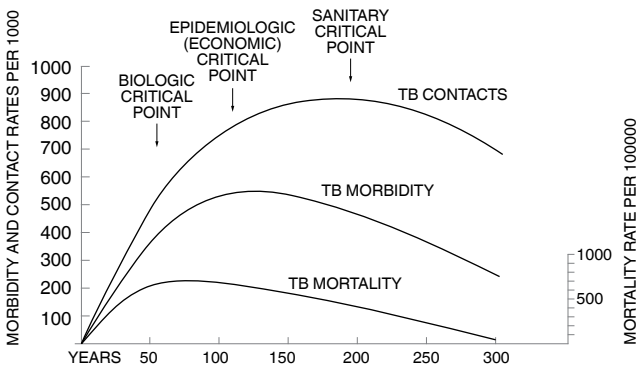


Рис. 1. *Теоретическое развитие «туберкулезной волны» в гипотетической стране (смертность на 100 тыс. населения, распространенность и контакты на 1000 населения)*

Figure 1. Theoretical development of a «tuberculosis wave» in a hypothetical country (mortality per 100,000 population, prevalence and contacts per 1,000 population)

щим феноменом при распространении туберкулезной инфекции.

Третья кривая на рис. 1 отражает число контактных лиц с больными ТБ от начала эпидемии, у которых ТБ также не развился как активное заболевание. Таким образом, автор отмечает, что важен начальный этап эпидемического процесса, когда заболеваемость и смертность от ТБ наиболее высоки и могут прогрессировать, если не предпринять соответствующие барьерные лечебно-профилактические и организационные меры. В настоящее время различные страны мира находятся на разных этапах эпидемических кривых: страны Западной Европы 2-3 столетия назад прошли основной пиковый путь эпидемического процесса и сейчас имеют низкие показатели по заболеваемости и смертности от ТБ [43]. Россия, если придерживаться теории Grigg, претерпев множество социально-экономических и иных катаклизмов на протяжении последних двух столетий, на сегодняшний день находится на начальной стадии фазы естественного угасания эпидемии ТБ.

В России заболеваемость ТБ к началу первой мировой войны за 1902-1913 годы возросла от 397,0 до 733,0, а смертность от него снизилась с 341,0 до 276,8 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2.) [1, 6, 8, 13, 15, 18, 19, 21, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 41]. Такое несоответствие динамики заболеваемости и смертности при отсутствии масштабных противотуберкулезных мер на государственном уровне, вероятно, связано с несовершенством статистического учета того времени в медицине, которое сохранялось и в последующие годы: в период первой мировой войны, революционные годы и годы становления Советской власти. Об этом свидетельствует высказывание доктора Зеленова: «Речь здесь идет ... о том, как при существующих тяжелых для статистики неблагоприятных условиях добиться того, чтобы наше знание о туберкулезе в стране было возможно полнее и точнее и наилучшим образом отразило действительные размеры этой народной болезни» [9].

Статистический учет является неотъемлемой частью оценки общественного здоровья, позволяющий вести разработку эффективных программ с адекватным распределением ресурсов и учетом социально-экономических и иных факторов, влияющих на распространение заболевания. Следовательно, отрывочность и низкая достоверность статистических сведений о ТБ в России в первые три десятилетия XX века были обусловлены отсутствием системности в сборе медицинской статистики. Однако и в последующие годы, включая начало 40-х, период Великой Отечественной войны (ВОВ), послевоенные годы и вплоть до середины 50-х годов в открытой научной литературе и доступных архивных документах статистические сведения о ТБ в СССР и РСФСР были весьма ограниченными. В общедоступной литературе авторы указывают лишь на рост или снижение показателей по ТБ в России по отношению к определенному году как базовому уровню, в то же время, открыто приводятся конкретные интенсивные показатели по ТБ в капиталистических странах [2, 3]. Из стенограммы доклада профессора А.Е. Рабухина на 2-м объединенном пленуме Совета

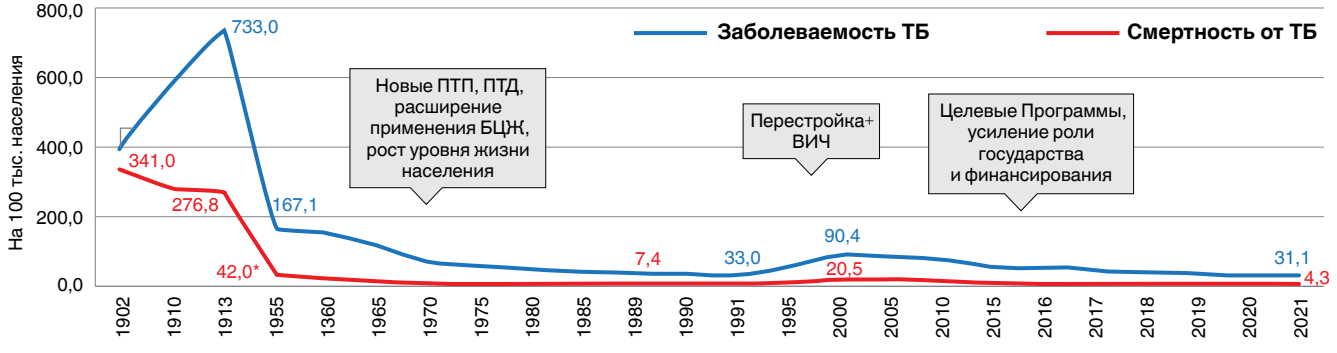


Рис. 2. *Заболеваемость и смертность от туберкулеза в России за 1902-2021 годы (на 100 тыс. населения, *показатель смертность за 1955 год – среди городского населения)*

*Figure 2. Tuberculosis incidence and mortality in Russia in 1902-2021 (per 100,000 population, *mortality for 1955 – among the urban population)*

Таблица 1. **Смертность от ТБ в некоторых городах капиталистических стран и 45 городах РСФСР за 1938-1943 годы (на 100 тыс. населения)**

Table 1. **Tuberculosis mortality in certain cities of capitalist countries and 45 cities of the RSFSR for 1938-1943 (per 100,000 population)**

Города/годы	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945
45 городов РСФСР	257,0	252,0	287,0	280,0	425,0	402,0	283,0	230,0
Вена	109,0	121,0	157,0	119,0	133,0	135,0	–	–
Брюссель	55,0	61,0	68,0	99,0	85,0	85,0	–	–
Прага	122,0	123,0	132,0	158,0	169,0	–	–	–
Париж	155,0	164,0	194,0	215,0	198,0	185,0	–	–
Рим	125,0	118,0	119,0	135,0	173,0	198,0	–	–
Амстердам	44,0	35,0	37,0	60,0	71,0	75,0	–	–
Лондон	73,0	–	97,0	125,0	102,0	–	–	–

по борьбе с ТБ Наркомздравов СССР и РСФСР от августа 1945 года следует, что смертность от ТБ в 44 городах СССР превысила довоенные показатели на 85,0%, 60,0% и 21,0% в 1940, 1943 и 1944 годах соответственно [12]. Неясность публичной информации с приведением лишь долевых значений показателей, была следствием запрета публикации сведений о ТБ в открытых источниках, что имело место в России вплоть до 1990 года. Тогда показатели деятельности системы противотуберкулезной помощи населению были под грифом «для служебного пользования», что способствовало формированию профессиональной обособленности отечественной фтизиатрии, это отчасти сохраняется и сегодня, ограничивая междисциплинарные и межведомственные взаимодействия с другими структурами и медицинскими направлениями. Принятие решения о запрете на общедоступность сведений о ТБ в России, было связано с его ростом в начале 30-х годов после некоторого снижения в 20-е годы показателей заболеваемости и смертности от ТБ и превышением их над аналогичными данными других стран, несмотря на усиление борьбы с ТБ молодой Советской властью на государственном уровне. Ухудшение ситуации по ТБ в тот период обусловлено недостаточным уровнем социального благополучия населения, системы здравоохранения при индустриализации страны и коллективизации сельского хозяйства [29]. Во время Второй мировой войны в городах Западной Европы и РСФСР за 1938-1943 годы смертность от ТБ значительно выросла (табл. 1).

Этот рост был особенно выражен в Париже – 155,0-185,0 случаев на 100 тыс. населения, Риме – 125,0-198,0; Праге – 122,0-169,0 (в 1942 году), где показатели изначально были высокими [7, 12]. В России, по данным 45 городов РСФСР, смертность от ТБ превышала показатели в городах других стран и до начала ВОВ, составив в 1938 году 257,0 на 100 тыс. населения, достигнув пика в 1942-1943 годах: 425,0 и 402,0 соответственно.

В послевоенные годы (ВОВ) (рис.2) на фоне восстановления страны из руин и постепенного улучшения социального благополучия населения заболеваемость и смертность от ТБ в России стали снижаться, составив в 1955 году 167,1 и 42,0 на 100 тыс. населения соответственно. Тенденция к улучшению ситуации по ТБ в России сохранялась до начала 90-х, когда заболеваемость ТБ в 1991 году максимально снизилась до 33,0, а смертность от него в 1989 году достигла минимума в 7,4 случая на 100 тыс. населения, став отправными точками для сравнения показателей в последующие годы. Существенную роль в борьбе с ТБ в России за более чем 40-летний послевоенный период сыграли: появление противотуберкулезных препаратов (ПТП); применение вакцины БЦЖ в популяционном масштабе, особенно в 60-е годы; расширение сети противотуберкулезных диспансеров (ПТД) и стационаров, усиление государственной поддержки и рост уровня жизни населения [26, 30, 40, 42, 56].

Далее, в период «перестройки», приведшей к экономическому кризису в стране, обнищанию большей части населения, разрушению системы здравоохранения, что усугублялось возникновением и прогрессированием эпидемии ВИЧ-инфекции, вновь наблюдался подъем заболеваемости и смертности от ТБ, составивший в 2000 году 90,4 и 20,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно, с прогнозом роста заболеваемости к 2005 году до 200,0, а к 2015 году – до 250,0 на 100 тыс. населения [14]. Осознавая неблагоприятную перспективу, правительство РФ приняло Федеральную программу по неотложным мерам борьбы с ТБ (1998 г.) с нарастающим ее финансированием [23]. В этот период усилилась политическая поддержка государства: в 2004 году ТБ был включен в перечень социально значимых, представляющих опасность для окружающих инфекционных заболеваний, а в 2009 году – в список главных национальных угроз в сфере общественного здоровья [22, 37]. Благодаря такому подходу заболеваемость и смертность от ТБ к 2021 году снизились до 31,1 и 4,3 на 100 тыс. населения соответственно, став значительно меньше, чем в 1991 и 1989 годах, особенно это касалось показателя смертности. Как результат –

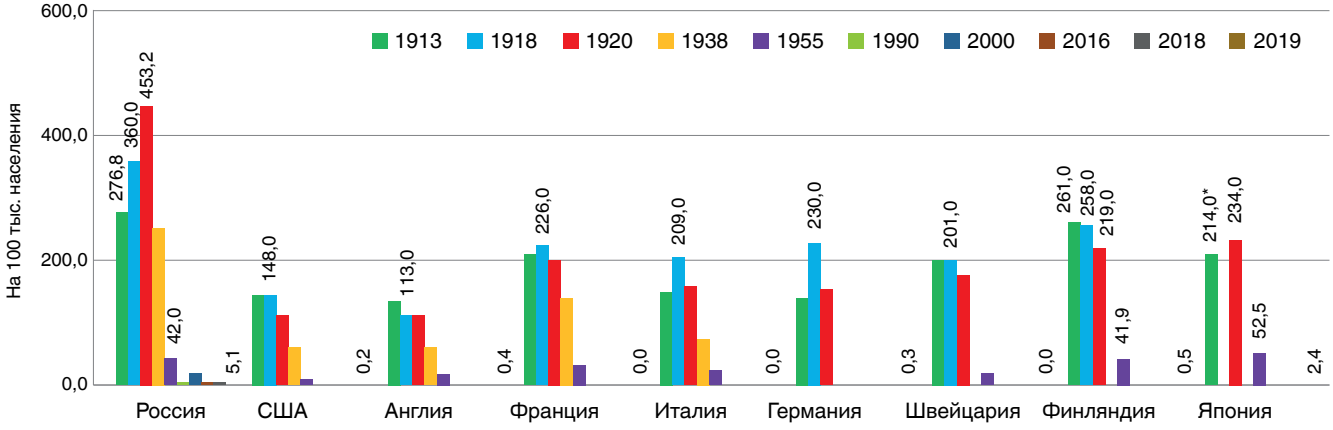


Рис. 3. *Смертность от туберкулеза в России, некоторых странах Западной Европы, США и Японии в 1913-2019 годах (на 100 тыс. населения, *данные за 1915 год в Японии)*

*Figure 3. Tuberculosis mortality in Russia, certain countries of Western Europe, the USA and Japan in 1913-2019 (per 100,000 population, *data for Japan for 1915)*

ВОЗ в 2021 году впервые за последние десятилетия вывела Россию из списка стран с высоким глобальным бременем ТБ [47]. Тем не менее, в России до настоящего времени сохраняется напряженность ситуации, обусловленная ростом распространения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и сочетанием с ВИЧ-инфекцией [4, 5].

Таким образом, социально-экономический кризис 90-х годов 20 века в России негативно повлиял на успехи по борьбе с ТБ, которые были достигнуты после ВОВ. Для достижения сегодняшних результатов стране потребовалось еще более двух десятилетий. В ведомственной целевой Программе по предупреждению и борьбе с социально значимыми инфекционными заболеваниями от 2019 года ожидаемым результатом проводимых мер среди населения является снижение смертности от ТБ к 2024 году до 5,5, а заболеваемости – до 35,0 на 100 тыс. населения [24]. Эти целевые индикаторы в России достигнуты в опережающем порядке (рис. 2).

В странах Западной Европы смертность от ТБ до, в период и после Первой мировой войны оставалась высокой, особенно в Финляндии, Германии, Франции, а также в Японии (рис. 3). В США, «которые не столько воевали, сколько наживались на войне» [20], смертность от ТБ была почти в 2 раза ниже, чем в европейских странах, такая же ситуация наблюдалась и в Англии, куда в тот период входил и Уэллс [7, 26].

В годы Второй мировой войны от ТБ пострадали все воюющие государства (табл. 1). В послевоенные годы, начиная с 50-х, распространение ТБ в странах Западной Европы, США и Японии стало резко уменьшаться, а смертность от него вовсе перестала играть существенную роль на популяционном уровне, снизившись в большинстве стран к 2019 году менее чем до 1,0 случая на 100 тыс. населения, за исключением Японии, где показатель составил 2,4 в указанном году [51, 53]. В Финляндии, официально переставшей быть частью Российской империи с 1917 года, снижение смертности от ТБ с 1913 до 1955 года соответствовало динамике показателей в России: в 1913 году смертность от ТБ в Финляндии составила 261,0, в России – 276,8, в 1955 году – 41,9 и 42,0 на 100 тыс. населения соответственно, что было ниже показателя в Японии, где смертность от ТБ в 1955 году оказалась самой высокой (52,5) среди анализируемых стран. В последующие годы темпы снижения смертности от ТБ в Финляндии ускорились, достигнув 0,5 в 2019 году, в России показатель в указанном году составил 5,1 на 100 тыс. населения.

В настоящее время в западноевропейских государствах ТБ преимущественно распространен среди мигрантов, а также среди лиц с ВИЧ-инфекцией и других уязвимых категорий населения [48, 50]. В США к этим группам присоединяются коренные этносы, а также афро- и латиноамериканцы [45, 52]. В наше исследование не вошла Канада из-за отсутствия ретроспективных сведений о ТБ по этой стране в изученных архивных источниках за 1913-1945 годы. Возможно, это было связано с изолированностью страны в период Первой и Второй мировых войн. В последующие годы ТБ в Канаде имел почти схожие с США эпидемические тенденции, за исключением периода с 1952 по 1974 год, когда заболеваемость ТБ в Канаде существенно превалировала над показателем в США [46].

Сегодня бремя ТБ в мире остается высоким, и программы борьбы с ним разрабатываются поэтапно. В 1993 году ВОЗ объявила ТБ как одну из глобальных угроз человечеству, и в 1998 году ею была разработана стратегия «Остановить туберкулез» [28]. В 2014 году констатировано достижение цели – остановлен рост заболеваемости ТБ, а в 2016 году начата стратегия по ликвидации ТБ как эпидемии, поддержанная Московской Декларацией от 2017 года, согласно которой к 2030 году в мире по отношению к 2015 году смертность от ТБ снизится на 90,0%, заболеваемость ТБ – на 80,0%,

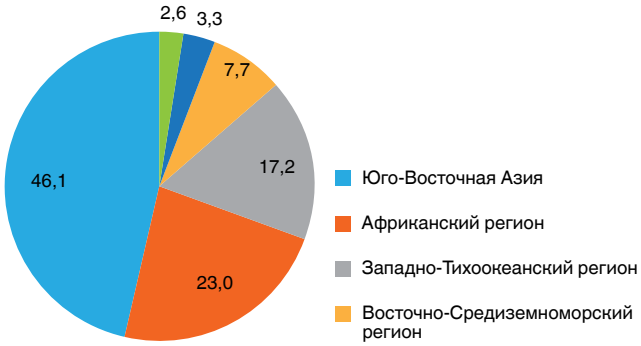


Рис. 4. *Распределение числа новых случаев и рецидивов туберкулеза по регионам ВОЗ в 2021 году (%)*

Figure 4. Distribution of the number of new tuberculosis cases and relapses by WHO regions in 2021 (%)

и ни одна семья, столкнувшись с проблемой ТБ, не понесет катастрофических финансовых затрат, связанных с этой инфекцией [17, 27].

В 2021 году (рис. 4) наибольшая доля новых случаев и рецидивов ТБ («инцидентности») от их общего числа в регионах ВОЗ зарегистрирована в Юго-Восточной Азии и Африке (69,1%), далее – в Западно-Тихоокеанском (17,2%) и Восточно-Средиземноморском (7,7%) регионах [53]. Наименьшая доля новых случаев и рецидивов ТБ зарегистрирована в Европейском регионе (2,6%), несколько больше – в Американском регионе (3,3%).

ВОЗ выделяет 5 основных факторов риска, влияющих на заболевание ТБ: недоедание, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, курение и вредное употребление алкоголя [47]. Список 30 стран с наибольшим бременем ТБ, в которых суммарная доля новых случаев ТБ, выявленных в 2021 году, составила 87,0%, и, где указанные выше факторы выражены достаточно сильно, возглавляет Индия: в стране в 2021 году зарегистрировано почти 2 млн новых случаев и рецидивов ТБ (рис. 5).

Китай по числу новых случаев и рецидивов ТБ стоит на втором месте, на третьем и четвертом местах – Индонезия и Пакистан, пятое место занимают Филиппины, где интенсивный показатель «инцидентности» ТБ в 2021 году был самым высоким в мире, составив 650,0 на 100 тыс. населения, против среднего уровня 134,0 в странах, входящих в ВОЗ. На втором месте после Филиппин стоит Лесото (614,0), на третьем – Центральная Африканская Республика (ЦАР) (540,0), четвертое место разделили Южно-Африканская Республика (ЮАР), Корейская Народно-Демократическая Республика (КНДР) и Габон (513,0).

В 2021 году из списка стран с высоким бременем ТБ были исключены Зимбабве, Камбоджа и Россия. Одновременно в этот перечень вошли Габон, Монголия и Уганда, где «инцидентность» ТБ в двух последних странах в 2021 году составила 428,0 и 119,0 на 100 тыс. населения.

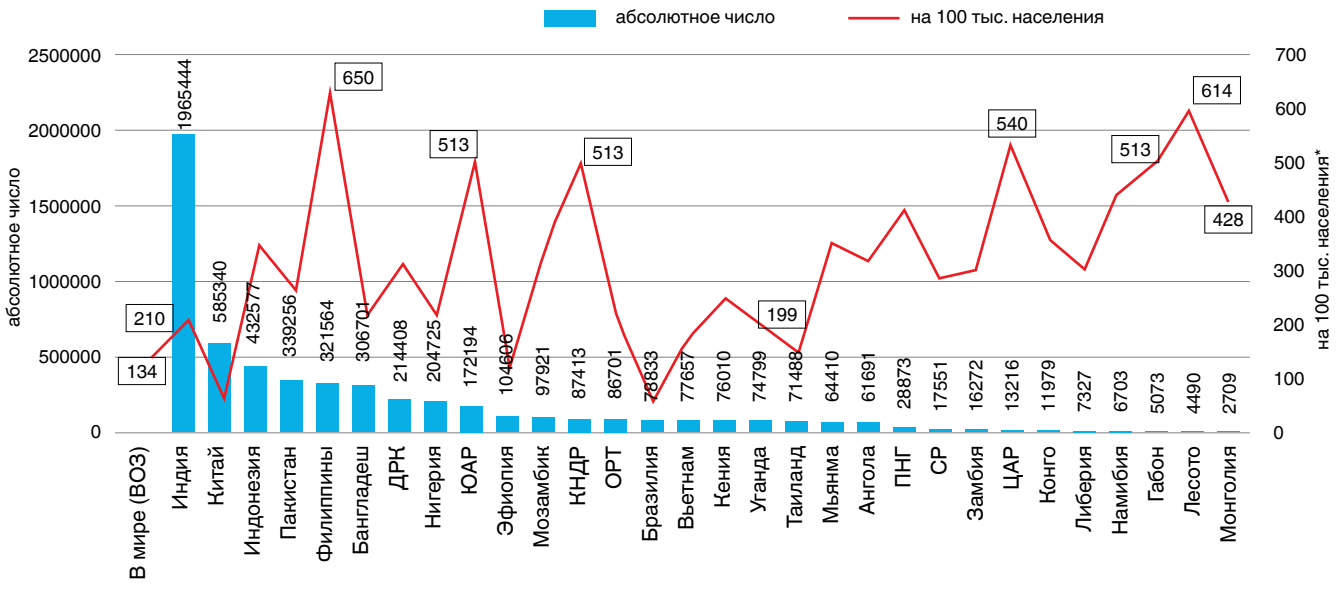


Рис. 5. *Тридцать стран с наибольшим бременем туберкулеза в 2021 году по «инцидентности» туберкулеза (абсолютное число, на 100 тыс. населения*)*

**приведена «наилучшая» оценка ВОЗ. (ДРК- Демократическая Республика Конго, ЮАР-Южная Африканская Республика, КНДР-Корейская Народно-Демократическая Республика, ОРТ-Объединенная Республика Танзания, ПНГ-Папуа-Новая Гвинея, СР-Сьерра-Леоне, ЦАР-Центральная Африканская Республика)*

Figure 5. Thirty countries with the highest tuberculosis burden in 2021 by tuberculosis incidence (absolute numbers, per 100,000 population)*

** the best WHO estimate is given. DRC - Democratic Republic of Congo, SAR - South African Republic, DPRK - Democratic People's Republic of Korea, URT - United Republic of Tanzania, PNG - Papua New Guinea, SR - Sierra Leone, CAR - Central African Republic)*

Таблица 2. **Бремя туберкулеза в странах БРИКС в 2021 году (данные ВОЗ)**

Table 2. **Tuberculosis burden in the BRICS countries in 2021 (WHO data)**

Страны	Регистрируемая заболеваемость (новые случаи + рецидивы)		Заболеваемость ТБ/ВИЧ	Заболеваемость МЛУ-РУ ТБ
	абс. число	на 100 тыс. населения*		
В мире (ВОЗ)	64333609	134,0	8,9	5,7
Россия	56922	47,0**	12,0	26,0
Индия	1965444	210,0	3,9	8,5
Китай	585340	55,0	0,7	2,3
Бразилия	78833	48,0	5,8	1,6
ЮАР	172194	513,0	274,0	35,0

**Приведена «наилучшая» оценка ВОЗ*

***отличие в показателях заболеваемости ТБ связано с разной методикой расчетов: ВОЗ в общую заболеваемость ТБ включает новые случаи и рецидивы, зарегистрированные в отчетном году, в России для расчета показателя заболеваемости ТБ учитываются только впервые выявленные случаи инфекции*

** the best WHO estimate is given*

***the difference in tuberculosis incidence rates is due to different calculation methods: WHO includes new cases and relapses registered in the reporting year in the total tuberculosis incidence; in Russia, only new cases are included when calculating tuberculosis incidence*

В странах БРИКС ситуация по ТБ сложная [44, 54], и основные показатели заболевания в ряде стран объединения превосходят средние данные в мире (табл. 2).

Индия и Китай лидируют по абсолютному числу новых случаев и рецидивов ТБ как в глобальном масштабе (рис.5), так и среди стран БРИКС. ЮАР по показателю «инцидентности» ТБ на 100 тыс. населения среди стран БРИКС стоит на первом месте (513,0), одновременно входя в список 30 стран мира с высоким бременем ТБ, равно как и Бразилия.

В России по абсолютным и интенсивным показателям «инцидентности» ТБ ситуация наиболее благоприятная (56 922 и 47,0) среди стран БРИКС. Однако по заболеваемости сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ (12,0), также заболеваемости МЛУ и рифампицин-устойчивым (РУ) ТБ (26,0) Россия стоит на втором месте после ЮАР (274,0 и 35,0 на 100 тыс. населения соответственно), опережая Индию (3,9 и 8,5), Китай (0,7 и 2,3), Бразилию (5,8 и 1,6) и мир (8,9 и 5,7).

По оценке ВОЗ, среди регионов, входящих в ее состав, равно как и среди стран БРИКС, наибольшее бремя ТБ по расчетному числу потерянных лет жизни из-за преждевременной смертности и числа лет, прожитых в условиях той или иной степени утраты здоровья по причине ТБ (DALY) отмечено в Индии – 24836,1 [55] (рис. 6).

Среди стран БРИКС наименьшее бремя ТБ по DALY несет Бразилия – 268,4, Россия идет сразу после Бразилии – 375,6. Согласно результатам отечественных исследований, в России, начиная с 2018 года, отмечается снижение числа потерянных лет жизни от инфекционных и паразитарных заболеваний за счет ТБ и ВИЧ-инфекции [31].

Заключение

Россия, несмотря на значительно превосходившую западные страны, а также США и Японию, заболеваемость и смертность от ТБ в начале XX века и в последующие периоды, претерпев несоизмеримые с указанными странами социально-экономические катастрофы, добилась серьезных успехов в борьбе с ТБ, существенно снизив заболеваемость и смертность от него к 2021 году. В настоящее время высокое распространение сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ и МЛУ-ТБ требует от страны дальнейших вложений ресурсов для противодействия их распространению.

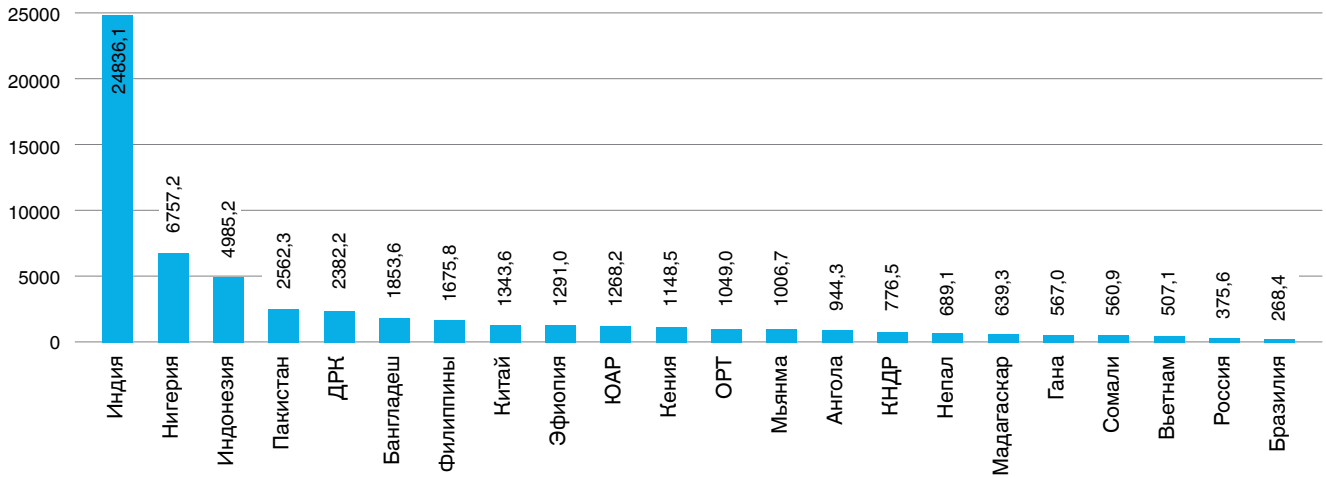


Рис. 6. *Страны с наибольшим бременем туберкулеза и бремя туберкулеза в странах БРИКС по оценке DALY за 2019 год*

Figure 6. *Countries with the highest tuberculosis burden and tuberculosis burden in the BRICS countries for 2019 by DALY estimates*

Благодарность. Авторы благодарят сотрудников научно-организационного отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулеза за помощь в подборе архивных материалов.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude to the personnel of Scientific and Organizational Department of the Central Tuberculosis Research Institute for their assistance in selection of archive materials.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бен Е.Э. Туберкулезная смертность в Ленинграде за 50 лет. С предисловием проф. С.А. Новосельского. Ленинград: Ленинградский туберкулезный институт, 1934. – 78 с.
2. Бюллетень Института Туберкулеза Академии медицинских наук СССР, 1945. – часть 1. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
3. Бюллетень Центрального туберкулезного института Наркомздрава СССР, 1945. – часть 2. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. - С. 8–18. https: //doi/0.21292/2075-1230-2017-95-9-8.
5. Васильева И.А., Борисов С.Е., Сон И.М, Попов С.А., Нечаева О.Б., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.: 2015. – С. 196–223.
6. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Пономарев С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020-2021 годах. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с.
7. Газета «Новости медицины», 1946. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
8. Заболеваемость населения СССР туберкулезом и смертность от него. Министерство здравоохранения СССР. Управление медицинской статистикой и вычислительной техникой. Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. Для служебного пользования. Москва: 1961, 1967, 1971, 1974, 1978. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
9. Зеленов д-р. Регистрация и статистика туберкулеза. В кн.: «Борьба с туберкулезом. Сборник 3, выпуск 1. Москва, Петроград: Государственное издательство: 1923. - С. 62-66. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
10. Зудин А.Б., Щепин В.О. Глобальные вызовы для Российского здравоохранения // Бюллетень Национального научно-исследовтельского института имени Н.А. Семашко. – 2016. - № 5. - С. 42-47.
11. Изуткин Д.А. Основные парадигмы в истории общественного здоровья // Медицинский Альманах. – 2008. - № 3. - С. 35-37.
12. Капков Л.П. Неизвестные страницы истории организации советской фтизиатрической службы // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - № 8. – С. 50-55.
13. Конъюнктурный обзор о состоянии диспансерной помощи больным туберкулезом в РСФСР за 1990 год. 1991. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».
14. Краснов В.А., Степанов Д.В., Ревякина О.В., Калачев И.В. Фтизиатрия сегодня: время выбора // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - № 10. – С. 14-19.
15. Лапина А.И. Краткий исторический очерк о распространении туберкулеза и организации борьбы с ним в России до Великой Октябрьской Социалистической Революции. В кн.: А.И. Лапиной. «Организации борьбы с туберкулезом в СССР». М.: «Медицина»: 1969. – С. 6-10.
16. Линденбратен А.Л. Качество организации медицинской помощи и критерии для его оценки // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2013. - № 2. – С. 20-23.
17. Московская Декларация. Первая Глобальная Министерская Конференция ВОЗ, 2017. Москва: Минздрав России. ВОЗ, 2017. – 8 с.

REFERENCES

1. Ben E.E. *Tuberkuleznaya smertnost v Leningrade za 50 let.* [Tuberculosis mortality in Leningrad over 50 years]. Foreword by Prof. S.A. Novoselskiy, Leningrad, Leningradsky Tuberkulezny Institut Publ., 1934, 78 p.
2. *Byulleten Instituta Tuberkuleza Akademii meditsinskikh nauk SSSR, 1945.* [Bulletin of Tuberculosis Research Institute of the Academy of Medical Sciences of USSR, 1945]. Part 1. CTRI Archive.
3. *Byulleten Tsentralnogo tuberkuleznogo instituta Narkomzdrava SSSR, 1945.* [Bulletin of Central Tuberculosis Research Institute by USSR Narkomzdrav, 1945]. Part 2. CTRI Archive.
4. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) https://doi/0.21292/2075-1230-2017-95-9-8.
5. Vasilyeva I.A., Borisov S.E., Son I.M., Popov S.A., Nechaeva O.B., Belilovsky E.M., Danilova I.D. *Tuberkulez s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Multiple drug resistant tuberculosis.Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 196-223.
6. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2020-2021 gg.* [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2020-2021]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2022, 94 p.
7. *Gazeta Novosti meditsiny.* [New of Medicine. Newspaper]. 1946, CTRI Archive.
8. *Zabolevaemost naseleniya SSSR tuberkulezom i smertnost ot nego.* [Tuberculosis incidence and mortality in USSR]. Ministry of Health of RSFSR Publ., Directorate of Medical Statistics and Computing. Central Tuberculosis Research Institute. For official use. Moscow, 1961, 1967, 1971, 1974, 1978. CTRI Archive.
9. Dr. Zelenov. *Registratsiya i statistika tuberkuleza. V kn.: Borba s tuberkulezom.* [Tuberculosis registration and statistics. In: Tuberculosis control]. Coll. of articles. Iss. 1, Moscow, Petrograd, Gosudarstvennoye Izdatelstvo Publ., 1923, pp. 62-66. CTRI Archive.
10. Zudin A.B., Schepin V.O. Global challenges of the Russian healthcare. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatelskogo Instituta Imeni N.A. Semashko,* 2016, no. 5, pp. 42-47. (In Russ.)
11. Izutkin D.A. Main paradigms in the history of public health. *Meditsinskiy Almanakh,* 2008, no. 3, pp. 35-37. (In Russ.)
12. Kapkov L.P. The unknown pages of the history about organization of Soviet Tuberculosis Control Services. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh,* 2003, no. 8, pp. 50-55. (In Russ.)
13. *Konyunkturnyy obzor o sostoyanii dispansernoy pomoschi bolnym tuberkulezom v RSFSR za 1990 god.* [Current review of the state of dispensary care for tuberculosis patients in the RSFSR for 1990]. 1991, CTRI Archive.
14. Krasnov V.A., Stepanov D.V., Revyakina O.V., Kalachev I.V. Tuberculosis control: time to make choice. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 10, pp. 14-19. (In Russ.)
15. Lapina A.I. *Kratkiy istoricheskiy ocherk o rasprostranenii tuberkuleza i organizatsii borby s nim v Rossii do Velikoy Oktyabrskoy Sotsialisticheskoy Revolyutsii. V kn.: Organizatsii borby s tuberkulezom v SSSR.* [A brief historical sketch of tuberculosis spread and the organization of the fight against it in Russia before the Great October Socialist Revolution. In: Organizations tuberculosis control in the USSR]. Moscow, Meditsina Publ., 1969, pp. 6-10.
16. Lindenbraten A.L. The quality medical care organization and criteria for its evaluation. *Byulleten Natsionalnogo NII Obschestvennogo Zdorovya Imeni N.A. Semashko,* 2013, no. 2, pp. 20-23. (In Russ.)
17. *Moskovskaya Deklaratsiya. Pervaya Globalnaya Ministerskaya Konferentsiya VOZ, 2017.* [The Moscow Declaration. First WHO Global Ministerial Conference]. Moscow, Minzdrav Rossii Publ., WHO, 2017, 8 p.

18. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Медицинский алфавит. – 2017. - Т. 3, 30. – С. 24–33.

19. Основные показатели работы диспансерных противотуберкулезных учреждений за 1975-1983 годы. Министерство здравоохранения РСФСР. Бюро медицинской статистики. Для служебного пользования. Москва: 1976-1984. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

20. Особенности туберкулеза во время войны и в армии. Введение. В кн.: «Опыт Советской медицины в Великой Отечественной Войне 1941-1945 гг.». Гл. ред. ген.-полк. мед. службы Е. И. Смирнов. М.: Медгиз, 1949-1955. Ленинград: 16-я тип. Главполиграфиздат: - 21 с. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

21. Отчетъ о состоянии народного здравия и организации врачебной помощи населению въ Россiи за 1902 годъ. Составленъ Управленiем Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутреннихъ Дѣлъ. С.-Петербургъ: Типографiя Министерства Внутреннихъ Дѣлъ: 1904. – 225 с. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

22. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 (ред. от 31.01.2020 г.) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru. (дата обращения 12.12.2022).

23. Постановление Правительства Российской Федерации от 11.06.1998 № 582 «О федеральной целевой программе «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 гг.». КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant. ru. (дата обращения 12.12.2022).

24. Приказ Минздрава Российской Федерации от 05.04.2019 N 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant. ru. (дата обращения 12.12.2022).

25. Рабухин. А.Е. Туберкулез и борьба с ним в условиях военного времени. Наркомздрав СССР. М.: Медгиз: 1945. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

26. Рабухин А.Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза. М.: 1957. – 268 с.

27. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, 11. – С. 7-15. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15.

28. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез». Женева: ВОЗ, 2009. – 210 с.

29. Скачкова Е.И., Нечаева О.Б., Пунга В.В. Организация противотуберкулезной помощи в России // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». - 2008; - С. 1-21. Эл № ФС77-28654. URL: http://vestnik.mednet.ru. (дата обращения 20.12.2022).

30. Стародубов В.И., Перельман М.И., Борисов С.Е. Туберкулез в России. Проблемы и пути их решения // БЦЖ. – 1999. - № 3. – С. 8–10.

31. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и ее динамика в 2015-2020 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. - № 3. – С. 40-65.

32. Туберкулез в России. ЦНИИТ РАМН. М.: 1994. – 23 с. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

33. Туберкулез в Российской Федерации в 1998 г. МЗ РФ. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. М.: 1999. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

34. Туберкулез в Российской Федерации за 2004, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012-2014 годы. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. М: 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2012, 2015. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. ЦНИИОИЗ. URL: https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/o-czentre.html. (дата обращения 15.12.2022).

35. Туберкулез в СССР (статистические данные). 1961 г. Министерство здравоохранения СССР. Отдел медицинской статистики. Опубликованию в открытой печати не подлежит. 1961. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

36. Туберкулез и неспецифические заболевания органов дыхания в Российской Федерации. Справочный материал за 1986-1990 годы. Для служебного пользования. 1986-1990. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

18. Nechaeva O.B. Monitoring of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation. *Meditsinsky Alfavit,* 2017, vol. 3, 30, pp. 24-33. (In Russ.)

19. Osnovnyye pokazateli raboty dispansernykh protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy za 1975-1983 gody. [Main performance rates of TB dispensaries for 1975-1983]. Ministry of Health of RSFSR Publ., Medical Statistic Bureau. For official use. Moscow, 1976-1984, CTRI Archive.

20. Osobennosti tuberkuleza vo vremya voyny i v armii. Vvedeniye. V kn.: Opyt Sovetskoy meditsiny v Velikoy Otechestvennoy Voyne 1941-1945 gg. [Features of tuberculosis during the war and in the army. Introduction. In: The experience of the Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941-1945]. E.I. Smirnov, eds., Moscow, Medgiz Publ., 1949 -1955, Leningrad, 16-ya Tip. Glavpoligrafizdat Publ., 21 p. CTRI Archive.

21. Otchet o sostoyanii narodnogo zdraviya i organizatsii vrachebnoy pomoshchi naseleniyu v Rossii za 1902 god. [The report on the state of public health and the organization of medical care in Russia for 1902]. Prepared by Head Medical Inspectorate, Internal Affairs Ministry. St. Petersburg, Tipographiya Ministerstva Vnutrennikh Del Publ., 1904, 225 p. CTRI Archive.

22. Edict no.715 as of December 01, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community (amended as of January 31, 2020). (In Russ.) ConsultantPlus. Available: http://www.consultant.ru. Accessed December 12, 2022.

23. Edict no. 582 as of June 11, 1998 by the Russian Federation Government On the Federal Targeted Program on Urgent Measures Control Tuberculosis for 1998-2004. (In Russ.) ConsultantPlus. Available: http://www.consultant.ru. Accessed December 12, 2022.

24. Edict no. 199 as of April 05, 2019 by the Russian Ministry of Health On Approval of Departmental Target Program on Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. (In Russ.) ConsultantPlus. Available: http://www.consultant.ru. Accessed December 12, 2022.

25. Rabukhin. A.E. *Tuberkulyoz i borba s nim v usloviyakh voennogo vremeni. Narkomzdrav SSSR.* [Tuberculosis and tuberculosis control during war times. USSR Health Committee]. Moscow, Medgiz Publ., 1945, CTRI Archive.

26. Rabukhin. A.E. *Epidemiologiya i profilaktika tuberkuleza.* [Tuberculosis epidemiology and prevention]. Moscow, 1957, 268 p.

27. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, vol. 94, 11, pp. 7-15. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15.

28. WHO Stop TB strategy. Geneva, WHO, 2009, 210 p.

29. Skachkova E.I., Nechaeva O.B., Punga V.V. Organisation of anti-tuberculosis care for population in Russia. *Informatsionno-Analiticheskiy Vestnik Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya,* 2008, pp. 1-21. (In Russ.) Epub. no. FS77-28654. Available: http://vestnik.mednet.ru. Accessed December 20, 2022.

30. Starodubov V.I., Perelman M.I., Borisov S.E. Tuberculosis in Russia. Problems and ways of solution. *BCG,* 1999, no. 3, pp. 8-10. (In Russ.)

31. Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrina V.G., Mikhaylov A.Yu. Mortality from major infectious and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015-2020. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki,* 2022, no. 3, pp. 40-65. (In Russ.)

32. Tuberkulez v Rossii. [Tuberculosis in Russia]. Central Tuberculosis Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Moscow, 1994, 23 p. CTRI Archive.

33. Tuberkulyoz v Rossiyskoy Federatsii v 1998 g. [Tuberculosis in the Russian Federation in 1998]. The Russian MoH, Sechenov Moscow Medical Academy, Phthisiopulmonology Research Institute Moscow, 1999, CTRI Archive.

34. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii za 2004, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012-2014 gody. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2004, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012-2014. The analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and the world]. Moscow, 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2012, 2015. Federal Monitoring Center of Tuberculosis Transmission Control, TsNIIOIZ Publ., Available: https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/o-czentre.html. Accessed December 15, 2022.

35. Tuberkulez v SSSR (statisticheskiye dannyye). [Tuberculosis in USSR (statistical data)]. 1961, Ministry of Health of RSFSR, Medical Statistic Department. It is not to be published or made public. 1961, CTRI Archive.

36. Tuberkulez i nespetsificheskiye zabolevaniya organov dykhaniya v Rossiyskoy Federatsii. Spravochnyy material za 1986-1990 gody. [Tuberculosis and nonspecific respiratory diseases in the Russian Federation. Reference material for 1986-1990]. For official use. 1986-1990, CTRI Archive.

37. Указ Президента Российской Федерации от 12.05.2009 № 537 (ред. от 01.07.2014) «Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 г.». КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant. ru. (дата обращения 10.12.2022).

38. Управленіе Главного Врачебного Инспектора МВД. Отчетъ о состоянии народного здравия и организации врачебной помощи населению въ России за 1913 годъ. Петроградъ: Типографія Петроград. Т-ва Печ. и Изд. Дѣла «ТРУДЪ». Кавалергард., 40. – 333 с. Архив ФГБНУ «ЦНИИТ».

39. Хабриев Р.У., Щепин В.О., Затравкин С.Н. Вклад национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко в развитие науки и здравоохранения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, №4 – С. 344-355. http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-4-344-345.

40. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Проблемы туберкулеза – 1997. № 6. – С. 9–11.

41. Шилова М.В. Туберкулез в России в 1998 г. М.: 2000. – 48 с.

42. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы // Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73, 5. – С. 330-337.

43. Chaulk C.P. The public health paradigm. In: V. Kazandjian, Sternberg E. The epidemiology of quality // Aspen Publishers Inc., Gaithersburg. - 1995. URL: http://www.pubhealth.spb.ru/STDDIST/TB.htm#t1. (дата обращения 08.12.2022).

44. Creswell J., Sahu S., Kuldeep Sachdeva S., Ditiu L., Barreira D., Mariandyshev A., Mingting C., Pillay Y. Tuberculosis in BRICS: challenges and opportunities for leadership within the post-2015 agenda // Bull World Health Organ. – 2014 – № 92. – P. 459–60. http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.133116.

45. Dehghani K., Lan Z., Li P., Michelsen W. Sascha, Waites S., Benedetti A., Lejeune P., Torrie J., Robinson E., Vejvoda B., Mullah M., Redwood D., Cooper M., Fanning A., Vacoub W., Alvarez GG., Soborg B., Long R., Menzies D. Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada, and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study // Lancet. – 2018. - № 3. URL: www.thelancet.com/public-health. (date of access: 18.12.2022).

46. Essien S. K., Epp T., Waldner C., Wobeser W., Hoeppner V. Tuberculosis in Canada and the United States: a review of trends from 1953 to 2015 // Canadian Journal of Public Health. – 2019. - № 110. – P. 697–704. https://doi/10.17269/s41997-019-00236-x.

47. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO, 2022. – 52 pp.

48. Goscé L., Girardi E., Allel K., Maria C., Darcellini L., Stancanelli G., Matteelli A., Hagphrast-Bidgoli H., Abubakar I. Tackling TB in migrants arriving at Europe's southern border // Int J of Inf Dis. – 2021. – S. – P. 28-32. https://doi/10.1016/j.ijid.2021.02.103.

49. Grigg E.R.N. The arcana of tuberculosis: with a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A // The American review of tuberculosis and pulmonary diseases. – 1958. - № 18. – P. 151-172.

50. Martin-Iguacel R., Josep M.Llibre., Pedersen C., Obel N., Starke D. Nina., Ahsberg J., Orsted I., Holden I., Kronborg G., Mohey R., Rasmussen L.D., Johansen I.S. Tuberculosis incidence and mortality in people living with human immunodeficiency virus: a Danish nationwide cohort study // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. - № 28. – P. 570-579. https://doi/10.1016/j.cmi.2021.07.036.

51. National vital statistics system underlying cause of death based on deaths reported through 2020. TB related deaths and mortality rates, United States 1993-2020. Available at: https://www.cdc.gov/tb/statistics/surv/surv2021/images/Slide5.PNG?_=71751?noicon. nationwide cohort study //

52. Royce A. Rachel, Colson W. Paul, Woodsong C., Awinson-Evans Tammeka., Walton W., Maiuri A., Deluca N. Tuberculosis knowledge, awareness, and stigma among African-Americans in three southeastern counties in the USA: a qualitative study of community perspectives // J Racial Ethn Health Disparities – 2017. - Vol. 4, 1. – P. 47-58. https://doi/10.1007/s40615-015-0200-1.

53. WHO. Country, regional and global profiles. URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data. (date of access: 24.12.2022).

54. WHO. DALY estimates, 2000–2019. WHO Member States, 2019. URL: https://www.who.int/ data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys (date of access: 28.12.2022).

55. WHO mortality database. URL: https://platform.who.int/mortality/countries. (date of access: 26.12.2022).

56. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2014; - Vol. 191, 4. https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0926OE. PubMed: 25679104.

37. Edict no. 537 as of May 12, 2009 by the President of the Russian Federation On the Strategy of National Safety of the Russian Federation till 2020 (amended as of July 01, 2014). (In Russ.) ConsultantPlus. Available: http://www.consultant.ru. Accessed December 10, 2022.

38. Upravleniye Glavnogo Vrachebnogo Inspektora MVD. Otchet o sostoyanii narodnogo zdraviya i organizatsii vrachebnoy pomoshchi naseleniyu v Rossii za 1913 god. [Directorate of the Chief Medical Inspector, Ministry of Internal Affairs. The report on the state of public health and the organization of medical care in Russia for 1913]. Petrograd, Tipographiya Petrograd T-va Pech. I Izd. Dela TRUD Publ., Kavalergard, 40, 333 p. CTRI Archive.

39. Khabriev R.U., Schepin V.O., Zatravkin S.N. The contribution of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health into development of science and public health. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny,* 2019, vol. 27, no. 4, pp. 344-355. (In Russ.) http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-4-344-345.

40. Khomenko A.G. Tuberculosis yesterday, today, tomorrow. *Problemy Tuberkuleza,* 1997, no. 6, pp. 9-11. (In Russ.)

41. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 1998 g.* [Tuberculosis in Russia in 1998]. Moscow, 2000, 48 p.

42. Ergeshov A.E. Tuberculosis in the Russian Federation: situation, problems and perspectives. *Vestnik RAMN,* 2018, vol. 73, 5, pp. 330-337. (In Russ.)

43. Chaulk C.P. The public health paradigm. In: V. Kazandjian, Sternberg E. The epidemiology of quality. Aspen Publishers Inc., Gaithersburg. 1995. Available: http://www.pubhealth.spb.ru/STDDIST/TB.htm#t1. Accessed December 08, 2022.

44. Creswell J., Sahu S., Kuldeep Sachdeva S., Ditiu L., Barreira D., Mariandyshev A., Mingting C., Pillay Y. Tuberculosis in BRICS: challenges and opportunities for leadership within the post-2015 agenda. *Bull World Health Organ.,* 2014, no. 92, pp. 459-60. http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.133116.

45. Dehghani K., Lan Z., Li P., Michelsen W. Sascha, Waites S., Benedetti A., Lejeune P., Torrie J., Robinson E., Vejvoda B., Mullah M., Redwood D., Cooper M., Fanning A., Vacoub W., Alvarez GG., Soborg B., Long R., Menzies D. Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada, and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study. *Lancet,* 2018, no. 3. Available: www.thelancet.com/public-health. Accessed: December 18, 2022.

46. Essien S.K., Epp T., Waldner C., Wobeser W., Hoeppner V. Tuberculosis in Canada and the United States: a review of trends from 1953 to 2015. *Canadian Journal of Public Health,* 2019, no. 110, pp. 697-704. https://doi/10.17269/s41997-019-00236-x.

47. Global Tuberculosis Report. Geneva, WHO, 2022, 52 p.

48. Goscé L., Girardi E., Allel K., Maria C., Darcellini L., Stancanelli G., Matteelli A., Hagphrast-Bidgoli H., Abubakar I. Tackling TB in migrants arriving at Europe's southern border. *Int. J. Inf. Dis.,* 2021, s. pp. 28-32. https://doi/10.1016/j.ijid.2021.02.103.

49. Grigg E.R.N. The arcana of tuberculosis: with a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases,* 1958, no. 18, pp. 151-172.

50. Martin-Iguacel R., Josep M.Llibre., Pedersen C., Obel N., Starke D. Nina., Ahsberg J., Orsted I., Holden I., Kronborg G., Mohey R., Rasmussen L.D., Johansen I.S. Tuberculosis incidence and mortality in people living with human immunodeficiency virus: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Microbiology and Infection,* 2022, no. 28, pp. 570-579. https://doi/10.1016/j.cmi.2021.07.036.

51. National vital statistics system underlying cause of death based on deaths reported through 2020. TB related deaths and mortality rates, United States 1993-2020. Available: https://www.cdc.gov/tb/statistics/surv/surv2021/images/Slide5.PNG?_=71751?noicon. nationwide cohort study.

52. Royce A. Rachel, Colson W. Paul, Woodsong C., Awinson-Evans Tammeka., Walton W., Maiuri A., Deluca N. Tuberculosis knowledge, awareness, and stigma among African-Americans in three southeastern counties in the USA: a qualitative study of community perspectives. *J. Racial Ethn. Health Disparities,* 2017, vol. 4, 1. pp. 47-58. https://doi/10.1007/s40615-015-0200-1.

53. WHO, Country, regional and global profiles. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data. Accessed December 24, 2022.

54. WHO. DALY estimates, 2000–2019. WHO Member States, 2019. Available: https://www.who.int/ data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys Accessed December 28, 2022.

55. WHO mortality database. Available: https://platform.who.int/mortality/countries. Accessed December 26, 2022.

56. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2014, vol. 191, 4. https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0926OE. PubMed: 25679104.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д.12, стр. 1.

Загдын Зинаида Моисеевна
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
Тел.: +7 (921) 767-69-47
E-mail: dinmetyan@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1149-5400
SPIN- код: 9897-9186

Васильева Татьяна Павловна
Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник
Тел.: +7 (910) 668-62-75
E-mail: vasileva_tp@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4831-1783

Александрова Оксана Юрьевна
Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе и образованию
Тел.: +7 (903) 163-06-05
E-mail: aou18@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0761-1838

Галоян Артур Суренович
Аспирант
Тел.: +7 (926) 928-87-66
E-mail: galoyan@ro.ru,
ORCID: 0000-0003-0406-0230

ГБУЗ Республики Северная Осетия-Алания
«Республиканский клинический центр
фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения
Республики Северная Осетия-Алания
362015, г. Владикавказ, Лечебный проезд, д. 1.

Кобесов Николай Викторович
Кандидат медицинских наук, главный врач
Тел.: +7 (918) 821-21-15
E-mail: kobesovn@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9833-5700

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2
Тел.: +7 (499) 785-90-91

Русакова Лариса Ивановна
Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
заведующий научно-организационным отделом
E-mail: larisa.rusakova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4622-9484
SPIN-код: 7804-6468

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Semashko Research Institute of Public Health,
12, Bd. 1, Vorontsovo Pole St.,
Moscow, 105064

Zinaida M. Zagdyn
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
Phone: +7 (921) 767-69-47
Email: dinmetyan@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1149-5400
SPIN-code: 9897-9186

Tatiana P. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Chief Researcher
Phone: +7 (910) 668-62-75
Email: vasileva_tp@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4831-1783

Oksana Yu. Aleksandrova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research and Education
Phone: +7 (903) 163-06-05
Email: aou18@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0761-1838

Artur S. Galoyan
Post-Graduate Student
Phone: +7 (926) 928-87-66
Email: galoyan@ro.ru,
ORCID: 0000-0003-0406-0230

Republic of North Ossetia-Alania,
Republican Clinical Phthisiopulmonary Center,
the Ministry of Health of the Republic
of North Ossetia-Alania
1, Lechebny Rd., Vladikavkaz, 362015

Nikolay V. Kobesov
Candidate of Medical Sciences, Head Physician
Phone: +7 (918) 821-21-15
Email: kobesovn@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9833-5700

Central Tuberculosis Research Institute
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91

Larisa I. Rusakova
Doctor of Medical Sciences, Head Researcher, Head of Scientific Organizational Department
Email: larisa.rusakova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4622-9484
SPIN-code: 7804-6468

Поступила 14.02.2023

Submitted as of 14.02.2023

- 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