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

6

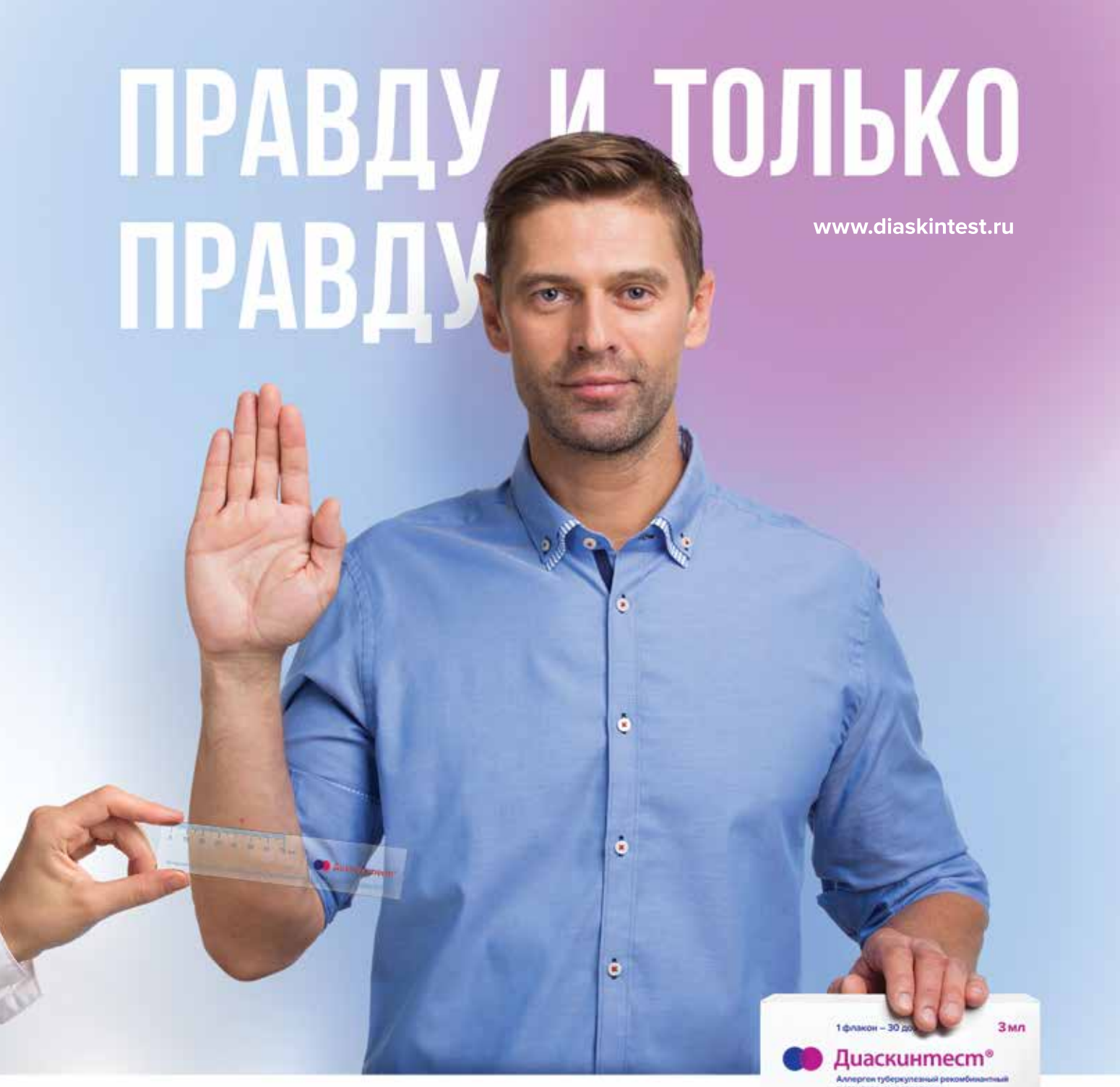
2023

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ
100 ЛЕТ ЖУРНАЛУ
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

Generium

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

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

Реклама

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, чтобы СПАСАТЬ

КАК МИНИМУМ **750 000 ЧЕЛОВЕК** В МИРЕ СТРАДАЮТ ОТ ПИДС, И **90%** ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ [1]

АБВ тест

Производитель:
ООО «АБВ-тест», 121205, Москва г, Сколково Инновационного Центра тер, Нобеля ул., дом № 7, этаж 2 Часть Помещ. 51

Generium

По вопросам качества обращаться:
тел. : + 7 (49243) 72-5-20,
+ 7 (49243) 72-5-14
e-mail: generium@generium.ru

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммунолоджи. 16: 7, 717-732.)

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 101

6

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, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, 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

6

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, Pharmacology Department of Pharmacy Institute I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State 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, № 6, 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»
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
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: 7 декабря 2023 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru
Тел.: +7 (495) 212 15 35

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. 6, 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
Email: event@mzit.org

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

Editor, corrector
K. Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design
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: December 7, 2023

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru
Phone: +7 (495) 212 15 35

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

Моделирование условий и результатов внедрения укороченных режимов лечения больных туберкулезом
В. С. Бурыхин, И. А. Васильева, С. А. Стерликов, В. В. Тестов, В. Г. Кудрина, Н. Д. Урушадзе 8

Хроническое легочное сердце в структуре летальных исходов при туберкулезе легких
Л. Н. Савоненкова, Д. В. Колчин, В. И. Рузов, Н. А. Слободнюк, О. Ю. Прохоров, С. В. Анисимова 13

Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков
В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. В. Казаков, А. Д. Пахлавонова, В. А. Романенко, Н. Ю. Николенко 20

Туберкулез половых органов у мужчин, живущих с ВИЧ
Е. В. Кульчавеня, С. Ю. Шевченко, О. С. Стрельцова, В. Н. Крупин, А. А. Баранчукова 28

Оценка эффективности 9 и 6-месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь
Н. В. Яцкевич, Э. Гурбанова, Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина 34

Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19
О. И. Савушкина, Е. С. Муравьева, С. Н. Авдеев, И. Ц. Кулагина, М. М. Малашенко, А. А. Зайцев 42

Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя
О. А. Пискунова, Л. В. Панова, В. В. Березницкая, Е. С. Овсянкина, Е. А. Крушинская 50

Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения
А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк, Н. Н. Осипов, Д. А. Кудлай 56

Опыт использования комбинированных противотуберкулезных препаратов для превентивного лечения детей
О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. В. Смердин 66

Клеточная терапия аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких
В. В. Солодовникова, А. Е. Скрягин, Я. И. Исайкина, Д. А. Климук, Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина 74

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудности диагностики в «постковидный период»
Б. Е. Бородулин, Е. А. Бородулина, С. Ю. Пушкин, Е. С. Вдоушкина, Л. В. Поваляева 82

Клиническое наблюдение: новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациента с трансплантированными легкими
А. Е. Шкляев, Ю. И. Галиханова, О. И. Стародубцева 90

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов или саркоидная реакция? (клиническое наблюдение)
А. А. Зайцев, Е. А. Филон, В. И. Лиходий, И. Ц. Кулагина, Н. А. Терновская 96

ОБЗОР

Деламанид: анализ эффективности и безопасности
Г. Н. Можокина, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева, А. В. Абрамченко 102

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Simulation of Conditions and Results of Implementation of Short-Course Treatment Regimes in Tuberculosis Patients
V.S. Burykhin, I.A. Vasilyeva, S.A. Sterlikov, V.V. Testov, V.G. Kudrina, N.D. Urushadze 8

Chronic Cor Pulmonale in the Structure of Fatal Outcomes of Pulmonary Tuberculosis
L.N. Savonenkova, D.V. Kolchin, V.I. Ruzov, N.A. Slobodnyuk, O.YU. Prokhorov, S.V. Anisimova 13

Non-Injection Chemotherapy Regimens for Drug Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents
V.A. Aksenova, N.I. Klevno, A.V. Kazakov, A.D. Pakhlavonova, V.A. Romanenko, N.Yu. Nikolenko 20

Genital Tuberculosis in Men Living with HIV
E.V. Kulchavenya, S.YU. Shevchenko, O.S. Streltsova, V.N. Krupin, A.A. Baranchukova 28

Evaluation of Effectiveness of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with Multiple Drug Resistant or Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus
N.V. Yatskevich, E. Gurbanova, G.L. Gurevich, E.M. Skryagina 34

Analysis of Respiratory System Functional Parameters at Different Time Points after COVID-19
O.I. Savushkina, E.S. Muravieva, S.N. Avdeev, I.TS. Kulagina, M.M. Malashenko, A.A. Zaytsev 42

Monitoring the Cardiotoxic Effects of Bedaquiline in Older Children and Adolescents with Multiple and Extensive Drug Resistance
O.A. Piskunova, L.V. Panova, V.V. Bereznitskaya, E.S. Ovsyankina, E.A. Krushinskaya 50

Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic: Simulation of the Tuberculosis Epidemic as a Function of Population Coverage with Screening
A.A. Starshinova, I.F. Dovgalyuk, N.N. Osipov, D.A. Kudlay 56

Experience of Fixed-Dose Combinations of Anti-Tuberculosis Drugs for Preventive Treatment in Children
O.D. Baronova, V.A. Aksenova, N.I. Klevno, S.V. Smerdin 66

Cellular Therapy with Autologous Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis
V.V. Solodovnikova, A.E. Skryagin, YA.I. Isaykina, D.A. Klimuk, G.L. Gurevich, E.M. Skryagina 74

CLINICAL OBSERVATIONS

Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis with Polyangiitis). Difficulties in Diagnosis in the Post-COVID Period
B.E. Borodulin, E.A. Borodulina, S.Yu. Pushkin, E.S. Vdoushkina, L.V. Povalyaeva 82

A Clinical Case: Novel Coronavirus Infection COVID-19 in a Patient with Lung Transplantation
A.E. Shklyaev, YU.I. Galikhanova, O.I. Starodubtseva 90

Pulmonary Sarcoidosis and Intrathoracic Lymph Node Sarcoidosis or Sarcoid Reaction? (A Clinical Case)
A.A. Zaytsev, E.A. Filon, V.I. Likhodiy, Kulagina I.Ts., N.A. Ternovskaya 96

REVIEW

Delamanid: Safety and Efficacy Analysis
G.N. Mozhokina, A.G. Samoylova, I.A. Vasilyeva, A.V. Abramchenko 102

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 6, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.036

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-8-12

Моделирование условий и результатов внедрения укороченных режимов лечения больных туберкулезом

В. С. БУРЫХИН[1], И. А. ВАСИЛЬЕВА[1], С. А. СТЕРЛИКОВ[1], В. В. ТЕСТОВ[1], В. Г. КУДРИНА[2], Н. Д. УРУШАДЗЕ[1]

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

[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить условия внедрения укороченных (4 и 9 месяцев) режимов лечения больных туберкулезом и провести моделирование их влияния на частоту досрочного прерывания лечения (ДПЛ) пациентами.

Материалы и методы. Изучены сведения о продолжительности лечения от регистрации до прерывания курса химиотерапии у 8029 больных туберкулезом. Данные получены из «Федерального регистра лиц, больных туберкулезом» за 2020 год. Из них 3379 пациентов лечились по режимам для больных с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью МБТ, исключая изониазид-устойчивый туберкулез, и 4650 – по режимам для больных с лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину.

Результаты. Медиана продолжительности лечения от начала до ДПЛ у 3379 больных составила 124 (95% CI 120-128) дня, у 4650 – 224 (95%CI 215-233) дня или 170 (95%CI 157-181) дней при наличии прерывания лечения в анамнезе. Моделирование сроков ДПЛ при внедрении укороченных режимов химиотерапии показало, что можно ожидать снижение доли больных, прервавших курс химиотерапии в 2 раза среди пациентов с сохраненной/предполагаемой лекарственной чувствительностью МБТ, и в 1,3-1,7 раза среди пациентов с установленной/предполагаемой лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину.

Ключевые слова: прерывание курса химиотерапии туберкулеза, укороченные режимы лечения туберкулеза, эффект укороченных режимов лечения туберкулеза.

Для цитирования: Бурыхин В. С., Васильева И. А., Стерликов С. А., Тестов В. В., Кудрина В. Г., Урушадзе Н. Д. Моделирование условий и результатов внедрения укороченных режимов лечения больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 8–12. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-8-12

Simulation of Conditions and Results of Implementation of Short-Course Treatment Regimes in Tuberculosis Patients

V.S. BURYKHIN[1], I.A. VASILYEVA[1], S.A. STERLIKOV[1], V.V. TESTOV[1], V.G. KUDRINA[2], N.D. URUSHADZE[1]

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

[2] Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the conditions of implementation of short-course (4 and 9 months) treatment regimens in tuberculosis patients and simulate their impact on the frequency of early treatment interruption (ETI) by patients.

Subjects and Methods. Data on the treatment duration from enrollment to chemotherapy interruption in 8,029 tuberculosis patients were studied. Data were obtained from the Federal Register of Tuberculosis Cases for 2020. Of these, 3,379 patients were treated with regimens for susceptible or suspected susceptible tuberculous mycobacteria excluding isoniazid resistant tuberculosis, and 4,650 patients received regimens for rifampicin-resistant tuberculous mycobacteria.

Results. The median duration of treatment from onset to ETI was 124 (95% CI 120-128) days in 3,379 patients, 224 (95% CI 215-233) days in 4,650 patients, or 170 (95% CI 157-181) days if there was a history of treatment interruption. Simulation of ETI terms when short-course chemotherapy regimens were introduced has shown that we can expect a 2-fold decrease in the proportion of patients who interrupted chemotherapy among patients with preserved/suspected susceptibility of tuberculous mycobacteria, and 1.3-1.7-fold decrease among patients with confirmed/presumed drug resistance of tuberculous mycobacteria at least to rifampicin.

Key words: tuberculosis chemotherapy interruption, tuberculosis short-course treatment, effect of short-course treatment regimens

For citation: Burykhin V.S., Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Kudrina V.G., Urushadze N.D. Simulation of conditions and results of implementation of short-course treatment regimes in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 8–12. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-8-12

Для корреспонденции:
Бурыхин Валерий Сергеевич
E-mail: bur1979@mail.ru

Correspondence:
Valery S. Burykhin
Email: bur1979@mail.ru

Введение

Досрочное прекращение лечения (ДПЛ) – серьезная проблема, значительно ухудшающая результаты химиотерапии (ХТ) больных туберкулезом. По данным статистических материалов, ДПЛ при режимах лечения туберкулеза с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью составляет: среди больных с впервые выявленным или с рецидивом туберкулеза – 6,5%, в случаях повторного лечения – 13,1%. При туберкулезе с подтвержденной устойчивостью как минимум к рифампицину ДПЛ составляет 11,1% [2]. Эти показатели, по данным ВОЗ, превышают таковые по европейскому региону – 4,4%, 10,2% и 10,5% соответственно [9].

В современных условиях, чтобы снизить вероятность ДПЛ, все более широко применяют укороченные режимы химиотерапии туберкулеза как при сохраненной (предполагаемой) лекарственной чувствительности (продолжительностью около 4 месяцев), так и при лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину (продолжительностью до 9 месяцев) [3, 8, 10, 11]. В частности, краткосрочные режимы оцениваются пациентами как средство ускоренного возвращения к работе, учебе и «нормальной жизни», при этом снижается бремя лечения и проблемы, связанные с усталостью от лечения [6]. Краткосрочные схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с меньшим количеством таблеток повышают приверженность к лечению, что улучшает результаты лечения [7].

Цель исследования

Изучить условия внедрения укороченных (4 и 9 месяцев) режимов лечения больных туберкулезом и провести моделирование их влияния на частоту досрочного прерывания лечения пациентами.

Материалы и методы

Изучена генеральная совокупность больных туберкулезом, завершивших лечение с исходом «прервал курс химиотерапии» (n=8029) по данным «Федерального регистра лиц, больных туберкулезом» (ФРБТ). Из них получали ХТ по I и III режимам – 3379, по IV, V режимам – 4650. Источником данных был журнал № 503/у для больных туберкулезом «других ведомств», зарегистрированных в 2020 году. Выбор года для исследования был обусловлен тем, что это первый год, когда ФРБТ стал наполняться с удовлетворительным качеством, в том числе – со своевременной регистрацией исходов лечения. Выбор ведомства был обусловлен целесообразностью исключения больных ФСИН России, у которых на прерывание курса лечения влияют иные специфические факторы.

Критерием включения в исследование был исход – «прервал курс химиотерапии». Критерием невключения являлось получение пациентом II режима ХТ (режим используется для лечения туберкулеза с устойчивостью к изониазиду), поскольку 4-месячный режим лечения включает в себя изониазид. Также в ходе обработки данных учитывались регистрационная группа, режим химиотерапии. Статистическая обработка данных (анализ выживаемости) проводилась с использованием среды R версии 4.2.3. с пакетами: “survival”, “survminer” и “ggpubr”.

Критический уровень статистической значимости различий (при 5% вероятности статистической ошибки первого рода) при сравнении нескольких групп определялся по формуле: p^*=1-p1/n (1), где p – критическое значение вероятности статистической ошибки первого рода (для 5% вероятности p=0,05); n – количество проводимых попарных сравнений, которое рассчитывается по формуле n=0,5N(N-1), где N – количество изучаемых групп [4]; p^* – новое критическое значение p.

Результаты

На первом этапе необходимо было изучить влияние существенно вмешивающегося фактора – насколько значимы различия сроков ДПЛ у больных туберкулезом легких в разных регистрационных группах. Для этого, используя построение кривых выживаемости, были построены кривые «вероятности нахождения на лечении»: для 3379 пациентов разных регистрационных групп, начавших лечение по I и III режимам ХТ (рис.1) и для 4650 пациентов, начавших лечение по IV, V режимам ХТ (рис. 2).

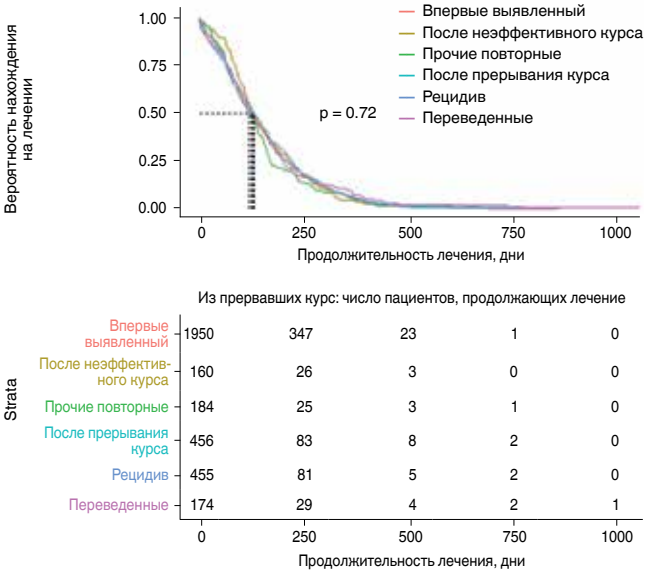


Рис. 1. *Вероятность нахождения на лечении (срок до ДПЛ) больных туберкулезом разных регистрационных групп, получавших лечение по I и III режимам ХТ*

Fig. 1. *Probability of staying on treatment (time to ETI) of tuberculosis patients from different registration groups treated with chemotherapy regimens I and III*

Как видно на рис. 1, для больных с I и III режимами ХТ медиана продолжительности лечения составила: для впервые выявленных – 125 (95% CI 120-130) дней; с рецидивом – 123 (95% CI 119-124); после неэффективного курса ХТ – 130 (95% CI 113-157); после прерывания курса ХТ – 129 (95% CI 118-142); после прочих повторных случаев ХТ – 118 (95% CI 102-137). Различия между группами регистрации были статистически малозначимы (p=0,72), что позволяет рассчитывать параметры ДПЛ для всех групп в целом. Медиана продолжительности курса ХТ до ДПЛ составила 124 (95% CI 120-128) дня.

В целом, к истечению 4 месяцев лечения (120 дней) продолжало лечение 51,8% (53,5-50,1%) пациентов. Таким образом, в случае идеального перевода всех пациентов, получающих лечение по I, III режимам ХТ на контролируемый 4-месячный режим лечения, доля пациентов с ДПЛ может снизиться приблизительно в 2 раза (1,93 раза).

Как видно на рис. 2, для больных, начавших лечение по IV, V режимам ХТ, вероятность нахождения на лечении, в зависимости от срока химиотерапии, отличалась в группах регистрации.

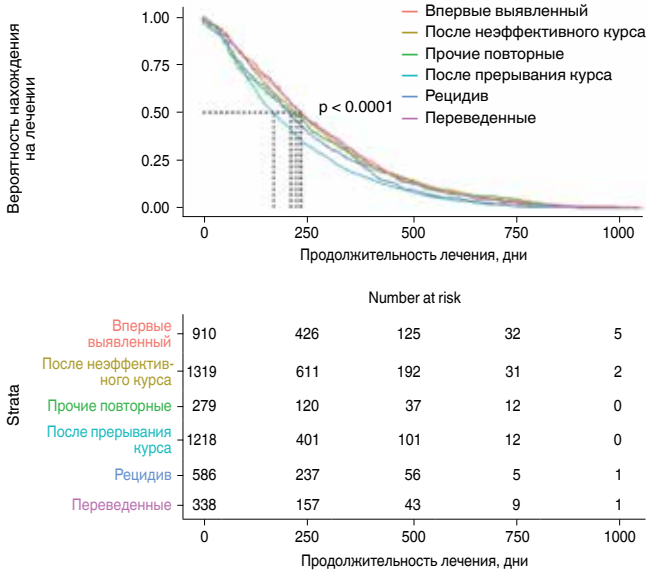


Рис. 2. *Вероятность нахождения на лечении (срок до ДПЛ) больных туберкулезом разных регистрационных групп, получавших лечение по IV и V режимам ХТ*

Fig. 2. *Probability of staying on treatment (time to ETI) of tuberculosis patients from different registration groups treated with chemotherapy regimens IV and V*

Различия медиан срока ДПЛ у больных в различных регистрационных группах были существенными: после прерывания курса ХТ – 170 (95% CI 157-181]) дней; у впервые выявленных – 235 (95% CI 219-251]) дней; при рецидиве – 209 (95% CI 189-223) дней; после неэффективного курса ХТ – 224 (95% CI 211-243), при прочих повторных случаях лечения – 214 (95% CI 185-248) дней. При удалении из анализа случаев «после прерывания курса ХТ», различия между группами регистрации остаются статистически значимыми (p^*=0,0042) при критическом значении коэффициента p^* при сравнении 5 оставшихся групп регистрации, соответствующем 5% вероятности статистической ошибки первого рода 0,0051, но незначимыми с точки зрения погрешностей самой модели эффекта. В связи с этим было проведено раздельное моделирование снижения доли больных с ДПЛ при внедрении 9-месячного режима ХТ для лечения туберкулеза с устойчивостью к рифампицину в регистрационных группах «после прерывания курса ХТ» и «в остальных случаях лечения».

При исключении из общего числа случаев лечения по IV, V режимам ХТ группы «после прерывания курса ХТ» медиана срока лечения до ДПЛ составляла 224 (95%CI 215-233) дня, в то время как продолжительность 9-месячного курса составляет 270 дней. То есть к 270 дню останется на лечении 41,8% пациентов (95%CI 40,2-43,5), что будет соответствовать снижению доли пациентов с ДПЛ в 1,7 раза.

Среди пациентов, имевших в анамнезе «прерывание курса химиотерапии», к 270 дню останется на лечении 27,4% пациентов (95%CI 25,0-30,0), то есть снижение доли пациентов с ДПЛ составит 1,4 раза.

Заключение. Данное исследование рассматривает «идеальную» ситуацию, при которой все случаи лечения по I и III режимам будут переведены на 4-месячные, а все случаи по IV и V режимам – на 9-месячные сроки ХТ. В реальности часть пациентов не сможет перейти на укороченные режимы вследствие наличия клинических противопоказаний, либо наличия лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Также результаты могут снижаться вследствие сокращения стационарного этапа лечения, поскольку больные чаще прерывают лечение на амбулаторном этапе либо из-за недостаточной осведомленности о лечении, либо вследствие наличия барьеров [1, 5]. Таким образом, данное исследование дает лишь ориентировочное представление о том, что можно ожидать в результате внедрения укороченных режимов ХТ туберкулеза среди разных групп регистрации. Кроме того, следует отметить, что сокращение доли пациентов с ДПЛ не всегда приводит к пропорциональному увеличению доли исхода «эффективный курс химиотерапии». Даже если пациент не прервал курс ХТ, у него может быть зарегистрирована неудача лечения вследствие перерывов в лечении. Однако это не является аргументом против внедрения укороченных режимов. В результате внедрения укороченных режимов ХТ ожидается снижение доли больных, прервавших курс химиотерапии:

- пациенты с сохраненной (или предполагаемой) лекарственной чувствительностью МБТ в 2 раза;
- пациенты с устойчивостью как минимум к рифампицину в 1,3–1,7 раза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барьеры в доступе к лечению туберкулеза глазами пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в России. URL: https://evanetwork.ru/wp-content/uploads/2015/06/Bareryi-v-dostupe-k-lecheniyu-tuberkuleza-glazami-patsientov-zhivushhih-s-VICH_1.pdf [Дата обращения: 18.07.2023 г.]
2. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарев С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы. М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022.– 64 с.
3. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Преснова С.Э., Курочкина Н.П., Сотников А.С., Лещева Н.А., Васильева И.А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5–10. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10.
4. Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе STATA // Экология Человека. – 2014. – № 6. – С. 55–58.
5. Шурыгин А.А., Макарова Е.А. Влияние досрочного прекращения лечения на его эффективность // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – № 9. – С. 136–141.
6. Horter S., Achar J., Gray N., Parpieva N., Tigay Z., Singh J., & Stringer, B. (2020). Patient and health-care worker perspectives on the short-course regimen for treatment of drug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan // PLoS ONE. – 2020. – Vol.15, № 11:e0242359. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242359
7. O'Donnell M. R., Wolf A., Werner L., Horsburgh C. R., & Padayatchi, N. Adherence in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa: A prospective cohort study // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2019. – Vol.67, № 1. – P. 22–29. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000221
8. Silva D.R, Mello FC.Q, Migliori G.B. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new?// J Bras Pneumol. – 2020. – Vol.46, №2 :e20200009. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200009.
9. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 (2021 data): 145 p. https://doi.org/ 10.2900/637206.
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Availabie at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048 [Accessed Sep 10, 2023]
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Availabie at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129[Accessed Okt 20, 2023]

REFERENCES

1. *Baryery v dostupe k lecheniyu tuberkuleza glazami patsiyentov, zhivushchikh s VICH-infektsiyey i tuberkulezom v Rossii.* [Barriers to accessing treatment of tuberculosis from the point of view of HIV-infected patients in Russia]. Available: https://evanetwork.ru/wp-content/uploads/2015/06/Bareryi-v-dostupe-k-lecheniyu-tu berkuleza-glazami-patsientov-zhivushhih-s-VICH_1.pdf. Accessed: 18.07.2023 г.
2. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2019-2020 gg. Statisticheskiye materialy.* [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2019-2020. Statistic materials]. Moscow, FGBU NMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2022, 64 p.
3. Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lesheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10.
4. Ungureanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Comparison of three or more independent groups using the nonparametric Kraskell-Wallis criterion in the STATA program. *Ekologiya Cheloveka*, 2014, no. 6, pp. 55-58. (In Russ.)
5. Shurygin A.A., Makarova E.A. The effect of early treatment interruption on treatment efficacy. *Mediko-Farmatsevticheskiy Journal Puls,* 2021, vol. 23, no. 9, pp. 136-141. (In Russ.)
6. Horter S., Achar J., Gray N., Parpieva N., Tigay Z., Singh J., Stringer B. (2020). Patient and health-care worker perspectives on the short-course regimen for treatment of drug-resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *PLoS ONE,* 2020, vol. 15, no. 11, pp. e0242359. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242359
7. O'Donnell M.R., Wolf A., Werner L., Horsburgh C.R., Padayatchi N. Adherence in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa: A prospective cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2019, vol. 67, no. 1, pp. 22–29. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000221
8. Silva D.R, Mello FC.Q, Migliori G.B. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? *J. Bras Pneumol.,* 2020, vol. 46, no. 2, pp. e20200009. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200009.
9. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 (2021 data), 145 p. https://doi.org/ 10.2900/637206.
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048 Accessed Sep 10, 2023
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129 Accessed Oct 20, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Бурыхин Валерий Сергеевич
Врач-методист Центра социально значимых инфекций
E-mail: bur1979@mail.ru

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

Valery S. Burykhin
Physician Responsible for Statistics and Reporting,
Center of Socially Important Infections
Email: bur1979@mail.ru

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

Стерликов Сергей Александрович
Д.м.н, зав. отделом эпидемиологии
и мониторинга туберкулеза и ВИЧ-инфекции
Тел.: +7 (925) 507- 82- 21
E-mail: sterlikov@list.ru

Тестов Вадим Витальевич
К.м.н., заместитель директора
по организационно-методической работе
E-mail: aldoshinatu@nmrc.ru

Урушадзе Наталья Дмитриевна
Младший научный сотрудник отдела
инфекционной патологии
E-mail: urushadzend@nmrc.ru

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел.:+7 (495) 680-05-99

Кудрина Валентина Григорьевна
Д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской статистики
и цифрового здравоохранения
E-mail: kudrinu@mail.ru

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

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Head of Department
for Tuberculosis and HIV Epidemiology and Monitoring
Phone: +7 (925) 507- 82- 21
Email: sterlikov@list.ru

Vadim V. Testov
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Statistics and Reporting
Email: aldoshinatu@nmrc.ru

Natalia D. Urushadze
Junior Researcher of Infectious Pathology Department
Email: urushadzend@nmrc.ru

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Russian Ministry of Health
2/1, Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: +7 (495) 680-05-99

Valentina G. Kudrina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Medical Statistics
and Digital Health Care
Email: kudrinu@mail.ru

Поступила 28.08.2023

Submitted as of 28.08.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.12-008:616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-13-19

Хроническое легочное сердце в структуре летальных исходов при туберкулезе легких

Л. Н. САВОНЕНКОВА[1], Д. В. КОЛЧИН[1], В. И. РУЗОВ[1], Н. А. СЛОБОДНЮК[1], О. Ю. ПРОХОРОВ[2], С. В. АНИСИМОВА[3]

[1] **ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, РФ**

[2] **ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер им. С. Д. Грязнова», г. Ульяновск, РФ**

[3] **ГУЗ «Центральная городская клиническая больница», г. Ульяновск, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить значение хронического легочного сердца (ХЛС) как причины летальных исходов у пациентов с туберкулезом легких.

Материалы и методы. Из 194 вскрытий умерших с туберкулезом пациентов в стационаре № 1 ГКУЗ ОКПТД г. Ульяновска за 2017-2020 гг. отобраны протоколы секции 87 больных с патоморфологическими признаками хронического легочного сердца. Проведен анализ характера и распространенности патоморфологических проявлений туберкулеза и причины летальных исходов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA-10. Значимость различий в частоте событий определяли по критерию χ^2 в четырехпольной таблице 2x2.

Результаты. ХЛС установлено патоморфологически у 44,8% умерших больных с туберкулезом легких. Прижизненная диагностика ХЛС имела место в 67,8% случаев, в 32,2% наблюдений ХЛС диагностировано только на секции. У 87 умерших пациентов с туберкулезом легких, осложненным ХЛС, была фиброзно-кавернозная форма туберкулеза легких в 28,7%, инфильтративная – в 26,4% и диссеминированная – в 44,9% случаев. Декомпенсация ХЛС, приводящая к летальному исходу, выявлена у 42,5% умерших, преобладая в структуре причин смерти при фиброзно-кавернозном туберкулезе (84%), также данная патология встречалась при инфильтративном (52,5%) и диссеминированном (10,3%) туберкулезе легких.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, туберкулез легких, летальность.

Для цитирования: Савоненкова Л. Н., Колчин Д. В., Рузов В. И., Слободнюк Н. А., Прохоров О. Ю., Анисимова С. В. Хроническое легочное сердце в структуре летальных исходов при туберкулезе легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 13–19. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-13-19

Chronic Cor Pulmonale in the Structure of Fatal Outcomes of Pulmonary Tuberculosis

L.N. SAVONENKOVA[1], D.V. KOLCHIN[1], V.I. RUZOV[1], N.A. SLOBODNYUK[1], O.YU. PROKHOROV[2], S.V. ANISIMOVA[3]

[1] **Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia**

[2] **S.D. Gryaznov Regional Clinical TB Dispensary, Ulyanovsk, Russia**

[3] **Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia**

ABSTRACT

The objective: to determine the significance of chronic cor pulmonale (CCP) as a cause of death in pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. Out of 194 autopsies of tuberculosis patients who died in Hospital no. 1 of Ulyanovsk Regional Clinical TB Dispensary in 2017-2020, autopsy reports of 87 patients with pathomorphological signs of chronic cor pulmonale were selected. The nature and prevalence of pathomorphological manifestations of tuberculosis and the causes of deaths were analyzed. Statistical analysis of the results was performed using the STATISTICA-10. The significance of differences in the frequency of events was determined using the χ^2 criterion in a four-field 2x2 table.

Results. Chronic cor pulmonale was confirmed pathomorphologically in 44.8% of deceased pulmonary tuberculosis patients. Chronic cor pulmonale was diagnosed in 67.8% of patients in their lifetime, and in 32.2%, it was diagnosed post mortem. Of 87 deceased patients with pulmonary tuberculosis complicated by chronic cor pulmonale, 28.7% had fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, 26.4% had infiltrative form and 44.9% had disseminated form of the disease. Decompensated chronic cor pulmonale leading to death was detected in 42.5% of the deceased, and it was predominant in the structure of causes of death in fibrous cavernous tuberculosis (84%), and this pathology was also found in the patients with infiltrative (52.5%) and disseminated (10.3%) pulmonary tuberculosis.

Key words: chronic cor pulmonale, pulmonary tuberculosis, lethality.

For citation: Savonenkova L.N., Kolchin D.V., Ruzov V.I., Slobodnyuk N.A., Prokhorov O.Yu., Anisimova S.V. Chronic cor pulmonale in the structure of fatal outcomes of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 13–19. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-13-19

Для корреспонденции:
Савоненкова Людмила Николаевна
E-mail: savonenkova1950@bk.ru

Correspondence:
Lyudmila N. Savonenkova
Email: savonenkova1950@bk.ru

Введение

В последнем десятилетии XXI века в РФ достигнуты значительные успехи в борьбе с туберкулезом: на 46,6% и 51,3% снизились заболеваемость и распространенность; на 40% – число больных туберкулезом, состоящих на диспансерном учете; и одновременно до 24,1% выросла доля пациентов, клинически излеченных от туберкулеза. Смертность от туберкулеза также снизилась, но выросла доля больных туберкулезом, умерших от других причин, в частности, от ВИЧ-инфекции. В этой связи показатель отношения числа клинически излеченных от туберкулеза к умершим от всех причин больных туберкулезом повысить не удается, а за время пандемии COVID-19 возрос показатель одногодичной летальности, увеличилось число случаев туберкулеза, выявленного посмертно [6, 7, 15, 16].

Одной из причин летальных исходов у больных туберкулезом легких является легочно-сердечная недостаточность как результат декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС). Хроническое легочное сердце – прямое следствие легочной гипертензии, которая является частым осложнением хронических респираторных заболеваний. Ведущими экспертами для удобства в практическом применении понятия «легочная гипертензия» и «легочное сердце» отождествляются, используется следующее определение: «*Cor pulmonale* – легочная артериальная гипертензия, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и/или структуру легких; приводит к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка и правожелудочковой сердечной недостаточности» [1]. Патогенетическими механизмами ХЛС при туберкулезе (прекапиллярной легочной гипертензии) являются уменьшение площади поверхности альвеол, редукция сосудов малого круга кровообращения в результате замещения интерстициальной ткани легких соединительной, гипоксия, ацидоз [8, 12, 17]. В литературных источниках приводятся в основном данные о формировании ХЛС у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких [5, 11]. При этом одни авторы утверждают, что частота больных с ФКТ в структуре летальности от туберкулеза снижается. Так, если в 90-х гг. 20 столетия она составляла от 40% до 85% [3, 13], то в 2010-2020 гг. снизилась – с 21,1% до 53,8% [5, 14]. По данным других исследователей, ФКТ по-прежнему лидирует в структуре летальности от туберкулеза, составляя 67,7–70% [4, 11, 19]. Кроме того, в литературе отсутствуют данные о частоте развития и патогенетических механизмов ХЛС при других формах туберкулеза легких.

Цель

Определить значение хронического легочного сердца как причины летальных исходов у пациентов с туберкулезом легких.

Материалы и методы

Взяты протоколы патологоанатомического исследования 194 умерших пациентов с туберкулезом в стационаре № 1 ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер им. С.Д. Грязнова» г. Ульяновска с 2017 по 2020 гг. Из них сплошным методом отобраны протоколы 87 умерших с патоморфологическими признаками ХЛС [2]: расширение *truncus pulmonalis* более 29 мм, гипертрофия стенок правого желудочка (более 5 мм) и желудочковый индекс 0,6 и более. У умерших с признаками ХЛС анализировали характер и распространенность патоморфологических проявлений туберкулеза: очагов, фокусов, инфильтратов, полостей в легких, фиброза. Также изучали и причины летальных исходов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA-10. В разделе описательной статистики определяли значения: средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), 95% доверительного интервала (ДИ). Значимость различий (p) в частоте событий определяли по критерию χ^2.

Результаты исследования

Морфологические критерии ХЛС обнаружены у 44,8% (87 из 194) умерших с туберкулезом легких. Возраст умерших с ХЛС составил 45,5±1,36 (95% ДИ 42,8-48,2) лет, мужчин было 76 (87%), женщин – 11 (13%). У 28/87 (32,2%) умерших с выявленными на секции признаками ХЛС указанное осложнение в заключительном диагнозе не фигурировало, то есть по клиническим критериям оно было диагностировано лишь в 67,8% случаев. Среди умерших пациентов с туберкулезом легких и ХЛС (ТБ+ХЛС) у 25/87 (28,7%) был ФКТ, у 23 (26,4%) – инфильтративная, у 39 (44,9%) – диссеминированная формы туберкулеза легких.

Таким образом, ХЛС как осложнение туберкулеза легких, традиционно ассоциируемое с его фиброзно-кавернозной формой [4, 11, 17], реже встречается при диссеминированной и инфильтративной формах. Это дает основание предполагать, что снижение дыхательной поверхности паренхимы легкого обусловлено не только фиброзной трансформацией.

По полученным нами результатам патологоанатомических исследований, у пациентов с ТБ+ХЛС

снижение объема функционирующей паренхимы было обусловлено также наличием активных воспалительных изменений, характеризующих соответствующие клинические формы с преимущественно альтеративным типом тканевых реакций. Это были полисегментарные инфильтраты у 23 (26,4%) и множественные очаги у 81 (93,1%) умерших, в том числе у 48/87 (55,2%) бронхогенного генеза. Очаги в большинстве случаев были крупные, в 22 (25,3%) случаях сливались в фокусы, у 67 (77%) – были уплотненными и частично фиброзированными, что свидетельствовало об их длительном существовании. К снижению объема функционирующей паренхимы привело и наличие полостей распада у 63 (72,4%) умерших с ХЛС. Полости распада в легких характеризовались преимущественно крупными размерами – от 4-6 до 8-12 см, встречались не только во всех случаях фиброзно-кавернозного туберкулеза, как это следует по определению этой формы, но и у всех умерших с инфильтративной и у 15 (38%) – с диссеминированной формами. У всех 79 умерших с ТБ+ХЛС, независимо от клинической формы, выявлены фиброзные изменения. Они имелись в стенках полостей (n=35), паренхиме легкого, окружающей полости, в периферических участках легкого (n=59), а также в плевре (n=68). Фиброз в паренхиме легкого и плевре развивался с сопоставимой частотой: у 67,8% и 78,2% (χ^2=0,77; p=0,38) умерших с ТБ+ХЛС и статистически значимо реже у 40,2% (χ^2=4,01; p=0,0432) – в стенках полостей. Изучена локализация и распространенность фиброза у 79 умерших с ТБ+ХЛС при фиброзно-кавернозной, инфильтративной и диссеминированной формах (табл.1).

Фиброз в стенке полостей при инфильтративной форме отсутствовал, но он был выявлен у 25,6% умерших с диссеминированной формой, что свидетельствует о длительном существовании полостей у этих пациентов (табл.1). Фиброзные изменения легочной паренхимы выявлены не только при фиброзно-кавернозной форме, они обнаружены в 64,1% случаев у умерших с диссеминированным туберкулезом и у 39,1% – с инфильтративным, что свидетельствует о рецидивирующем течении туберкулеза у них. Замещение паренхимы легкого фиброзной тканью закономерно приводило к снижению ее функционального объема. Значимых различий в частоте паренхиматозного фиброза среди умерших с диссеминированным, ФКТ (25/25) и инфильтративным туберкулезом легких не было (табл 1). Фиброз плевры, приводящий к нарушению функции за счет ограничения дыхательной экскурсии легких, обнаружен в 100% случаев при ФКТ, в 65,2% – при ИТЛ и в 71,8% – при ДТЛ. Детальный анализ распространенности фиброза в плевре позволил уточнить, что ограниченные фиброзные изменения в виде спаек между париетальным и висцеральными листками обнаружены у 13 (52%) умерших с фиброзно-кавернозной, у 15 (65,2%) – с инфильтративной и у 25 (64,1%) – с диссеминированной формами туберкулеза. Более распространенный фиброз плевры, приведший к облитерации плевральной полости, был визуализирован у 15 (60%) умерших с ФКТ и статистически значимо реже – у 3 (7,7%) с диссеминированной формой (табл.1).

Таким образом, развитие ХЛС при ФКТ легких было обусловлено снижением объема функционирующей ткани легкого за счет длительно существующих множественных полостей распада, очагов бронхогенного обсеменения различной давности и фиброза легочной паренхимы, а также ограничением дыхательной экскурсии легких, в равной степени за счет спаек и массивных плевральных сращений. При диссеминированной форме основной причиной снижения объема функционирующей ткани легкого явились множественные новые и старые очаги, наличие недавно образованных и хронических полостей, паренхиматозного фи-

Таблица 1. **Локализация и распространенность фиброза у умерших с ТБ+ХЛС при фиброзно-кавернозной, инфильтративной и диссеминированной формах**

Table 1. **The site and dissemination of fibrosis in deceased patients with tuberculosis and chronic cor pulmonale, fibrous cavernous, infiltrative and disseminated forms**

Локализация фиброза	Формы туберкулеза легких					
	ФКТ, n=25 абс (%)	p_{1-2}	ИТЛ, n=23 абс (%)	p_{1-3}	ДТЛ, n=39 абс (%)	p_{2-3}
	1		2		3	
Стенки полостей	25 (100)	–	–	0,0021*	10(25,6)	–
Паренхима легкого	25 (100)	0,0498*	9(39,1)	0,2429	25(64,1)	0,2908
Плевра: всего	25 (100)	0,3260	15(65,2)	0,3776	28(71,8)	0,8165
В т.ч. спайки	13(52)	0,6344	15(65,2)	0,6241	25(64,1)	0,9672
В т. ч. облитерация плевральной полости	15(60)	–	–	0,0009*	3(7,7)	–

*Примечание: * Различия статистически значимы. ФКТ – фиброзно-кавернозная форма, ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких*
*Note: * The difference is statistically significant. FCT – fibrous-cavernous form, ITL – infiltrative pulmonary tuberculosis; DTB – disseminated pulmonary tuberculosis*

броза, а также ограничение дыхательной экскурсии легких, в основном за счет спаек в плевральной полости.

Имеются высказывания о том, что больные с распространенными острыми процессами (инфильтративный туберкулез, казеозная пневмония) относятся к группе риска по легочной гипертензии [8]. Теоретически при казеозной пневмонии риск развития ХЛС выше, чем при ИТЛ. Видимо, умершие с казеозной пневмонией не попали в когорту нашего исследования в связи с тем, что большинство из них погибает в первые 3 месяца от начала заболевания, и ХЛС развиться не успевает. Формирование ХЛС у умерших с ИТЛ, по нашим данным, обусловлено снижением объема функционирующей паренхимы легкого, но не только за счет ее фиброзирования, но также в связи с наличием полисегментарных участков воспаления, множественных полостей и бронхогенных очагов. Механизм развития ХЛС по типу ограничения дыхательной экскурсии легких у них реализовался исключительно за счет плевральных спаек.

В ходе исследования у умерших с ТБ+ХЛС изучена встречаемость сопутствующей патологии (рис.1). Болезни, имеющие общие с туберкулезом патогенетические механизмы развития ХЛС (хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), выявлены у 25 (28,7%) умерших.

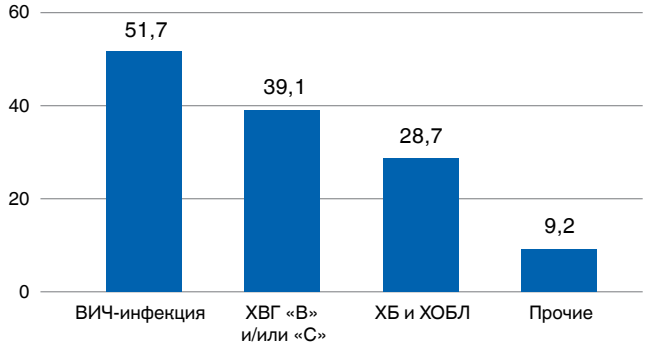


Рис. 1. *Частота сопутствующих заболеваний у умерших с ТБ+ ХЛС, %*

Fig. 1. *Frequency of concomitant diseases in deceased patients with tuberculosis and chronic cor pulmonale, %*

Развитие ХБ обусловлено множеством этиологических агентов. Среди них экзогенные факторы (курение) и эндогенные причины – персистирующие инфекционные агенты, провоцирующие обострение ХБ, сопровождающееся отеком слизистой оболочки, гиперсекрецией и бронхиальной обструкцией [12,21,25]. При коморбидности ТБ легких с ХБ, равно как и бронхитическим фенотипом ХОБЛ, именно обструкция дыхательных путей, выявляемая в 40-70% наблюдений, нарастающая пропорционально распространенности и продолжительности специфического процесса, является дополнительным фактором формирования ХЛС [11,20]. По нашим данным, вклад ХБ и ХОБЛ в формирование ХЛС у больных туберкулезом легких оказался более скромным.

Гораздо чаще туберкулезу легких, осложненному ХЛС, сопутствовала ВИЧ-инфекция – в 45/87 случаев (51,7%, χ^2=4,1; p=0,0428). Прочие заболевания были представлены сахарным диабетом (СД), артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), циррозом печени и встречались в единичных наблюдениях (рис. 1).

Анализ частоты сопутствующих заболеваний у умерших с ТБ+ХЛС в зависимости от клинической формы туберкулеза позволил констатировать, что ХБ и ХОБЛ достоверно чаще встретились у умерших с ФКТ – 16 (64,1%) в сравнении с инфильтративной – 3 ((13%) χ^2=5,92; p=0,0150) и диссеминированной – 6 ((15,4%) χ^2=7,44; p=0,0064) формами (табл.2).

ВИЧ-инфекция (4Б и 4В стадии) встречалась преимущественно при ДТЛ (35 пациентов – 89,7%), что статистически значимо чаще, чем при ФКТ (χ^2=9,94; p=0,0116) и ИТЛ (χ^2=6,16; p=0,0131) (табл.2).

При оценке структуры причин летальных исходов у умерших с ТБ+ХЛС установлено, что ХЛС явилось причиной смерти в 37 (42,5%) случаях при декомпенсации, то есть при наличии легоч-

Таблица 2. **Частота сопутствующих заболеваний у умерших с ТБ+ХЛС в зависимости от формы туберкулеза**

Table 2. **Frequency of concomitant diseases in deceased patients with tuberculosis and chronic cor pulmonale depending on the form of tuberculosis**

Сопутствующие заболевания	Формы туберкулеза легких					
	ФКТ, *n*=25 абс (%)	p_{1-2}	ИТЛ, *n*=23 абс (%)	p_{1-3}	ДТЛ, *n*=39 абс (%)	p_{2-3}
	1		2		3	
ВИЧ-инфекция	4(16)	0,4869	6 (26,1)	0,0016*	35(89,7)	0,0131*
ХВГ «В» и/или «С»	4(16)	0,6740	5(21,7)	0,0148*	25(64,1)	0,0459*
ХБ и ХОБЛ	16(64,1)	0,0150*	3(13)	0,0064*	6(15,4)	0,8267
Прочие (ИБС, АГ, СД, цирроз печени)	3(12)	0,9233	3(13)	0,3585	2(5,1)	0,3120

*Примечание: * Различия статистически значимы. ФКТ – фиброзно-кавернозная форма, ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких*

*Note: * The difference is statistically significant. FCT – fibrous-cavernous form, ITL – infiltrative pulmonary tuberculosis; DTB – disseminated pulmonary tuberculosis*

Таблица 3. **Непосредственные причины смерти пациентов ТБ+ХЛС при фиброзно-кавернозной, инфильтративной и диссеминированной формах**

Table 3. **Direct causes of death in patients with tuberculosis and chronic cor pulmonale, fibrous cavernous, infiltrative and disseminated forms**

Причины смерти	Формы туберкулеза легких					
	ФКТ, *n*=25 абс (%)	p_{1-2}	ИТЛ, *n*=23 абс (%)	p_{1-3}	ДТЛ, *n*=39 абс (%)	p_{2-3}
	1		2		3	
Легочно-сердечная недостаточность	21(84)	0,3024	12 (52,2)	0,0001*	4 (10,3)	0,0066*
Легочное кровотечение	–		2/8,7%			
Инфекционно-токсический шок	4 (16)	0,4869	6 (26,1)	0,0016*	35 (89,7)	0,0131*
Печеночная недостаточность			2 (8,7)			
ТЭЛА	–		1 (4,3)		–	

*Примечание: * Различия статистически значимы. ФКТ – фиброзно-кавернозная форма, ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких*
*Note: * The difference is statistically significant. FCT – fibrous-cavernous form, ITL – infiltrative pulmonary tuberculosis; DTB – disseminated pulmonary tuberculosis*

но-сердечной недостаточности (ЛСН) с выраженными гемодинамическими нарушениями в большом круге кровообращения – периферическими отеками, асцитом, гепато- и спленомегалией. Легочное кровотечение как причина смерти, обусловленная последствиями туберкулеза легких, встречалось редко – у 2 (2,3%) пациентов, что соответствует современным литературным данным [11].

В соответствии с действующими требованиями к регистрации причин смерти, в 51,8% случаев причиной летального исхода у умерших с ТБ+ХЛС явилась ВИЧ-инфекция (МЗ РФ: Письмо № 13-2/2-74 от 25.03.2016) и в 3,4% – последствия заболеваний, не связанных с туберкулезом, в том числе печеночная недостаточность (у 2 пациентов) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 1 пациента). Таким образом, туберкулез легких и его последствия явились причиной смерти в 44,8% наблюдений умерших с ТБ+ХЛС.

У умерших с ФКТ предсказуемо наиболее частая причина летального исхода была ЛСН (84%), что в 5,3 раза чаще, чем инфекционно-токсический шок (ИТШ). При инфильтративной форме непосредственной причиной летального исхода были ЛСН (52,2%) и ИТШ (26,1%), при диссеминированной форме – ИТШ (89,7%). При этом ИТШ как причина смерти при диссеминированной форме встречался чаще, чем при фиброзно-кавернозной (p=0,0016) и инфильтративной (p=0,0131) формах, а ЛСН при фиброзно-кавернозной и инфильтративной формах встречался значимо чаще, чем при диссеминированной (p=0,0001 и p=0,0066) соответственно (табл. 3).

Заключение

Анализ гендерных различий умерших с туберкулезом органов дыхания, осложненного ХЛС, выявил преобладание мужчин (соотношение мужчин и женщин – 7:1), что согласуется с данными литературы [15, 24]. Течение туберкулеза легких осложняется хроническим легочным сердцем в 44,8% случаев по морфологическим данным. Среди умерших пациентов с ТБ+ХЛС не выявлено статистически значимой разницы по формам туберкулеза, что противоречит данным других исследователей, утверждающих о преобладании ХЛС у пациентов с фиброзно-кавернозной формой [4, 11]. Возможной причиной расхождения явились различия в методологических подходах при формировании выборок. В патогенезе ХЛС: у умерших с ФКТ превалирует снижение объема функционирующей ткани легкого и ограничение дыхательной экскурсии легких; при ДТЛ – в преимуществе снижение объема функционирующей ткани легкого; при ИТЛ – ограничение дыхательной экскурсии легких за счет спаек, снижение дыхательной поверхности легких. Непосредственными причинами смерти у больных туберкулезом органов дыхания, осложненного ХЛС, явились: легочно-сердечная недостаточность (42,5%); инфекционно-токсический шок (51,8%); легочное кровотечение (2,3%). В 3,4% случаев непосредственными причинами летальности были заболевания нетуберкулезной этиологии.

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. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн. Пульмонология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 599-619.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина; 2002. 240 с.
3. Башарин К.Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких на Крайнем Севере в современных условиях. Автореф. дисс. док. мед. наук, Москва, 1996. 25 с. URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01000072219 [Дата обращения 10 сентября 2023 г.]
4. Белосохов М. В., Казачков Е. Л. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом (по протоколам аутопсий) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 58-62.
5. Бобырева М. Г., Белов С. А., Судницков В. В., Пименов Н. А., Пятанова А. Н. Анализ возможности хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в Приморском крае // Туберкулёз и болезни лёгких. –2019. – Т. 97, № 5. – С. 67.
6. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16.
7. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12.
8. Григорьев Ю.Г. Хроническое легочное сердце при туберкулезе. В кн. Фтизиатрия. Национальное руководство. под.ред. акад. РАМН М.И. Перельмана. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. с.355-359.
9. Жукова Е.М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С.72-74.
10. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Место топической антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита // Пульмонология. – 2020. – Т.30,№ 1. – С. 69–74.
11. Козьмина Ю.В., Джалдубаев С.Д., Джаналиев Б.Р., Козьмин Н.Г. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких на аутопсийном материале Республиканского патологоанатомического бюро //Univtrsum: Медицина и фармакология: электр. Научн. Журнал. – 2016. – №11. URL: https: //7universum.com / ru/med archive/item/3788 [Дата обращения 30 октября 2023 г.]
12. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А., Ридэн Т.В. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 4. – С 45-53.
13. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Пьянзова Т.В., Байбородова Т.И. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области // Туберкулез и болезни легких. – 2016, Т.94,№ 7. – С.25-29.
14. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Примкулова М.В. Медико-социальная характеристика умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области) // Туберкулез и болезни легких. –2020. –Т. 98, №2. – С. 15-19.
15. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.
16. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19.
17. Нефедова Н.Г., Кирюхина Л.Д., Николаева Н.Г., Володич О.С., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Зильбер Э.К., Яблонский П.К. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и без // Медицинский альянс. – 2015. –№1. – С. 105 – 106.
18. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких: ключевые положения // Медицинский совет. –2017. – №18. – С. 14–20.
19. Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Стабаева Л.М. Анализ туберкулеза на аутопсийном материале у лиц с различным иммунным статусом //Медицинский альянс. – 2015. –№1. – С. 78.
20. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Литтерра; 2017. Т. 3. 464 с.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. *Legochnaya gipertenziya pri khronicheskikh respiratornykh zabolevaniyakh. V kn. Pulmologoliya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Pulmonary hypertension in chronic respiratory diseases. In: Pulmonology. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, pp. 599-619.
2. Avtandilov G.G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii.* [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moscow, Meditsina Publ; 2002, 240 p.
3. Basharin K.G. *Patologicheskaya anatomiya tuberkulyoza lyogkikh na Kraynem Severe v sovremennykh usloviyakh. Avtoref. Diss. Dok. Med. Nauk.* [Pathologic anatomy of pulmonary tuberculosis in the Extreme North under current situation. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 1996, 25 p. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01000072219 Accessed September 10, 2023
4. Belosokhov M.V., Kazachkov E.L. Pulmonary tuberculosis in diabetes patients (based on autopsy protocols). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 4, pp. 58-62. (In Russ.)
5. Bobyreva M.G., Belov S.A., Sudnischikov V.V., Pimenov N.A., Pyatanova A.N.. Analysis of feasibility of surgical treatment in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients in Primorskiy Region. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 5, pp. 67. (In Russ.)
6. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.)
7. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)
8. Grigoriev Yu.G. *Khronicheskoye legochnoye serdtse pri tuberkuleze. V kn: Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Chronic cor pulmonale in case of tuberculosis. In: Phthisiology. National guidelines]. Academician of RAS, M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, pp. 355-359.
9. Zhukova E.M. Impact of leading specific and non-specific factors on the development of bronchial obstruction in respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 5, pp. 72-74. (In Russ.)
10. Ignatova G.L., Antonov V.N. Place of topical antibacterial therapy for exacerbation of chronic bronchitis. *Pulmonologiya,* 2020, vol. 30, no. 1, pp. 69-74. (In Russ.)
11. Kozmina Yu.V., Dzhaldubaev S.D., Dzhanaliev B.R., Kozmin N.G. Fibrotic-cavitary disease based on autopsy material of national pathoanatomical bureau. *Univtrsum: Meditsina I Farmakologiya: Elektr. Nauchn. Journal,* 2016, no. 11, Available: https://7universum.com/ru/med archive/item/3788 Accessed October 30, 2023
12. Korobkova I.Z., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A., Riden T.V. Methodological aspects of radiological evaluation of pulmonary hypertension. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii,* 2015, no. 4, pp. 45-53. (In Russ.)
13. Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Pyanzova T.V., Bayborodova T.I. Changes in lethal outcomes in tuberculosis cases over 17 years in Kemerovo Region. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, vol. 94, no. 7, pp. 25-29. (In Russ.)
14. Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Primkulova M.V. Medical and social characteristics of tuberculosis patients who died in in-patient units in 2017-2018 (based on data from Kemerovo Region). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 2, pp. 15-19. (In Russ.)
15. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
16. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.)
17. Nefedova N.G., Kiryukhina L.D., Nikolaeva N.G., Volodich O.S., Pavlova M.V., Archakova L.I., Zilber E.K., Yablonskiy P.K. The state of the cardiovascular system in patients with fibrous cavernous tuberculosis with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinsky Alyans,* 2015, no. 1, pp. 105-106. (In Russ.)
18. Sinopalnikov A.I., Zaytsev A.A. Antibacterial therapy for exacerbations of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease: key points. *Meditsinsky Soviet,* 2017, no. 18, pp. 14-20. (In Russ.)
19. Tusupbekova M.M., Imanbaeva G.N., Stabaeva L.M. Analysis of tuberculosis used autopsy specimens in patients with different immune status. *Meditsinsky Alyans,* 2015, no. 1, pp. 78. (In Russ.)
20. Chuchalin A.G., ред. *Respiratornaya meditisna. Rukovodstvo v 3 t.* [Respiratory medicine. Guidelines. 3 volumes] 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, Litterra Publ, 2017, vol. 3, 464 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
Тел.: + 7 (927) 271-50-91

Савоненкова Людмила Николаевна
Д.м.н., доцент, профессор кафедры
факультетской терапии Медицинского факультета
им. Т. З. Биктимирова
E-mail: savonenkova1950@bk.ru

Колчин Дмитрий Владимирович
Аспирант кафедры факультетской терапии
Медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова
E-mail: kolchin-dmit@rambler.ru

Рузов Виктор Иванович
Д.м.н., профессор,
зав. кафедрой факультетской терапии Медицинского
факультета им. Т. З. Биктимирова
E-mail: viruzov@yandex.ru

Слободнюк Нелля Анатольевна
К.м.н., доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова
E-mail: vasiljeva.nellya@yandex.ru

ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный
диспансер им. С. Д. Грязнова»
432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Кирова, 4
Тел.: + 7 (8422) 32-70-36

Прохоров Олег Юрьевич
Главный врач, главный внештатный специалист
фтизиатр МЗ Ульяновской области
E-mail: okptd@mz.ru

ГУЗ «Центральная городская клиническая больница»
432023, Россия, г. Ульяновск, ул. Оренбургская, 27
Тел.: + 7 (8422) 55-08-43

Анисимова Светлана Викторовна
Врач-патологоанатом
E-mail: sve93651568@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ulyanovsk State University
42 Lva Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017
Phone: + 7 (927) 271-50-91

Lyudmila N. Savonenkova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Faculty Therapy Department,
Medicine Faculty named after T.Z. Biktimirov
Email: savonenkova1950@bk.ru

Dmitry V. Kolchin
Post-Graduate Student of Faculty Therapy Department,
Medicine Faculty named after T.Z. Biktimirov
Email: kolchin-dmit@rambler.ru

Viktor I. Ruzov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department,
Medicine Faculty named after T.Z. Biktimirov
Email: viruzov@yandex.ru

Nellya A. Slobodnyuk
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department,
Medicine Faculty named after T.Z. Biktimirov
Email: vasiljeva.nellya@yandex.ru

S.D. Gryaznov Regional Clinical TB Dispensary
4 Kirova St., Ulyanovsk, Russia, 432017
Phone: + 7 (8422) 32-70-36

Oleg Yu. Prokhorov
Head Physician, Chief Visiting Phthisiologist
of the Ulyanovsk Regional Ministry of Health
Email: okptd@mz.ru

Central City Clinical Hospital
27 Orenburgskaya St., Ulyanovsk, Russia, 432023
Phone: + 7 (8422) 55-08-43

Svetlana V. Anisimova
Pathologist.
Email: sve93651568@yandex.ru

Поступила 06.03.2023

Submitted as of 06.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-053.2:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-20-27

Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков

В. А. АКСЕНОВА[1,2], Н. И. КЛЕВНО[1,2], А. В. КАЗАКОВ[1,2], А. Д. ПАХЛАВОНОВА[1], В. А. РОМАНЕНКО[1], Н. Ю. НИКОЛЕНКО[3]

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

[2] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, г. Москва, РФ

[3] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и безопасность (переносимость) безинъекционных схем химиотерапии, включающих бедаквилин, у детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. У 45 детей основной группы (ОГ) в возрасте от 5 до 17 лет включительно, больных туберкулезом с МЛУ возбудителя (МЛУ ТБ), изучена эффективность и безопасность схем лечения безинъекционных препаратов на основе Bdq. В группе контроля (ГК) были пациенты этого же возраста с МЛУ ТБ, получавшие инъекционные препараты в схемах ХТ (ретроспективное исследование).

Результаты. Клиническая эффективность схем химиотерапии через 24 недели (срока приема пациентами бедаквилина) достигнута у всех пациентов. К концу 24-й недели лечения значительная положительная рентгенологическая динамика отмечена у 84,4% пациентов ОГ и у 75,7% в ГК (ОШ 1,741; 95% ДИ 0,658–4,611), закрытие полостей распада – у 42 (93,3%) и у 66 (94,3%) пациентов соответственно (ОШ 0.848, 95% ДИ 0,181-3,982). МБТ не определялись в 100% случаев в обеих группах к 6 месяцу химиотерапии. Число нежелательных реакций (НР) на 1 пациента составляло в среднем 1,25 и 1,26 в ОГ и ГК. НР возникали у пациентов, получавших аминогликозиды в 41,4%: в ОГ – в 33,3%.; у 4/70 (5,7%) детей ГК, получавших инъекционные препараты, отмечали НР, требующие замены ПТП. Неустранимых НР в ОГ не отмечено.

Ключевые слова: дети, туберкулез, МЛУ микобактерий, бедаквилин, эффективность и безопасность безинъекционных схем химиотерапии.

Для цитирования: Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д., Романенко В. А., Николенко Н. Ю. Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 20–27. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-20-27

Non-Injection Chemotherapy Regimens for Drug Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents

V.A. AKSENOVA[1,2], N.I. KLEVNO[1,2], A.V. KAZAKOV[1,2], A.D. PAKHLAVONOVA[1], V.A. ROMANENKO[1], N.YU. NIKOLENKO[3]

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

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

[3] Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the effectiveness and safety (tolerability) of non-injection chemotherapy regimens containing bedaquiline in pediatric patients with multiple drug resistant respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness and safety of treatment regimens containing non-injection drugs and Bdq were studied in 45 children from Main Group (MG) aged from 5 to 17 years old inclusive who were ill with multiple drug resistant tuberculosis. Control Group (CG) included patients of the same age with MDR TB who were treated with chemotherapy regimens containing injectable drugs (a retrospective study).

Results. After 24 weeks (the period during which patients took bedaquiline), clinical effectiveness of chemotherapy regimens was achieved in all patients. By the end of week 24 of treatment, significant positive radiographic changes were noted in 84.4% of patients in MG and in 75.7% in CG (OR 1.741; 95% CI 0.658–4.611), healing of cavities was achieved in 42 (93.3%) and 66 (94.3%) patients, respectively (OR 0.848, 95% CI 0.181-3.982). No tuberculous mycobacteria were not detected in 100% of cases in both groups by month 6 of chemotherapy. The number of adverse reactions (AR) per patient averaged 1.25 and 1.26 in MG and CG. ARs occurred in patients receiving aminoglycosides in 41.4%: in MG – in 33.3%; 4/70 (5.7%) children from CG receiving injectable drugs developed adverse reactions requiring replacement of anti-tuberculosis drugs. No irreversible ARs were observed in MG.

Key words: children, tuberculosis, multiple drug resistant mycobacteria, bedaquiline, effectiveness and safety of non-injection chemotherapy regimen.

For citation: Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D., Romanenko V.A., Nikolenko N.Yu. Non-injection chemotherapy regimens for drug resistant tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 20–27. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-20-27

Для корреспонденции:
Аксенова Валентина Александровна
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Correspondence:
Valentina A. Aksenova
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Введение

Актуальность проблемы: за последние 5 лет режимы химиотерапии (РХТ) претерпели значительные изменения. Появление новых противотуберкулезных препаратов изменило современную стратегию лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В сводном руководстве (2019 г.) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза были представлены актуальные группы лекарственных средств по приоритетности формирования РХТ: A, B и C. Группа A: левофлоксацин и моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными препаратами и настоятельно рекомендованы для включения во все режимы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) при отсутствии противопоказаний; группа B: клофазимин и циклосерин или теризидон – условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора; группа C – все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, когда РХТ не может быть составлен из препаратов групп A и B [16]. Применение новых противотуберкулезных препаратов изучалось и российскими учеными [1, 2, 3]. Несколько позднее (2022 г.) опубликовано сводное руководство ВОЗ (Модуль 5) по ведению туберкулеза у детей и подростков [17], в котором представлены принципы противотуберкулезной терапии, выбора наиболее рациональной схемы лечения, мониторинга, а также другие практические аспекты, связанные с лечением.

С появлением новых препаратов, в перечень которых входят деламанид и бедаквилин, ВОЗ рекомендует шире использовать их в схемах лечения МЛУ ТБ у детей, в том числе младшего возраста, поскольку они переносятся лучше, чем другие препараты второй линии [5]. Одновременно ВОЗ в своем руководстве рекомендует перейти на безинъекционные «бедаквилинсодержащие» РХТ, исключив аминогликозиды и капреомицин из схем химиотерапии. Основанием для таких рекомендаций послужили сводные оценки нежелательных реакций на инъекционные препараты. Распространенность потери слуха у пациентов, получавших терапию канамицином, составила 49,65%, [ДИ 3 2,77-66,61%], амикацином – 38,93%, [ДИ 26,44-53,07%], капреомицином – 10,21%, [ДИ 4,33-22,21%], что может приводить к тяжелейшим последствиям для развития интеллекта и речи, образования и социализации ребенка [9, 11].

В настоящее время опыт применения полностью пероральных режимов у детей с МЛУ ТБ весьма ограничен. Поиск (PubMED, Google Scholar, OVID и Кокрейновской базы) данных систематических обзоров и реестров испытаний (clinicaltrials.gov и South African National Clinical Trials Register), опубликованных до декабря 2022 года, показал, что ведутся текущие клинические исследования по безопасности и оптимальной дозировке применения деламанида у детей в возрасте с 3 лет и старше [13,14] и бедаквилина у детей раннего возраста [7,15]. Опубликованы некоторые данные по безопасности их совместного применения в схемах химиотерапии детей и подростков [6, 10].

Необходимость изучения безопасности, переносимости и эффективности новых препаратов в РХТ детей продиктована тем, что МЛУ возбудителя часто сочетается с дополнительной лекарственной устойчивостью (ЛУ) к другим препаратам. По данным Jay Achar и соавт. (2017 г.), оценочная ЛУ к фторхинолонам и инъекционным препаратам определяется более чем у 33% детей с МЛУ ТБ [4]. Помимо того, последние годы возрос интерес к сокращению продолжительности лечения МЛУ ТБ, в связи с чем активно изучаются короткие режимы химиотерапии (9-12 мес.), основанные на включении бедаквилина в безинъекционные схемы терапии [13, 17].

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность (переносимость) безинъекционных схем химиотерапии, включающих бедаквилин, у детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное и ретроспективное когортное сравнительное исследование с оценкой безопасности, переносимости и эффективности различных схем лечения детей, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ. Основная группа (ОГ) – 45 пациентов (проспективная когорта) с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, получающих режим лечения, включающий бедаквилин (Bdq) и не включающий инъекционные препараты. Группа контроля (ГК) – 70 пациентов (ретроспективная когорта) с туберкулезом органов дыхания с множественной лекар-

ственной устойчивостью МБТ, получающих режим лечения с включением инъекционных препаратов.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе детско-подросткового отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» (НМИЦ ФПИ) МЗ РФ.

ОГ была сформирована в период 2021-2023гг. в рамках государственного задания по теме научно-исследовательской работы (НИР) «Совершенствование химиотерапии детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (рег. № НИОТКР 121022600239–0). ГК сформирована на основе ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации когорты детей, находившихся на лечении в детско-подростковом отделении ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России в период с 2016 по 2020 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. установленный диагноз туберкулеза органов дыхания с подтвержденной или предполагаемой (документированный контакт с больным МЛУ ТБ) МЛУ возбудителя;
2. дети обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет включительно (в соответствии с протоколом НИР);
3. пациент не требует постоянного наблюдения в палате интенсивной терапии;
4. отсутствуют признаки поражения центральной нервной системы.

Критерии невключения пациентов в исследование: увеличение трансаминаз в сыворотке крови (в 3 раза и более превышение верхней границы нормы); длительность интервала QTc на ЭКГ более 450 мс; прием противотуберкулезных препаратов второго ряда с неподтвержденной лекарственной чувствительностью к возбудителю менее чем за месяц до начала данного исследования.

Все данные (возраст, пол, диагноз, наличие контакта и/или бактериовыделения с определением лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ, схема лечения, переносимость препаратов, эффективность по мониторингу клинико-лабораторной и рентгенологической динамики) на каждого пациента были внесены в базу данных (№ 2021621969 от 24.09.2021 г.). В схему химиотерапии (ХТ) ОГ включали бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин (Mfx); дополняли схему с учетом чувствительности и устойчивости МБТ другими противотуберкулезными препаратами (ПТП) из групп B и C. Схема ХТ включала не менее четырех ПТП, длительность фазы интенсивный терапии составляла от 4 до 6 месяцев, длительность приема Bdq – 24 недели (6 месяцев). Общий курс химиотерапии составлял не менее 9–12 месяцев в зависимости от тяжести и динамики туберкулезного процесса на фоне проводимой терапии.

Целевые показатели исследования

Безопасность (переносимость схем химиотерапии) в обеих группах оценивали по клиническим проявлениям (жалобы), аллергическим реакциям (сыпь, эозинофилия в крови), токсическим реакциям (повышение билирубина, ферментов печени), кардиотоксичности (всем пациентам, получающим Bdq, ежемесячно выполняли ЭКГ с контролем интервала QTc. При тенденции к ухудшению показателей контроль проводили еженедельно).

Основными критериями безопасности и переносимости схем ХТ служили доля (%) пациентов с выраженными нежелательными реакциями (НР) и прекративших прием ПТП по предлагаемой схеме (не более 10%). Тяжесть НР определяли по критериям, принятым в международной практике исследований [8].

Основным критерием эффективности химиотерапии считали положительную рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, частоту (%) и сроки прекращения бактериовыделения у пациентов. Эффективность лечения оценивали по окончании фазы интенсивной терапии (прекращение приема Bdq) и по завершении основного курса химиотерапии. Для контроля динамики процесса обязательно проводили компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) через 8, 24 недели от начала лечения и затем каждые 6 месяцув. По показаниям КТ ОГК проводили чаще. Микробиологическое исследование при наличии бактериовыделения проводили пациентам ежемесячно (микроскопия и посев).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Для выявления различий между исходными характеристиками пациентов ОГ и КГ использовали t-критерий Стьюдента. Оценка дискретных признаков и встречаемости изучаемого фактора проведена по расчету отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также критерию χ^2 для сравнения случаев с нулевой встречаемостью признака. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали величину $p<0,05$. Применение статистического калькулятора с использованием уровня достоверности $\alpha = 0,05$ с 80% мощностью показало, что в ОГ должно быть не менее 35 пациентов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (протокол № 91/3 от 20.01.2021 г.). При госпитализации родите-

ли всех пациентов и пациенты в возрасте ⩾15 лет подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Характеристика пациентов

В ОГ медиана возраста пациентов составила 12 лет, преобладали девочки – 67% (30/ 45). В КГ медиана возраста пациентов составила 10,6 лет, девочек и мальчиков было поровну – по 35 человек. Преимущественно туберкулез выявляли методом иммунодиагностики и при обследовании по контакту; по обращению с жалобами туберкулез диагностирован у 15/45 (33,3%) человек ОГ и у 18/70 (25,7%) ГК. Характеристика больных по процессам представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы, ОГ была представлена достаточно тяжелым контингентом пациентов. Из первичных форм чаще диагностировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 33,3% (в ГК – 37,2%). Среди вторичных форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 33,3% (в ГК – 22,8%). Казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез были представлены единичными случаями в ОГ и ГК (6,7% и 5,7%). Тяжесть туберкулезного процесса зависела от его распространенности, наличия осложнений. В ОГ преобладали (66,7%) распространенные процессы (поражение двух и более групп внутригрудных лимфатических узлов, поражение двух и более сегментов легкого, двусторонний процесс). Деструкция легочной ткани диагностирована у 17/45 (37,8%) больных. Осложнения туберкулеза органов дыхания диагностированы у 26/45 (58%) пациентов; эпизодов осложнений было больше – 31% так как у некоторых пациентов наблюдалось одновременно несколько осложнений.

Очаги с МЛУ ТБ задокументированы в 27/31 (87,1%) случаях. В 74% случаях (20/27) резистентность МБТ определялась к 4 и более ПТП, у 6 больных – к 7-8 ПТП. У пациентов ОГ МБТ были обнаружены в 48,9% случаев (у 22/45 детей: в мокроте – у 14, в смыве из бронхов – у 4, в плевральной жидкости – у 1, в моче – у 2, в операционном материале – у 2 детей). Как и у взрослых, у детей, больных туберкулезом с МЛУ, дополнительная к базовой МЛУ (HR) ЛУ встречалась в 54,4% (у 12/22 пациентов, имеющих тест лекарственной чувствительности). В 50% случаев ЛУ наблюдалась к 4 и более препаратам (табл. 2).

В подавляющем большинстве случаев в ОГ дополнительная устойчивость МБТ встречалась к этамбутолу у взрослых больных и у детей. Высокий уровень ЛУ наблюдался у взрослых пациентов на инъекционные препараты, в большей степени к канамицину (у 33,3%); к амикацину и капреомицину (у 22,3%). Отмечена распространенность ЛУ к левофлоксацину: в 29,6% случаев в очаге инфекции (27,3% – у детей). Реже ЛУ МБТ определялась к аминосалициловой

Таблица 1. **Характеристика процесса у больных МЛУ ТБ детей по группам**

Table 1. **Characteristics of the disease in children with MDR TB by groups**

Характеристика процесса	Группы исследования				ОШ [95% ДИ]
	ОГ (*n*=45)		ГК (*n*=70)		
	абс	%	абс	%	
Клиническая форма туберкулеза					
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	15	33,3	26	37,2	0,846 [0,385–1,859]
Первичный туберкулезный комплекс	3	6,7	9	12,8	0,484 [0,124–1,895]
Инфильтративный ТБ легких	15	33,3	16	22,8	1,688 [0,733–3,885]
Очаговый ТБ легких	7	15,6	11	15,8	0,988 [0,352–2,772]
Казеозная пневмония, диссеминированный ТБ легких	3	6,7	4	5,7	1,179 [0,251–5,532]
Другие	2	4.4	4	5,7	0,767 [0,135–4,374]
Характер процесса					
Распространенный с наличием осложнений	30	66,7	34	48,5	2,118 [0,974–4,606]
Наличие деструкции легочной ткани	17	37,8	19	27,2	1,630 [0,732–3,629]

Таблица 2. **Спектр дополнительной ЛУ у взрослых больных ТБ (очаг) и детей ОГ**

Table 2. **Patterns of additional drug resistance in adult tuberculosis patients (index cases) and children from MG**

Дополнительная устойчивость к ПТП[1] у больных с ЛУ к HR или R													
ЛУ	HR + R	Взрослые (очаг), *n*=27											
		E	Z	Ofl	Lxf	Mxf	Eto	Cs	Pas	Am	Km	Cm	S
абс	26+1=27	22	8	9	8	3	10	3	4	6	9	6	19
%	100	81,5	29,6	33,3	29,6	11,1	37	11,1	14,8	22,2	33,3	22,2	70,4
ЛУ	HR + R	дети, *n*=22											
абс	21+1=22	11	5	3	6	3	3	-	1	3	2	2	7
%	100	50,0	22,7	13,6	27,3	13,6	13,6	-	4,5	13,6	9,1	9,1	31,8

[1]Примечание: H – изониазид; R-рифампицин; E – этамбутол; Z – пиразинамид; Ofl – офлоксацин; Lfx – левофлоксацин; Mxf – мосифлоксацин; Eto – этионамид; Cs – циклосерин; PAS – пара-аминосалициловая кислота; Am – амикацин; Km – канамицин, Cm – капреомицин, S – стрептомицин

[1]Note: H – isoniazid; R-rifampicin; E – ethambutol; Z – pyrazinamide; Ofl –bofloxacin; Lfx – levofloxacin; Mxf – mosifloxacin; Eto – ethionamide; Cs – cycloserine; PAS – para-aminosalicylic acid; Am – amikacin; Km – kanamycin, Cm – capreomycin, S – streptomycin

кислоте (14,8% и 4,5% соответственно у взрослых и детей) и циклосерину (11,1% у взрослых).

В ГК пациентов (ретроспективная когорта) спектр дополнительной ЛУ МБТ у больных МЛУ-ТБ в очаге инфекции был также достаточно широк: в 67,9% случаев наблюдалась резистентность возбудителя не менее, чем к четырем препаратам. Чаще встречалась дополнительная ЛУ МБТ к E – 32 случая (60,3%) и Z – 18 (33,9%) случаев. ЛУ к Am и Km наблюдалась у взрослых (из очага) в 28,3% случаев, к Cm (7,5%) и Pto/Eto – 13,2%. Собственная ЛУ МБТ в ГК была известна лишь у 14 (20,4%) детей: в 7 случаях установленная молекулярно-генетическим методом и у 11 – культуральным методом на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста и методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде. В 8/14 (57,1%) случаях резистентность МБТ к HR сочеталась со стрептомицином, пиразинамидом или этамбутолом (HRSE/Z), в 6/14 (42,8%) – к инъекционным препаратам.

Схемы лечения в группах исследования

Схемы химиотерапии пациенты получали в соответствии с данными лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом взрослых (очаг инфекции) и собственной ЛУ возбудителя у детей, включенных в исследование. На рис.1 представлена частота использования препаратов в схемах лечения больных ОГ и ГК.

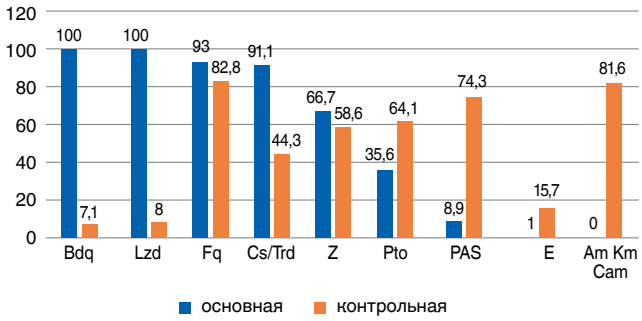


Рис. 1. *Частота (%) применения разных ПТП в схемах ХТ основной и контрольной групп*

Fig. 1. *Frequency (%) of using different anti-tuberculosis drugs in chemotherapy regimens of Main and Control Groups*

Схему ХТ в ОГ составляли из комбинации не менее 4–5 ПТП. Во все схемы был включен Bdq, который назначали в соответствии с инструкцией: до 12 лет –200 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 100 мг 3 раза в неделю; старше 12 лет – 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю. Вторым препаратом все пациенты получали линезолид (Lzd) в дозе 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг в сутки. Фторхинолоны получали 93% (42/45) детей: Lfx получали 73% (33/45), Mfx – 20% (9/45) детей. У 3 детей была ЛУ к обоим фторхинолонам.

Циклосерин (Cs) или теризидон (Trd) получал 91,1% (41/45) пациентов (2 и 39 детей соответственно). Дополняли схему ХТ у 45 детей (с учетом ЛУ МБТ взрослого из очага или собственной): Z – 30 (66,7%), Pto – 16 (35,6%), PAS – 4 (8,9%), E – 1 (2%) больной .

В ГК схемы химиотерапии у всех 70 детей были составлены в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей», актуальными на тот период. В схему ХТ входили 5-6 препаратов (с учетом ЛУ МБТ взрослого в очаге или собственной): фторхинолоны – 82,8% (преимущественно Lfx, всего 12 детей получали Mfx). Схема ХТ включала чаще всего: Lfx Am /Km /Cm Z [E] Cs/Trd Pto PAS. Из инъекционных препаратов преобладал Am (78,8%), широко использовали PAS (74,3%) и Pto (61,4%). Z получали 58,6% детей, Cs/Trd – 44,3%, E (учитывая высокую частоту ЛУ возбудителя к нему) – всего 15,7% детей, Lzd– лишь 11,4% (8/70) детей и Bdq – 7,1% (5/70) детей.

Длительность интенсивной фазы химиотерапии в ОГ составила (M±m) 5,7±0,3 месяца. Длительность ее зависела от клинической формы туберкулеза, динамики процесса и составляла 120 доз (4 мес.) у 5 (11,1%) пациентов; 180 доз (6 мес.) – у 38 (84,5%); 240 доз (8 мес.) – у 2 (4,4%) пациентов с казеозной пневмонией. В фазу продолжения назначали не менее 3 препаратов с сохраненной к ним чувствительностью МБТ. Bdq пациенты получали 24 недели (6 мес.), за исключением 2 больных казеозной пневмонией, которым прием Bdq был продлен до 8 месяцев. Средняя продолжительность всего курса терапии в ОГ составила 13,8±0,4 мес. (от 9 мес. при ограниченных процессах, 12–15 мес. при распространенных и осложненных; у 2 детей с казеозной пневмонией – 18 мес.).

В ГК длительность фазы интенсивной терапии составила (M±m) 5,8±0,3 мес. Основной курс химиотерапии продолжался 15,2±0,5 мес. (от 12 до 18 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). В фазу продолжения в схему ХТ входили: Lfx Pto PAS Cs/Trd [Z] [E]. В фазе продолжения практически все пациенты получали четыре препарата. Исключение составили 7 детей с неудовлетворительной переносимостью ПТП, которым было назначено по 3 ПТП.

Таким образом, больные МЛУ ТБ обеих групп были сопоставимы по тяжести процессов, длительности интенсивной фазы лечения и различались схемами химиотерапии.

Результаты

1. Клиническую эффективность химиотерапии на первом этапе оценивали через 24 недели при завершении фазы интенсивной терапии, которая в ОГ чаще всего совпадала с завершением приема Bdq в ОГ. Длительность фазы интенсивной терапии составила в среднем 5,7±0,3 мес. в ОГ; 5,8±0,3 мес. – в КГ, $p>0,05$.

Клиническая эффективность схем терапии в обеих группах по клинико-рентгенологической динамике, прекращению бактериовыделения статистически

значимых различий не имела: к 24-й неделе лечения жалоб и симптомов интоксикации не зафиксировано ни у одного пациента. Значительная положительная рентгенологическая динамика к концу 24-й недели лечения отмечена у 38 (84,4%) пациентов ОГ и у 53 (75,7%) – в ГК (ОШ 1,74; 95% ДИ 0,66 – 4,61). Замедленная динамика отмечалась у детей с туберкулезом ВГЛУ, выявленных на стадии обратного развития процесса (уплотнения и кальцинации) и казеозной пневмонией. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения к 4 месяцам химиотерапии отмечалось в 91,6% случаев, а к 24 неделе (6 мес.) – в 100% случаев в обеих группах наблюдения (p>0,05). Закрытие полостей распада в легочной ткани у детей с деструкцией до начала лечения (КТ ОГК) к концу 24-й недели зафиксировано у 42 (93,3%) пациентов в ОГ и у 66 (94,3%) пациентов в ГК (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,18 – 3,98).

На момент окончания исследования завершили основной курс лечения 42/45 пациентов ОГ, включенных в исследование. Средняя продолжительность курса лечения в ОГ составила 13,8±0,4 мес., в ГК – 15,2 ±0,5 мес.

По результатам химиотерапии эффективное лечение отмечено у всех больных, завершивших курс терапии. Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса химиотерапии оценен у 38/42 пациентов (у 4 детей данные КТ ОГК после завершения лечения не были представлены. Выраженные остаточные изменения в виде фиброза и цирроза, уменьшения объема легочной ткани наблюдались у больных казеозной пневмонией. Прогрессирования или обострения туберкулезного процесса в обеих группах на протяжении 6-месячного курса химиотерапии и по завершении основного курса лечения и наблюдения не было.

2. Анализ безопасности и переносимости (нежелательные реакции) безинъекционной схемы химиотерапии на протяжении 6 месяцев в сравнении с контрольной группой представлен в табл. 3.

Нежелательные реакции на прием препаратов отмечали в обеих группах, спектр их был практически идентичен. НР в КГ возникали несколько чаще (29/70 (41,4%)), чем в ОГ (15/45 (33,3%); ОШ 1,74; 95% ДИ 0,324–1,544). Число эпизодов НР на 1 пациента составляло в среднем 1,25 в ОГ и 1,26 в КГ (p>0,05). В ГК чаще регистрировали аллергические и гепатотоксичекие реакции. Ототоксические и нефротоксические НПР наблюдались лишь в ГК пациентов. Практически все НР у больных ОГ определены как легкие и устранимые; серьезные нежелательные явления, требующие коррекции химиотерапии с заменой препаратов, были у 4 пациентов ГК: 2 случая связаны с повышением АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от исходного уровня, по одному случаю зафиксировано

Таблица 3. **Нежелательные реакции, возникшие при химиотерапии в группах исследования**

Table 3. **Adverse reactions that occurred during chemotherapy in the study groups**

характеристика НР	ОГ		КГ		ОШ [95% ДИ]
	Эпизоды НР (15)		Эпизоды НР (29)		
	абс.	%	абс.	%	
Аллергические	2	13,3	5	17,3	0,605 [0,112-3,259]
Гастроинтестинальные	3	20,0	4	13,8	1,179 [0,251-5,532]
Артралгии и боли в мышцах	3	20,0	4	13,8	1,179 [0,251-5,532]
Гепатотоксические	2	13,3	6	20,7	0,496 [0,096-2,574]
Гиперурикемия	1	6,7	2	6,9	0,773 [0,068-8,78]
Нейротоксические	2	13,3	2	6,9	1,545 [0,210-11,378]
Анемия, тромбоцитопения	1	6,7	2	6,9	0,773 [0,068-8,78]
Ототоксические	0	0	1	3,4	χ^2=0,648, p=0,421
Нефротоксические	0	0	3	10,3	χ^2=1,980, p=0,160
Удлинение QTc	1	6,7	0	0	χ^2=1,569, p=0,211

снижение слуха на фоне приема инъекционных препаратов и появление нефротоксической реакции. НР, предположительно связанные с применением Bdq у пациентов ОГ (удлинение интервала QTc >460 мс, но менее 500 мс), отмечены лишь в 1 случае, не повлекшего отмены Bdq, так как в динамике интервал QTc уменьшился до 450 мс (χ^2=2,664, p=0,103).

Заключение

Схемы химиотерапии детей, больных туберкулезом с МЛУ, основанные на пероральном применении противотуберкулезных препаратов с включением Bdq, являются эффективными. Прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса по окончании фазы интенсивной терапии (24 недели приема Bdq) была достигнута у всех пациентов, равно как и излечение к концу основного курса химиотерапии. Новая схема лечения без использования инъекционных препаратов продемонстрировала достаточно высокий уровень безопасности и переносимости режима химиотерапии: нежелательные реакции возникали реже, чем у пациентов, получавших аминогликозиды в схеме ХТ (в 33,3%, против 41,4%); у 4/70 (5,7%) детей, получавших инъекционные препараты, отмечали НР, требующие замены ПТП. Внедрение новых схем ХТ дало возможность сократить сроки лечения больных МЛУ ТБ с эффективным их излечением.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Санникова Т.Е., Докторова Н.П. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16 (2): 162–175. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179

2. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235–248. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

3. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (7): 56-62

4. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A. P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis // Emerging infectious diseases. – 2017. Vol.23, №10. – P.1711– 1713. https://doi.org/10.3201/eid2310.170303

5. Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children // The pediatric infectious disease journal. – 2018. – Vol.37, №8. – P. 831-834. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002087

6. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // Journal of thoracic disease. – 2017. – Vol.9, № 7. – P. 2093. https://doi.org/10.21037 /jtd.2017.06.16

7. Dillard L. K., Martinez R. X., Perez L. L., Fullerton A. M., et al. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review //Journal of Infection. – 2021, Vol.83, №1. – P.27-36. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.010

8. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Pediatric Toxicity Tables November 2007 Draft. Available at: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidpedtox.pdf [Accessed Sep 30, 2023]

9. Ettehad D. Schaaf H. S., Seddon J. A., Cooke G. S., et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis //The Lancet infectious diseases. – 2012, Vol.12, № 6. – P.449-456

10. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // The Lancet Infectious Diseases. – 2018, Vol.18, №5. – P. 536- 544. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2

11. Gegia M., Jenkins H. E., Kalandadze I. et al. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011 //The International journal of tuberculosis and lung disease. – 2013, Vol.17, № 5. – P.624-629.

12. Goodall R. L., Meredith S. K., Nunn A. J., Bayissa A., Bhatnagar A. K., et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial // The Lancet. – 2022, Vol. 400, № 10366. – P.1858–1868. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5

13. Moodliar R., Aksenova V., Frias M. V. G., Van de Logt J., Rossenu S. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2021. – Vol.25, №9. – P. 716-724. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0022

14. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid // Microorganisms 2021. – Vol.9, № 1074. https://doi.org/10.3390/ microorganisms9051074

15. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination with Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB. Clinical Trials.govIdentifier: NCT02354014 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02354014?term=TMC&cond=Tuberculosis&age=0&draw=2&rank=1 [Accessed Oct 23, 2023]

16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389 [Accessed Oct 12, 2023]

REFERENCES

1. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doctorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2023, no. 16(2), pp. 162-175. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179

2. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doctorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2021, no. 14(2), pp. 235-248. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

3. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2020, no. 98(7), pp. 56-62. (In Russ.)

4. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A. P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases,* 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1711– 1713. https://doi.org/10.3201/eid2310.170303

5. Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 2018, vol. 37, no. 8, pp. 831-834. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002087

6. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *Journal of Thoracic Disease,* 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093. https://doi.org/10.21037 /jtd.2017.06.16

7. Dillard L.K., Martinez R.X., Perez L.L., Fullerton A.M. et al. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review. *Journal of Infection,* 2021, vol. 83, no. 1, pp. 27-36. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.010

8. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Pediatric Toxicity Tables November 2007 Draft. Available: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidpedtox.pdf Accessed Sep 30, 2023

9. Ettehad D., Schaaf H.S., Seddon J.A., Cooke G.S. et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2012, vol. 12, no. 6, pp. 449-456.

10. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases,* 2018, vol. 18, no. 5, pp. 536- 544. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2

11. Gegia M., Jenkins H.E., Kalandadze I. et al. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, vol. 17, no. 5, pp. 624-629.

12. Goodall R.L., Meredith S.K., Nunn A.J., Bayissa A., Bhatnagar A.K., et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet,* 2022, vol. 400, no. 10366, pp. 1858-1868. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5

13. Moodliar R., Aksenova V., Frias M.V.G., Van de Logt J., Rossenu S. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 25, no. 9, pp. 716-724. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0022

14. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: the role of bedaquiline and delamanid. *Microorganisms,* 2021, vol. 9, no. 1074. https://doi.org/10.3390/ microorganisms9051074

15. Pharmacokinetic study to evaluate anti-mycobacterial activity of TMC207 in combination with background regimen (BR) of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) medications for treatment of children/adolescents pulmonary MDR-TB. Clinical Trials.govIdentifier: NCT02354014 Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02354014?term=TMC&cond=Tuberculosis&age=0&draw=2&rank=1 Accessed Oct 23, 2023

16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389 Accessed Oct 12, 2023

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization; WHO/2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764 [Accessed Oct 30, 2023]

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization; WHO/2022. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764 Accessed Oct 30, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4

Аксенова Валентина Александровна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5358-9662

Клевно Надежда Ивановна
Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Казаков Алексей Владимирович
К.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2367-545X

Пахлавонова Азиза Дамировна
Младший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3994-2620

Романенко Валентина Александровна
Врач-фтизиатр детского туберкулезного отделения
E-mail: aozora7@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5489-1177

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Николенко Николай Юрьевич
Научный сотрудник научно-клинического отдела
Тел.: +7 (499) 268-00-05
E-mail: Nynik77@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Valentina A. Aksenova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis Children and Adolescents Department, Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5358-9662

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Children and Adolescents Department, Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Aleksey V. Kazakov
Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of Children and Adolescents Department, Associate of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2367-545X

Aziza D. Pakhlavonova
Junior Researcher of Research Children and Adolescents Department
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3994-2620

Valentina A. Romanenko
Phthisiologist of Pediatric Tuberculosis Department
Email: aozora7@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5489-1177

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014

Nikolay Yu. Nikolenko
Researcher of Research Clinical Department
Phone: +7 (499) 268-00-05
Email: Nynik77@gmail.com

Поступила 29.06.2023

Submitted as of 29.06.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.6-002.5:616.98:578.828.6
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-28-33

Туберкулез половых органов у мужчин, живущих с ВИЧ

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ[1,2], С. Ю. ШЕВЧЕНКО[3], О. С. СТРЕЛЬЦОВА[2], В. Н. КРУПИН[2], А. А. БАРАНЧУКОВА[1]

[1] **ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ**

[2] **ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ**

[3] **ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности структуры полового туберкулеза мужчин в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материал и методы. Проанализированы истории болезни 95 больных туберкулезом органов мочеполовой системы, среди них отобраны карты пациентов с изолированным туберкулезом мужских половых органов.

Результаты. Среди 95 мужчин, больных мочеполовым туберкулезом, 72 (75,8%) были ВИЧ-негативными, а 23 (24,2%) – ВИЧ-позитивными. Среди 72 ВИЧ-негативных мужчин у 33 был изолированный половой туберкулез. Среди 23 ВИЧ-позитивных мужчин изолированный половой туберкулез был у 9. ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на структуру полового туберкулеза мужчин, при изолированном половом туберкулезе у них преобладал туберкулез яичка и его придатка (88,9%). У ВИЧ-негативных мужчин наиболее подвержена заболеванию была предстательная железа (туберкулез простаты изолированно или в комбинации с туберкулезным орхоэпидидимитом диагностирован у 90,9% пациентов).

Ключевые слова: мочеполовой туберкулез, туберкулез предстательной железы, туберкулез мужских половых органов, туберкулезный орхоэпидидимит, туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Шевченко С. Ю., Стрельцова О. С., Крупин В. Н., Баранчукова А. А. Туберкулез половых органов у мужчин, живущих с ВИЧ // Туберкулёз и болезни лёгких.– 2023. – Т. 101, № 6. – С. 28–33. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-28-33

Genital Tuberculosis in Men Living with HIV

E.V. KULCHAVENYA[1,2], S.YU. SHEVCHENKO[3], O.S. STRELTSOVA[2], V.N. KRUPIN[2], A.A. BARANCHUKOVA[1]

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

[2] **Privolzhskiy Research Medical University, Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia**

[3] **Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

The objective: to identify structural features of genital tuberculosis in men depending on their HIV status.

Subjects and Methods. The medical records of 95 patients with genitourinary tuberculosis were analyzed, and records of patients with isolated tuberculosis of the male genital organs were selected.

Results. Among 95 male patients with genitourinary tuberculosis, 72 (75.8%) were HIV-negative, and 23 (24.2%) were HIV-positive. Among 72 HIV-negative male patients, 33 had isolated genital tuberculosis. Among 23 HIV-positive male patients, 9 had isolated genital tuberculosis. HIV infection had a significant impact on the structure of genital tuberculosis in male patients; among cases of isolated genital tuberculosis, tuberculosis of the testicle and its epididymis prevailed (88.9%). In HIV-negative male patients, the prostate gland was affected most often (prostate tuberculosis alone or in combination with tuberculous orchiepididymitis was diagnosed in 90.9% of patients).

Key words: genitourinary tuberculosis, prostate tuberculosis, male genital tuberculosis, tuberculous orchiepididymitis, tuberculosis and HIV infection.

For citation: Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Streltsova O.S., Krupin V.N., Baranchukova A.A. Genital tuberculosis in men living with HIV. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 28–33. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-28-33

Для корреспонденции:
Кульчавеня Екатерина Валерьевна
E-mail: urotub@yandex.ru

Correspondence:
Ekaterina V. Kulchavenya
Email: urotub@yandex.ru

Введение

Диагностика туберкулеза половых органов мужчин представляет значительные трудности по целому ряду причин: во-первых, отсутствуют патогномоничные симптомы, во-вторых, невозможна микробиологическая верификация туберкулезного эпидидимита до формирования свища мошонки [18]. Вместе с тем туберкулез простаты фактически является не редким, а редко диагностируемым заболеванием; по данным И.С. Камышана [3], поражение предстательной железы было найдено при

аутопсии 77% мужчин, умерших от туберкулеза всех локализаций. В современных условиях туберкулез простаты чаще является случайной находкой при патоморфологическом исследовании операционного материала больного аденомой простаты или биоптатов простаты при подозрении на рак [10,14,17, 21], скрининг на мочеполовой туберкулез отсутствует. Возможно и одновременное обнаружение в предстательной железе и туберкулеза, и рака, что еще более затрудняет диагностику [20].

Доля МПТ среди всех форм внелегочного туберкулеза, описанных в литературе, варьирует в зависимости от географического региона от 15–20% в Африке, Азии, Восточной Европе и Российской Федерации до 2–10% в Западной Европе и США. Данные о распространенности МПТ у больных ВИЧ-инфекцией также противоречивы. Согласно результатам исследований, проведенных в Сибири, доля МПТ среди внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией незначительна [4, 15]. Так, в исследовании, проведенном в г. Новосибирске, среди 286 пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза наряду с поражением органов дыхания были выявлены следующие формы внелегочного туберкулеза: туберкулез центральной нервной системы – у 63 пациентов, туберкулез периферических и внутригрудных лимфоузлов – у 18, абдоминальный туберкулез – у 6, туберкулез гортани – у 3, туберкулез позвоночника – у 3 пациентов. Ни у одного пациента не был выявлен мочеполовой туберкулез, что также может быть связано с трудностями диагностики [2]. При этом, по данным МНПЦ борьбы с туберкулезом, число впервые выявленных больных с сочетанием туберкулеза мочеполовой системы и ВИЧ-инфекции растет [5].

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез внелегочных локализаций встречается чаще, чем в общей популяции [9]. Распространенность изолированного туберкулеза мужских половых органов у больных ВИЧ-инфекцией неизвестна, публикации ограничиваются, как правило, описанием клинических наблюдений. Описано клиническое наблюдение 22-летнего ВИЧ-позитивного больного туберкулезом легких, который был госпитализирован в отделение интенсивной терапии по поводу острой дыхательной недостаточности. При катетеризации мочевого пузыря была травмирована простата, развилось массивное кровотечение, осложнившееся геморрагическим шоком. После стабилизации состояния выполнена простатэктомия; гистологически обнаружен туберкулез, о котором до развития осложнения никто не подозревал [11]. Авторы из Непала опубликовали свое клиническое наблюдение 68-летнего пациента, у которого нарастали явления дизурии. При обследовании обнаружено увеличение простаты до 230 см^3 с жидкостным образованием объемом 101 см^3, которое было интерпретировано как абсцесс простаты. Выполнено дренирование абсцесса с последующей резекцией предстательной железы; гистологическое исследование операционного материала выявило туберкулез [8].

У ВИЧ-позитивных больных с МПТ чаще выявляют мультифокальное поражение с преобладанием экссудативного компонента воспаления, что выражается в более быстром формировании каверн и свищей [19]. Наличие ВИЧ-инфекции затрудняет диагностику внелегочного туберкулеза, трансформируя патоморфологическую картину и снижая вероятность микробиологической верификации туберкулеза [6]. В литературе описаны единичные случаи, при которых туберкулез половых органов мужчин передавался половым путем и приводил к бесплодию, что подчеркивает его не только медицинскую, но и социальную значимость [12,13].

Цель исследования

Выявить особенности структуры полового туберкулеза у мужчин в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материал и методы

Дизайн исследования: простое когортное ретроспективное сравнительное. Проанализированы истории болезни 95 больных туберкулезом органов мочеполовой системы, находящихся на учете в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере по I и II группам диспансерного наблюдения (ДПН), среди них отобраны карты пациентов с изолированным туберкулезом мужских половых органов. Изучена структура полового туберкулеза у 42 мужчин в зависимости от их ВИЧ-статуса. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2. Гипотеза об отсутствии статистически значимого влияния фактора принималась при $p > 0,05$.

Результаты исследования

У фтизиоуролога Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера на 01 января 2022 года наблюдалось 95 пациентов с МПТ, из них ВИЧ-инфекция была выявлена у 23 пациентов (24,2%).

Структура МПТ у 95 пациентов была представлена следующим образом:

- у 34-х пациентов (35,8%) был диагностирован нефротуберкулез, среди них было 22 женщины и 12 мужчин;
- у 42-х мужчин (44,2%) был изолированный туберкулез половых органов;
- у 19-и мужчин (20,0%) был генерализованный МПТ, то есть одновременное поражение половых органов и почек.

То есть по поводу туберкулеза мужских половых органов наблюдался 61 пациент.

Из них у 42 (67,7%) было изолированное поражение органов половой системы, и у 19 пациентов (30,7%) наряду с половым присутствовал туберкулез мочевой системы. Ни у одного пациента не был выявлен туберкулез легких или иных локализаций, помимо мочеполовой системы. Дальнейший анализ касался 42 мужчин с изолированным туберкулезом половых органов.

Структура изолированного полового туберкулеза мужчин в общей когорте, независимо от ВИЧ-статуса, была следующей: туберкулез яичка и его придатка – 8 пациентов (19,0%); туберкулез предстательной железы – 17 (40,5%); сочетание туберкулеза простаты с туберкулезным орхоэпидидимитом – 17 пациентов (40,5%). Таким образом, предстательная железа была поражена у 80,9%, что свидетельствует о большей уязвимости этого органа при туберкулезе. Среди 42-х мужчин с изолированным половым туберкулезом 33 (78,6%) были ВИЧ-негативны, а 9 (21,4%) – ВИЧ-позитивны. Возрастная структура пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. **Возрастная структура больных изолированным туберкулезом мужских половых органов, *n*=42**

Table 1. **Age structure of the patients with isolated tuberculosis of male genital organs, *n*=42**

21-39 лет, *n*=23		40-59 лет, *n*=16		60-67 лет, *n*=3	
ВИЧ+	ВИЧ-	ВИЧ+	ВИЧ-	ВИЧ+	ВИЧ-
8 (34,8%)	15* (65,2%)	1 (6,3%)	15* (93,7%)	0	3 (100%)

*Примечание: *p<0,05*
*Note: * p< 0.05*

Как видно из таблицы 1, пациенты с ВИЧ-инфекцией в основном регистрировались в возрастной группе 21-39 лет. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией находились под наблюдением инфекциониста и получали антиретровирусную терапию, уровень CD4-лимфоцитов был выше 400 клеток/мкл. При этом было отмечено существенное влияние ВИЧ-инфекции на структуру полового туберкулеза у мужчин. В группе ВИЧ-негативных мужчин туберкулезный орхоэпидидимит был диагностирован у 3/33 (9,1%), туберкулез простаты – у 16/33 (48,5%), одновременное поражение наружных и внутренних половых органов зарегистрировано у 14/33 (42,4%). Таким образом, у ВИЧ-негативных мужчин яичко и его придаток были вовлечены в туберкулезный процесс у 17/33 (51,5%) пациентов, простата – у 30/33 (90,9%).

У ВИЧ-позитивных мужчин с изолированным половым туберкулезом (9 человек) в туберкулезный процесс чаще вовлекались яичко и его придаток (5/9, 55,6%), у 3/9 (33,3%) наряду с туберкулезным орхоэпидидимитом был туберкулез простаты, у 1 (11,1%) был изолированный туберкулез предстательной железы. Таким образом, у мужчин, живущих с ВИЧ, больных изолированным туберкулезом половых органов, яичко и его придаток были поражены туберкулезом в 8/9 (88,9%) случаев, простата – в 4/9 (44,4%). Сопоставление структуры полового туберкулеза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных мужчин представлено на диаграмме.

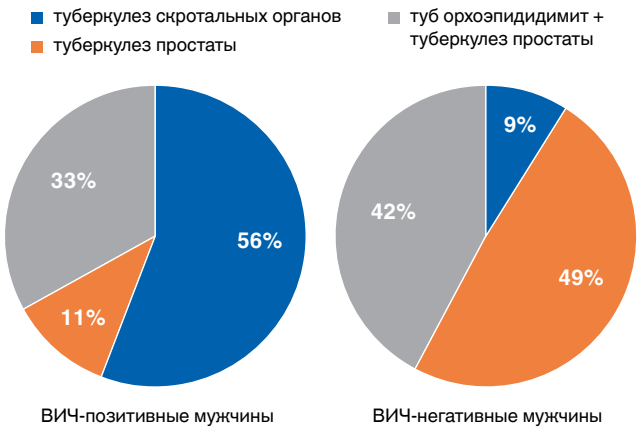


Диаграмма. *Структура полового туберкулеза у мужчин в зависимости от ВИЧ-статуса, n=62*

The chart. *Structure of genital tuberculosis in men depending on their HIV status, n=62*

Типичное течение туберкулеза простаты у ВИЧ-позитивного пациента демонстрирует ***клиническое наблюдение***.

Пациент Т., 33 года, работает водителем такси. У гражданской жены – ВИЧ-инфекция, о чем он осведомлен, однако не обследовался, так как считал, что использование презервативов надежно защищает его от любых заболеваний. После переохлаждения у него повысилась температура тела до 39°С, появилось учащенное и затрудненное мочеиспускание, резь во время мочеиспускания, боль над лоном. Обратился к участковому терапевту, который после безуспешной 10-дневной терапии фторхинолонами направил пациента к урологу.

При осмотре в урологическом отделении: пациент пониженного питания, наружные половые органы развиты по мужскому типу, пальпаторно в органах мошонки патологических изменений не определялось. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Пальцевое ректальное исследование: простата увеличена, резко болезненна. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений не установлено. В общем анализе крови: анемия (Hb-115г/л, эритроциты – $3{,}8 \times 10^{12}$/л), содержание лейкоцитов в норме ($6{,}1 \times 10^{9}$/л). Уровень С-реактивного белка повышен до 44,8 мг/л. В общем анализе мочи обнаружено повышенное содержание лейкоцитов (18-20 клеток в поле зрения).

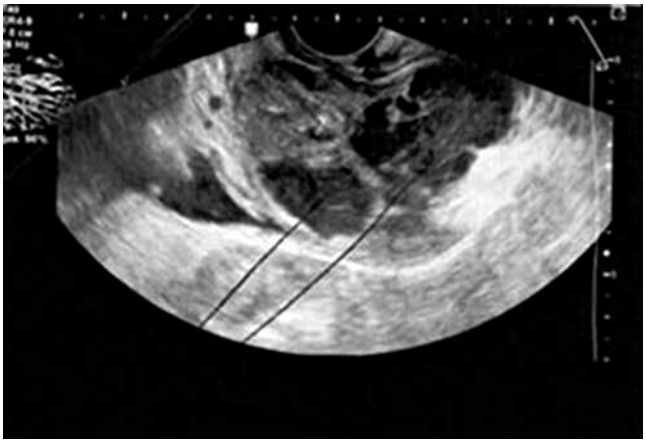


Рис. 1. *Пациент Т. ТРУЗИ, многокамерные полости показаны стрелками*

Fig. 1. *Patient T. Transrectal ultrasound examination, arrows indicate multilocular cavities*

Выполнено трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) (рис. 1).

Описание: контуры простаты нечеткие и неровные, ее объем увеличен до 70 см^3. Эхоструктура паренхимы железы неоднородна, эхогенность снижена, в обеих долях простаты визуализируются жидкостные образования размерами слева 42х22 мм и справа 33х23 мм.

Пациенту выполнили дренирование абсцессов предстательной железы под ультразвуковым контролем. Установлен дренаж 12 ch, получено гнойное отделяемое без запаха в количестве 40 мл; полости промыты водным 0,01% раствором хлоргексидина. Аспират направлен на микробиологическое исследование неспецифической микрофлоры, которое дало отрицательный результат.

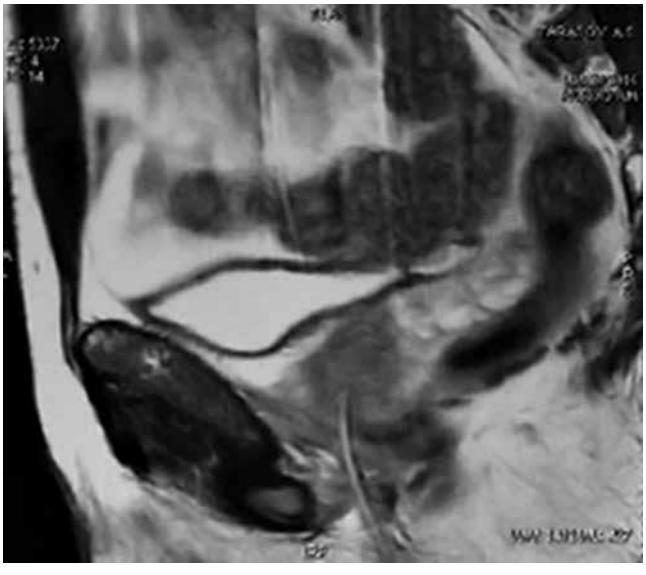


Рис. 2. *Пациент Т. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза*

Fig. 2. *Patient T. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs*

Через 12 дней после операции выполнили магнитно-резонансную томографию органов малого таза (рис.2).

Описание. Виден дренаж в простате. Простатическая часть уретры прослеживается не на всем протяжении, капсула не деформирована. Данных за наличие полостей в структуре предстательной железы нет. Семенные пузырьки отечные, содержат умеренное количество семенной жидкости, размеры: справа – 30х13 мм, слева – 32х13 мм. Увеличения регионарных лимфатических узлов в зоне исследования не выявлено.

Пациенту проводили интенсивное лечение: антибиотики внутривенно, противовоспалительные препараты, фунгициды, дезинтоксикационная терапия, однако по вечерам сохранялась фебрильная температура (до 38,8°С). Заменили антибиотики, добавили к лечению инфузии иммуноглобулина человеческого внутривенно, но улучшения в состоянии пациента не отметили, в связи с чем заподозрили туберкулез и отправили на микробиологическое исследование отделяемое из дренажа, установленного в простате (ежедневно отходило 20-30 мл серозно-гнойного содержимого). Люминесцентной микроскопией были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в большом количестве. Получена положительная реакция крови на HCV антиген, выявлена ВИЧ-инфекция, определена стадия 4Б, фаза прогрессирования без антиретровирусной терапии (АРТ). Консультирован инфекционистом, назначена АРТ. С диагнозом «туберкулез простаты» пациент был переведен во фтизиоурологическое отделение противотуберкулезного диспансера, где на фоне комплексного противотуберкулезного лечения и АРТ состояние стабилизировалось.

Заключение

Среди мужчин, больных изолированным половым туберкулезом, ВИЧ-инфекция была выявлена в 21,4% случаев. ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на структуру полового туберкулеза мужчин. У ВИЧ-негативных мужчин наиболее подвержена заболеванию предстательная железа (туберкулез простаты изолированный или в комбинации с туберкулезным орхоэпидидимитом был диагностирован у 90,9% пациентов). В группе лиц, живущих с ВИЧ, у больных изолированным половым туберкулезом, преобладал туберкулез яичка и его придатка (88,9%).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинкин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ//Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 64-65.
2. Зырянова Т.В., Амитина Т.Р., Поддубная Л.В., Федорова М.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция - сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре //Туберкулез и болезни легких. – 2015, № 6. – С.66-67.
3. Камышан И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов / И.С. Камышан: Киев, 2003. – 212 с.
4. Кульчавеня Е.В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С. 89-95.
5. Чотчаев Р.М., Зубань О.Н., Богородская Е.М., Родченков А.В., Синицын М.В., Абу-Аркуб Т.И., Абу Аркуб Т.И. Клинико-лабораторно-рентгенологические особенности туберкулеза мочеполовой системы у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018. – №4. – С. 53-60.
6. Arpagaus A, Franzeck FC, Sikalengo G, Ndege R, Mnzava D, Rohacek M, Hella J, Reither K, Battegay M, Glass TR, Paris DH, Bani F, Rajab ON, Weisser M; KIULARCO Study Group. Extrapulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in rural Tanzania: The prospective Kilombero and Ulanga antiretroviral cohort // PLoS One. – 2020. – Vol.15, № 3. – P.e0229875. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229875
7. Baral S., Chhetri R.K., Gyawali M., Thapa N., Mahato R., Sharma R., Dahal P. Prostate tuberculosis complicated by huge prostatic abscess: A rare case report from Nepal // Int. J. Surg. Case Rep. – 2020. – № 77. – P.152-156. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.10.045
8. Baykan A.H., Sayiner H.S., Aydin E., Koc M., Inan I., Erturk S.M. Extrapulmonary tuberculosıs: an old but resurgent problem // Insights Imaging. – 2022. – Vol.13, № 1. – P.39. https://doi.org/10.1186/s13244-022-01172-0
9. Chaachou A., Mseddi M.A., Bahloul T., Krichen S., Hadj Slimene M., Sahnoun A. A rare case of prostate tuberculosis after holmium laser enucleation of the prostate // Urol Case Rep. – 2021. – № 240. – P.101872. https://doi.org/ 10.1016/j.eucr.2021.101872
10. Correia M.J., Maio Herculano M., Duarte J., Brás Monteiro F., Carmo E. Tuberculosis and Its "Troubled Relationship" With Other Diseases //Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 7. – P.e26482. https://doi.org/ 10.7759/cureus.26482
11. Datta A., Gupta P., Bhattacharya B., Das A., Chatterjee S., Banerjee A. Evidence of sexual transfer of mycobacteria from male to female partners reporting to an IVF clinic // Trop Doct. – 2022. – Vol .52,№2. – P.331-334. https://doi.org/ 10.1177/00494755221074754
12. Kimura M., Araoka H., Baba H., Okada C., Murase Y., Takaki A., Mitarai S., Yoneyama A. First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening// Int J Infect Dis. – 2018. – № 73. P.60-62. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.021
13. Kulchavenya E., Kholtobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis // World J Urol. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P.89-94. https://doi.org/ 10.1007/s00345-019-02767-x
14. Kulchavenya E., Naber K. Johansen TEB. Influence of HIV Infection on Spectrum of Extrapulmonary Tuberculosis // J Infect Dis Ther. – 2018. – № 6. – P.377. https://doi.org/ 10.4172/2332-0877.1000377
15. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features // Nat Rev Urol. – 2019. – Vol. 16, № 10. – P.573-598. https://doi.org/ 10.1038/s41585-019-0228-9
16. Rawat S., Singh A., Singh A., Verma A., Sagar M. Prostate Tuberculosis Masquerading as Prostate Carcinoma: A Rare Case Report //Cureus. – 2022. – Vol.14, № 11. – P.e30978. https://doi.org/ 10.7759/cureus.30978
17. Retal Y., Kharbach Y., Khallouk A. Why do we miss isolated male genital tuberculosis diagnosis?// Infez Med. – 2022. – Vol .30,№4. – P.532-538. https://doi.org/ 10.53854/liim-3004-7.
18. Tamura D., Kawahara Y., Mori M., Yamagata T. Multifocal and extrapulmonary tuberculosis due to immunosuppressants // Pediatr Int. – 2021. – Vol .63, № 9. – P.1117-1119. https://doi.org/ 10.1111/ped.14538

REFERENCES

1. Vdoushkina E.S., Borodulina E.A., Kalinkin A.V., Rogozhkin P.V. Tuberculosis in HIV patients in the region with high HIV prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 64-65. (In Russ.)
2. Zyryanova T.V., Amitina T.R., Poddubnaya L.V., Fedorova M.V. Tuberculosis and HIV-infection – concurrent conditions in a specialized TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 6, pp. 66-67. (In Russ.)
3. Kamyshan I.S. *Rukovodstvo po tuberkulyozu urogenitalnykh organov.* [Guidelines on genitourinary tuberculosis]. Kiev, 2003, 212 p.
4. Kulchavenya E.V. The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Journal Infektologii,* 2018, vol. 10, no. 4, pp. 89-95. (In Russ.)
5. Chotchaev R.M., Zuban O.N., Bogorodskaya E.M., Rodchenkov A.V., Sinitsyn M.V., Abu Arkub T.I. Clinical, laboratory and radiological features of genitourinary tuberculosis in HIV infected people. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2018, no. 4, pp. 53-60. (In Russ.)
6. Arpagaus A., Franzeck F.C., Sikalengo G., Ndege R., Mnzava D., Rohacek M., Hella J., Reither K., Battegay M., Glass T.R., Paris D.H., Bani F., Rajab O.N., Weisser M., KIULARCO Study Group. Extrapulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in rural Tanzania: The prospective Kilombero and Ulanga antiretroviral cohort. *PLoS One,* 2020, vol. 15, no. 3, pp. e0229875. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229875
7. Baral S., Chhetri R.K., Gyawali M., Thapa N., Mahato R., Sharma R., Dahal P. Prostate tuberculosis complicated by huge prostatic abscess: A rare case report from Nepal. *Int. J. Surg. Case Rep.,* 2020, no. 77, pp. 152-156. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.10.045
8. Baykan A.H., Sayiner H.S., Aydin E., Koc M., Inan I., Erturk S.M. Extrapulmonary tuberculosıs: an old but resurgent problem. *Insights Imaging,* 2022, vol. 13, no. 1, pp. 39. https://doi.org/10.1186/s13244-022-01172-0
9. Chaachou A., Mseddi M.A., Bahloul T., Krichen S., Hadj Slimene M., Sahnoun A. A rare case of prostate tuberculosis after holmium laser enucleation of the prostate. *Urol. Case Rep.,* 2021, no. 240, pp. 101872. https://doi.org/ 10.1016/j.eucr.2021.101872
10. Correia M.J., Maio Herculano M., Duarte J., Brás Monteiro F., Carmo E. Tuberculosis and its "troubled relationship" with other diseases. *Cureus,* 2022, vol. 14, no. 7, pp. e26482. https://doi.org/ 10.7759/cureus.26482
11. Datta A., Gupta P., Bhattacharya B., Das A., Chatterjee S., Banerjee A. Evidence of sexual transfer of mycobacteria from male to female partners reporting to an IVF clinic. *Trop. Doct.,* 2022, vol. 52, no. 2, pp. 331-334. https://doi.org/10.1177/00494755221074754
12. Kimura M., Araoka H., Baba H., Okada C., Murase Y., Takaki A., Mitarai S., Yoneyama A. First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening. *Int. J. Infect. Dis.,* 2018, no. 73, pp. 60-62. https://doi.org/ 10.1016/j.ijid.2018.05.021
13. Kulchavenya E., Kholtobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J. Urol.,* 2020, vol. 38, no. 1, pp. 89-94. https://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x
14. Kulchavenya E., Naber K. Johansen TEB. Influence of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis. *J. Infect. Ther. Dis.,* 2018, no. 6, pp. 377. https://doi.org/ 10.4172/2332-0877.1000377
15. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat. Rev. Urol.,* 2019, vol. 16, no. 10, pp. 573-598. https://doi.org/ 10.1038/s41585-019-0228-9
16. Rawat S., Singh A., Singh A., Verma A., Sagar M. Prostate tuberculosis masquerading as prostate carcinoma: a rare case report. *Cureus,* 2022, vol. 14, no. 11, pp. e30978. https://doi.org/ 10.7759/cureus.30978
17. Retal Y., Kharbach Y., Khallouk A. Why do we miss isolated male genital tuberculosis diagnosis? *Infez. Med.,* 2022, vol. 30, no. 4, pp. 532-538. https://doi.org/ 10.53854/liim-3004-7.
18. Tamura D., Kawahara Y., Mori M., Yamagata T. Multifocal and extrapulmonary tuberculosis due to immunosuppressants. *Pediatr. Int.,* 2021, vol. 63, no. 9, pp. 1117-1119. https://doi.org/ 10.1111/ped.14538

19. Tapsoba A.K., Rahoui M., Bibi M., Chelly B., Ouanes Y., Chaker K., Dali K.M., Sellami A., Rhouma S.B., Nouira Y. An unusual association of adenocarcinoma and isolated tuberculosis of prostate gland // J Surg Case Rep. – 2021. – № 11. – P.rjab504. https://doi.org/ 10.1093/jscr/rjab504.

20. Van Hau H., Van Hieu N., Dinh Lien N., Truong Thanh D. A Rare Case of Urinary Retention Due to Prostate Tuberculosis in Vietnam // Cureus. – 2022. – Vol.14, № 8. – P.28574. https://doi.org/ 10.7759/cureus.28574

19. Tapsoba A.K., Rahoui M., Bibi M., Chelly B., Ouanes Y., Chaker K., Dali K.M., Sellami A., Rhouma S.B., Nouira Y. An unusual association of adenocarcinoma and isolated tuberculosis of prostate gland. *J. Surg. Case Rep.,* 2021, no. 11, pp. rjab504. https://doi.org/ 10.1093/jscr/rjab504.

20. Van Hau H., Van Hieu N., Dinh Lien N., Truong Thanh D. A Rare Case of Urinary Retention Due to Prostate Tuberculosis in Vietnam. *Cureus,* 2022, vol. 14, no. 8, pp. 28574. https://doi.org/ 10.7759/cureus.28574

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Тел.: +7 (383) 222-32-04

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
Д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии , профессор кафедры урологии им Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, научный руководитель урологического отделения МЦ «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; член Совета ESIU EAU, член Guidelines Group on Urological Infections – AAU/STD.
Тел.: +7 (383) 203-79-89
E-mail: urotub@yandex.ru

Баранчукова Анжелика Анатольевна
К.м.н, доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: urotub@yandex.ru

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ
603000, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Стрельцова Ольга Сергеевна
Д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова
Тел.: +7 (903) 847 -75 -89
E-mail: strelzova_uro@mail.ru

Крупин Валентин Николаевич
Д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии им. Е.В. Шахова
Тел.: +7 (910) 797- 99 -72
E-mail: vn.krupin@mail.ru

ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница».
630082, Россия, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14
Тел.: +7 (383) 225-59-81

Шевченко Сергей Юрьевич
К.м.н., врач-уролог диспансерного отделения

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health
52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russia, 630091
Phone: +7 (383) 222-32-04

Ekaterina V. Kulchavenya
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiopulmonology Department, Professor of Urology Department named after E.V. Shakhov, Privolzhskiy Research Medical University, Russian Ministry of Health, Scientific Director of Urology Department, Avicenna Medical Center, Mother and Child Group of Companies, Member of ESIU EAU Council, Member of Guidelines Group on Urological Infections – AAU/STD
Phone: +7 (383) 203-79-89
Email: urotub@yandex.ru

Anzhelika A. Baranchukova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: urotub@yandex.ru

Privolzhskiy Research Medical University, Russian Ministry of Health
10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod, 603000

Olga S. Streltsova
Doctor of Medical Sciences, Professor of Urology Department Named after E.V. Shakhov
Phone: +7 (903) 847 -75 -89
Email: strelzova_uro@mail.ru

Valentin N. Krupin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Urology Department Named after E.V. Shakhov
Phone: +7 (910) 797- 99 -72
Email: vn.krupin@mail.ru

Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, 14, Vavilova St., Novosibirsk, 630082
Phone: +7 (383) 225-59-81

Sergey Yu. Shevchenko
Candidate of Medical Sciences, Urologist of Dispensary Department

Поступила 06.02.2023

Submitted as of 06.02.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.5:615.28
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41

Оценка эффективности 9 и 6-месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Н. В. ЯЦКЕВИЧ[1], Э. ГУРБАНОВА[2], Г. Л. ГУРЕВИЧ[1], Е. М. СКРЯГИНА[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно - практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

[2] Европейское региональное бюро ВОЗ, г. Копенгаген, Дания

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ).

Материалы и методы. Проведена оценка эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения, включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламанид (модифицированные короткие режимы лечения – мКРЛ) и бедаквилин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин (BPaLM), в когортах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Результаты. Из 550 и 139 пациентов, включенных в исследование мКРЛ и SMARRTT (режим BPaLM) с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г. и с марта 2022 г. по август 2022 г., у 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) был зарегистрирован успешный исход лечения соответственно, 13 пациентов были исключены из исследования мКРЛ, продолжив лечение по индивидуальной схеме. Медиана (ME) и квартили [Q1-Q3] времени конверсии культуры мокроты у пациентов, получавших мКРЛ и BPaLM, составили 30,0 (25,0-56,0) и 27,0 (25,0-29,8) дней (p<0,01) соответственно. Прогностическим фактором неблагоприятного исхода для режимов BPaLM и мКРЛ был положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ – 7,92, 95% ДИ 1,5-41,0, p=0,014; ОШ – 1,97, 95% ДИ 1,1–3,5, p=0,02 соответственно), а для режима мКРЛ – еще и срок конверсии посева мокроты >90 дней (ОШ – 3,35, 95% ДИ 1,2–9,5, p=0,03) .

Выводы. Эффективность режимов мКРЛ и BPaLM у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ высокая (90,7% и 94,2% соответственно). Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты и поздней конверсией посева мокроты имеют более низкие шансы на излечение.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез легких, эффективность лечения.

Для цитирования: Яцкевич Н. В., Гурбанова Э., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М. Оценка эффективности 9 и 6 месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 34–41. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41

Evaluation of Effectiveness of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with Multiple Drug Resistant or Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

N.V. YATSKEVICH[1], E. GURBANOVA[2], G.L. GUREVICH[1], E.M. SKRYAGINA[1]

[1] Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

[2] WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of 39- and 24-week treatment regimens in patients with multiple drug resistant or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB).

Subjects and Methods. We evaluated the effectiveness of 39- and 24-week treatment regimens containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and cycloserine or delamanid (modified short-course regimens - mSCR) and bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM), in cohorts of patients with MDR/RR-TB.

Results. Of the 550 and 139 patients were included in the mSCR and SMARRTT Studies (BPaLM regimen) from December 2019 to October 2021 and from March 2022 to August 2022, 90.7% (487/537) and 94.2% (131/139) achieved a successful treatment outcome, respectively, 13 patients were excluded from the mSCR Study and continued treatment according to an individual regimen. Median (ME) and quartiles [Q1-Q3] of sputum culture conversion time in patients treated with mSCR and BPaLM made 30.0 (25.0-56.0) and 27.0 (25.0-29.8) days (p<0.01) respectively. The prognostic factor for an unfavorable outcome for the BPaLM and mSCR regimens was a positive sputum microscopy result before treatment (OR – 7.92, 95% CI 1.5 – 41.0, p = 0.014; OR – 1.97, 95% CI 1.1–3.5, p=0.02, respectively), and for the mSCR regime, the time of sputum culture conversion >90 days was an additional prognostic factor (OR – 3.35, 95% CI 1.2–9.5, p=0.03) .

Conclusions. The effectiveness of the mSCR and BPaLM regimens in patients with MDR/RR-TB is high (90.7% and 94.2%, respectively). Patients with positive sputum microscopy and late sputum culture conversion have a lower chance of cure.

Key words: multiple drug resistant/rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis, treatment effectiveness.

For citation: Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Evaluation of effectiveness of 9- and 6-month treatment regimens in patients with multiple drug resistant or rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 34–41. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41

Для корреспонденции:
Яцкевич Наталья Викторовна
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Correspondence:
Natalia V. Yatskevich
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Введение

Республика Беларусь входит в число 30 стран мира с высоким бременем множественно лекарственно-устойчивого и рифампицин-устойчивого туберкулеза (МЛУ/РУ-ТБ) и в число 18 стран высокого приоритета Европейского региона по туберкулезу (ТБ) в связи с высокой распространенностью МЛУ/РУ-ТБ [7]. Общая продолжительность режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, применявшихся до декабря 2022 г., составляла не менее 18 месяцев. Эффективность этих режимов в Республике Беларусь составила 73% в когорте 2018 г., что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% – в когорте 2018 г.) [1, 2]. Разработка эффективных и безопасных коротких режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ является актуальной задачей во всем мире.

Впервые применение стандартизированного короткого режима лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам (Fq) длительностью 9-12 месяцев было рекомендовано ВОЗ в 2016 г. В интенсивной фазе лечения в течение 4-6 месяцев применялись семь противотуберкулезных препаратов (ПТП), включая гатифлоксацин (или моксифлоксацин (Mfx), канамицин, протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высокой дозе (Hh), пиразинамид (Z), этамбутол (E), а в фазе продолжения (в течение 5 мес.) четыре ПТП: гатифлоксацин (или Mfx), Cfz, Z, E. Эффективность лечения при данном режиме составила 84% по сравнению с 62% при использовании длительных режимов [9]. За последнее десятилетие три новых ПТП – бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm) и претоманид (Pa) были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (USFDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) на основании результатов IIb фазы клинических испытаний лекарственных препаратов. В ноябре 2019 г. ВОЗ созвала международную независимую группу экспертов для подготовки обновленного руководства по лечению МЛУ/РУ-ТБ на основе данных об эффективности режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием новых ПТП [3]. В июне 2020 г. ВОЗ опубликовала обновленные рекомендации, в которых рекомендовала стандартный короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ с заменой инъекционного препарата на бедаквилин в комбинации с левофлоксацином (Lfx)/Mfx, Cfz, Hh, этионамидом (Eto)/Pto, Z, E. Эффективность лечения этого короткого безинъекционного режима составила 73,0% [5]. Пациентам с устойчивостью возбудителя к Fq было предложено использовать режим лечения длительностью 6-9 месяцев, состоящий из Bdq, Pa, линезолида (Lzd) (BPaL) в рамках операционных исследований (ОИ) до получения дополнительных данных о эффективности [5].

В 2022 г. группой по разработке руководств (ГРР) ВОЗ были проанализированы данные исследования TB-Practecal. На первом этапе изучались эффективность и безопасность трех режимов лечения длительностью 24 недели: BPaL с применением Mfx (BPaLM); BPaL с применением Cfz (BPaLC); BPaL в сравнении со стандартным режимом лечения. В изучаемых режимах Lzd назначался в дозе 600 мг в течение 16 недель, с 17 по 24 неделю – в дозе 300 мг. На втором этапе было продолжено изучение эффективности и безопасности режима BPaLM [6]. Также ГРР была проанализирована эффективность 6-месячных режимов лечения BPaL при проведении клинического исследования ZeNix. Пациентам с МЛУ/РУ-ТБ линезолид назначался в дозе 1200 мг в течение 26 недель или 9 недель, а также в дозе 600 мг в течение 26 недель или 9 недель. В результате анализа были определены оптимальная доза Lzd – 600 мг и продолжительность приема Lzd – 26 недель [6].

В декабре 2022 г., после анализа данных о безопасности и эффективности коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, ВОЗ опубликовала обновленное руководство по лечению пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [6]. На основании проведенного анализа в настоящее время предпочтительными режимами лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ являются BPaLM и BPaL. Длительность лечения составляет 26 недель с возможностью продления режима BPaL до 39 недель. При наличии противопоказаний для данных режимов может быть назначен стандартный короткий режим лечения, рекомендованный ВОЗ в 2020 г. с возможной заменой этионамида на линезолид [6].

Tack I., Dumicho A., Ohler L., et al. проведен метаанализ применения стандартных коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ длительностью 9-12 месяцев, рекомендованных ВОЗ. Авторами установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при применении короткого режима с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином, а этионамида линезолидом составила 75,2% [4].

Стандартная короткая схема лечения МЛУ/РУ-ТБ, рекомендованная ВОЗ в 2020 г., имеет определенные ограничения для программного использования в странах Европейского региона ВОЗ из-за регионального профиля лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, таким как изониазид, пиразинамид, этамбутол и этионамид. В связи с этим ВОЗ рекомендовала странам документально подтверждать эффективность замены любого из ПТП в стандартной схеме лечения МЛУ/РУ-ТБ в условиях операционных исследований [8]. В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6, 9] применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках ОИ модифицированных коротких режимов лечения (мКРЛ), состоящих из Bdq, Lfz, Lzd, Cfz и циклосерина (Cs) или Dlm и операционного исследования SMARRTT (режим BPaLM). Длительность режима мКРЛ составляет 39 недель, режима BPaLM – 24 недели.

Цель исследования

Провести оценку эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ и режим BPaLM. Протоколы исследования одобрены Независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь: в ОИ мКРЛ с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г. и в ОИ SMARRTT (режим BPaLM) с марта 2022 г. по август 2022 г. и соответствовали критериям включения (рис 1).

Критерии включения в исследование: ТБ органов дыхания, других органов (A15, A18.1-A18.8) с устойчивостью МБТ к рифампицину либо клинически диагностированный ТБ на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

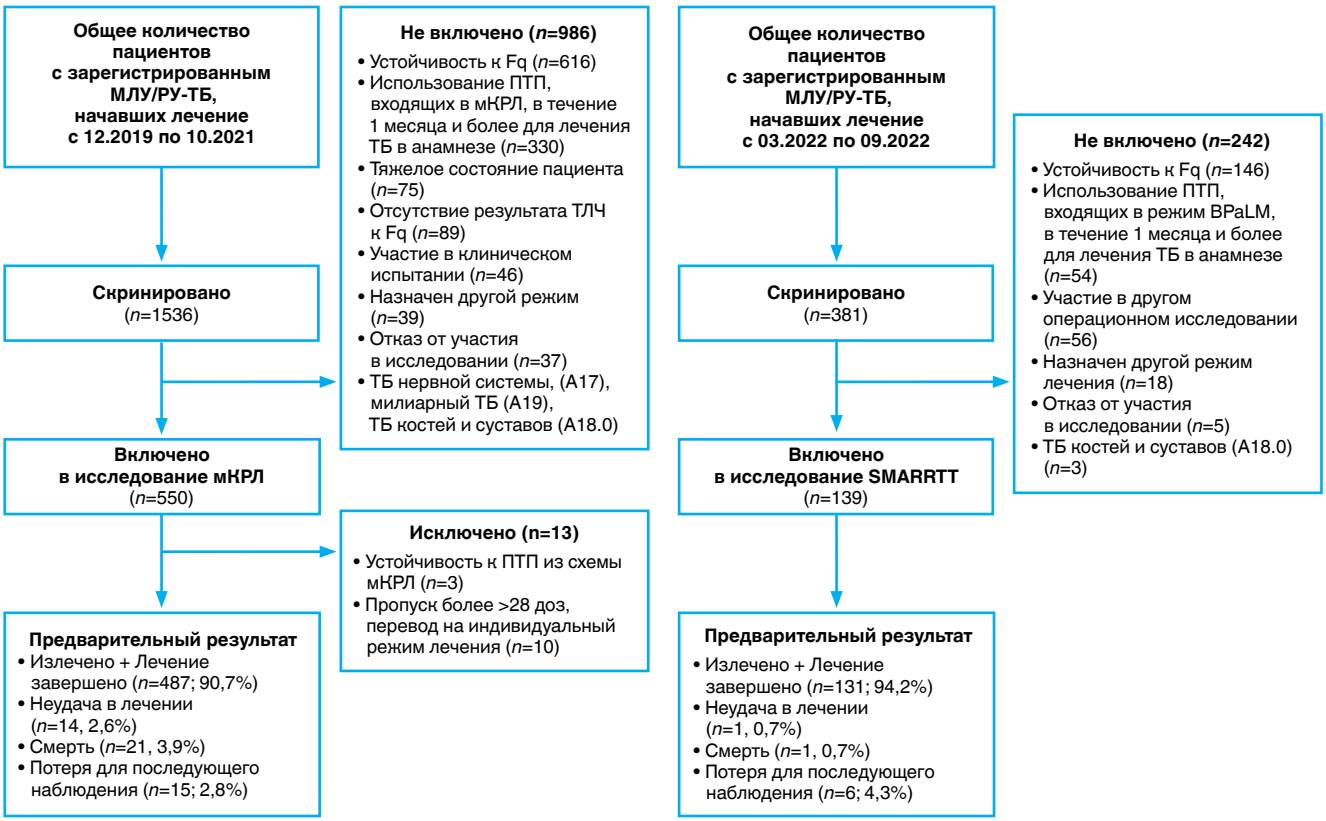


Рис. 1. *Схема включения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в ОИ мКРЛ, декабрь 2019 – октябрь 2021 и ОИ SMARRTT, март 2022 –август 2022*

Fig. 1. *Scheme of inclusion of patients with MDR/RR-TB in the mSCR Study, December 2019 – October 2021, and the SMARRTT Study, March 2022 – August 2022*

Критерии невключения: устойчивость МБТ к ПТП, применяемым в схеме лечения; ТБ нервной системы (А17); ТБ костей и суставов (А18.0); применение ПТП в течение одного месяца и более до назначения данной схемы; интервал QT, корректированный по частоте сердечных сокращений по формуле L.S. Fridericia, ⩾ 501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови. Также критериями невключения в исследование мКРЛ были отсутствие результата теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к Fq; милиарный ТБ (А19); активность аспартатаминотрансферазы (АСаТ) или аланинаминотрансферазы (АЛаТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более; уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; тяжелое состояние пациента (индекс Карновского <40).

Критериями исключения из когорты пациентов, получающих короткие режимы лечения, были: выявление устойчивости МБТ к ПТП, применяемым в схеме лечения, по результатам ТЛЧ из культуры диагностического материала, полученного до начала лечения; пропуск более 28 доз ПТП, при условии продолжения лечения по индивидуальному режиму терапии длительностью не менее 18 месяцев.

У всех пациентов на этапе включения в исследование проведен анализ результатов: микроскопии диагностического материала с окраской по Цилю-Нильсену, культурального исследования, ТЛЧ МБТ с использованием плотной питательной среды и автоматизированной системы Bactec MGIT 960, методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки. У 41 пациента проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 15 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости и/или плевры, и/или фибрина, у 1 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мочи.

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался мКРЛ, включающий комбинацию из 5 ПТП (Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs или Dlm) или режим лечения, включающий комбинацию из 4 ПТП (Bdq, Pa, Lzd, Mfx). При назначении режима BPaLM доза линезолида составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 104 (15,4%), рецидив ТБ – у 196 (29,0%), в исправительном учреждении находились ранее 115 (17,0%) пациентов. Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии.

Таблица 1. **Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)**

Table 1. **Characteristics of the patients enrolled in the study, absolute number (%)**

Показатель		Когорта пациентов		p χ^2
		мКРЛ, *n*=537	BPaLM, *n*=139	
		абс (%)	абс (%)	
Пол	Мужской	427 (79,5)	107 (77,0)	>0,05
	Женский	110 (20,5)	32 (23,0)	
Возраст, лет	< 15	1 (0,2)	0 (0,0)	>0,05
	15-24	18 (3,4)	6 (4,3)	
	25-34	69 (12,8)	17 (12,2)	
	35-44	143 (26,6)	34 (24,5)	
	45-54	144 (26,8)	43 (30,9)	
	55-64	113 (21,0)	28 (20,1)	
	≥ 65	49 (9,1)	11 (7,9)	
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м²	Да	81 (15,1)	23 (16,5)	>0,05
	Нет	456 (84,9)	116 (83,5)	
Лечение ТБ в анамнезе	Да	162 (30,2)	34 (24,5)	>0,05
	Нет	375 (69,8)	105 (75,5)	
Лица без определенного места жительства	Да	17 (3,2)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	520 (96,8)	137 (98,6)	
Употребление наркотиков	Да	4 (0,7)	1 (0,7)	>0,05
	Нет	533 (99,3)	138 (99,3)	
Безработные	Да	243 (45,3)	48 (34,5)	5,17; 0,023
	Нет	294 (54,7)	91 (65,5)	
Пребывание в исправительном учреждении	Да	105 (19,6)	11 (7,9)	10,5; 0,001
	Нет	432 (80,4)	128 (92,1)	

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью форм, разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ, с использованием пакета Microsoft Word, Microsoft Excel, базы RedCap и EpiInfo; статистическую обработку – с применением пакетов EpiInfo, Statistica 8.0, Microsoft Excel, ресурса «Медицинская статистика» (https://medstatistic.ru/calculators.html). Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану–Майеру. Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, медиан – U-критерий Манна-Уитни. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Однофакторный анализ проведен для вы-

явления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при использовании режимов BPaLM и мКРЛ, а также для сравнения результатов лечения в когортах. Многофакторный анализ проведен для выявления влияния различий показателей между группами на исход лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Результаты исследования

В исследование мКРЛ и режима BPaLM включены 550 и 139 пациентов соответственно, 13 пациентов были исключены из исследования мКРЛ и продолжили лечение по индивидуальной схеме (рис.1).

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов, включенных в исследование, синдром зависимости от алкоголя выявлен у 234 (34,6%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 95 (14,1%), вирусный гепатит С – у 60 (8,9%), ВИЧ-инфекция – у 40 (5,9%). ВИЧ-инфекция выявлена у 14 женщин и 26 мужчин. Минимальный уровень CD4 клеток был 23 клетки/мл, максимальный – 1155 клеток/мл. Статистически значимые различия между когортами выявлены только по синдрому алкогольной зависимости, по остальным заболеваниями показатели сопоставимы.

Таблица 2. **Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование**

Table 2. **Comorbidities of patients enrolled in the study**

Сопутствующие заболевания		Когорта пациентов		p χ^2
		мКРЛ, *n*=537	BPaLM, *n*=139	
		абс (%)	абс (%)	
Вирусный гепатит В	Да	9 (1,7)	4 (2,9)	>0,05
	Нет	528 (98,3)	135 (97,1)	
Вирусный гепатит С	Да	46 (8,6)	14 (10,1)	>0,05
	Нет	491 (91,4)	125 (89,9)	
Сахарный диабет	Да	21 (3,9)	7 (5,0)	>0,05
	Нет	516 (96,1)	132 (95,0)	
Инфекция ВИЧ	Да	30 (5,6)	10 (7,2)	>0,05
	Нет	507 (94,4)	129 (92,8)	
Ишемическая болезнь сердца	Да	72 (13,4)	23 (16,5)	>0,05
	Нет	465 (86,6)	116 (83,5)	
Хроническая почечная недостаточность	Да	10 (1,9)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	527 (98,1)	137 (98,6)	
Периферическая нейропатия	Да	13 (2,4)	3 (2,2)	>0,05
	Нет	524 (97,6)	136 (97,8)	
Синдром алкогольной зависимости	Да	198 (36,9)	36 (25,9)	0,015
	Нет	339 (63,1)	103 (74,1)	
Инфекция Covid-19	Да	26 (4,8)	3 (2,2)	>0,05
	Нет	511 (95,2)	136 (97,8)	

Таблица 3. **Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование по когортам**

Table 3. **Main characteristics of the tuberculosis disease in the patients enrolled in the study, by cohorts**

Показатель		Когорта пациентов		χ^2; p
		мКРЛ, *n*=537 (100,0)	BPaLM, *n*=139 (100,0)	
		абс (%)	абс (%)	
Распространенность процесса в легких	Односторонние изменения	286 (53,3)	89 (64,0)	7,38; 0,025
	Двусторонние изменения	246 (45,8)	47 (33,8)	
	Нет	5 (0,9)	3 (2,2)	
Локализация процесса	Легочный	512 (95,3)	128 (92,1)	>0,05
	Легочный и внелегочный	20 (3,7)	8 (5,8)	
	Внелегочный	5 (0,9)	3 (2,2)	
Наличие полости распада в легких	Да	195 (36,3)	57 (41,0)	>0,05
	Нет	342 (63,7)	82 (59,0)	
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	Да	18 (3,4)	8 (5,8)	>0,05
	Нет	519 (96,6)	131 (94,2)	
ТБ периферических лимфоузлов	Да	1 (0,2)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	536 (99,8)	137 (98,6)	
ТБ гортани	Да	0 (0)	1 (0,7)	>0,05
	Нет	537 (100,0)	138 (99,3)	
ТБ внутригрудных лимфоузлов	Да	2 (0,4)	0 (0)	>0,05
	Нет	535 (99,6)	139 (100,0)	
ТБ кишечника	Да	1 (0,2)	0 (0)	>0,05
	Нет	536 (99,8)	139 (100,0)	
Мочеполовой ТБ	Да	3 (0,6)	0 (0)	>0,05
	Нет	534 (99,4)	139 (100,0)	

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

При проведении многофакторного регрессионного анализа не установлено влияния различий факторов (отсутствие работы, пребывание в исправительном учреждении, наличие синдрома зависимости от алкоголя и распространенность процесса в легких) на исход лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режима BPaLM и мКРЛ (aR^2=0,009, *p*=0,048).

При проведении бактериологического исследования диагностического материала было установлено, что у 100 и 486 пациентов, получавших режим BPaLM и мКРЛ соответственно, был выявлен положительный результат посева мокроты. Конверсия мокроты на первом месяце лечения была достигнута у 77,0% (77/100) и 53,1% (258/486), на втором – у 19,0% (19/100) и у 31,1% (151/486), на третьем – у 4,0% (4/100) и 12,6% (61/486) пациентов соответственно, на четвертом – у 3,3% (16/486) пациентов, получавших мКРЛ (рис. 2). Медиана [интерквартильный интервал] времени

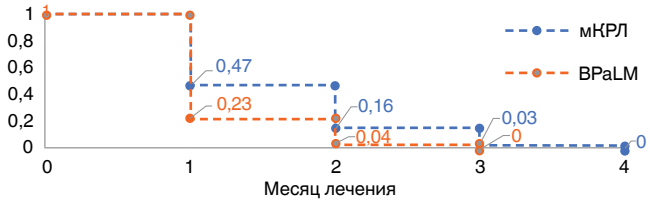


Рис. 2. *Пропорция положительных микробиологических исследований (ось ординат) на МБТ во времени по Каплану–Майеру у пациентов когорт мКРЛ, n = 486 и BPaLM, n = 100*

Fig. 2. *Proportion of positive results of microbiological tests (y-axis) for M. tuberculosis over time according to Kaplan-Meier in patients from the cohorts of mSCR, n = 486, and BPaLM, n = 100*

конверсии культуры мокроты у пациентов, получавших BPaLM и мКРЛ, составила 27,0 (25,0-29,8) и 30,0 (25,0-56,0) дней (p<0,01) соответственно. У 96,0% и 84,2% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения с использованием режима BPaLM и мКРЛ соответственно.

У пациентов, получавших мКРЛ и BPaLM, исход лечения «излечен» и «лечение завершено» был достигнут у 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) пациентов соответственно, исход «потеря для последующего наблюдения» – у 2,8% (15/537) и 4,8% (6/139) пациентов, исход «неудача в лечении» – у 14 (2,6%) и 1 (0,7%) пациента (рис. 1). Исход «неудача в лечении» у пациента, получавшего режим BPaLM, зарегистрирован вследствие возникновения серьезного нежелательного явления (СНЯ) – желудочковой экстрасистолии на первом месяце лечения, необходимости отмены исследуемого режима лечения и назначения пациенту индивидуального режима лечения длительностью не менее 18 месяцев.

Основной причиной исхода «неудача в лечении» у пациентов, получавших мКРЛ (6 пациентов), являлось развитие одного или несколько СНЯ (инфекция Covid-19, инфаркт миокарда, увеличение активности ACaT, нейропатия, удлинение интервала QTcF, диарея) на 2-9 месяце лечения и временная приостановка приема или отмена ПТП, вследствие чего пациентам не удавалось принять 273 дозы в течение 43 недель. Данные пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения или им было необходимо отменить ПТП. Отказался от лечения 1 пациент в связи с наличием онкологической патологии. У 3 пациентов не было выявлено улучшения по данным рентгенологического исследования, было принято решение продолжить лечение до 18 месяцев. У 4 пациентов, получавших мКРЛ, была выявлена реверсия мокроты на 5-9 месяце лечения, пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами ТЛЧ МБТ.

У пациентов с сочетанием легочного и внелегочного МЛУ/РУ-ТБ, получавших мКРЛ и BPaLM, исход «излечен» и «лечение завершено» был достигнут у 88,0% (22/25) и 90,9% (10/11) соответственно. У 1 пациента с экссудативным плевритом и режимом BPaLM зарегистрирован исход «потеря для последующего наблюдения». Умерли во время лечения с применением мКРЛ 2 пациента с сочетанием легочного туберкулеза с экссудативным плевритом туберкулезной этиологии. Смертельный исход не был связан с приемом ПТП: 1 пациент умер вследствие COVID-19, 1 – вследствие абсцесса печени. Еще у 1 пациента с сочетанием легочного туберкулеза и экссудативного плеврита туберкулезной этиологии зарегистрирован исход «неудача в лечении» в связи с реверсией мокроты на 5-м месяце лечения, пациент был переведен на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами ТЛЧ МБТ.

При проведении однофакторного анализа установлено, что прогностическим фактором неблагоприятного исхода режима BPaLM и мКРЛ был положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ=7,92; 95%ДИ 1,5–41,0; p=0,014; ОШ=1,97; 95%ДИ 1,1–3,5; p=0,02 соответственно), а еще для мКРЛ – возраст старше 45 лет (ОШ=2,9; 95%ДИ 1,5–5,8; p=0,002), наличие ИБС (ОШ=2,2; 95%ДИ 1,1–4,5; p=0,02), развитие СНЯ (без учета СНЯ со смертельным исходом) (ОШ=3,7; 95%ДИ 1,6–8,5; p=0,004), наличие полостей распада в легких (ОШ=2,0; 95%ДИ 1,1–3,7; p=0,02), срок конверсии посева мокроты > 90 дней от начала лечения (ОШ=3,35; 95%ДИ 1,2–9,5; p=0,03).

** В республике Беларусь эксудативный плеврит относится к внелегочному туберкулезу*

Выводы

1. В результате проведенного оперативного исследования установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с применением мКРЛ и режима BPaLM является высокой и составляет 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) соответственно.

2. Выявлено, что пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала применения мКРЛ и режима BPaLM имеют более низкие шансы на излечение (ОШ=7,92; 95%ДИ 1,5–41,0; p=0,014; и ОШ=1,97; 95%ДИ 1,1–3,5; p=0,02 соответственно), а при использовании мКРЛ еще и при более поздней конверсии посева мокроты (ОШ=3,35; 95%ДИ 1,2–9,5; p=0,03).

3. Применение эффективных коротких режимов лечения повышает приверженность пациентов к лечению. Исход «потеря для последующего наблюдения» зарегистрирован у 2,8% и 4,3% пациентов, получавших мКРЛ и режим BPaLM соответственно. Повышение приверженности пациентов с МЛУ/РУ-ТБ к лечению будет способствовать улучшению эпидемической обстановке в стране.

Исследование мКРЛ проводилось при финансовой поддержке «Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней», спонсорами которой выступают ЮНИСЕФ, ПРООН, Всемирный банк и ВОЗ, исследование режима BPaLM – при финансовой поддержке Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, ВОЗ.

The Study mSCR was supported by the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, sponsored by UNICEF, UNDP, the World Bank, and WHO, and the BPaLM Study was funded by Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, and WHO.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis Report 2021. – Geneva : World Health Organization, 2021. – 43 p.
2. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51: 1701643. – P. 1-5.
3. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N., et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 57: 2003300. – P. 1-19.
4. Tack I., Dumicho A., Ohler L., et al. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high human immunodeficiency virus (HIV) burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, N 9. – P. e3563-e3571.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 98 p.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 112 p.
7. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 13 p.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 75 p.
9. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 56 p.

REFERENCES

1. Global tuberculosis Report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021, 43 p.
2. Halleux C.M., Falzon D., Merle C. et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.,* 2018, vol. 51:1701643, pp. 1-5.
3. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N. et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur. Respir. J.,* 2021, vol. 57:2003300, pp. 1-19.
4. Tack I., Dumicho A., Ohler L. et al. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high human immunodeficiency virus (HIV) burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.,* 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020, 98 p.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022, 112 p.
7. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. Geneva, World Health Organization, 2021, 13 p.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020, 75 p.
9. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva, World Health Organization, 2016, 56 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Беларусь, г. Минск, Долгиновский тракт, 157

Яцкевич Наталья Викторовна
Кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Гуревич Геннадий Львович
Доктор медицинских наук, профессор, директор,
член-корреспондент Национальной академии наук
Беларуси
E-mail: ge.guver@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Scientific and Practical Center
of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus
157 Dolginovsky Road,
Minsk, Belarus Republic, 220053

Natalia V. Yatskevich
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Leading Researcher
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Gennady L. Gurevich
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director, Correspondent Member
of the Belarus National Academy of Sciences
Email: ge.guver@gmail.com

Скрягина Елена Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Европейское региональное бюро ВОЗ
DK-2100 Дания, Копенгаген, Марморвей 51

Гурбанова Эльмира
Доктор медицинских наук, профессор, консультант
E-mail: gurbanovae@who.int

Elena M. Skryagina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research
Email: alena.skrahina@gmail.com

WHO Regional Office for Europe
Marmorvej 51, Copenhagen, Denmark DK-2100

Elmira Gurbanova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Advisor
Email: gurbanovae@who.int

Поступила 31.03.2023

Submitted as of 31.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 578.834.1:616.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49

Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19

О. И. САВУШКИНА[1,2], Е. С. МУРАВЬЕВА[3], С. Н. АВДЕЕВ[4], И. Ц. КУЛАГИНА[1], М. М. МАЛАШЕНКО[1], А. А. ЗАЙЦЕВ[1,5]

[1] **ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ, г. Москва, РФ**

[2] **ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва, РФ**

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

[4] **ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, РФ**

[5] **ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ, МИНО», г. Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение типа и оценка выраженности функциональных нарушений респираторной системы после перенесенной COVID-19.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное обсервационное исследование. Были проанализированы демографические данные; данные компьютерной томографии органов грудной клетки в острый период заболевания ($КТ_{макс}$); показатели легочных функциональных тестов (ЛФТ) – спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста 341 пациента, их них 262 (76,8%) – мужчины (медиана возраста – 48 (41,5-57) лет, медиана срока А (начало COVID-19 до проведения ЛФТ) – 53 (28,5-111) дней). В зависимости от срока А пациенты были разделены на три группы: группа 1 – до 90 дней (n=221); группа 2 – 90-180 дней (n=80); группа 3 – более 180 дней (n=40). У пациентов 1, 2 и 3 групп в 68,3%, 47,5% и 32,5% случаев соответственно регистрировалось нарушение диффузионной способности легких, которое в большей степени зависело от $КТ_{макс}$, в меньшей – от срока А. Рестриктивный тип вентиляционных нарушений был в 33,5% и 11% случаев в группах 1 и 2, в группе 3 рестрикции выявлено не было, обструкция дыхательных путей была выявлена в 8%, 5%, 7,5% случаев в группах 1, 2 и 3 соответственно.

Заключение. Нарушение диффузионной способности легких является наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы после перенесенного COVID-19, в связи с чем в план обследования таких пациентов целесообразно наряду со спирометрией включать диффузионный тест.

Ключевые слова: COVID-19, газообменная функция легких, легочные функциональные тесты.

Для цитирования. Савушкина О. И., Муравьева Е. С., Авдеев С. Н., Кулагина И. Ц., Малашенко М. М., Зайцев А. А. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 42–49. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49

Analysis of Respiratory System Functional Parameters at Different Time Points after COVID-19

O.I. SAVUSHKINA[1,2], E.S. MURAVIEVA[3], S.N. AVDEEV[4], I.TS. KULAGINA[1], M.M. MALASHENKO[1], A.A. ZAYTSEV[1,5]

[1] **Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia**

[2] **Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

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

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

[5] **Russian Biotechnological University, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to define the type and evaluate the severity of respiratory functional disorders after COVID-19.

Subjects and Methods. A retrospective observational study was conducted. The following parameters were analyzed: demographic data, data from chest computed tomography during the acute period of the disease (CT_{max}), parameters of pulmonary function tests (PFT) – spirometry, body plethysmography and diffusion test. Those data were collected in 341 patients, 262 (76.8%) of them were men (median age – 48 (41.5–57) years, median durtaion of Period A (onset of COVID-19 before PFT) made 53 (28.5–111) days). Depending on duration of Period A, patients were divided into three groups: Group 1 – up to 90 days (*n*=221), Group 2 – 90-180 days (*n*=80), and Group 3 – more than 180 days (*n*=40). In patients of Groups 1, 2 and 3, in 68.3%, 47.5% and 32,5% of cases, respectively, disorders of diffusing lung capacity were recorded, which were associated to a greater extent with CT_{max}, and to a lesser extent with duration of Period A. The restrictive type of ventilation disorders was observed in 33.5% and 11% of cases in Groups 1 and 2, no restriction was detected in Group 3, airway obstruction was detected in 8%, 5%, 7.5% of cases in Groups 1, 2 and 3 respectively.

Conclusion. Disorder of diffusing lung capacity was the most common functional disorder of the respiratory system after COVID-19, and therefore it is advisable to include a diffusion test along with spirometry to the examination plan of such patients.

Key words: COVID-19, ventilation function, pulmonary function tests

For citation: Savushkina O.I., Muravieva E.S., Avdeev S.N., Kulagina I.TS., Malashenko M.M., Zaytsev A.A. Analysis of respiratory system functional parameters at different time points after COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 42–49. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49

Для корреспонденции:
Савушкина Ольга Игоревна
E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence:
Olga I. Savushkina
Email: olga-savushkina@yandex.ru

Введение

В целом, во всем мире на 8 ноября 2023 года было установлено более 690 млн случаев COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и более 6,9 млн смертельных исходов от этого заболевания [9].

Известно, что неблагоприятное течение COVID-19 обусловливает вирус-ассоциированное поражение легких (морф. «диффузное альвеолярное повреждение») и, как следствие, гипоксемию и острую дыхательную недостаточность (ДН) [6, 18]. «Золотым» стандартом для оценки поражения легких при COVID-19 является компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), которая позволяет оценить объем и характер поражения легких. Принимая во внимание, что основной причиной госпитализации больных COVID-19 является вирус-ассоциированное поражение легких с гипоксемией, разумно было предположить, что после перенесенной инфекции могут иметь место длительно сохраняющиеся функциональные нарушения респираторной системы.

Цель исследования

Определить характер и выраженность функциональных нарушений респираторной системы после перенесенного COVID-19 в разные сроки от появления первых симптомов заболевания.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены пациенты с диагнозом, согласно классификации, предложенной Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE), «продолжающееся симптоматическое COVID-19» или согласно МКБ-10 – «состояние после COVID-19» (U09.9), у которых по данным КТ ОГК регистрировались поствоспалительные изменения легочной ткани. Были проанализированы демографические данные, данные КТ ОГК и результаты легочных функциональных тестов (ЛФТ): спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; перенесенный COVID-19, подтвержденный методом полимеразно-цепной реакции; COVID-19-ассоциированное поражение легких; результаты КТ ОГК, полученные в острый период заболевания с указанием максимального объема поражения легочной ткани ($КТ_{макс}$), где КТ 1 – объем поражения < 25%, КТ 2 – 25-49%, КТ 3 – 50-75%, КТ 4 – > 75% паренхимы легких [4]. Критерий невключения: бронхолегочные заболевания в анамнезе или заболевания, которые могут влиять на функциональное состояние системы дыхания. Критерии исключения: неудовлетворительное выполнение хотя бы одного ЛФТ.

Пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» МО РФ. Сбор и анализ данных проводился в 2020-2022 годах. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГВКГ им. академика Н. Н. Бурденко МО РФ (протокол № 254 от 20.04.2022 г.). Каждый пациент дал информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование был включен 341 пациент, большинство (76,8%) были мужчины. Возраст в общей группе составил 48 (41,5-57) лет, медиана $КТ_{макс}$ составила 50 (31-75)%. В зависимости от срока А (от начала COVID-19 до проведения ЛФТ) пациенты были разделены на три группы: группа 1 – 221 (64,8%) пациент, срок А – до 90 дней; группа 2 – 80 (23,5%) пациентов, срок А 90-180 дней; группа 3 – 40 (11,7%) пациентов, срок А – более 180 дней.

Были проанализированы показатели легочной вентиляции и легочного газообмена, а именно: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), соотношение $ОФВ_1$/ЖЕЛ, общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), соотношение ООЛ/ОЕЛ, функциональная остаточная емкость легких ($ФОЕ_{пл}$), емкость вдоха ($Е_{вд}$), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ}$), трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{co}).

Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест проводились в течение одного визита в первой половине дня на оборудовании MasterScreen Body/Diff (*Viasys Healthcare* или *Vyaire Medical*, ErichJager, Германия). Все исследования были выполнены с учетом требований отечественных и междуна-

родных стандартов [2, 11, 20]. Анализируемые данные были представлены в процентах от должных значений (%долж.), которые вычислялись с использованием методик Европейского общества стали и угля (ESCS 1993), учитывающих возраст, пол и рост пациента [10, 17]. За нижнюю границу нормы (НГН) принимались значения <80%долж. Степень выраженности отклонения от нормы параметра DL_{CO} оценивалась согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ [16].

Обработка данных производилась в программно-прикладном пакете SPSS 23. Количественные и ранговые признаки описывались с использованием медианы и межквартильного размаха (Me (Q1-Q3)). Для описания качественных признаков рассчитывались их доли в общей структуре с последующим выражением в процентах – *n* (%). Для сравнения групп применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Оценка различий между качественными признаками выполнялась с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблицы сопряженности менее 5). Для оценки связи между количественными признаками определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблицах 1-3.

Из табл. 1 следует, что статистически значимых различий по возрасту между группами выявлено не было (p=0,316), в группах 2 и 3 доля мужчин оказалась ниже по сравнению с группой 1, и различия между группами были статистически значимыми (p=0,001). Гендерные различия по группам обусловлены особенностью организации работы госпиталя в период пандемии COVID-19. Большинство пациентов были некурящими и имели избыточную массу тела. Статистически значимых различий по индексу курения и индексу массы тела между группами не выявлено (p=0,398 и p=0,397) соответственно. Искусственная вентиляция легких в целом проводилась 9 пациентам, статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,932). При анализе степени поражения легких – $КТ_{макс}$ (КТ 1 – КТ 4) статистически значимых различий по группам не выявлено (p=0,108).

Из табл. 2 следует, что во всех группах параметры легочной вентиляции и бронхиального сопротивления сохранялись в пределах нормальных значений. Однако по мере увеличения срока А (между проведением ЛФТ и началом COVID-19) значения показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ улучшались, тогда как частота патологических отклонений снижалась: в группе 3 у всех пациентов ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ были в пределах нормальных значений, а различия между группами по всем перечисленным параметрам были статистически значимыми (p<0,001).

Медиана показателя $ОФВ_1$/ЖЕЛ во всех группах была в пределах нормальных значений. Однако у небольшого числа пациентов во всех группах было снижение данного показателя, что дало основание диагностировать обструкцию дыхательных путей (ДП). Статистически значимых различий по частоте снижения показателя $ОФВ_1$/ЖЕЛ между группами выявлено не было. Для уточнения причины

Таблица 1. **Характеристика пациентов по группам**

Table 1. **Characteristics of patients by the groups**

Показатель		Длительность от начала COVID-19, дни			P
		Группа 1 <90 (n=221; 64,8%)	Группа 2 90-180 (n=80; 23,5%)	Группа 3 >180 (n=40; 11,7%)	
Пол – м, n (%)		184 (83,3)	51 (63,8)	27 (67,5)	**0,001[1]**
Возраст, лет		47,0 (42,0-56)	49 (41,25-58,5)	51,5 (41,0-63,0)	0,316[2]
ИМТ, кг/м²		29,0 (26,78-32,35)	30,05 (27,0-32,8)	31,0 (27,2-34,17)	0,397[2]
Индекс курения, пачка-лет		0,0 (0,0-7,5)	0,0 (0,0-2,85)	0,0 (0,0-7,5)	0,398[2]
ИВЛ, n (%)		7 (3)	3 (3,75)	1 (2,5)	0,932[1]
$КТ_{max}$, %					
КТ 1	**<25%, n (%)**	25 (11,3)	14 (17,5)	8 (20)	0,108[1]
КТ 2	**25–49%, n (%)**	56 (25,3)	29 (36,25)	14 (35)	
КТ 3	**50–75%, n (%)**	67 (30,3)	17 (21,25)	10 (25)	
КТ 4	**>75%, n (%)**	73 (33)	20 (25)	8 (20)	

Примечание: Данные представлены как количество n (доля, %) или медиана (нижний квартиль-верхний квартиль), ИМТ – индекс массы тела, $КТ_{макс}$ – площадь максимального поражения легочной ткани по данным КТ в острый период COVID-19, длительность от начала – время (дни) от начала (появления первых симптомов) COVID-19 до проведения легочных функциональных тестов, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, p – уровень значимости, [1] – критерий χ^2, [2] – критерий Краскела-Уоллиса

Note: Data are presented as quantity n (proportion, %) or median (lower quartile – upper quartile), BMI – body mass index, CT_{max} – area of maximum lung tissue injury according to CT data in the acute period of COVID-19, duration from onset – time (days) from the onset (appearance of the first symptoms) of COVID-19 to pulmonary function tests, mechanical ventilation, p – level of significance, [1] – χ^2 test, [2] – Kruskal-Wallis test

Таблица 2. **Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста**

Table 2. **Results of spirometry, body plethysmography, and diffusion test**

Показатель	Длительность от начала COVID-19, дней			P
	Группа 1 <90 (n=221; 64,8%)	Группа 2 90-180 (n=68; 23,5%)	Группа 3 >180 (n=40; 11,7%)	
ЖЕЛ, %долж.	97,0 (78,5-109)	103 (96-115,4)	110,5 (105-118)	**<0,001[2]**
ЖЕЛ <80%долж., n (%)	60 (27,15)	5 (6,25)	0 (0,0)	**<0,001[1]**
ФЖЕЛ, %долж.	98,0 (80-112,5)	106 (96,3-117,9)	111 (106,25-121)	**<0,001[2]**
ФЖЕЛ<80%долж., n (%)	54 (24,43)	7(8,75)	0 (0,0)	**<0,001[1]**
ОФВ$_1$, %долж.	97,0 (81,5-110)	103,2 (94,3-117,8)	111 (105-122,5)	**<0,001[2]**
ОФВ$_1$< 80%долж., n (%)	52 (23,5)	6 (7,5)	0 (0,0)	**<0,001[1]**
ОФВ$_1$/ЖЕЛ, %	80,7 (76,24-84,47)	79,46 (76,4-84,2)	79,04 (77,0-82,9)	0,341[2]
ОФВ$_1$/ЖЕЛ<70%, n (%)	18 (8,1)	4 (5)	3 (7,5)	0,652[1]
ОЕЛ, %долж.	94 (78,0-105)	102 (94-110)	105 (98,5-110,8)	**<0,001[2]**
ОЕЛ<80%долж., n (%)	74 (33,5)	9 (11,25)	0 (0,0)	**<0,001[1]**
ФОЕ$_{пл}$, %долж.	87,5 (71,0-103)	95,8 (78,0-108,8)	93,5 (84,5-107,3)	**0,005[2]**
ООЛ, %долж.	89,35 (74,25-105)	99,5 (85,3-112)	99,0 (89,5-112)	**<0,001[2]**
ООЛ <80%долж., n (%)	75 (33,9)	12 (15)	2 (5)	**<0,001[1]**
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	91,9 (84,0-100,75)	93,5 (86,3-101,5)	87,5 (82,3-96,8)	0,129[2]
ООЛ/ОЕЛ <80%долж., n (%)	28 (12,5)	9 (11,25)	8 (20)	0,38[1]
Е$_{вд}$, %долж.	100 (81,8-115)	114 (97,0-127)	122 (109-133)	**<0,001[2]**
Е$_{вд}$< 80%долж., n (%)	48 (23,1)	7 (10,3)	0 (0,0)	**<0,001[1]**
Raw$_{общ}$, кПа·сек/л	0,25 (0,19-0,29)	0,25 (0,21-0,34)	0,23 (0,18-0,29)	0,255[2]
Raw$_{общ}$>0,3, кПа·сек/л, n(%)	41 (18,6)	25 (31,25)	9 (22,5)	0,063[1]
DL$_{co}$,%долж	72,0 (54,0-84,0)	81 (67-93,5)	83 (75,1-95,5)	**<0,001[2]**
DL$_{co}$<80%долж., n (%), из них:	151 (68,3)	38 (47,5)	13 (32,5)	**<0,001[1]**
60%долж. ≤DL$_{co}$<80%долж., n (%)	82 (37,1)	31 (38,75)	16 (40)	0,924[1]
40%долж. ≤DL$_{co}$≤ 60%долж., n (%)	57 (25,8)	6 (7,5)	1 (2,5)	0,10[1]
DL$_{co}$< 40%долж., n (%)	12 (5,43)	1 (1,25)	0 (0,0)	**<0,001[1]**

Примечание: Данные представлены как количество n (доля, %) или медиана (нижний квартиль-верхний квартиль), ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОЕЛ – общая емкость легких, ФОЕ$_{пл}$ – функциональная остаточная емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии, ООЛ – остаточный объем легких, Е$_{вд}$ – емкость вдоха, Raw$_{общ}$ – общее бронхиальное сопротивление, DL$_{co}$ – трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина, %долж. – процент от должного значения, p – уровень значимости, [1] – критерий χ^2, [2] – критерий Краскела-Уоллиса

Note: Data are presented as quantity n (proportion, %) or median (lower quartile – upper quartile), VC – vital capacity of the lungs, FVC – forced vital capacity of the lungs, FEV$_1$ – forced expiratory volume in the first second, TLC – total lung capacity, FRC$_{pl}$ – functional residual lung capacity measured by body plethysmography, RV – residual volume, C$_{insp}$ – inspiratory capacity, Raw$_{total}$ – total bronchial resistance, DL$_{co}$ – diffusion capacity of carbon monoxide adjusted for hemoglobin level, % dolzh. – percentage of the expected value, p – significance level, [1] – χ^2 test, [2] – Kruskal-Wallis test

Таблица 3. **Коэффициент корреляции функциональных показателей респираторной системы с максимальной долей поражения легочной ткани в острый период COVID-19 и длительностью от начала COVID-19**

Table 3. **Correlation coefficient of respiratory system functional parameters with the maximum proportion of lung tissue injury in the acute period of COVID-19 and duration from the onset of COVID-19**

Показатель	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ$_1$	ОЕЛ	ООЛ	ФОЕ	Е$_{вд}$	DL$_{co}$
Длительность от начала	0,344	0,336	0,333	0,356	0,277	0,225	0,34	0,31
КТ$_{макс}$	-0,53	-0,53	-0,435	-0,60	-0,494	-0,42	-0,50	-0,59

Примечание: В ячейках матрицы представлены значения рангового коэффициента корреляции Спирмена (p<0,010), ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОЕЛ – общая емкость легких, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии, ООЛ – остаточный объем легких, Е$_{вд}$ – емкость вдоха, DL$_{co}$ – трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина

Note: The matrix cells present the values of Spearman's rank correlation coefficient, • – (p<0.010), VC – vital capacity, FVC – forced vital capacity, FEV$_1$ – forced expiratory volume in the first second, TLC – total lung capacity, FRC – functional residual capacity measured by body plethysmography, RV – residual volume, C$_{insp}$ – inspiratory capacity, DL$_{co}$ – diffusion capacity of carbon monoxide adjusted for hemoglobin level

выявленных отклонений эти пациенты должны продолжать наблюдение в динамике.

Снижение ОЕЛ было выявлено в 33,5% случаев в группе 1 и в 11,25% в группе 2, что дало основание диагностировать рестриктивный тип вентиляционных нарушений. В группе 3 у всех обследованных пациентов ОЕЛ была в пределах нормальных значений. Таким образом, по мере увеличения срока А ОЕЛ увеличивалась, различия между группами были статистически значимыми (p<0,001). Величины показателей $ФОЕ_{пл}$, ООЛ и $Е_{вд}$ во всех группах были в пределах нормальных значений, однако они увеличивались по мере увеличения срока А, и различия между группами были статистически значимыми (p=0,005, p<0,001 и p<0,001) соответственно.

Частоты патологического снижения ООЛ составляли 33,9, 15 и 5% в группах 1, 2 и 3 соответственно, и различия между группами были статистически значимыми (*p*<0,001). Отношение ООЛ/ОЕЛ сохранялось в пределах нормальных значений во всех группах, статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,129).

Показатель DL_{co} был снижен в группе 1, он находился на нижней границе нормы в группе 2 и был в пределах нормы в группе 3. Доля пациентов, у которых определялось снижение показателя DL_{co}, уменьшалась по мере увеличения срока А и составила 68,3%, 47,5%, 32,5% в группах 1, 2, 3 соответственно, различия были статистически значимые (p<0,001).

Во всех группах преобладало снижение DL_{co} в легкой степени (60%долж. ⩽DL_{co}<80%долж.). Значительно реже DL_{co} был снижен в умеренной степени (40%долж. ⩽DL_{co}⩽ 60%долж.), и лишь в группе 1 и у 1 пациента из группы 2 было выявлено снижение в тяжелой степени (DL_{co}< 40%долж.). Различия между группами по частотам снижения DL_{co} были статистически значимыми только в случае тяжелого снижения DL_{co}.

Корреляционный анализ параметров ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ОЕЛ, ООЛ, $Е_{вд}$, $ФОЕ_{пл}$, DL_{co} с $КТ_{макс}$ выявил обратные умеренные корреляционные связи, тогда как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ОЕЛ, ООЛ, $Е_{вд}$,, $ФОЕ_{пл}$, DL_{co} с длительностью от начала COVID-19 – прямые умеренные (ближе к слабым) (табл. 3).

Согласно результатам нашего исследования, на протяжении более 6 месяцев у пациентов после COVID-19 выявлялись функциональные нарушения респираторной системы, выраженность которых уменьшалась с течением времени. Похожие исследования функционального состояния респираторной системы в отдаленные периоды после перенесенного COVID-19 были проведены как в нашей стране, так и за рубежом [3, 7, 14, 21]. Стоит отметить, что сравнение результатов, полученных в разных лабораториях, представляет определенные затруднения, связанные прежде всего с различиями в протоколах исследований. Но вместе с тем отмечено, что наиболее часто в постковидном периоде регистрировалось нарушение диффузионной способности легких (снижение DL_{co}). Основной причиной в данном случае является сохранение поствоспалительных изменений легочной ткани. Так, по данным Han X. с соавт. [12], такие изменения были выявлены у 35% пациентов через 6 месяцев после перенесенного в тяжелой форме COVID-19. В свою очередь, van den Borst с соавт. [19] обнаружили обратную умеренную корреляционную связь между выраженностью остаточных изменений в легочной ткани, обусловленной COVID-19, и степенью снижения параметра DL_{co}.

У целого ряда пациентов данные изменения в легочной ткани регрессируют в более короткие сроки, а ряд исследований как рентгенологических [1, 15], так и патоморфологических [5] указывают на нарушение легочной микроциркуляции, что также оказывает негативное влияние на газообменную функцию легких. В настоящее время появились исследования, в которых проблема нарушения легочного газообмена после перенесенного COVID-19 была изучена с другой стороны – формирование внутрилегочного шунта как результат повреждения альвеол и увеличения альвеолярного мертвого пространства (АМП), обусловленного тромбозом мелких сосудов легких. Так, Harbut P. с соавт. [13] показали, что у 30% больных после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких на 55±10 день от начала заболевания АМП было увеличено, что позволило предположить наличие хронической сосудистой патологии легких и, как следствие, нарушение легочного газообмена. Таким образом, существуют разные подходы для изучения газообменной функции легких, однако наиболее доступным в клинической практике на сегодняшний день является диффузионный тест.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что снижение DL_{co} в посковидном периоде в большей степени зависит от $КТ_{макс}$, в меньшей степени – от срока от начала COVID-19, что согласуется с данными Anastasio F. соавт. [8]. Нарушение диффузионной способности легких является наиболее частым и длительно сохраняющимся функциональным отклонением респираторной системы после перенесенного COVID-19, в связи с чем для выявления данного отклонения в план обследования пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, целесообразно наряду со спирометрией включать диффузионный тест.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 // Пульмонология.– 2021.– Том 31, № 5.– С. 588-597. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.

2. Каменева М.Ю, Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология.–2023.– Т. 33, № 3.– С.307-340. https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340

3. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // Терапевтический архив.– 2022.– Том 94, № 3.– С.378-388. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399

4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 17 (09.12.2022). URL: https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/15/19661-minzdrav-rossii-razrabotal-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskih-rekomendatsiy-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19 [Дата обращения 15 октября 2023 г.]

5. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19 // Пульмонология.–2021.–Том 31, № 5.–С. 571–579. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579

6. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии.–2020.– Том 82, № 3.– С.32-40. https://doi.org/10.17116/patol20208204132

7. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Мустафина М.Х., Синицын Е.А., Калманова Е.Н., Самсонова М.В., Зарянова Е.А., Зыков К.А. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология.–2022.– Том 32, № 4. – С.558–567. https://doi.org/10.18093/0869-0189- 2022-32-4-558-567

8. Anastasio F., Barbuto S., Scarnecchia E., Cosma P., Fugagnoli A., Rossi G., Parravicini M., Parravicini P. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life // Eur. Respir. J.– 2021.–Vol. 58, № 3.–P.2004015. https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020.

9. Coronavirus Worldometer. Доступно на: www.worldometers.info/coronavirus/. Дата обращения 28 февраля 2023 г.

10. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. Suppl.–1993.–Vol. 16.– P.41-52.

11. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J.–2017.– Vol. 49, № 1.–P.1600016. https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016

12. Han X., Fan Y., Alwalid O., Li N., Jia X., Yuan M., Li Y., Cao Y., Gu J., Wu H., Shi H. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 // Radiology.– 2021.–Vol.299, № 1.– P.E177-E186. https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153

13. Harbut P., Prisk G.K., Lindwall R., Hamzei S., Palmgren J., Farrow C.E., Hedenstierna G., Amis T.C., Malhotra A., Wagner P.D., Kairaitis K. Intrapulmonary shunt and alveolar dead space in a cohort of patients with acute COVID-19 pneumonitis and early recovery // Eur. Respir. J.–2023.– Vol. 61.–P. 2201117. https://doi.org/10.1183/13993003.01117-2022

14. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Huang J.L.Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Zhong Y.W.J., Wang C., Zhang J.W.D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet.– 2021.–Vol.397(10270).–P.220-232. https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

15. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 2020.–Vol. 202, № 5.–P. 690–699. https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC

REFERENCES

1. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pulmonologiya,* 2021, vol. 31, no. 5, pp. 588-597. (In Russ.) doi:10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.

2. Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A. G., Perelman Yu.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results. *Pulmonologiya,* 2023, vol. 33, no. 3, pp. 307-340. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340

3. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Chernyak A.V., Migunova E.V., Leschinskaya O.V., Kalmanova E.N., Bulanov A.Yu., Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Nikulina V.P., Kravchenko N.Yu., Belevsky A.S., Petrikov S.S. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv,* 2022, vol. 94, no. 3, pp. 378-388. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399

4. *Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii.* [Prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Provisional guidelines of the Russian Ministry of Health]. Version no. 17 (09.12.2022). Available at: https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/15/19661-minzdrav-rossii-razrabotal-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskih-rekomendatsiy-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19 Accessed October 15, 2023.

5. Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Chernyaev A.L., Mikhaylichenko K.Yu., Mikhaleva L.M., Mishnev O.D., Zayratyants O.V. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya,* 2021, vol. 31, no. 5, pp. 571-579. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579

6. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zayratyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., Mishnev O.D., Berezovskiy Yu.S., Tishkevich O.A., Gomzikova E. A.A., Chernyaev A.L., Khovanskaya T.N. Lung pathology in COVID-19 in Moscow. *Arkhiv Patologii,* 2020, vol. 82, no. 3, pp. 32-40. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/patol20208204132

7. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I., Mustafina M.Kh., Sinitsyn E.A., Kalmanova E.N., Samsonova M.V., Zaryanova E.A., Zykov K.A. Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury. *Pulmonologiya,* 2022, vol. 32, no. 4, pp. 558-567. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189- 2022-32-4-558-567

8. Anastasio F., Barbuto S., Scarnecchia E., Cosma P., Fugagnoli A., Rossi G., Parravicini M., Parravicini P. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur. Respir. J.,* 2021, vol. 58, no. 3, pp. 2004015. https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020.

9. Coronavirus Worldometer. Available: www.worldometers.info/coronavirus/ Accessed February 28, 2023

10. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.*, 1993, vol. 16, pp. 41-52.

11. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.,* 2017, vol. 49, no. 1, pp. 1600016. https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016

12. Han X., Fan Y., Alwalid O., Li N., Jia X., Yuan M., Li Y., Cao Y., Gu J., Wu H., Shi H. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19. *Radiology,* 2021, vol. 299, no. 1, pp. E177-E186. https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153

13. Harbut P., Prisk G.K., Lindwall R., Hamzei S., Palmgren J., Farrow C.E., Hedenstierna G., Amis T.C., Malhotra A., Wagner P.D., Kairaitis K. Intrapulmonary shunt and alveolar dead space in a cohort of patients with acute COVID-19 pneumonitis and early recovery. *Eur. Respir. J.,* 2023, vol. 61, pp. 2201117. https://doi.org/10.1183/13993003.01117-2022

14. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Huang J.L.Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Zhong Y.W.J., Wang C., Zhang J.W.D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet,* 2021, vol. 397 (10270), pp. 220-232. https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

15. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2020, vol. 202, no. 5, pp. 690-699. https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC

16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur Respir. J.–2005.–Vol. 26.– P. 948-968. https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205

17. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. Suppl.–1993.–Vol. 16. P.–5-40.

18. Sharma A., Farouk I.A., Lal S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention // Viruses.– 2021.–Vol. 13, № 2.–P.202. https://doi.org/ 10.3390/v13020202

19. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C. P., Schers H., van Hees H. W. H., van Helvoort H., van den Boogaard M., van der Hoeven H., Reijers M. H., Prokop M., Vercoulen J., van den Heuvel M. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Clin. Infect. Dis.– 2021.–Vol. 73, № 5.–P.e1089-e1098. https://doi.org/ 10.1093/cid/ciaa1750

20. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J.– 2005.–Vol.26, №3.– P.511-522. https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005

21. Wu Q., Zhong L., Li H., Guo J., Li Y., Hou X., Yang F., Xie Y., Li L., Xing Z. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019 // Can. Respir. J.–2021.– Vol. 2021.– Article ID 6692409. https://doi.org/ 10.1155/2021/6692409

16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir. J.,* 2005, vol. 26, pp. 948-968. https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205

17. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.,* 1993, vol. 16, pp. 5-40.

18. Sharma A., Farouk I.A., Lal S.K. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses,* 2021, vol. 13, no. 2, pp. 202. https://doi.org/ 10.3390/v13020202

19. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H., van Hees H.W.H., van Helvoort H., van den Boogaard M., van der Hoeven H., Reijers M.H., Prokop M., Vercoulen J., van den Heuvel M. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect.* Dis., 2021, vol. 73, no. 5, pp. e1089-e1098. https://doi.org/ 10.1093/cid/ciaa1750

20. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.,* 2005,vol. 26, no. 3, pp. 511-522. https://doi.org/ 10.1183/09031936.05.00035005

21. Wu Q., Zhong L., Li H., Guo J., Li Y., Hou X., Yang F., Xie Y., Li L., Xing Z. A Follow-up study of lung function and chest computed tomography at 6 months after discharge in patients with coronavirus disease 2019. *Can. Respir. J.,* 2021, vol. 2021. Article ID 6692409. https://doi.org/ 10.1155/2021/6692409

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ
105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3

Савушкина Ольга Игоревна
К.б.н., зав. отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
Тел. +7 (926) 231-84-12
E-mail: olga-savushkina@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7486-4990

Кулагина Ирина Цалиховна
К.м.н., зав. 20 пульмонологическим отделением
Тел.+7 (926) 347-91-03
E-mail: irina-kulagina@mail.ru

Малашенко Мария Михайловна
К.м.н., зав. отделением физиотерапии
Тел. +7 (499) 263-28-09
E-mail: mar-malashenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8204-6269

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Ministry of Defense
3 Gospitalnaya Str., Moscow, 105229

Olga I. Savushkina
Candidate of Biological Sciences, Head Research Department of External Respiratory Function, Center for Functional Diagnostic Tests, Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Examination Methods, Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
Phone: +7 (926) 231-84-12
Email: olga-savushkina@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7486-4990

Irina Ts. Kulagina
Candidate of Medical Sciences, Head of Pulmonology Department no. 20
Phone: +7 (926) 347-91-03
Email: irina-kulagina@mail.ru

Maria M. Malashenko
Candidate of Medical Sciences, Head of Physiotherapy Department
Phone: +7 (499) 263-28-09
Email: mar-malashenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8204-6269

Зайцев Андрей Алексеевич
Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ,
главный пульмонолог, зав. кафедрой пульмонологии
(с курсом аллергологии)
ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ, МИНО»
Тел. +7(499) 263-20-00
E-mail: a-zaicev@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0934-7313

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Муравьева Елена Степановна
К.б.н., доцент кафедры биоинформатики
медико-биологического факультета
E-mail: esmuraviova@mail.ru
тел. +7 (916) 101- 95-13
ORCID: 0000-0001-5442-6937

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Авдеев Сергей Николаевич
Д.м.н., академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии
лечебного факультета, главный внештатный специалист
пульмонолог МЗ РФ
Тел.+7 (499) 246-75-18
E-mail: serg_avdeev@list.ru
ORCID: 0000-0002-5999-2150

Andrey A. Zaytsev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor
of Russia, Chief Pulmonologist, Head of Pulmonology
Department (with Allergology Training Course)
Russian Biotechnological University
Phone: +7(499) 263-20-00
Email: a-zaicev@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0934-7313

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997

Elena S. Muravieva
Candidate of Biologial Sciences, Associate Professor
of Bioinformatics Department, Medical Biological Faculty
Phone: +7 (916) 101-95-13
Email: esmuraviova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5443-6937

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

Sergey N. Avdeev
Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Head
of Pulmonology Department, General Medicine Faculty,
Chief Visiting Pulmonologist of the Russian Ministry of Health
Phone:+7 (499) 246-75-18
Email: serg_avdeev@list.ru
ORCID: 0000-0002-5999-2150

Поступила 23.04.2023

Submitted as of 23.04.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-053.5:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55

Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

О. А. ПИСКУНОВА[1], Л. В. ПАНОВА[1], В. В. БЕРЕЗНИЦКАЯ[2], Е. С. ОВСЯНКИНА[1], Е. А. КРУШИНСКАЯ[1]

[1] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

[2] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить расширенный мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получающих бедаквилин (Bq) в составе противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы: проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование (2015-2021 гг.), в которое включены 36 пациентов 13-17 лет, получавшие Bq. В проспективную часть вошли 19 пациентов (основная группа), им проводился расширенный мониторинг (РМ) кардиотоксических реакций, разработанный на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»; в ретроспективную часть включены 17 пациентов (контрольная группа), у которых кардиотоксические реакции оценивались с помощью стандартного мониторинга, рекомендованного РОФ в тот период времени. Взаимосвязь между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Bq) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования. Удлинение интервала QTc > 0,440 мс отмечено в 17,6% случаев в контрольной группе и расценено, как кардиотоксическое действие Bq, препарат был отменен. В основной группе удлинение отмечено в 47,3% случаев, расценено с помощью РМ как функциональное нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, препарат был не отменен χ^2 = 3,896; p = 0,049. РМ может быть использован у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ МБТ, что позволит безопасно включать Bq в режимы химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, дети и подростки, бедаквилин, кардиотоксическая реакция, мониторинг.

Для цитирования: Пискунова О. А., Панова Л. В., Березницкая В. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А. Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 50–55. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55

Monitoring the Cardiotoxic Effects of Bedaquiline in Older Children and Adolescents with Multiple and Extensive Drug Resistance

O.A. PISKUNOVA[1], L.V. PANOVA[1], V.V. BEREZNITSKAYA[2], E.S. OVSYANKINA[1], E.A. KRUSHINSKAYA[1]

[1] Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

[2] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate expanded monitoring of cardiovascular disorders in older children and adolescents with multiple drug resistant tuberculosis receiving bedaquiline (Bq) as a part of anti-tuberculosis therapy.

Subjects and Methods: A cohort retrospective-prospective study (2015-2021) was conducted, which included 36 patients aged 13-17 years old who received Bq. The prospective part included 19 patients (Main Group), they underwent extended monitoring (EM) of cardiotoxic reactions; this extended monitoring program was developed in Central Tuberculosis Research Institute. The retrospective part included 17 patients (Control Group), in whom cardiotoxic reactions were assessed using standard monitoring recommended by the Russian Society of Phthisiologists at that time. The relationship between the studied risk factor (monitoring by standard ECG) and the outcome (Bq discontinuation) was assessed using the Pearson χ^2 test.

Results. Prolongation of the QTc interval > 0.440 ms was noted in 17.6% of cases in Control Group and it was regarded as a cardiotoxic effect of Bq, the drug was discontinued. In Main Group, prolongation was noted in 47.3% of cases which was considered a functional disorder of the cardiovascular system according to EM, the drug was not discontinued, $\chi^2 = 3.896$; $p = 0.049$. EM can be used in older children and adolescents with multiple drug resistant respiratory tuberculosis, which will make it possible to safely include Bq to chemotherapy regimens.

Key words: tuberculosis, children and adolescents, bedaquiline, cardiotoxic reaction, monitoring.

For citation: Piskunova O.A., Panova L.V., Bereznitskaya V.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A. Monitoring the cardiotoxic effects of bedaquiline in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 50–55. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55

Для корреспонденции:
Пискунова Ольга Андреевна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Olga A. Piskunova
Email: detstvocniit@mail.ru

Введение

К одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии можно отнести лечение пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ МБТ). Эффективность лечения этой категории пациентов, по данным глобального отчета ВОЗ за 2021 г., не превышает 53-59% (у детей официальные статистические данные отсутствуют) [12]. Успех в лечении больных этой группы неотъемлемо связан с применением новых противотуберкулезных препаратов, в том числе бедаквилина (Bq) [1, 7, 10, 11]. При этом, наряду с высокой эффективностью, Bq может вызывать кардиотоксический эффект в виде нарушения внутрижелудочковой проводимости, удлинения интервала QT/QTc, создавая условия для формирования электрической нестабильности миокарда, приводящей к развитию желудочковых аритмий по типу «torsade de pointes», которые в 20% случаев, трансформируясь в фибрилляцию желудочков, могут стать причиной летального исхода [4, 8, 16, 17]. Возможное развитие нежелательных явлений (НЯ) со стороны сердечной проводимости обуславливает осторожность применения Bq у детей и подростков и необходимость мониторинга сердечно-сосудистых нарушений [4, 15]. Несмотря на существенные различия в физиологии и структуре нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей и взрослых, Российское общество фтизиатров (РОФ) в качестве мониторинга кардиотоксических реакций предлагает использовать общий алгоритм обследования и критерии к отмене Bq: удлинение корригированного интервала QT по формуле Bazzeta более 500 мс, желудочковые аритмии, синкопальные состояния на фоне удлинения QTc [2]. Таким образом, острая необходимость применения Bq у детей и подростков, как в стандартном 24-недельном, так и пролонгированном курсах требует разработки и внедрения в практику алгоритма мониторинга сердечно-сосудистых нарушений с учетом возрастных особенностей.

Цель исследования

Оценить расширенный мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ, получающих Bq в схеме противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование, оформленное согласно международному дизайну – STROBE. В исследование включены 36 пациентов в возрасте 13-17 лет, получавших лечение в подростковом отделении ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» в период с января 2015 г. по январь 2021 г. Критерии включения в исследование: прием Bq в связи с установленной по данным теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МЛУ /ШЛУ МБТ (вид лекарственной резистентности МБТ трактовался согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям 2015 г. [2]). Критерии невключения: отсутствие информированного согласия от родителей/законных представителей детей на применение Bq; наличие в анамнезе у пациента/родственников нарушений ритма по типу torsade de pointes; лекарственная чувствительность (ЛЧ) МБТ менее, чем к 3 препаратам, включая Bq.

Проспективная часть исследования проведена в период с 2019 г. по 2021 г. В нее включены 19 пациентов основной группы (ОГ), которым проводился расширенный мониторинг кардиотоксических реакций, разработанный на базе ФГБНУ «ЦНИИТ».

В ретроспективную часть исследования с 2015 г. по 2018 г. вошли 17 пациентов контрольной группы (КГ). В связи с отсутствием в тот период времени в РФ рекомендаций по применению Bq у детей, мониторинг переносимости препарата проводился в соответствии с клиническими рекомендациями 2015 г. [2] и инструкцией по применению препарата Bq. Велся контроль ЭКГ с оценкой интервала QTc: до назначения Bq, первый месяц приема Bq – 1 раз в неделю, далее – 1 раз в месяц. В случае удлинения интервала QTc более 440 мс проводилась отмена препарата [3, 4, 6].

Мониторинг переносимости препарата для ОГ (расширенный мониторинг кардиотоксических реакций) включал: сбор анамнеза (жалоб), использование ЭКГ в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с, определение корригированного интервала QT. В ходе исследования оценку длительности корригированного интервала QT проводили на ЭКГ покоя (лежа) и дополнительно в положении стоя, что позволяло отличить пограничные значения в спорных ситуациях [5, 13]. Для исключения влияния частоты сердечных сокращений (ЧСС) расчет корригированного интервала QT проводился по формуле Bazetta, Framingham [13]. Поскольку удлинение интервала QT могло носить преходящий характер, важным диагностическим методом служило 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением средней дневной/ночной и суточной частоты сердечных сокращений, минимальной и максимальной ЧСС, значения интервала QT/QTc на максимальной и минимальной ЧСС, с автоматическим подсчетом длительности среднего корригированного интервала QT (средний QTc за сутки,

длительность пауз ритма, наличие сопутствующих нарушений ритма и проводимости).

До начала терапии Bq проводилось ЭКГ и суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, оценивались исходные функциональные данные. Все пациенты по результатам первичного обследования направлялись на консультацию к детскому кардиологу-аритмологу для решения вопроса о возможности включения Bq в схему лечения. В первый месяц приема препарата, в связи с более значимой лекарственной нагрузкой (согласно инструкции к применению препарата первые 14 дней показано применение 400 мг Bq в сутки), ЭКГ проводили 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц [2]. Суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, дополнительные методы исследования, повторные консультации кардиолога проводились по показаниям.

Алгоритм действий при удлинении интервала QT

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть», 2020 г. и инструкции к применению Bq, норма QTc составляет 340-450 мс [5, 6]. При нормальных показателях интервала QTc (< 440 мс) по данным ЭКГ покоя и QTc (< 460 мс) в положении стоя продолжалась терапия Bq. При удлинении QT/QTc в положении стоя более 460 мс в сочетании с тахикардией для исключения ортостатической реакции проводили клиноортостатическую пробу (после предшествующего ЭКГ в положении стоя ребенок в течение 2 минут стоит, при нормализации ЧСС повторно проводится ЭКГ в положении стоя) с повторной оценкой интервалов QT и QTc [9]. При регистрации стойкого удлинения интервала QT/QTc по данным стандартного ЭКГ в состоянии покоя (лежа) больше 450 мс и в случае удлинения интервала в положении ортостаза QTc > 470 мс по данным клиноортостатической пробы проводилось дополнительное 24-часовое ЭКГ мониторирование по Холтеру. Таким образом, по результатам проведенных исследований решали вопрос о возможности продолжить прием Bq. При нормальных или пограничных значениях интервала QTc (< 450 мс) по данным мануальной оценки интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и среднего корригированного интервала QT (по данным автоматического анализа) принималось решение о продолжении терапии Bq. При увеличении интервала QTc > 460 мс на ЭКГ покоя, QTc > 470 мс по данным клиноортостатической пробы удлинения интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и/или среднего корригированного интервала QT > 460 мс (по данным автоматического анализа) на фоне синусовой тахикардии (превышение средних ЧСС > 15% от возрастной нормы) назначалась терапия бета-адреноблокаторами или проводились другие виды коррекции. Схема принятия решений после выявления удлинения интервала QT представлена на рис. 1.

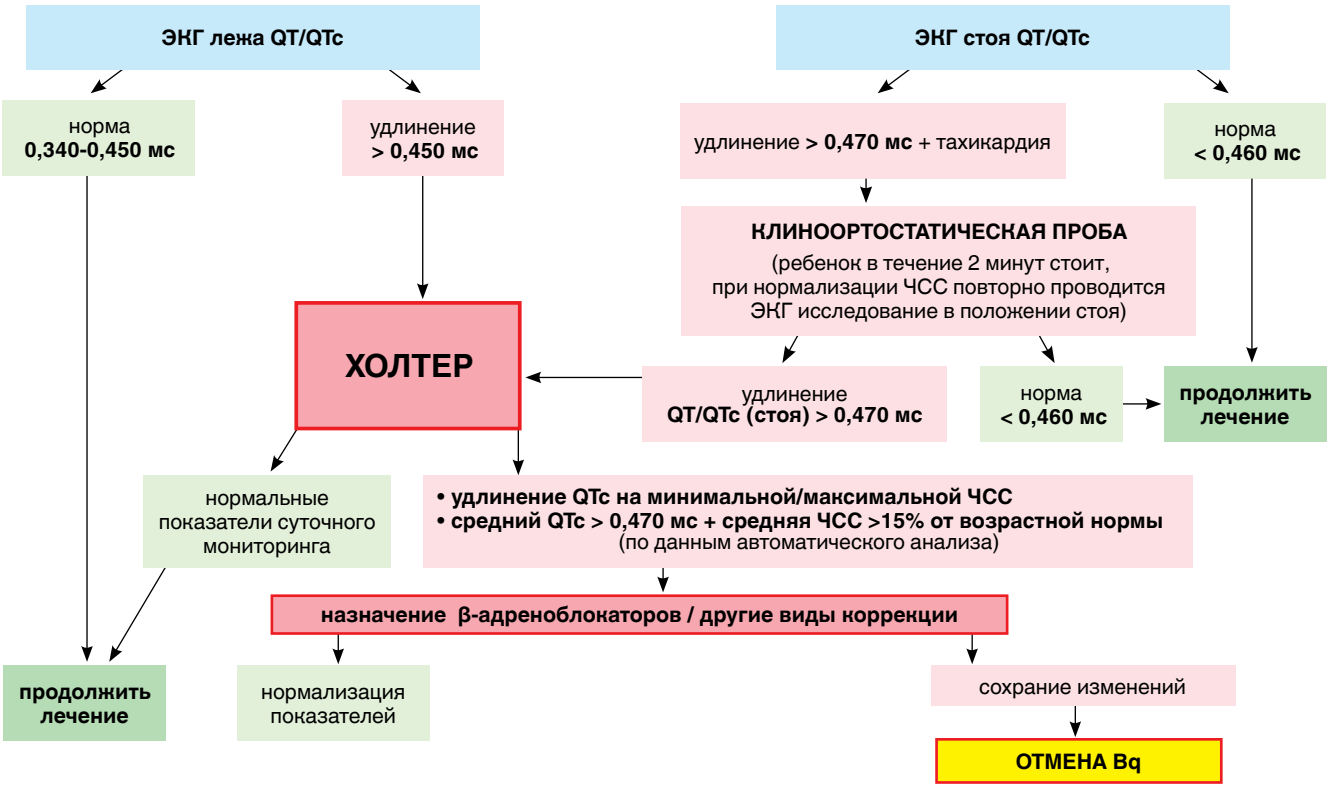


Рис. 1. *Схема принятия решений после выявления удлинения интервала QT*

Fig. 1. *Decision-making flow after detection of QT prolongation*

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и их статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Количественные показатели по результатам оценки критерия Шапиро-Уилка не имели нормального распределения, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Определялась медиана (Me), для сравнения количественных данных в группах и оценки показателей статистической значимости использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leqslant 0{,}05$. Для оценки наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Bq) проведен расчет критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

В основной и контрольной группах преобладали ранее леченые пациенты – 16 (84,3%) и 13 (76,4%), Me (Q1; Q3) длительности предшествующего неэффективного курса химиотерапии составила: 4,5 (3; 6) и 5 (1; 5,5) месяцев соответственно. Более чем у половины пациентов обеих групп – 10 (52,6%) и 12 (70,5%) – встречались распространенные деструктивные процессы, бактериовыделение отмечено у 11 (57,8%) пациентов в ОГ и у 12 (70,5%) – в КГ. МБТ выявлены в различном диагностическом материале: мокроте, смыве с ротоглотки, отделяемом из уха, жидкости бронхоальвеолярного лаважа – у 32 (88,9%), впервые в операционном материале – у 4 (11,1%). ТЛЧ МБТ проведены: у 33 (91,6%) в тест-системе BACTEC MGIT 960, у 3 (8,3%) молекулярно-генетическим методом в тест-системе «СИНТОЛ». Частота МЛУ и ШЛУ МБТ в ОГ составила 9 (47,3%) и 10 (52,6%), в ГК – 6 (35,2%) и 11 (64,7%).

У большинства пациентов – 69,4% (25/36) Bq был включен в схему лечения в интенсивную фазу химиотерапии, в фазу продолжения – у 30,6% (11/36). Общая длительность применения Bq в ОГ составила Me – 54 (23; 55) недели, в ГК – 50 (45; 59) недель. При обследовании пациентов обеих групп до назначения химиотерапии противопоказаний к применению Bq не выявлено.

После включения Bq в схему ХТ при проведении стандартного ЭКГ исследования в положении лежа удлинение интервала QTc > 450 мс в ГК отмечено у 3/17 (17,6%) пациентов. Значения QTc в этих случаях составили: Me – 466 (460; 474) мс. Изменения со стороны внутрижелудочковой проводимости имели место лишь у 1/3 пациента и сочетались с синусовой тахикардией ЧСС 94 удара в минуту. Выявленные у 3 пациентов эпизоды удлинения интервала QTc зарегистрированы на 4, 34, 47 неделях лечения и были расценены как кардиотоксическое действие Bq – препарат отменен.

При обследовании 19 пациентов ОГ у 9 (47,3%) подростков проведено 279 ЭКГ исследований и зарегистрировано 26 (9,3%) эпизодов удлинения интервала QTc: из них 22/26 (84,6%) эпизода у 6 пациентов в положении лежа и стоя; 3 (11,5%) эпизода выявлены у 2 пациентов только в положении лежа и у 1 пациента удлинение интервала QTc зарегистрировано однократно в положении ортостаза. Медиана значения QTc составила на ЭКГ покоя – 465 (460; 470) мс; на ЭКГ в положении стоя – 480 (472; 486) мс. Частота удлинения интервала QT в нтенсивную фазу и фазу продолжения лечения составила 16/26 (61,5%) и 10/26 (38,5%) и статистически значимо чаще регистрировалась в интенсивную фазу химиотерапии ($U_{Эмп} = 10$; $p \leqslant 0{,}01$). Во всех случаях изменения на ЭКГ не сопровождались клиническими проявлениями.

Всем пациентам ОГ по факту удлинения интервала QTc дополнительно проведено суточное мониторирование по Холтеру: установлены нормальные значения интервала QTc по данным мануальной оценки интервала QTc на минимальной ЧСС (Me – 420 (394; 446) мс), на максимальной ЧСС (Me – 406 (394; 441) мс) и среднего корригированного интервала QT по данным автоматического анализа (Me – 427 (420; 438) мс). Таким образом, проведение мониторинга по разработанной методике позволило провести дифференцированную оценку причин удлинения интервала QT между вторичным удлинением интервала QTc на фоне тахикардии (нарушение адаптации интервала QT к ЧСС) и ардиотоксическим действием Bq. В результате изменения, выявленные на ЭКГ у 9 (47,3%) из 19 подростков, расценены, как функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и не потребовали отмены препарата. При сравнении частоты отмены Bq в группах, в зависимости от применяемой методики контроля интервала QT, установлена статистическая взаимосвязь между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Bq) ($\chi^2 = 3{,}896$; $p = 0{,}049$).

Заключение

Результаты исследования показали, что проведение стандартного ЭКГ мониторинга для контроля развития кардиотоксической реакции на Bq (удлинение интервала QTc) у детей старшего возраста и подростков не позволяет выявлять функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (возрастные особенности и интоксикацию, обусловленную тяжестью основного заболевания). У пациентов ГК Bq отменен в 17,6% случаев. В то же время, разработанная методика позволила провести дифференцированную оценку причин удлинения интервала QTc и выявленные на ЭКГ изменения были расценены, как функциональные нарушения у всех 47,3% пациентов ОГ, что не потребовало отмены препарата.

Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

The work was carried out as part of research of Central Tuberculosis Research Institute named "An Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents", No. 122041100210-4.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т.97, № 5. – С. 28-40. http://doi. org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40

2. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 3-е издание – Москва, 2015. – 68 с. URL: https://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf– 3-е издание . [Дата обращения 14 октября 2023 г.]

3. Горлищев В. П., Калинин Л. А., Михальский А. И., Школьникова М. А., Школьников В. Л. Метод коррекции электрокардиографического интервала с учётом частоты сердечных сокращений // Проблемы управления. – 2016. – № 6. – С. 65-70.

4. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – РОФ, 2022. – 111 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2.[Дата обращения 14 октября 2023 г.]

5. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 7. – С. 128-189. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600

6. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. – 3-е издание. – Москва, 2013. – 696 с. DOI:10.13140/RG.2.1.4117.1049

7. Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35-42. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55

8. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – vol. 21, № 5. – p. 62-67. https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415

9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62

10. Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56-63. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63

11. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 8. – p. 723-732. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865

12. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13. Gubkina M.F, Khokhlova J.Y, Yukhimenko N.V, Petrakova I.Y. Prolonged use of bedaquiline in the treatment for MDR-TB in a child // IDCases. – 2021. – Vol. 26. – P: 01311. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01311.

14. Lachenal N., Hewison C., Mitnick C., Lomtadze N., Coutisson S., Osso E., et al. Setting up pharmacovigilance based on available endTB Project data for bedaquiline // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 1087-1094. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0115.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.) http://doi. org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40

2. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S. et al. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstennoy ustoichivostyu vozbuditelya.* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd ed., Moscow, 2015, 68 p. Available: https://roftb. ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf Accessed October 14, 2023

3. Gorlischev V.P., Kalinin L.A., Mikhalskiy A.I., Shkolnikova M.A., Shkolnikov V.L. Method for correcting the electrocardiographic interval considering the heart rate. *Problemy Upravleniya,* 2016, no. 6, pp. 65-70. (In Russ.)

4. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. ROF Publ., 2022, 111 p. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2. Accessed October 14, 2023

5. Lebedev D.S., Mikhaylov E.N., Neminuschiy N.M. et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal,* 2021, vol. 26, no. 7, pp. 128-189. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600

6. Makarov L.M. *EKG v pediatrii.* [ECG in pediatrics]. 3rd edition, Moscow, 2013, 696 p. doi:10.13140/RG.2.1.4117.1049

7. Myshkova E.P., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 5, pp. 35-42. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55

8. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum,* 2019, vol. 21, no. 5, pp. 62-67. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415

9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62

10. Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Kudlay D.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Efficacy of treatment with bedaquiline of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 5, pp. 56-63. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63

11. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *The New England Journal of Medicine,* 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865

12. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13. Gubkina M.F, Khokhlova J.Y, Yukhimenko N.V, Petrakova I.Y. Prolonged use of bedaquiline in the treatment for MDR-TB in a child. *IDCases,* 2021, vol. 26, pp. 01311. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01311.

14. Lachenal N., Hewison C., Mitnick C., Lomtadze N., Coutisson S., Osso E. et al. Setting up pharmacovigilance based on available endTB Project data for bedaquiline. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 24, no. 10, pp. 1087-1094. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0115.

15. Salle P., Rey J.L., Bernasconi P., et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases // Ann Cardiol Angerol. – 1985. – Vol. 34, № 4. – P. 341–8.

16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: http://apps.who.int/iris. [Accessed: 13.01.2023]

17. Zhiyi L., Nafees A., Parvaneh B., et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394. https://doi.org/10.1016/S2213-2600 (20) 30047-3

15. Salle P., Rey J.L., Bernasconi P. et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases. Ann. *Cardiol. Angerol.,* 1985, vol. 34, no. 4, pp. 341-8.

16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: http://apps.who.int/iris. Accessed January 13, 2023

17. Zhiyi L., Nafees A., Parvaneh B. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine,* 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394. https://doi.org/10.1016/S2213-2600 (20) 30047-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-05

Пискунова Ольга Андреевна
Врач детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна
Д.м.н, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна
Д.м.н, профессор, руководитель детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна
Младший начный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Тел. +7 (499) 483-30-65

Березницкая Вера Васильевна
К.м.н., зав. детского кардиологического отделения нарушений сердечного ритма
E-mail: vera@pedklin.ru

Поступила 20.02.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05

Olga A. Piskunova
Physician of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya
Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
2 Taldomskaya St., Moscow, 125412
Phone: +7 (499) 483-30-65

Vera V. Bereznitskaya
Candidate of Medical Sciences, Head of Pediatric Cardiology Department of Cardiac Rhythm Disorders
Email: vera@pedklin.ru

Submitted as of 20.02.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 614.24-002.5:578.834.1:614.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65

Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения

А. А. СТАРШИНОВА[1], И. Ф. ДОВГАЛЮК[2], Н. Н. ОСИПОВ[3,4], Д. А. КУДЛАЙ[5,6]

[1] ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

[2] ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

[3] ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, г. Санкт-Петербург, РФ

[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

[5] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, г. Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19 привела во всех странах мира к прекращению действия многих программ, направленных на поддержку больных туберкулезом, к снижению охвата скринингом населения для выявления туберкулеза.

Цель исследования: построить модель, описывающую распространение туберкулеза в зависимости от охвата населения профилактическими осмотрами, получить с ее помощью долговременный прогноз распространения инфекции.

Материалы и методы. Проведен анализ официальных данных статистики о заболеваемости, смертности, охвате профилактическим обследованием (ОПО) населения и распространенности туберкулеза с бактериовыделением (РТББ) в Российской Федерации за период с 2008 по 2021 гг. Искомую модель удалось получить благодаря флуктуации указанных показателей в 2020 г., когда из-за пандемии COVID-19 произошло резкое сокращение объема мероприятий, направленных на борьбу с туберкулезом. Статистический анализ проводился с использованием программной среды R (v.4.2.1).

Результаты. Получена простая математическая модель, описывающая зависимость заболеваемости и РТББ в текущем году от РТББ в прошлом году и ОПО населения в текущем и прошедшем году. Скорректированный коэффициент детерминации модели (adjusted R-squared) составил 0.9969, значит, модель почти не содержит случайных составляющих. С ее помощью показано, что случаи туберкулеза, пропущенные из-за низкого ОПО, в будущем приводят к распространению туберкулезной инфекции и существенному увеличению числа новых случаев туберкулеза. Сравнение прогнозируемых показателей и данных за 2022 г. показало, что модели сформированы корректно. При этом прогнозируемые показатели были несколько выше реальных за 2022 г. за счет влияния иных факторов, кроме ОПО населения на туберкулез.

Выводы. Полученные данные демонстрируют необходимость проведения массового скрининга населения в условиях значительного распространения туберкулезной инфекции, чтобы своевременно выявлять больных туберкулезом с бактериовыделением.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, скриниг на туберкулез, заболеваемость, распространенность бактериовыделения, математическая модель, динамическая система.

Для цитирования: Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Осипов Н. Н., Кудлай Д. А. Уроки пандемии COVID-19: моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от охвата скринингом населения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 56–65. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65

Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic: Simulation of the Tuberculosis Epidemic as a Function of Population Coverage with Screening

A.A. STARSHINOVA[1], I.F. DOVGALYUK[2], N.N. OSIPOV[3,4], D.A. KUDLAY[5,6]

[1] Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

[2] St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

[3] St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

[4] St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

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

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

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has led to the discontinuation of many support programs for tuberculosis patients worldwide, and lower coverage of population with screening for tuberculosis.

The objective: To build a model describing the spread of tuberculosis depending on the population coverage with preventive screening, and to obtain a long-term forecast of the infection spread using this model.

Subjects and Methods. We analyzed official statistical data on incidence, mortality, preventive screening coverage (PSC), and revalence of sputum smear-positive tuberculosis in the Russian Federation from 2008 to 2021. The model was built up based on fluctuations in those rates in 2020, when there was a sharp reduction in tuberculosis control interventions due to the COVID-19 pandemic. Statistical analysis was performed using the R Software (v.4.2.1).

Results. A simple mathematical model describing the dependence of incidence and sputum smear-positive tuberculosis in the current year on sputum smear-positive tuberculosis in the past year and population coverage with preventive screening in the current and past years was built up. The adjusted coefficient of determination of the model (adjusted R-squared) was 0.9969, which meant that the model contained almost no random components. It showed that tuberculosis cases missed due to low population coverage with preventive screening lead to future spread of tuberculous infection and a significant increase in the number of new tuberculosis cases. Comparison of projected rates and data for 2022 demontrated correct formation of models. However, the projected rates were slightly higher than the actual rates for 2022 due to the influence of factors other than the population coverage with preventive screening for tuberculosis.

Conclusions. The findings demonstrate the need for mass screening of the population in the context of significant spread of tuberculosis infection for timely detection of patients with sputum smear-positive tuberculosis.

Key words: tuberculosis, COVID-19, tuberculosis screening, incidence, prevalence of sputum smear-positive tuberculosis, mathematical model, dynamic system.

For citation: Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Osipov N.N., Kudlay D.A. Lessons learned from the COVID-19 pandemic: simulation of the tuberculosis epidemic as a function of population coverage with screening. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 56–65. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-56-65

Для корреспонденции:
Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Correspondence:
Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) остается опасным инфекционным заболеванием, которое приводит к большому числу смертельных исходов во всем мире [19]. Особенно это проявляется в сочетании с ВИЧ-инфекцией [2]. Известно, что до пандемии COVID-19 четверть населения земного шара была инфицирована *M.tuberculosis (*МБТ*)*. Около 90% инфицированных МБТ составляют взрослые лица [15], но у большинства туберкулез не развивается. В настоящее время известно, что без лечения в 50% случаев больные ТБ умирают. Назначение правильного и своевременного лечения позволяет достигнуть излечения в 85% случаев при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ и в 75% при множественной лекарственной устойчивости МБТ [2, 9]. В связи с этим, раннее выявление больных туберкулезом и определение у них спектра лекарственной устойчивости МБТ является залогом успешного лечения.

COVID-19 внес существенный вклад в уже отлаженные процессы выявления и лечения туберкулеза во многих странах мира. Прогнозы специалистов о снижении выявления новых случаев заболевания ТБ и повышении летальных исходов от ТБ в настоящее время оправдались с высокой точностью и достоверностью [13]. По данным ВОЗ, после пандемии COVID-19 в 2021 г. отмечалось увеличение числа умерших от ТБ до 1,5 млн человек, тогда как в 2019 г. их было 1,4 млн. Одновременно отмечается снижение числа зарегистрированных новых случаев ТБ на 18% с 7,1 млн в 2019 г. до 5,8 млн в 2020 [19]. На ассамблее ООН в 2021 г. в докладе ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом было декларировано, что пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с ТБ во всем мире: впервые за более чем десять лет показатели смертности от туберкулеза возросли [2]. Начиная с первых месяцев пандемии COVID-19, ученые начали проводить моделирование дальнейшей эпидемической ситуации по заболеваемости и смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции с выявлением важных факторов, влияющих на усугубление ситуации в дальнейшем [13].

Проведенный анализ опубликованных данных показал, что снижение скрининга на туберкулез во время пандемии COVID-19 потребует дополнительных усилий для контроля за распространением инфекции на протяжении ближайших нескольких лет .

Российская Федерация – одна из немногих стран мира, где проводится массовый скрининг туберкулезной инфекции как среди взрослых, так и среди детей [1, 20]. Рентгенологическое обследование является основным методом скрининга туберкулеза среди взрослого населения и подростков страны при дообследовании в условиях противотуберкулезных учреждений [7]. Детское население обследуется с применением пробы Манту с 2 ТЕ ежегодно до 8 лет, далее до 15 лет проводится иммунодиагностика с новым российским кожным тестом (проба с Диаскинтестом®) [3, 5]. В 2022 г. проба с Диаскинтестом была рекомендована ВОЗ для иммунодиагностики туберкулеза наряду с дру-

гими методами, такими как ELISPOT, ELISA-based WANTAI TB-IGRA, QuantiFERON-TB Gold Plus, Cy-Tb и C-TST.

Понимание рисков, связанных со снижением ОПО населения на туберкулез, и необходимость заблаговременно определить достаточный уровень охвата населения при проведении рентгенологического и иммунологического обследования привели к проведению математического анализа ситуации и ее моделированию.

Цель исследования

Построить модель, описывающую распространение туберкулеза в зависимости от охвата населения профилактическими осмотрами, получить с ее помощью долговременный прогноз распространения инфекции.

Материалы и методы

Исследование опирается на данные официальной статистики Российской Федерации по туберкулезной инфекции, частично представленные в открытом доступе [8, Official statistical indicators of the Russian Federation (https://www.fedstat.ru)]. Данные, которые применялись в моделировании, представляют собой три временных ряда за период с 2008 по 2021 гг. Применяемые параметры: охват профилактическими осмотрами (ОПО) на туберкулез (в процентах), заболеваемость туберкулезом (число вновь выявленных заболевших на 100 тыс. населения), смертность от туберкулеза (число умерших от туберкулеза и его последствий, рассчитанное на 100 тыс. населения) и зарегистрированная на конец года распространенность туберкулеза с бактериовыделением (РТББ) (общее количество больных ТБ, выделяющих МБТ, на 100 тыс. населения) [9]. Указанные данные представлены в табл. 1.

Также обращает на себя внимание сходство показателя заболеваемости в определенном году с РТББ в предыдущем году, которое резко нарушается в 2020 году на фоне резкого падения ОПО населения на туберкулез. На первом этапе мы провели предварительный статистический анализ, подтверждающий, что падение заболеваемости в 2020 г. было действительно аномальным. Было сформировано несколько гипотез:

– падение уровня скрининга на туберкулез привело к недовыявлению случаев заболевания;

– мероприятия, направленные на борьбу с пандемией, привели к резкому снижению заболеваемости туберкулезом, однако такая трактовка прямо противоречит тенденциям, которые наблюдались в мире и которые отражены в отчете ВОЗ;

– пропущенные случаи туберкулеза при снижении скрининга туберкулеза существенно влияют на заболеваемость, смертность и РТББ в стране.

Нами была построена простая математическая модель, описывающая зависимость заболеваемости туберкулезом, смертности от туберкулеза и РТББ в текущем году от увеличения числа РТББ в предыдущем году и от ОПО в текущем и предыдущим годах.

Построение данной модели стало возможно только благодаря нестандартному изменению показателей в 2020 г. во время пандемии COVID-19. Модель будет почти детерминированной и будет представлять собой динамическую систему с управлением, где в роли управления будет выступать охват профилактическими осмотрами. С помощью нее мы сможем показать, как пропущенные из-за снижения ОПО случаи заболевания ТБ повлияют на рост числа больных туберкулезом в будущем из-за увеличения инфекционного ядра в стране. Благодаря проведенному анализу мы смогли численно оценить и доказать наличие роста РТББ, смоделировав и сравнив между собой два сценария на ближайшие пять лет: с низким и высоким ОПО. Далее нами было проведено сравнение данных, полученных в результате моделирования, и истинных эпидемиологических показателей в 2022 г.

Статистический анализ

Все вычисления выполнялись в программной среде R [14, 18]. Все данные приводились к единой *logit*-шкале. Гипотеза о том, что падение заболеваемости туберкулезом в 2020 г. было аномальным, проверяется с помощью критерия Граббса (the Grubbs test [12]), реализованного в пакете *outliers* [https://github.com/nicknick85/TB-Forecast/blob/main/Data_and_code.r] и предназначенного для поиска «выбросов»

Таблица 1. **Динамика эпидемиологических показателей с 2008 по 2021 год**

Table 1. **Changes in epidemiological rates from 2008 to 2021**

Показатель/Год	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Охват населения скринингом на туберкулез (%)	61,4	62,5	63,8	64,4	65,7	65,8	66,6	68,1	69,3	71,3	72,7	73,7	66,7	71,0
Заболеваемость (на 100 тыс.)	85,1	82,6	77,2	73,0	68,1	63,0	59,5	57,7	53,3	48,3	44,4	41,2	32,4	31,1
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением (на 100 тыс.)	79,5	77,2	72,9	69,0	64,7	60,5	56,8	54,0	50,7	46,0	42,8	37,8	30,7	28,5

Цветовая схема в таблице подчеркивает сходство (по диагонали) между заболеваемостью (в определенном году) и РТББ (годом ранее)
The color scheme in the table highlights the similarities (along the diagonal) between the incidence (in a given year) and sputum smear-positive tuberculosis (the year before)

в данных. Также мы применили критерии Льюнг–Бокса (the Ljung–Box test)[16] и Шапиро–Уилка (the Shapiro–Wilk test [19]) для проверки независимости и нормальности остальных ежегодных изменений заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза. После приведения данных к logit-шкале все зависимости в изучаемых далее моделях стали линейными, и для поиска соответствующих коэффициентов использован стандартный линейный регрессионный анализ. С помощью него мы нашли зависимость между показателем заболеваемости, смертности и РТББ в текущем году в зависимости от РТББ в предыдущем году и от ОПО на туберкулез населения в текущем и предыдущем году.

Результаты исследования

Предварительный анализ. Приведем данные к единой logit-шкале, в которой гипотезы о нормальности и линейные преобразования формально допустимы. Обозначим временные ряды исходных показателей — охват осмотрами (St), заболеваемость (It), распространенность туберкулеза с бактериовыделением (Mt). Преобразованные временные ряды обозначим как

$$st = \text{logit}\,(St/100\,000), \quad it = \text{logit}\,(It/100\,000),$$
$$mt = \text{logit}\,(Mt/100\,000)$$

Все значения приведены в табл. 2.

Упомянутое сходство между выявляемой заболеваемостью и РТББ за предыдущий год (t_{-1}), а также отсутствие данной закономерности в 2020 г. стали более явными. Для сравнения: 2008 (– 7.14) против 2009 (– 7.10), тогда как в 2019 (– 7.88) против 2020 (– 8.03) данное соотношение не соблюдается.

Однако, глядя лишь на данные по заболеваемости, можно отметить, что уменьшение количества вновь выявленных заболевших ТБ в 2020 году было аномально резким. Действительно, применяя к обсуждаемой последовательности разностей, за исключением указанной последней точки, критерий Льюнг–Бокса для проверки независимости (the Ljung–Box test[16]) и критерий Шапиро–Уилка для проверки нормальности (the Shapiro–Wilk test [19]), получаем *p*-значения, равные 0,590 и 0,605 соответственно.

Далее ко всей выборке разностей мы применили функцию *boxplot*, которая находит выбросы с помощью межквартильного расстояния (interquartile range) и строит диаграмму размаха. Результат представлен на рис. 1, где красная точка — выброс, который соответствует разнице между 2020 и 2019 гг.

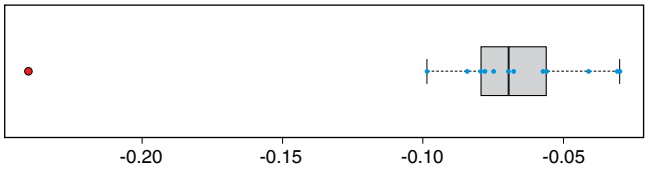


Рис. 1. *Визуализация выборки* $i_t - i_{t-1}$

Fig. 1. *Visualization of sample* $i_t - i_{t-1}$

Полученный результат подтверждает наличие статистически значимого аномально резкого снижения выявленной заболеваемости для данного периода под влиянием каких-либо факторов. При этом именно в 2020 г. во время пандемии COVID-19 произошло падение ОПО населения на туберкулез, чего не наблюдалось ранее и было зафиксировано однократно на рассматриваемом временном интервале между 2008 и 2021 гг.

Модель заболеваемости туберкулезом

Было показано, что заболеваемость в текущем году главным образом зависит от РТББ в предшествующем году, что определяет инфекционное ядро в популяции. При этом данные, полученные во время пандемии, заставляют предположить, что должны быть еще эффекты *второго порядка*: так, уменьшение ОПО населения ведет к пропущенным случаям заболевания туберкулезом и уменьшению показателя заболеваемости в том же году.

Таким образом, мы можем ожидать, что модель должна выглядеть следующим образом:

$$it = \beta_0 + \beta_1 mt - 1 + \beta_2\, st - 1 + \beta_3\, st + \varepsilon t,$$
$$\text{где } \beta_1 \approx 1;\ \beta_2 < 0\ ;\ \beta_3 > 0$$

Примечание: $\beta_0, \beta_1, \beta_2\, \beta_3$ *– коэффициент, применяемый при регрессионном анализе*

Данные пропущенные случаи заболевших ТБ могут быть выявлены в следующем году, что должно увеличить соответствующий показатель забо-

Таблица 2. **Эпидемиологические показатели в logit-шкале**

Table 2. **Epidemiological rates in logit scale**

t	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
s_t	0,46	0,51	0,57	0,59	0,65	0,65	0,69	0,76	0,81	0,91	0,98	1,03	0,69	0,89
i_t	-7,07	-7,10	-7,17	-7,22	-7,22	-7,37	-7,43	-7,46	-7,54	-7,64	-7,72	-7,79	-8,03	-8,08
m_t	-7,14	-7,17	-7,22	-7,28	-7,34	-7,41	-7,47	-7,52	-7,59	-7,68	-7,76	-7,88	-8,09	-8,16

Цветовая схема в таблице подчеркивает сходство (по диагонали) между it и mt_{-1}

The color scheme in the table highlights the similarities (diagonally) between it and mt_{-1}

Таблица 3. **Модель заболеваемости с учетом проведенного регрессивного анализа**

Table 3. **Incidence model with the regression analysis performed**

Показатели	β_0	β_1	β_2	β_3
Значение коэффициента	0,14	1,01	-0,36	0,23
p-значение	Не применимо	$8{,}02 \times 10^{-11}$	$4{,}12 \times 10^{-05}$	0,001
Остаточная стандартная ошибка	0,017			
Скорректированный R-квадрат	0,99			

леваемости. Результаты проведенного регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Исходя из результатов проведенного регрессивного анализа и полученных закономерностей, можно сделать следующее выводы:

• Полученные *p*-значения для гипотез о незначимости коэффициентов малы — следовательно, статистическая значимость зависимости от всех трех параметров очень высокая;

• Значения коэффициентов такие, как ожидались. В частности, знаки при коэффициентах β_2 и β_3 говорят о том, что большой ОПО увеличивает текущее число выявленных случаев ТБ и уменьшает их число в будущем;

• Общие показатели, представленные в конце табл. 3, говорят о том, что модель обладает высокой точностью и почти не содержит вероятностной составляющей;

• Можно убедиться, что без данных, соответствующих временной точке *t* 2020 г. (пандемия COVID-19), ничего, кроме зависимости заболеваемости от РТББ, установить бы не удалось.

Модель распространения туберкулеза с бактериовыделением

Полученная выше модель заболеваемости туберкулезом прямо не говорит о том, что случаи, пропущенные из-за снижения ОПО на туберкулез населения, приведут к увеличению РТББ. На данном этапе достоверно показано, что пропущенные случаи заболевания туберкулезом, обнаруженные в дальнейшем, повлияют на показатель заболеваемости. Однако тот факт, что абсолютное значение коэффициента β_2 существенно превышает коэффициент β_3, может косвенно свидетельствовать о том, что те больные туберкулезом, которые недовыявлены, могут повлиять на увеличение числа инфицированных МБТ людей. Мы убедимся, что этот эффект *третьего порядка* действительно имеет место, построив два сценария с низким и высоким охватом профилактическими осмотрами.

Для того, чтобы построение таких сценариев стало возможным, нам была нужна еще одна модель, предсказывающая РТББ. Ясно, что число зарегистрированных к концу года больных туберкулезом с бактеривыделением (РТББ), должно зависеть от числа таких больных в предыдущем году и от текущей заболеваемости, которая, как было показано ранее, также зависит от показателя РТББ, а также от текущего и прошлогоднего ОПО.

Это приводит нас к модели, аналогичной той, которую мы использовали для расчета заболеваемости:

$$m_t = \gamma_0 + \gamma_1 m_{t-1} + \gamma_2 s_{t-1} + \gamma_3 s_t + \varepsilon_t.$$

Примечание: γ_0, γ_1 ,γ_2, γ_3 – коэффициенты, применяемые для регрессионного анализа

Результаты регрессионного анализа для этой модели представлены в табл. 4.

Таблица 4. **Модель распространения туберкулеза с бактериовыделением**

Table 4. **Model of sputum smear-positive tuberculosis prevalence**

Показатели	γ_0	γ_1	γ_2	γ_3
Значение коэффициента	0,38	1,055	-0,29	0,23
p-значение	не применимо	$2{,}51 \times 10^{-11}$	$9{,}18 \times 10^{-05}$	0,001
Остаточная стандартная ошибка	0,016			
Скорректированный R-квадрат	0,99			

Представленные в табл. 4 результаты демонстрируют закономерности, сходные с теми, которые были выявлены ранее в табл. 3. На следующем этапе мы перешли к построению двух сценариев: с низким и высоким охватом профилактических осмотров. Мы используем для данных сценариев значения охвата скринингом населения с одинаковым для обоих сценариев конечным значением ОПО населения в 90% (к 2027 г.).Полученные результаты представлены в табл. 5.

Как представлено в табл. 5, первоначально больший ОПО на туберкулез приводит к улучшению выявления и большему числу зарегистрированных

Таблица 5. **Прогноз распространения туберкулеза с бактериовыделением**

Table 5. **Projected sputum smear-positive tuberculosis prevalence**

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Скрининг (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением на 100 тыс. населения	19,9	20,4	18,3	16,5	14,6	18,3
Скрининг (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Распространенность туберкулеза с бактериовыделением на 100 тыс. населения	28,6	25,2	20,9	17,5	14,0	10,9

Таблица 6. **Прогноз заболеваемости при оптимистичном и консервативном сценарии ОПО**

Table 6. **Projeted incidence for optimistic and conservative scenarios of the population coverage with preventive screening**

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
ОПО (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. населения	21,2	23,6	20,6	18,7	16,5	21,2
ОПО (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Заболеваемость на 100 тыс. населения	31,2	26,4	21,8	18,3	14,6	11,4

больных с бактериовыделением. Однако следует обратить внимание, что к 2026 г. больных становится меньше, чем при самых низких показателях ОПО на туберкулез. Данный факт можно констатировать даже без учета тех больных, которые в консервативном сценарии не были выявлены. При этом, если в 2027 г. в обоих сценариях ОПО предполагается в 90%, то в консервативном сценарии выявляются больные ТБ с бактериовыделением в 1,68 раз чаще, чем при оптимистичном сценарии. В табл. 6 представлен прогноз при оптимистичном сценарии, где прослеживаются аналогичные закономерности по заболеваемости туберкулезом с учетом ОПО на туберкулез.

Первоначально заболеваемость туберкулезом выше в оптимистичном сценарии благодаря лучшему выявлению больных туберкулезом, но уже с 2025 г. ситуация меняется на противоположную. В 2027 г. выявляются больные, которые не были выявлены ранее. При этом заболеваемость туберкулезом в консервативном сценарии оказывается в 1,86 раза выше, чем при оптимистичном сценарии.

Модель смертности от туберкулеза

Аналогично тому, как мы строили модели для заболеваемости и РТББ, мы можем построить модель для показателя смертности. Обозначим через D_t временной ряд показателя смертности от туберкулеза на 100 000 человек. Как и в случае остальных показателей, перейдем к logit-шкале:

$$d_t = \text{logit}\,(D_t/100000).$$

Исходный и преобразованный временные ряды приведены в табл. 7.

Рассмотрим модель, которая имеет вид, аналогичный моделям, построенным выше:

$$d_t = \alpha_0 + \alpha_1 m_{t-1} + \alpha_2 s_{t-1} + \alpha_3 s_t + \varepsilon_t.$$

Примечание: α_0, α_1, α_2, α_3 – коэффициент, применяемый в регрессионном анализе

Однако теперь мы можем ожидать, что увеличение ОПО и в текущем, и в предыдущем годах будет приводить к уменьшению текущего показателя смертности, т. е., что $\alpha_2 < 0$ и $\alpha_3 < 0$.

Применяя регрессионный анализ, приходим к результатам, представленным в табл. 8.

Таблица 8. **Модель смертности от туберкулеза**

Table 8. **Tuberculosis mortality model**

Показатели	α_0	α_1	α_2	α_3
Значение коэффициента	-0,13722	1,13083	-0,62782	-0,37935
p-значение	не используется	$4{,}91 \times 10^{-9}$	$4{,}86 \times 10^{-05}$	0,00235
Остаточная стандартная ошибка	0,03092			
Скорректированный R-квадрат	0,9956			

Как и ранее, мы наблюдаем большую статистическую значимость всех параметров модели, а также крайне высокий коэффициент детерминации. Далее проведено построение динамики показателя смертности от туберкулеза по двум ранее заявленным сценариям: с низким и высоким ОПО, которая представлена в табл. 9.

Как представлено в табл. 9, по двум сценариям отмечается планомерное снижение показателя смертности от туберкулеза как при консервативном, так

Таблица 9. **Прогноз смертности от туберкулеза**

Table 9. **Projected tuberculosis mortality**

Показатели/Год	2022	2023	2024	2025	2026	2027
ОПО (консервативный сценарий) (%)	47,4	58,9	60,0	62,1	63,2	90,0
Смертность на 100 тыс. населения	5,1	5,3	3,9	3,3	2,8	1,2
ОПО (оптимистичный сценарий) (%)	82,1	85,3	86,3	88,4	89,5	90,0
Смертность на 100 тыс. населения	2,7	1,7	1,2	0,9	0,6	0,4

Таблица 7. **Показатели смертности от туберкулеза за период с 2008 по 2021 год (на 100000 населения и в logit-шкале)**

Table 7. **Tuberculosis mortality rates from 2008 to 2021 (per 100,000 population and logit scale)**

t	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
D_t	17,9	16,8	15,4	14,2	12,5	11,3	10,1	9,2	7,8	6,5	5,9	5,1	4,7	4,3
d_t	-8,63	-8,69	-8,78	-8,86	-8,99	-9,10	-9,20	-9,29	-9,46	-9,64	-9,74	-9,88	-9,97	-10,05

и при оптимистичном сценарии, он должен достичь минимальных значений 1,2 и 0,4 на 100 тыс. населения к 2027 г. соответственно.

Сравнение эпидемиологических показателей за 2022 год, полученных в моделях и реальных

После построения и расчета данных в представленных моделях нами была проведена оценка заявленных моделей по полученным в 2022 г. данным эпидемических показателей: охвату профилактическими осмотрами, заболеваемости, распространенности туберкулеза с бактериовыделением и смертности от туберкулеза. Данные по ОПО на туберкулез (73,6% в 2022 г.) позволили построить прогноз остальных показателей и сравнить прогнозируемые значения с реальными. Согласно полученным данным, реальная эпидемическая ситуация в 2022 году по показателям заболеваемости и смертности статистически значимо хуже, чем прогнозируемая (табл. 10).

Таблица 10. **Прогнозируемые и реальные значения эпидемиологических показателей в 2022 г.**

Table 10. **Projected and actual values of epidemiological rates in 2022**

Эпидемиологический показатель	Прогноз на 2022 год (показатель на 100 тыс. нас; 95% ИП)*	Реальные показатели в 2022 году (показатель на 100 тыс.нас.)
Заболеваемость туберкулезом	27,7 (26,37–29,16)	31,1
Распространенность ТБ с бактериовыделением	25,6 (24,47–26,83)	26,6
Смертность от туберкулеза	3,3 (3,02–3,61)	3,8

** ИП – 95% интервал прогнозирования*
** PI – 95% prediction interval*

Согласно данным в табл. 10, прогнозируемые значения всех трех показателей показывают абсолютную корректность, интерпретируемость и согласованность между собой полученных моделей. Однако, как можно видеть, в 2022 г. все прогнозируемые показатели оказались несколько ниже, чем реальные. Исходя из этого, мы можем предположить наличие дополнительных факторов (не предусмотренных в моделях), ухудшающих показатели в реальности.

Обсуждение результатов

Скрининг и раннее выявление больных с применением как иммунологических, так и рентгенологических методов, является основным мероприятием для контроля распространения туберкулезной инфекции [9]. Однако уже в 2021 г. ВОЗ констатировал, что около 4,1 млн больных туберкулезом в 2020 г. не прошли диагностику туберкулеза или не попали в официальную статистику стран [19].

Благодаря имеющейся в Российской Федерации отлаженной системе профилактического обследования на туберкулез удалось справиться с тяжелой эпидемической ситуацией, которая сформировалась после распада Советского Союза [2, 13]. С 2009 по 2021 гг. отмечается планомерное снижение заболеваемости (82,6 до 31,1 на 100 тыс. населения) и смертности от туберкулеза (16,8 до 4,3 на 100 тыс. населения) [4].

В проведенном нами математическом анализе было доказано, что снижение в течение нескольких лет охвата населения профилактическим обследованием через несколько лет приведет не столько к росту заболеваемости или смертности, эти показатели изменятся позже, а первостепенно приведет к увеличению числа больных туберкулезом с бактериовыделением внутри страны и росту распространения ТБ. При высоком бремени туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией будет увеличиваться риск инфицирования их МБТ и рост смертности от туберкулеза. Данный сценарий потребует дополнительных ресурсов и вмешательств по предотвращению распространения туберкулеза внутри страны или региона [6, 11].

Математическое моделирование, которое получило широкое распространение во времена пандемии COVID-19, уже сегодня представляет различные варианты течения эпидемического процесса с учетом полученных в 2020-2021 гг. реальных процессов. Данный вывод был также получен в исследовании, посвященном прогнозу течения эпидемического процесса относительно ВИЧ-инфекции [19]. Коллеги также обращают внимание на появление реальных последствий пандемии COVID-19 только через несколько лет.

В данных условиях создание региональных баз данных и персонального мониторинга диагностики и контроля эффективности лечения больных туберкулезом может быть реальным инструментом для коррекции сложившейся ситуации. Сегодня специалисты по лучевой диагностике говорят о необходимости более активного применения искусственного интеллекта и объединения усилий всех сообществ для проведения анализа данных с целью своевременного выявления туберкулеза даже на этапе появления минимальных изменений в легких. Очевидно, что работа по выявлению туберкулезной инфекции наиболее эффективна с применением методов иммунодиагностики, когда на этапе латентной туберкулезной инфекции можно провести профилактические мероприятия лицам с высоким риском развития туберкулеза [1, 6]. Так, иммунологические методы чаще всего в мировой практике применяются в группах высокого риска. Их информативность, как *in vitro* (ELISPOT, QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold Plus), так и *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с Диаскинтестом® или пробы с другим аллергеном туберкулезным рекомбинантным) в ранней диа-

гностике туберкулезной инфекции была доказана [15]. При этом все применяемые тесты имеют определенные ограничения в диагностике туберкулеза на фоне иммуносупрессии [9]. Рентгенологические методы позволяют проводить массовый скрининг на туберкулез, могут применяться в отдаленных регионах страны [17].

В связи с нарушениями в работе отлаженной программы по профилактическому обследованию населения Российской Федерации во время COVID-19 возможно получение неблагоприятных отдаленных результатов [4]. Наибольшую информативность комплекс обследования на туберкулез имеет при сочетанном применении нескольких быстрых и высокоинформативных методов, например, при сочетании лучевых и молекулярно-генетических (Xpert MTB/RIF (Xpert) методов диагностики [11]. С расширением применения онлайн технологий телемедицина стала новым методом ведения больных с различными патологическими состояниями, в том числе и при туберкулезе.

Заключение

Математическое моделирование с первых месяцев пандемии помогает понять развитие эпидемического процесса в отношении других инфекций на фоне COVID-19. Согласно полученным нами данным, можно ожидать роста заболеваемости туберкулезом, если все мероприятия по выявлению больных будут проводиться правильно и своевременно. В то же время, при отсутствии адекватных и усиленных мероприятий по раннему выявлению туберкулеза возможно ожидать роста смертности от туберкулеза, особенно в регионах с высоким бременем туберкулеза. При этом необходимо учитывать изменение состояния легочной ткани и иммунологического статуса пациентов, перенесших COVID-19.

Полученные данные демонстрируют необходимость проведения массового скрининга населения в условиях значительного распространения туберкулезной инфекции, чтобы своевременно выявлять больных туберкулезом, особенно с наличием бактериовыделения.

Поддержка публикации. Расчеты выполнены при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2021-602.

Publication Support. The calculations were supported by the grant of the Government of the Russian Federation for state support of scientific research carried out under the guidance of leading scientists, Agreement No. 075-15-2021-602.

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., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С.59-67.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. –2022. –Т. 100, №3. – С.6-12..
3. Салина Т.Я., Морозова Т.И., Кудлай Д.А. Результаты кожной пробы диаскинтеста у больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами M.tuberculosis// Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С.66-67
4. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А., Бельтюков М.В., Яблонский П.К. Туберкулез взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки // Туберкулез и болезни легких. –2022. – Т.100, №9. – С.46-58.
5. 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 (обзор литературы) // Педиатрия им. Сперанского. –2019. – №4. – С.229–35.
6. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулёзной инфекции у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2012. –Т.89, №8. –С.40-43.
7. Стерликов С.А. Организационные аспекты повышения эффективности профилактических флюорографических осмотров // Медицинский Альянс. – 2013. –№ 4. – С.28-34.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.: ООО «Издательство «Триада», 2015. 280 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)
3. Salina T.Ya., Morozova T.I., Kudlay D.A. Results of the skin test Diaskintest in pulmonary tuberculosis patients caused by different genotypes of of M. tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 12, pp. 66-67. (In Russ.)
4. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A., Beltyukov M.V., Yablonskiy P.K. Tuberculosis adults and children in the Northwestern Federal District: changes in epidemiological rates and criteria for their assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 9, pp. 46-58. (In Russ.)
5. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation(Literature Review). *Pediatriya im. Speranskogo,* 2019, no. 4, pp. 229-35. (In Russ.)
6. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Yakunova O.A. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, vol. 89, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
7. Sterlikov S.A. Organizational aspects of increasing the effectiveness of preventive fluorographic examinations. *Meditsinsky Alyans,* 2013, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)
8. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2011 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 280 p.

9. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Court R., Seedat F., Gurung T., et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // Health Technol Assess. – 2016. – Vol.20,№38. –P.1-678.

10. Cilloni L., Fu H., Vesga F.J., Dowdy D., Pretorius C., Ahmedov S., Nair A.S., Mosneaga A., Masini E., Sahu S., Arinaminpathy N. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis // Clinical Medicine. – 2020. – №28. – P.100603.

11. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

12. Grubbs, Frank E. "Sample Criteria for Testing Outlying Observations" // The Annals of Mathematical Statistics. –1950. – Vol.21, №1. – P. 27–58.

13. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The Lancet. – 2020. – № 395. P.497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

14. Komsta L. "outliers: Tests for Outliers", 2022, Available at: https://cran.r-project.org/package=outliers [Accessed 19 Sep 2023].

15. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233 [Accessed 23 Feb 2023].

16. Ljung G. M., and G. E. P. Box. On a Measure of Lack of Fit in Time Series Models // Biometrika. – 1978. – Vol.65,№2. – P. 297–303.

17. Qin Z.Z., Ahmed S., Sarker M.S.S, Paul K., Adel A.S.S, Naheyan T., et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms // Lancet Digit Health. – 2021. – №3. – P.e543-e554. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00116-3

18. R Core Team. "R: A language and environment for statistical computing." R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: https://www.R-project.org/[Accessed 19 Sep 2023].

19. Shapiro S. S., and M. B. Wilk. "An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)." // Biometrika. –1965. – Vol. 52,№ 3/4. – P. 591–611. https://doi.org/10.2307/2333709

20. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today// Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – №191. – P.372-376.

9. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Court R., Seedat F., Gurung T. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.,* 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678.

10. Cilloni L., Fu H., Vesga F.J., Dowdy D., Pretorius C., Ahmedov S., Nair A.S., Mosneaga A., Masini E., Sahu S., Arinaminpathy N. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *Clinical Medicine,* 2020, no. 28, pp. 100603.

11. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

12. Grubbs F.E. Sample Criteria for Testing Outlying Observations. *The Annals of Mathematical Statistics,* 1950, vol. 21, no. 1, pp. 27-58.

13. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet,* 2020, no. 395, pp. 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

14. Komsta L. Outliers: Tests for Outliers, 2022, Available: https://cran.r-project.org/package=outliers Accessed 19 Sep 2023

15. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, World Health Organization, 2018 Available: https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233 Accessed 23 Feb 2023.

16. Ljung G.M., G.E.P. Box. On a Measure of Lack of Fit in Time Series Models. *Biometrika,* 1978, vol. 65, no. 2, pp. 297-303.

17. Qin Z.Z., Ahmed S., Sarker M.S.S, Paul K., Adel A.S.S, Naheyan T. et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms. *Lancet Digit Health,* 2021, no. 3, pp. e543-e554. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00116-3

18. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available: https://www.R-project.org/ Accessed 19 Sep 2023

19. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika,* 1965, vol. 52, no. 3/4, pp. 591–611. https://doi.org/10.2307/2333709

20. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2015, no. 191, pp. 372-376.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Старшинова Анна Андреевна
Доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии,
начальник Управления научными исследованиями
Тел.: +7 (905) 204-38-61
E-mail: starshinova_777@mail.ru
E-mail: starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

Довгалюк Ирина Федоровна
Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия»
Тел.: +7 (812) 297-22-63
E-mail: prdovgaluk@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8383-8519

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center
2 Akkuratova St., St. Health, St., 197341

Anna A. Starshinova
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department,
Head of Research Management Directorate
Phone: +7 (905) 204-38-61
Email: starshinova_777@mail.ru
Email: starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Irina F. Dovgalyuk
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher,
Head of Phthisiopediatrics Direction
Phone: +7 (812) 297-22-63
Email: prdovgaluk@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8383-8519

ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН
191023, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 27

Осипов Николай Николаевич
Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru
ORCID: 0000-0002-5391-3917

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

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации. Ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
Тел.: +7 (985) 761-02-37
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034 П

St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences
27, Nab. Reki Fontanki, St. Petersburg, 191023

Nikolay N. Osipov
Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Researcher, St. Petersburg University
Email: nicknick@pdmi.ras.ru
ORCID: 0000-0002-5391-3917

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical Science Institute. Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research Institute
Phone: +7 (985) 761-02-37
Email: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034 П

Поступила 10.07.2023

Submitted as of 10.07.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-053.2:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72

Опыт использования комбинированных противотуберкулезных препаратов для превентивного лечения детей

О. Д. БАРОНОВА[1], В. А. АКСЕНОВА[2,3], Н. И. КЛЕВНО[2,3], С. В. СМЕРДИН[1,4]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Московская область, РФ

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

[3] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, г. Москва, РФ

[4] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить у детей из групп риска развития туберкулеза эффективность и безопасность превентивного лечения с использованием комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированной дозировкой (КПФД).

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности превентивного лечения 318 детей из групп повышенного риска развития туберкулеза, изучена возможность успешного завершения полного курса лечения при использовании КПФД и схем превентивного лечения с включением не менее двух монопрепаратов. Критерии включения в исследование: нахождение ребенка в группе повышенного риска развития туберкулеза; отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза; отсутствие сведений об устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам 1 ряда у предполагаемого источника инфекции; отсутствие ВИЧ-инфекции. Группе детей (172 человека) было проведено превентивное лечение с использованием КПФД, при этом у 126 пациентов КПФД включал изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, а у 46 пациентов – изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг. В группу сравнения (ГС) включены 146 детей, получавших превентивное лечение монопрепаратами: 111 детей получали изониазид и пиразинамид, а 35 детей – изониазид и этамбутол.

Результаты. При оценке безопасности и эффективности статистически значимых различий при использовании КПФД и схем из монопрепаратов не получено. Успешно завершили полный курс лечения 91,9% детей, получавших КПФД и 86,3% детей, принимавших схемы из монопрепаратов. При приеме КПФД отмечена тенденция к уменьшению нежелательных явлений. При КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг) доля нежелательных явлений не превышала 4,0%. При КПФД (изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг) нежелательных явлений не было.

Заключение. Использование КПФД для превентивного лечения детей с туберкулезной инфекцией является современной и эффективной технологией.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, комбинированные противотуберкулезные препараты, превентивное лечение, группы риска.

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Смердин С. В. Опыт использования комбинированных противотуберкулезных препаратов для превентивного лечения детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 66–72. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72

Experience of Fixed-Dose Combinations of Anti-Tuberculosis Drugs for Preventive Treatment in Children

O.D. BARONOVA[1], V.A. AKSENOVA[2,3], N.I. KLEVNO[2,3], S.V. SMERDIN[1,4]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow Region, Russia

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

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

[4] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness and safety of preventive treatment with fixed-dose combination of anti-tuberculosis drugs (FDCs) in children from groups at high risk of developing tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness of preventive treatment was analyzed in 318 children from groups at high risk of developing tuberculosis. Also, we studied the possibility of successful completion of the full course of treatment using FDCs and preventive treatment regimens containing at least two single drugs. Inclusion criteria were as follows: the child at high risk of developing tuberculosis; no clinical and radiological signs of active tuberculosis; lack of information about the resistance to first-line drugs

at the suspected source of infection; and negative HIV status. A group of children (172 people) underwent preventive treatment using FDCs, of them 126 patients received FDCs containing isoniazid 150 mg + pyrazinamide 500 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg, and 46 patients received FDCs containing isoniazid 150 mg + ethambutol 400 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg. The comparison group (CG) included 146 children who received preventive treatment with single drugs: 111 children received isoniazid and pyrazinamide, and 35 children received isoniazid and ethambutol.

Results. When assessing the safety and effectiveness, no statistically significant differences were found when using FDCs and single-drug regimens. 91.9% of children receiving FDCs and 86.3% of children receiving single-drug regimens successfully completed the full course of treatment. When taking FDCs, there was a tendency to lower incidence of adverse events. With the FDC (isoniazid 150 mg + pyrazinamide 500 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg), the proportion of adverse events did not exceed 4.0%. There were no adverse events with the FDC (isoniazid 150 mg + ethambutol 400 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg).

Conclusion. Preventive treatment of children with tuberculosis infection with FDC is a modern and effective technology.

Key words: children, tuberculosis infection, fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs, preventive treatment, risk groups.

For citation: Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I., Smerdin S.V. Experience of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs for preventive treatment in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 66–72. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72

Для корреспонденции:
Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:
Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

Введение

Туберкулезная инфекция является, пожалуй, самой распространенной бактериальной инфекцией в мире, у инфицированных *M. tuberculosis* лиц существует риск развития активной формы туберкулеза. Современная стратегия контроля за распространением туберкулеза предусматривает как использование мер индивидуального влияния (диагностика и лечение больных туберкулезом), так и проведение популяционных профилактических мероприятий в виде выявления латентной туберкулезной инфекции и превентивного противотуберкулезного лечения в группах риска [9,13,14,15,17].

Понятие о профилактическом лечении (химиопрофилактика) лиц из групп повышенного риска развития туберкулеза в нашей стране было сформулировано еще в 60-е годы XX века. В настоящее время основные положения по организации профилактического лечения детей отражены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции, которыми руководствуются врачи-фтизиатры [12]. Детям с высокой вероятностью развития заболевания рекомендуется назначение в схемах профилактического лечения двух противотуберкулезных препаратов сроком от 3 до 6 месяцев на фоне приема протективных средств (витаминов группы В и гепатопротекторов), что значительно увеличивает количество принимаемых лекарственных средств [1, 10, 16]. Залогом эффективности медикаментозной профилактики туберкулеза многие исследователи считают соблюдение рекомендованной длительности курса лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и прием всех доз препаратов под контролем медицинского работника. Авторами лучших мировых практик приведены данные о том, что эффективность превентивного лечения детей из групп риска в регионах с высоким и средним уровнем распространенности туберкулеза напрямую зависит от доли пациентов, завершивших лечение – не менее 85% при низкой частоте нежелательных реакций (2-8%). В случае пропуска более семи доз препаратов подряд при ежедневном приеме курс превентивного лечения возобновляется [9, 17].

Эксперты ВОЗ полагают, что эффективность лечения повышается при использовании комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [9]. Возможность применения КПФД является перспективной альтернативой лечению схемой монопрепаратов, повышая приверженность пациентов к лечению за счет уменьшения количества таблеток, снижая частоту отрывов от лечения [3, 11].

В Российской Федерации основные проведенные исследования по эффективности и безопасности использования КПФД были посвящены лечению взрослых пациентов с активным туберкулезом [2, 5, 6]. В публикациях, отражающих использование КПФД в детской практике, рассматривалось их применение при локальных формах туберкулеза [7, 8].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения детей из групп риска по туберкулезу с использованием КПФД в сравнении с аналогичными схемами из монопрепаратов.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование проспективное сравнительное для оценки переносимости

и эффективности КПФД при лечении детей с латентной туберкулезной инфекцией. Мониторинг нежелательных явлений проводился согласно Клиническим рекомендациям [12].

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование: дети с ЛТИ, получавшие превентивное лечение; отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК); отсутствие сведений в медицинской документации об устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам 1 ряда у предполагаемого источника инфекции. Критерии невключения: наличие ВИЧ-инфекции.

Условия проведения. Сравнительное проспективное исследование было проведено на базе ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (Ставропольский край) в период с января 2017 г. по декабрь 2020 г. Методом сплошной выборки проанализирована медицинская документация: изучены 172 амбулаторные карты и 146 стационарных историй болезни детей от 2 до 17 лет включительно. Средний возраст детей составил 10,4±3,9 лет. Соотношение по полу было следующим: 54,1% мальчиков и 45,8% девочек. Во всех случаях родители или законные представители подписали информированное добровольное согласие на проведение превентивного лечения детей с указанием схемы химиотерапии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе (ОГ) было 172 ребенка, получавших в амбулаторных условиях превентивное лечение с использованием КПФД. При этом у 126 детей КПФД содержал изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, а у 46 детей старше 12 лет в КПФД был изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг. Расчет дозировки проводили по изониазиду из расчета 5–10 мг/кг массы тела (не более 0,6 г в сутки). КПФД принимались ежедневно после еды, 1 раз в сутки. Длительность курса лечения составила 3 месяца. По показаниям назначались гепатопротекторы.

В группе сравнения (ГС) было 146 детей, которые в условиях стационара получали схемы лечения из монопрепаратов. Схему изониазид + пиразинамид (HZ) использовали у 111 детей, схему изониазид + этамбутол (HE) – у 35 пациентов старше 12 лет. Дозы изониазида назначались из расчета 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г в сутки), пиразинамида – 20-25 мг/кг массы тела, этамбутола – 15-20 мг/кг. Препараты принимались ежедневно после еды, 1 раз в сутки в течение 3-6 месяцев на фоне гепатопротекторов и пиридоксина гидрохлорида.

Эффективность превентивного лечения оценивали по отсутствию заболевания туберкулезом в течение двух лет после окончания полного курса. Безопасность (переносимость) применения КПФД и схем монопрепаратов оценивали по частоте развития нежелательных явлений (НЯ). Учитывали клинические симптомы и отклонения лабораторных показателей, возникновение которых по времени совпадало с приемом исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с нормативными документами [12]. Также проведен анализ прохождения полного курса лечения (приверженность лечению). Досрочное прекращение курса превентивного лечения было раздельно оценено: по наличию лекарственных осложнений (риск использования препаратов превышал пользу профилактического лечения) и случаям досрочного прерывания лечения при хорошей переносимости из-за отказа родителей.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Использовали критерии описательной статистики: расчет средних величин (M) и средних ошибок (m): M±m. Оценку связи между количественными данными проводили с использованием метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Дети, включенные в ОГ – 133/172 (77,3%), находились под наблюдением врачей-фтизиатров преимущественно в 6 группе диспансерного наблюдения (ГДН). Дети из контакта с больными туберкулезом составили 22,7% (39/172 человек). Амбулаторно превентивная терапия проводилась детям из 4 ГДН при категорическом отказе родителей от лечения в стационарных условия или в условиях детского туберкулезного санатория. В ГС доля детей из контакта с больными туберкулезом была выше – 37,0% (54/146), так как в стационарное отделение направлялись дети из очагов туберкулезной инфекции для дообследования и исключения активного туберкулеза, для изоляции от источника инфекции, а также для контролируемого превентивного лечения. Остальные дети наблюдались в 6 ГДУ – 63,0% детей (92/146 человек).

В ОГ и ГС доля детей с отрицательной реакцией на кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) была незначительной: 2/172 (1,2%) и 7/146 (4,8%) детей соответственно. Эти 9 детей имели высокий риск развития туберкулеза в связи с семейным контактом, поэтому решением врачебной комиссии им было рекомендовано превентивное лечение. В ОГ сопутствующие заболевания или состояния отмечены у 74/172 (43%) детей, в ГС – у 125/146 (85,6%) детей, что мы связали с большим числом в этой группе детей из очагов инфекции и социально неблагополучных семей. В структуре сопутствующей патологии преобладали хронические заболевания верхних дыхательных путей: аденоидиты и фарингиты в ОГ (41/172, 23,8%), в ГС (96/146,

65,8%), χ^2=54,89, p<0,001. Хронический гастродуоденит, при котором превентивное лечение проводится по индивидуальному режиму, был у 4/172 детей в ОГ и у 3/146 детей из ГС, p>0,05. Хронический вирусный гепатит С вне активности был выявлен только у 2/146 (1,4%) детей из ГС. В целом, общеклинические показатели крови, мочи у всех детей, включенных в исследование, до начала превентивного лечения были в пределах норм. Сравнительный анализ безопасности (переносимости) превентивного лечения препаратами (HZ) в обеих группах представлен в табл. 1.

Таблица 1. **Нежелательные явления при лечении HZ в группах**

Table 1. **Adverse events that developed in the groups during treatment with HZ**

Группы	Нежелательные явления на HZ			Сроки развития нежелательных явлений					
				1 мес.		2 мес.		> 2-х мес.	
	абс.	%	χ^2	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОГ (*n*=126)	8	6,3	0,44 p>0,05	5	4,0	2	1,6	0	0
ГС (*n*=111)	11	9,9		2	1,8	3	2,7	2	0,8
Всего (*n*=237)	19	8,0		7	3,0	5	2,1	2	0,8

Учитывали все случаи нежелательных явлений (НЯ), сроки их развития, необходимость отмены лечения вследствие НЯ. В целом переносимость схемы профилактического лечения, включающей изониазид и пиразинамид, была удовлетворительной в обеих группах. Как следует из табл. 1, в ОГ нежелательные явления зафиксированы у 6,3% (8/126 пациентов). Токсическое действие КПФД проявлялось в виде слабости, тошноты, болей в животе, повышения уровня АЛТ, АСТ в 2 и более раза от исходных показателей у 6 детей из 8. Аллергическая кожная реакция отмечена у 1 ребенка, еще у 1 ребенка в гемограмме отмечена эозинофилия. Среди детей ГС отмечены НЯ в 9,9% (11/111 пациентов). Прием схемы монопрепаратов (HZ) у них сопровождался преимущественным развитием гепатотоксической реакции – у 7/11 детей. У 2 детей при отсутствии клинических проявлений отмечалась эозинофилия и лейкопения в периферической крови, повышение уровня ферментов печени. У 2/11 детей в первые 10 дней приема схемы из монопрепаратов (HZ) отмечены аллергические кожные реакции. Статистически значимых различий в частоте возникновения НЯ в ОГ и ГС не получено (p>0,05). Таким образом, у детей обеих групп, получавших (HZ), среди нежелательных явлений преобладали гепатотоксические реакции – у 13/ 19 (68,4%) пациентов. Аллергическая реакция в виде крапивницы зарегистрирована у 3/19 (15,8%) детей. Как правило, НЯ возникали на первом месяце лечения (более, чем в половине случаев в каждой группе). У 3 детей (1 – в ОГ и 2 – в ГС) отмечены гематологические изменения после двух месяцев лечения. Отмена превентивного лечения по медицинским показаниям (НЯ) потребовалась у 5 (4,0%) детей в ОГ и у 6 (5,4%) детей в ГС, p>0,05. Основной причиной отмены превентивного лечения были токсические проявления, сохранявшиеся более 14 дней после назначения коррекционной терапии. Были отказы родителей от продолжения превентивного лечения, как правило, после двух месяцев пребывания в санатории/стационаре при удовлетворительной переносимости препаратов: в 5,5% (7/126 человек) в ОГ и в 8,1% (9/11 человек) в ГС, p>0,05. Завершили полный курс лечения 90,5% детей в ОГ и 86,5% детей в ГС. В целом успешное завершение полного курса лечения по схеме HZ отмечено у 88,6% (210/237 человек), p>0,05.

Мы провели также анализ результатов превентивного лечения комбинированным ПТП изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, который получали 46 (27%) из 172 детей ОГ. Схема (HE) из монопрепаратов была назначена 35 (24%) из 146 детей ГС (табл.2).

При использовании КПФД (HE) в ОГ нежелательных явлений не было. Доля НЯ у детей из ГС (HE) составила 5,7%, (2/35). У 1 ребенка отмечена аллергическая реакция, также у 1 ребенка зафиксировано развитие лейкопении после двух месяцев лечения. Завершили курс превентивного лечения (HE) 95,7% детей в ОГ и 85,7% детей в ГС. Результаты проведенного исследования показали, что доля НЯ, потребовавших отмены лечения при применении КПФД, не превышала 2,9% (5 из 172 пациентов), в то время как прием схемы монопрепаратов тех же наименований показал НЯ в 5,5% (8 из 146 пациентов), $p > 0,05$. Оценка переносимости превентивного лечения при использовании монопрепаратов была ранее проведена другими исследователями и зарегистрирована в 6,6-8,0% случаев [1, 15]. Сведений по безопасности превентивного лечения детей с использованием КПФД в доступных

Таблица 2. **Результаты превентивного лечения по схеме HE в группах**

Table 2. **Results of preventive treatment with HE in the groups**

Группы	Отмена лечения из-за НЯ			Отмена лечения из-за отказа родителей			Завершили полный курс лечения		
	абс.	%	χ^2	абс.	%	χ^2	абс.	%	χ^2
ОГ (*n*=46)	0	0	1,00 p<0,001	2	4,4	0,43 p>0,05	44	95,7	0,12 p>0,05
Прием монопрепаратов (*n*=35)	2	5,7		3	8,6		30	85,7	
Всего (*n*=81)	2	2,5	-	5	6,2	-	74	95,6	-

литературных источниках не найдено. Согласно рекомендациям ВОЗ, схема превентивного лечения считается безопасной, если НЯ не превышают 10% случаев [9]. В нашем исследовании доля НЯ при использовании КПДФ была почти в 2 раза ниже рекомендованной. Сравнительные данные по эффективности превентивного лечения с использованием КПФД – ОГ и схем монопрепаратов – ГС приведены в табл. 3.

***Таблица 3*. Эффективность превентивного лечения в группах**

***Table 3*. Effectiveness of preventive treatment in the groups**

Группы	Заболели туберкулезом через два года*		Завершили полный курс лечения		
	абс.	%	абс.	%	ТКФ**
ОГ (*n*=172)	0	0	158	91,9	0,11 *p*>0,05
ГС (*n*=146)	1	0,7	126	86,3	

** после завершения полного курса лечения;*
*** ТКФ – точный критерий Фишера*
** Upon completion of the full course of treatment*
*** TKF – Fisher exact test*

При оценке эффективности лечения через 2 года после завершения превентивного курса лечения установлено, что среди детей ОГ случаев выявления активного туберкулеза не было. В ГС у ребенка 11 лет, получавшего курс лечения по схеме изониазид + пиразинамид под контролем медицинских работников в туберкулезном санатории, через год после завершения курса выявлен очаговый туберкулез С6 левого легкого, МБТ (–). Развитие активного туберкулеза произошло на фоне возобновления тяжелого семейного контакта с отчимом, больным фиброзно-кавернозной формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Завершение полного курса превентивного лечения в нашем исследований предусматривало, что дети получили не менее 90 суточных доз препаратов, рекомендованных в нормативных документах [12]. Доля детей, успешно завершивших лечение, при приеме КПДФ была выше, чем при использовании схемы монопрепаратов (91,9% против 86,3%), что соответствовало рекомендациям ВОЗ по превентивному лечению, опубликованным в 2022 году [9].

Использование КПФД для организации превентивного лечения детей и подростков из групп риска с установленной латентной туберкулезной инфекцией как при наличии контакта с больными туберкулезом, так и при отсутствии сведений о его наличии, является современной и эффективной технологией, позволяющей предупреждать развитие активного туберкулеза. Это соответствует данным, ранее подтвердивших значимое снижение риска развития активного туберкулеза среди детей, получивших превентивное лечение [1].

Заключение

Проведенное сравнительное исследование с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности, сравнимыми с результатами химиотерапии с использованием схемы монопрепаратов. Удобная для детей и их родителей лекарственная форма КПФД способствовала успешному завершению полного курса лечения в 91,9% случаев по сравнению с 86,3% детей, принимавших схемы монопрепаратов. При использовании КПФД отмечена тенденция к уменьшению нежелательных явлений, особенно требующих отмены лечения.

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., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36–43.
2. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Ю., Стерликов В.А., Русских О.Е. Фтизоэтам В6 и фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.
3. Клевно Н.И., Аксенова В.А., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В. Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей //Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 74–79.
4. Куликов А.Ю., Сороковиков И.В., Мохирева Л.В., Мохирев А.В. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированными дозами Фтизоэтам В6 при комплексном лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 41-46.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Gordina A.V., Fatykhova R.Kh. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 6, pp. 36-43. (In Russ.)
2. Zuev A.P., Mokhireva L.V., Yurchenko N.I., Mishin V.Yu., Sterlikov V.A., Russkikh O.E. Phtizoethamum B6 and Phtizopyramum B6 for the treatment of new pulmonary tuberculosis patients with bacillary excretion tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 5, pp. 44-52. (In Russ.)
3. Klevno N.I., Aksenova V.A., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V. Combined anti-tuberculosis drugs as a world trend treatment for children with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2017, no. 4, pp. 74-79. (In Russ.)
4. Kulikov A.Yu., Sorokovikov I.V., Mokhireva L.V., Mokhirev A.B. Pharmacoeconomic study of using the fixed-dose combination of anti-tuberculosis drug Fthisoetam B6 in the comprehensive treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 10, pp. 41-46. (In Russ.)

5. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких / Т. Е. Тюлькова, Л. В. Мохирева, А. А. Старшинова, О. Д. Баронова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46–57.

6. Мохирева Л.В., Хоеева Е.Н., Каркач О.О., Мохирев А.В., Джура П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизводимых комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 141–148.

7. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т.95, № 7. – С. 48–53.

8. Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Аксенова В.А. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 119.

9. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf?sequence=23&isAllowed=y (Дата обращения: 12.09.2020)

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»: [сайт Консультант-Плюс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW (дата обращения: 13.05.2017). – Текст: электронный.

11. Старшинова А.А. Комбинированные противотуберкулезные препараты: отечественный и международный опыт применения //Эпидемиология и инфекционные заболевания. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 69-77.

12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.

13. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis / S. Arshad, L. Bavan, K. Gajari [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35. – P. 1336–1345.

14. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey / K. Okada, I. Onozaki, N. Yamada [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 1619–1624.

15. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment / A. Trajman, R. Long, D. Zylberberg [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 551–559.

16. Monedero I., Caminero I.A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 9–433.

17. Schwoebel V, Koura KG, Adjobimey M, et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 452–460.

5. Tyulkova T.E., Mokhireva L.V., Starshinova A.A., Baronova O.D. et al. The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 8, pp. 46-57. (In Russ.)

6. Mokhireva L.V., Khoeeva E.N., Karkach O.O., Mokhirev A.B., Dzhura P.I., Morozova T.E. Pharmaco-epidemiological research of the produced combined anti-tuberculosis drugs and adherence of TB doctors to them in the wide clinical practice. *Biomeditsina,* 2011, no. 3, pp. 141-148. (In Russ.)

7. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. The efficiency of using the medication combing 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 7, pp. 48-53. (In Russ.)

8. Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Aksenova V.A. Pharmacokinetics of FDC: rifampicin and isoniazid in children with pulmonary tuberculosis. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya,* 2020, no. 6, pp. 119. (In Russ.)

9. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1. Tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organisation. 2021. (In Russ.) Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/ Accessed September 12, 2020

10. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW Accessed May 13, 2017

11. Starshinova A.A. Fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs: Russian and international experience. *Epidemiologiya i Infektsionnye Zabolevaniya. Aktualnye Voprosy,* 2017, no. 6, pp. 69-77. (In Russ.)

12. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.

13. Arshad S., Bavan L., Gajari K. et al. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.,* 2010, vol. 35, pp. 1336-1345.

14. Okada K., Onozaki I., Yamada N. et al. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2012, vol. 16, pp. 1619-1624.

15. Trajman A., Long R., Zylberberg D. et al. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2010, vol. 14, no. 5, pp. 551-559.

16. Monedero I., Caminero I.A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2011, vol. 15, no. 4, pp. 9-433.

17. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2020, vol. 24, no. 4, pp. 452-460.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
141034, Московская область, г.о. Мытищи, п. Здравница, ул. Дубки, вл. 7, стр.1
Тел. +7 (499) 978-02-43

Баронова Ольга Дмитриевна
Д.м.н., заместитель главного врача по амбулаторной работе
Тел. +7 (962) 453-66-37
E-mail: baronova_stav@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2350-4418

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Build. 1, 7, Dubki St.,
Settlement of Zdravnitsa, Mytischi,
Moscow Region, 141034
Phone: +7 (499) 978-02-43

Olga D. Baronova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Out-Patient Activities
Phone: +7 (962) 453-66-37
Email: baronova_stav@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2350-4418

Смердин Сергей Викторович
Д.м.н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru
ORCID: 0000-0002-2602-214X

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

Аксенова Валентина Александровна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Клевно Надежда Ивановна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru
ORCID: 0000-0002-2602-214X

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

Valentina A. Aksenova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis Children and Adolescents Department Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Tuberculosis Children and Adolescents Department. Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Поступила 08.09.2023

Submitted as of 08.09.2023

Акрихин
Люди заботятся о людях

– уверенный взгляд в будущее

МНН ЛП входит в перечень ЖНВЛП

Химиотерапия лекарственно-чувствительного туберкулеза[1,2,3,4,5,6,7,8]
Профилактика туберкулеза, в том числе и у больных с ВИЧ-инфекцией[9,10]
Снижают лекарственную нагрузку от 2-х до 4-х раз[4]
Улучшают контролируемость лечения[4,8]
Формируют приверженность к терапии[4,7]
Производство по стандартам GMP

Использованная литература
1. Инструкции по применению лекарственных препаратов, соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» 2022
4. Л.В. Мохирева, Е.Н.Хоева «Фармако- эпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей фтизиатров в широкой клинической практике.» Биомедицина, № 3, 2011, С. 141-148
5. ТюльковаТ.Е., Мохирева Л. Б. Многоцентровое наблюдательное не интервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких. Туберкулёз и болезни легких, Том 98, № 8, 2020
6. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» 2022
8. Перечень ЖНВЛП на 2023г утвержденный распоряжением Правительства №2406-р от 12 октября 2019 «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2023 год.» (ред. от 24.12.2022)
9. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
10. Русских О.Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы №2 / 2015, с.99-104

РЕКЛАМА

РИМ -2023-0706

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:576.31:615.366
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-74-80

Клеточная терапия аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

В. В. СОЛОДОВНИКОВА[1], А. Е. СКРЯГИН[2], Я. И. ИСАЙКИНА[3], Д. А. КЛИМУК[1], Г. Л. ГУРЕВИЧ[1], Е. М. СКРЯГИНА[1]

[1] **ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь**

[2] **УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь**

[3] **ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности применения аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) легких.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациентов в возрасте от 18 до 61 года с ЛУ-ТБ, находившихся на лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» с 2009 по 2018 гг. На фоне противотуберкулезного лечения пациентам (60 чел.) основной группы (ОГ) проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологичных МСК.

Результаты. Средняя доза вводимых клеток составила $1x10^6$ на кг массы тела пациента. Средняя длительность культивации МСК была 35 дней. Эффективность лечения в ОГ составила 90% в сравнении с 71% в контрольной группе (КГ). У всех пациентов, успешно излечившихся от туберкулеза (ТБ) с применением аутологичных МСК, рецидивов ТБ в течение 5 лет наблюдения не было. В контрольной группе было зарегистрировано 8 (19%) случаев рецидива. В ОГ по сравнению с КГ показатели по закрытию полостей распада и отсутствию рецидива статистически значимо лучше.

Заключение. Применение аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ показало высокую эффективность.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез легких, мезенхимальные стромальные клетки, эффективность лечения.

Для цитирования: Солодовникова В. В., Скрягин А. Е., Исайкина Я. И., Климук Д. А., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М. Клеточная терапия аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 74–80. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-74-80

Cellular Therapy with Autologous Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

V.V. SOLODOVNIKOVA[1], A.E. SKRYAGIN[2], YA.I. ISAYKINA[3], D.A. KLIMUK[1], G.L. GUREVICH[1], E.M. SKRYAGINA[1]

[1] **Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus**

[2] **Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus**

[3] **Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus**

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of treatment with autologous mesenchymal stromal cells (MSCs) in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis (DR TB).

Subjects and Methods. 120 patients with drug resistant tuberculosis aged 18 to 61 years old were enrolled in the study. They all were treated at the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology from 2009 to 2018. Against the background of anti-tuberculosis treatment, patients (60 people) from Main Group (MG) underwent bone marrow sampling and then intravenous administration of autologous MSCs.

Results. The average dose of administered cells was $1x10^6$ per kg of the patient body weight. The average duration of MSC cultivation made 35 days. Treatment effectiveness in MG made 90% versus 71% in Control Group (CG). All patients who were successfully cured of tuberculosis (TB) using autologous MSCs had no tuberculosis relapses during 5 years of follow-up. In Control Group, 8 (19%) cases of relapse were reported. In Main Group versus Comparison Group, the rates indicating healing of cavities and absence of relapse are statistically significantly better.

Conclusion. The use of autologous MSCs in patients with drug resistant tuberculosis has shown its high effectiveness.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, mesenchymal stromal cells, treatment effectiveness.

For citation: Solodovnikova V.V., Skryagin A.E., Isaykina Ya.I., Klimuk D.A., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Cellular therapy with autologous mesenchymal stromal cells in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 74–80. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-74-80

Для корреспонденции:
Солодовникова Варвара Валерьевна
E-mail: varvaras@tut.by

Correspondence:
Varvara V. Solodovnikova
Email: varvaras@tut.by

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. в мире заболело туберкулезом 10,6 млн человек [4]. Учитывая высокий уровень лекарственной устойчивости возбудителя, имеются данные, что лишь около 48% пациентов успешно заканчивают курс противотуберкулезной терапии [7]. В Республике Беларусь, по данным 2022 г., доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) составляла 35,5% от всех впервые выявленных случаев. В деятельности по контролю за ТБ имеется определенный прогресс – в 2018 г. ВОЗ рекомендовала полностью пероральную терапию лекарственно-устойчивого туберкулеза, накоплены данные об эффективности коротких схем лечения латентного ТБ, проводятся изыскания в области разработки вакцин [3]. Однако для эффективного достижения целей глобальной стратегии по преодолению ТБ новых схем лечения на сегодняшний день недостаточно.

Кроме использования новых противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) у пациентов с МЛУ-ТБ, продолжаются поиски иных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы организма. Одним из перспективных путей является применение клеточной терапии МСК, в результате которой восстанавливается популяция стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [5]. МСК являются источником цитокинов и факторов роста, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в регенерации поврежденной ткани легкого [9].

По данным литературы, МСК обладают рядом свойств:

- прямой антимикробной активностью, которая проявляется через секрецию человеческого антимикробного пептида кателицидина hCAP-18/LL-37 [8]. Также противомикробная активность реализуется за счет фермента, катаболизирующего триптофан-индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) [2]. МСК генерируют многочисленные прямые и непрямые иммунологически опосредованные антимикробные факторы, которые в совокупности помогают устранить хронические бактериальные инфекции при терапевтическом введении клеток [6];
- МСК секретируют антифибротические и антиапоптотические факторы, которые потенциально могут восстанавливать поврежденные ткани [6]. Также МСК секретируют множество цитокинов и факторов роста, обладающих как паракринной, так и аутокринной активностью. Они подавляют локальную иммунную систему, ингибируют фиброз (образование рубцов) и апоптоз, усиливают ангиогенез, стимулируют митоз и дифференцировку внутренних репаративных или стволовых клеток [1].

Применение аутологичных МСК для различных клинических целей показало клиническую безопасность продукта для пациентов. Есть данные об успешном использовании МСК при МЛУ-ТБ [10].

Цель исследования

Оценить эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

В когортное исследование было включено 120 пациентов с ТБ, находившихся на лечении в РНПЦ ПиФ с 2009 по 2018 гг. Критерием включения являлось наличие у пациента МЛУ-ТБ. Критериями исключения являлись: тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания; аутоиммунные и аллергические заболевания в фазе обострения; беременность; лактация; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами. Лечение назначалось Республиканским консилиумом по лечению МЛУ-ТБ на основе модели лекарственной чувствительности возбудителя. Противотуберкулезное лечение пациенты получали в соответствии с актуальным на тот момент клиническим протоколом и рекомендациями ВОЗ. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие.

Лечение пациентов с МЛУ-ТБ состояло из интенсивной фазы продолжительностью 6-8 месяцев и фазы продолжения лечения – 12-14 месяцев. Пациенты были госпитализированы в РНПЦ ПиФ на срок не менее четырех месяцев во время интенсивной фазы лечения. После завершения интенсивной фазы лечения пациентов выписывали на амбулаторный этап по месту жительства. Всем пациентам проводилось тестирование на ВИЧ-инфекцию.

Ответ на лечение оценивался ежемесячно путем проведения микроскопии мокроты, посева мокроты на плотные питательные среды и клинического

обследования. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) выполнялась каждые три месяца во время интенсивной фазы и каждые шесть месяцев во время фазы продолжения. Анализы крови проводились ежемесячно для диагностики нежелательных явлений (НЯ) на препараты, включая электролитные нарушения, анемию, тромбоцитопению, лейкопению, нарушения функций печени и почек.

Все пациенты были разделены на две группы по 60 пациентов в каждой: основная (ОГ) и контрольная (КГ).

В связи с тем, что применение новых ПТЛП (бедаквилина и деламанида) началось в республике в 2015-2016 гг., доля пациентов, получавших их, составила всего 22% в ОГ и 18% в КГ.

Пациентам ОГ (60 чел.) на фоне противотуберкулезного лечения проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологичных МСК. Из них 10 пациентам с ТБ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) введение аутологичных МСК проводили дважды. Пациентам КГ (60 чел.) проводилась только противотуберкулезная терапия, введение МСК не применялось. Пациенты из ОГ и КГ были сопоставимы по социальным и клиническим характеристикам (табл 1).

На материале из образцов мокроты проводились следующие исследования: микроскопия; молекулярно-генетические исследования (GeneXpert MTB/RIF, LPA); посевы на плотные и жидкие питательные среды для определения МБТ и модели лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6 и включала методы описательной статистики. Достоверность различий между независимыми группами оценивали с помощью метода непараметрического анализа (критерия хи-квадрат).

Получение МСК

Аутологичные МСК получали из костного мозга пациентов с ЛУ-ТБ. Взятие костного мозга в объеме 60-80 мл проводили посредством костномозговой пункции под местной анестезией. Мононуклеарные клетки выделяли на Гистопаке плотностью 1,077; дважды отмывали в 0,9% растворе NaCl. Затем ресуспендировали в IMDM с 10% ЭТС и переносили в концентрации 2-3 x10^6/мл во флакон объемом 175 см². Клетки инкубировали при 37°С в 5% CO_2. При 80–90% покрытии поверхности флакона прикрепленными клетками их дезадгезировали при помощи 0,25% трипсин-ЭДТА. Полученную первичную культуру МСК пересаживали в новые флаконы 175 см² (1-ый пассаж) и культивировали при разных условиях: в первом случае полная культуральная среда состояла из IMDM с 10% ЭТС; во втором случае полная культуральная среда состояла из IMDM с добавлением 5% лизата тромбоцитов и гепарина. МСК экспансировали на протяжении 2-3 пассажей для получения эффективного количества МСК с клеточностью не менее 1x10^6/кг массы тела пациента. Клетки дважды отмывали в NaCl, концентрировали и переносили в шприц в 0,9% растворе NaCl в объеме 20 мл для введения пациенту. Аутологичные МСК были иден-

Таблица 1. **Исходные демографические и клинические характеристики пациентов ОГ и КГ**

Table 1. **Initial demographic and clinical characteristics of patients from Main Group and Comparison Group**

А. Демографические характеристики

A. Demographic characteristics

Характеристики		ОГ абс (%); 95% ДИ	КГ абс (%); 95%ДИ
Средний возраст в годах; СО		31; 8,7	36; 6,2
Пол	Мужской	29 (48); 47,6-48,4	36 (60); 57,2-62,8
	Женский	31 (52); 51,6-52,4	24 (40); 37,2-42,8
Тип проживания	Городской	35 (58); 56,4-59,6	33 (55); 53,6-56,4
	Сельский	25 (42); 40,4-43,6	27 (45); 25,6-28,4
Образование	Высшее образование	12 (20); 18,0-22,0	9 (15); 11,9-18,1
	Средне-специальное	27 (45); 43,0-47,0	25 (42); 38,9-45,1
	Среднее образование	21 (35); 33,0-37,0	26 (43); 39,9-46,1
Работа	Да	30 (50); 49,8-50,2	31 (52); 51,4-52,6
	Нет	30 (50);49,8-50,2	29 (48); 47,4-48,6
Неработающие	Декретный отпуск	7 (23); 21,9-24,1	2 (7); 3,41-10,6
	Инвалидность	8 (27); 25,9-28,1	9 (31); 27,4-34,6
	Студенты	5 (17); 15,9-18,1	4 (14); 10,4-17,6
	Не работают	10 (33); 31,9-34,1	14 (48); 44,4-51,6
Курение	Да	15 (25); 20,1-29,9	21 (35); 31,1-38,9
	Нет	45 (75); 70,1-79,9	38 (63); 59,1-66,9

Таблица 1. **Окончание**

Table 1. **Ending**

В. Клинические характеристики

B. Clinical characteristics

Характеристики		ОГ абс (%); 95%ДИ	КГ абс (%); 95%ДИ
Сопутствующие заболевания	Да	23 (38); 34,7-41,3	26 (43); 41,1-44,9
	Нет	37 (62); 58,7-65,3	34 (57); 55,1-58,9
История лечения ТБ	Впервые выявленный	24 (40); 37,2-42,8	20 (33); 28,3-37,7
	Ранее леченый	36 (60), 57,2-62,8	40 (67); 62,3-71,7
Бактериологическое подтверждение ТБ	Да	60 (100), 86,1-114,0	60 (100); 86,1-114,0
	Нет	0 (0), -	0 (0), -
Микроскопия	Положительный	18 (30), 24,5-35,5	23 (38); 34,7-41,3
	Отрицательный	43 (70), 64,5-75,5	37 (62); 58,7-65,3
Посев	Положительный	60 (100), 86,1-114,0	60 (100); 86,1-114,0
	Отрицательный	0 (0), -	0 (0), -
Тип лекарственной устойчивости	МЛУ	14 (23,5),	11 (18), 13,1-22,9
	МЛУ + фторхинолоны	5 (8,5); 3,85-13,2	7 (12); 7,1-16,9
	МЛУ + инъекционные	8 (13); 8,35-17,6	5 (8); 3,1-12,9
	ШЛУ	33 (55), 50,4-59,6	37 (62), 57,1-66,9
Локализация ТБ	Легочный	60 (100), 86,1-114,0	60 (100), 86,1-114,0
	Внелегочный	0 (0), -	0 (0), -
Объем поражения легких	Двусторонний	20 (33), 28,3-37,7	23 (38), 34,7-41,3
	Односторонний	40 (67), 62,3-71,7	37 (62), 58,7-65,3
Наличие полостей распада	Да	44 (73), 66,6-79,4	48 (80), 71,7-88,3
	Нет	16 (27), 20,6-33,4	12 (20), 11,7-28,3
ПТЛП, включенные в режим лечения	Бедаквилин	12 (20), 11,7-28,3	9 (15), 6,69-23,3
	Деламанид	4 (7), 0-18,9	4 (7), 0-18,9
	Бедаквилин + Деламанид	3 (5), 0-17,5	2 (5), 0-17,5
	Офлоксацин	6 (10), 2,16-17,8	4 (3), 0-12,2
	Левофлоксацин	26 (43), 40,6-45,4	22 (37), 60,5-65,5
	Моксифлоксацин	19 (32), 28,5-35,5	21 (35), 32,1-37,9
	Линезолид	17 (28), 23,7-32,3	20 (33), 29,7-36,3
	Клофазимин	13 (22), 16,5-27,5	11 (18), 11,7-24,3
	Циклосерин	48 (80), 74,1-85,9	49 (82), 73,1-90,9
	Амикацин	3 (5); 0-17,5	4 (7), 0-19,5
	Канамицин	6 (10), 2,16-17,8	5 (8), 0,16-15,8
	Капреомицин	39 (65), 62,2-67,8	23 (38), 34,7-41,3
	Протионамид/ Этионамид	50 (83), 73,8-92,2	52 (86), 76,8-95,2
	Имипенем/циластатин + Амоксициллин/ Клавулановая кислота	12 (20), 11,7-28,3	14 (24), 16,8-31,2
	Амоксициллин/ Клавулановая кислота	13 (22), 14,2-29,8	16 (26), 19,4-32,6
	Кларитромицин	5 (8), 0-20,5	4(7), 0-19,5
	Пиразинамид	20 (33), 28,3-37,7	17 (28), 21,9-34,1

Примечания: СО – стандартное отклонение
Note: SD – standard deviation

тифицированы на проточном цитофлуориметре на наличие поверхностных маркеров CD90, CD105, CD73, характерных для МСК. Обязательным требованием являлось исследование культуры МСК на стерильность по всему спектру бактериальной и вирусной контаминации.

Для проведения процедуры введения аутологичных МСК пациентов переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), где начинали мониторинг жизненных функций (ЭКГ, артериальное давление, пульс, частота дыхания, SpO_2). Мониторинг в условиях ОИТР продолжали не менее 2 часов после реинфузии, после чего пациентов переводили в туберкулезное отделение под наблюдение медицинского персонала. Внутривенное введение клеточного материала является наиболее

безопасным способом введения клеток в организм по сравнению с внутриартериальным, интратрахеальным, внутриопухолевым и другими методами доставки клеток. Внутривенное введение дает возможность применять МСК в высоких дозах в течение длительного времени по сравнению с вышеперечисленными методами, кроме этого, отсутствует необходимость хирургического вмешательства, т.е. отмечается меньшая травматичность операции. Помимо того, внутривенная трансплантация клеточного материала дает возможность повторного введения МСК для усиления эффекта, обеспечивает доставку МСК в зону поражения в связи с наличием на МСК рецепторов CXCR4 и CXCR7. В первые сутки после внутривенной трансплантации МСК обнаруживаются в основном в легких.

Результаты исследования

ОГ составляли пациенты в возрасте от 18 до 50 лет, КГ – от 20 до 61 года. Среди пациентов ОГ 48% составляли мужчины (КГ – 60%). В ОГ 40% пациентов были впервые выявлены, в КГ ранее не получали лечение по ТБ – 33%. У всех пациентов установлена устойчивость МБТ к рифампицину. При этом в ОГ 23,5% составляли пациенты с устойчивостью МБТ только к препаратам 1 ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид) и 63,5% составляли пациенты с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), в КГ – 18% и 69% соответственно. У 30% пациентов ОГ наблюдалась положительная микроскопия мокроты (КГ – 38%). Двустороннее поражение легких было зафиксировано у 33% пациентов ОГ (КГ – 38%), у 73% пациентов ОГ определялись полости распада (КГ – 80%). Среднее значение мононуклеарных клеток, выделенное из костного мозга пациентов, составило 323x10^6, при этом среднее значение аутологичных МСК, полученных для введения пациентам, было 68 x10^6. В среднем

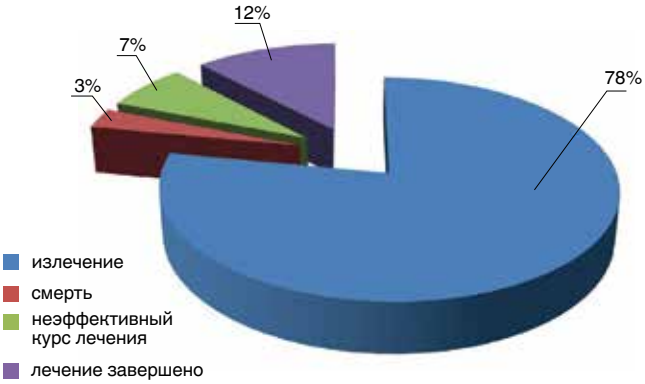


Рис. 1. *Результаты лечения пациентов ОГ (химиотерапия + аутологичные МСК)*

Fig. 1. *Treatment results for patients from Main Group (chemotherapy + autologous MSCs)*

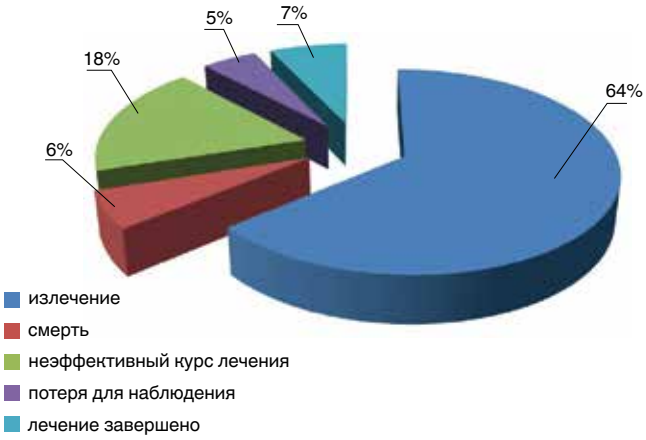


Рис. 2. *Результаты лечения пациентов КГ (только химиотерапия)*

Fig. 2. *Treatment results for patients from Control Group (chemotherapy only)*

клеточная доза составила 1x10^6 на кг массы тела пациента. Средняя длительность культивации МСК была 35 дней. Результаты лечения пациентов в ОГ и КГ представлены на рис. 1 и рис. 2.

На рис. 1 видно, что успех лечения (излечение + лечение завершено) являлся очень высоким в ОГ и составил в сумме 90%, в отличие от КГ, где сумма составила 71%. Неэффективный курс лечения в ОГ отмечался всего у 7%, в КГ – у 18%. Случаи смерти в ОГ и КГ – 3% и 6% соответственно, были связаны с неэффективностью лечения и прогрессированием ТБ.

Критериями оценки эффективности являлись: закрытие полостей распада после завершения курса химиотерапии, отсутствие бактериовыделения на протяжении двух последующих лет после завершения курса лечения и отсутствие рецидива туберкулезного процесса на протяжении пяти лет после завершения лечения (Табл. 2).

Таблица 2. **Оценка эффективности лечения пациентов ОГ и КГ**

Table 2. **Evaluation of treatment effectiveness in patients from Main Group**

Критерии	ОГ		КГ		Значение χ^2; *p*
	абс	%	абс	%	
Закрытие полостей распада					
Да	28	64	20	42	9,715; 0,0018
Нет	16	36	28	58	
Исход лечения					
Успешный	54	90	43	71	11,498; 0,0007
Неуспешный	6	10	17	29	
Отсутствие бактериовыделения					
Да	54	100	40	93	3,888; 0,049
Нет	0	0	3	7	
Отсутствие рецидива					
Да	47	100	35	81	9,597; 0,002
Нет	0	0	8	19	

Необходимо отметить, что на момент окончания IV квартала 2022 г. у всех пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологичных МСК (ОГ), рецидивов туберкулезного процесса зарегистрировано не было. В контрольной группе было зарегистрировано 8 случаев рецидива туберкулезного процесса, что составило 19% от 43 пациентов, успешно завершивших курс противотуберкулезного лечения.

Сравнение данных между группами по перечисленным критериям (табл. 2) показывает наличие статистически значимой разницы по закрытию полости распада и наличию рецидивов.

Заключение

Наши результаты показывают высокую эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ. Аутологичные МСК не только способствовали излечению МЛУ-ТБ, но и оказывали противорецидивное действие.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Caplan A., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // J. Cell Biochem. – 2006. – Vol. 98, №5, P. – 1076–1084.
2. Chow L., Johnson V., Impastato R., et al. Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells // Stem Cells Transl. Med. –2019. – Vol. 9, №2, P. – 235–249.
3. Furin J., Cox H., Pai M. Tuberculosis // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 1642-1656.
4. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: World Health Organization, 2022. – P. 68.
5. Korbling M., Estrov Z. Adult stem cells fo rtissue repair – a new therapeutic concept // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 6. – P. 570-582.
6. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M., et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury // Stem Cell Res. – 2010. – Vol. 4, № 3, P. – 214–222.
7. Mahardani P.N., Wati D.K., Siloam A., et al. Effectiveness and safety of short-term regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment: a systematic review of cohort studies // Oman Medical Journal. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 337.
8. Meisel R., Brockers S., Heseler K., et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase // Leukemia. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 648–654.
9. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. The Effect of Mesenchymal Stem Cells on the Expression of IDOand Qa2 Molecules in Dendritic Cells // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 56–63.
10. Skrahin A., Jenkins H.E., Hurevich H., et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis // J Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2016. – № 4. – P. 21-27.

REFERENCES

1. Caplan A., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell Biochem.*, 2006, vol. 98, no. 5, pp. 1076–1084.
2. Chow L., Johnson V., Impastato R. et al. Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. *Stem Cells Transl. Med.*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 235-249.
3. Furin J., Cox H., Pai M. *Tuberculosis. Lancet*, 2019, vol. 393, pp. 1642-1656.
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022, pp. 68.
5. Korbling M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 6, pp. 570-582.
6. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.*, 2010, vol. 4, no. 3, pp. 214–222.
7. Mahardani P.N., Wati D.K., Siloam A. et al. Effectiveness and safety of short-term regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment: a systematic review of cohort studies. *Oman Medical Journal*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 337.
8. Meisel R., Brockers S., Heseler K. et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 648-654.
9. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. The effect of mesenchymal stem cells on the expression of IDOand Qa2 molecules in dendritic cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 56-63.
10. Skrahin A., Jenkins H.E., Hurevich H. et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobacter. Dis.*, 2016, no. 4, pp. 21-27.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Республика Беларусь,
г. Минск, Долгиновский тр-т, д. 157

Солодовникова Варвара Валерьевна
Старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики и лечения туберкулеза
Тел.+3 (7529) 343-77-51
E-mail: varvaras@tut.by

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology
157, Dolginovsky Road, Minsk,
Belarus Republic, 220053

Varvara V. Solodovnikova
Senior Researcher of Department for Laboratory Diagnostics and Treatment of Tuberculosis
Phone: +3 (7529) 343-77-51
Email: varvaras@tut.by

Климук Дмитрий Александрович
Зав. фтизиопульмонологическим отделом мониторинга и оценки
Тел.+3 (7529) 982-32-66
E-mail: dzklm99@yahoo.com

Гуревич Геннадий Львович
Д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, директор
E-mail: ge.gurev@gmail.com

Скрягина Елена Михайловна
Д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Скрягин Александр Егорович
К.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
E-mail: aliaksandr.skrahin@gmail.com

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»
223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43
Тел.+3 (8017) 505-27-17

Исайкина Янина Ивановна
К.б.н., зав. лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии
E-mail: yaninai@mail.ru

Dmitry A. Klimuk
Head of Department of Phthisiopulmonology Monitoring and Evaluation
Phone: +3 (7529) 982-32-66
Email: dzklm99@yahoo.com

Gennady L. Gurevich
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Belarus National Academy of Sciences, Director
Email: ge.gurev@gmail.com

Elena M. Skryagina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research
Email: alena.skrahina@gmail.com

Belarusian State Medical University
83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk, Belarus Republic, 220083

Aleksander E. Skryagin
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
Email: aliaksandr.skrahin@gmail.com

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology
43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsky District, Belarus Republic, 223053
Phone: +3 (8017) 505-27-17

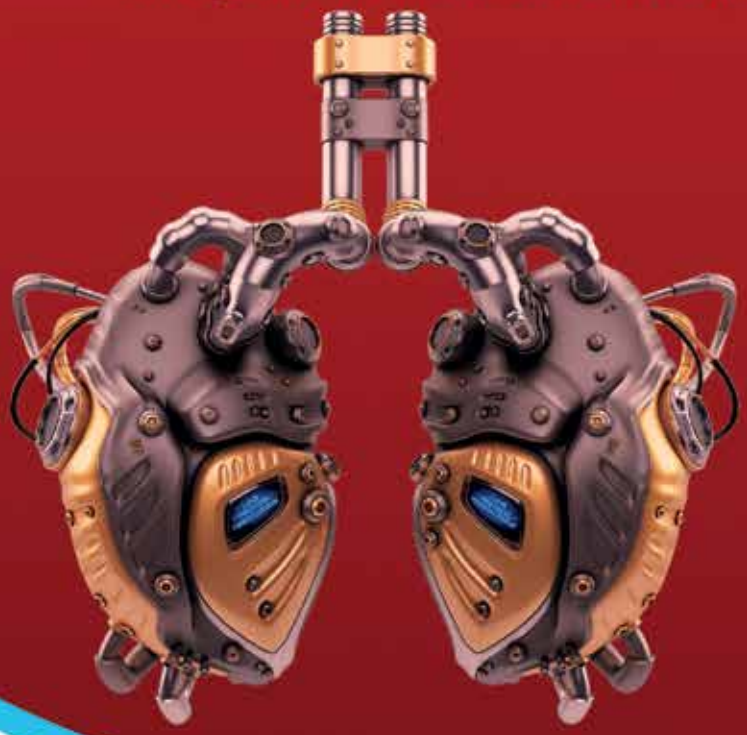
Yanina I. Isaykina
Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy
Email: yaninai@mail.ru

Поступила 31.03.2023

Submitted as of 31.03.2023

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)



В ПЕРЕЧНЕ ЖНВЛП

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МЛУ[1]

- **Малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем[1]**
- **Купирует симптомы интоксикации через 3 месяца у 80% пациентов[2]**
- **Закрывает полости распада в лёгких в 100% случаев через 6 месяцев[2,3]**
- **Прекращает бактериовыделение у 96% пациентов через 6 месяцев[2]**
- **Включён в клинические рекомендации МЗ РФ «Тубёркулез у взрослых» для лечения МЛУ –ТБ; Пре-ШЛУ-ТБ; ШЛУ-ТБ[4]**

Реклама. РУ ЛП-№(002816)-(РГ-RU)

Список литературы:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перхлозон® (РУ ЛП – 002816 от 20.07.2023).
2. Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К., Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с МЛУ возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. -- С. 61–67.
3. Айзиков Д. Л., Антонова Н. В., Сергиенко О. Б., Лазебный С.В., Лапырева И. А. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016 - С. 7–12.
4. Клинические рекомендации. Туберкулёз у взрослых. (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2).

ФАРМАСИНТЕЗ

pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Реклама

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 6, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.13.002:616.24:578.834.1

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-82-88

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудности диагностики в «постковидный период»

Б. Е. БОРОДУЛИН[1], Е. А. БОРОДУЛИНА[1], С. Ю. ПУШКИН[1,2], Е. С. ВДОУШКИНА[1], Л. В. ПОВАЛЯЕВА[1]

[1] **ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, г. Самара, РФ**

[2] **ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», г. Самара, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай гранулематоза Вегенера, проявившийся в постковидном периоде у молодого человека, обсуждены сложности диагностики.

Ключевые слова: болезнь Вегенера, системный некротический васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), SARS-CoV-2; COVID-19.

Для цитирования: Бородулин Б. Е., Бородулина Е.А, Пушкин С. Ю., Вдоушкина Е. С., Поваляева Л. В. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудности диагностики в «постковидный период» // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 82–88. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-82-88

Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis with Polyangiitis). Difficulties in Diagnosis in the Post-COVID Period

B.E. BORODULIN[1], E.A. BORODULINA[1], S.YU. PUSHKIN[1,2], E.S. VDOUSHKINA[1], L.V. POVALYAEVA[1]

[1] **Samara State Medical University, Russian Ministry of Health, Samara, Russia**

[2] **V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of Wegener's granulomatosis, which manifested in the post-COVID period in a young man; also it discusses diagnostic difficulties.

Key words: Wegener's disease, systemic necrotizing vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), SARS-CoV-2; COVID-19.

For citation: Borodulin B.E., Borodulina E.A., Pushkin S.Yu., Vdoushkina E.S., Povalyaeva L.V. Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). Difficulties in diagnosis in the post-COVID period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 82–88. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-82-88

Для корреспонденции:
Бородулина Елена Александровна
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Correspondence:
Elena A. Borodulina
Email: borodulinbe@yandex.ru

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – мультисистемный, аутоиммунный некротизирующий васкулит неизвестной этиологии. Морфологически ГВ характеризуется гранулематозно-некротическим процессом с наиболее частым вовлечением верхних и нижних дыхательных путей с дальнейшим повреждением легочной ткани. Заболевание считается редким, однако распространенность патологии в европейских странах за последние 30 лет возросла в 4 раза [3]. Дебют ГВ, как правило, проявляется неспецифическими клиническими симптомами, что осложняет диагностику и приводит к поздней инициации лечения и, как следствие, обуславливает негативный прогноз.

В литературе активно обсуждается этиологическая роль инфекционных агентов в возникновении различных васкулитов [15]. Описан ГВ, манифестирующий изолированным поражением легких и лишь позже имевший развернутую картину системного заболевания [5]. Также наблюдались разнообразные случаи проявления ГВ, которые трудно систематизировать. Приводится описание клинического случая ГВ у пациентки 53 лет, манифестирующего некротическим склеритом левого глаза на фоне злокачественной гранулемы носа [8]. Воспаление в глазницах длительное время было локальным проявлением системного заболевания [7]. Описан клинический случай ГВ, проявлявшийся лихорадкой у пациента 80 лет, по поводу которой он 4 месяца безуспешно обследовался и лечился в стационарах разного профиля и умер при явлениях нарастающей полиорганной недостаточности [2].

В период пандемии COVID-19 диагностика васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), стала особо сложной задачей из-за общих анатомических зон поражения. Также мультисистемный

характер тяжелого проявления COVID-19 и тот факт, что во время этой вирусной инфекции может появиться множество аутоантител, включая АНЦА, усложняло диагностику [13].

Одним из потенциальных механизмов развития АНЦА и других аутоантител при COVID-19 является наличие обширной нейтрофильной инфильтрации и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в местах иммунотромбоза и некроза тканей, что способствует нарушению толерантности тканей к образованию антител [11]. Описаны случаи присутствия АНЦА у больных инфекционным эндокардитом [16], туберкулезом [12], кандидозом [10].

Клинический пример

Пациент Д., 34 года, офисный работник, без вредных привычек. Госпитализирован в хирургическое торакальное отделение Самарской областной клинической больницы 28.11.2022 г. по экстренным показаниям с диагнозом «двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония». При поступлении жалобы на кашель без мокроты, слабость, повышение температуры тела до 39°С.

Из анамнеза: в период с 19.08.2022 по 26.08.2022 гг. находился на стационарном лечении в «Ковид-госпитале» с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, степень поражения легких – КТ-2, матовое стекло». Выписан с улучшением, на КТ ОГК: «Двусторонняя интерстициальная пневмония в стадии разрешения». Вновь почувствовал ухудшение состояния 07.10.2022 г. Температура тела повышалась до 38-40°С. Обратился к терапевту поликлиники, получал терапию амбулаторно (амоксициллин+клавулановая кислота, бромгексин), через неделю при отсутствии эффекта от лечения проведено КТ ОГК, где выявлены зоны консолидации в легких, госпитализирован с диагнозом «Внебольничная двусторонняя деструктивная пневмония, средней степени тяжести» в пульмонологическое отделение. Проконсультирован ревматологом. Выполнен диагностический минимум на туберкулез (проба с аллерген-туберкулезным рекомбинантным, бактериоскопия мокроты с окраской по Циль-Нильсену, сделана фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), материал направлен на молекулярно-генетическое исследование (GeneXpert MTB/RIF)). В анализах крови (25.10.2022 г.) выраженные воспалительные изменения (С-реактивный белок – 72,14 г/л, креатинин – на верхней границе нормы, прокальцитонин – 0,07 нг/мл; уровень ферритина – 246,7 нг/мл, концентрации Д-димера – 30,4 нг/мл и через 2 дня – 325,8 нг/мл. Проведенные обследования ФБС и УЗИ органов брюшной полости патологии не выявили. Получены отрицательные результаты анализа на микобактерии туберкулеза мокроты и жидкости БАЛ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест), не выявлены эпидемические и социальные риски по туберкулезу. Учитывая вышеперечисленное, диагноз туберкулез исключен.

На фоне лечения внебольничной пневмонии с 17.10.2022 по 28.10.2022 гг. (цефтриаксон, бромгексин, дексаметазон, кларитромицин, имипинем) достигнута положительная клиническая динамика в виде улучшения общего состояния, нормализации температуры и показателей крови. На КТ ОГК от 23.10.2022 г. незначительная положительная динамика, в верхней доле справа – округлые инфильтраты с полостями распада, с четким внешним контуром на неизмененном легочном рисунке, слева – участки консолидации легочной ткани, в верхней доле – без деструкции, в нижней доле – с деструкцией (рис.1).

Рис. 1. *КТ органов грудной клетки от 23.10.2022*
Fig. 1. *Chest CT as of October 23, 2022*

Пациент выписан под амбулаторное наблюдение с рекомендацией обследования у фтизиатра, ревматолога, эндокринолога. Обратился 07.11.2022 г. на кафедру фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; на момент консультации отмечал, что сохраняются жалобы на выраженную слабость, температуру по вечерам до 37,7°С, потливость и жар по ночам, периодически появляются боли в суставах. Выяснено, что на протяжении нескольких лет беспокоит заложенность носа, около

9 лет назад обращался к оториноларингологу, был выставлен диагноз ринит, связанный с искривлением перегородки носа. В августе 2022 г. проведена операция по устранению искривления перегородки носа. Наличие других сопутствующих заболеваний отрицает. При анализе предшествующих флюорографических исследований от 22 июня 2022 года установлено наличие единичных очаговоподобных теней слабой интенсивности в левом легком в нижней доле, что не было описано ранее. При анализе серии КТ ОГК за период с августа 2022 г. установлено, что после выписки из стационара отмечена отрицательная динамика: появились полости распада и новые очаги консолидации в разных отделах легких.

В результате обследования и представленных данных выдано заключение специалистов кафедры фтизиатрии и пульмонологии. Предварительный диагноз: «Бронхоцентрический гранулематоз (гранулематоз Вегенера)? Гранулематоз с полиангиитом». Рекомендовано дообследование на туберкулез, микобактериоз, инвазивный микоз, анализ на антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (АНЦА). Повторное обследование на туберкулез и микобактериоз дало отрицательные результаты. Сделаны анализы на выявление системных заболеваний: панель антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов – результат отрицательный. В течение двух недель пациент вновь почувствовал ухудшение, резкое повышение температуры и слабость, через три дня вновь госпитализирован в пульмонологическое отделение (с 10.11.2022 по 28.11.2022 гг.).

В процессе обследования получены отрицательные анализы посева мокроты на грибы, посева крови на стерильность. В крови не обнаружены антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, протеиназа 3, миелпероксидаза, нейтрофильная эластаза, катепсин G, белок BPI, лактоферрин, лизоцим. У пациента сохранялась отрицательная динамика: повышалась температура тела, в анализах крови после некоторого улучшения вновь было повышение СОЭ, лейкоцитоз (табл.1). На КТ ОГК от 16.11.2022 г. в верхней доле правого легкого сохранялись зоны консолидации, полости распада

Таблица 1. **Динамика показателей общего и биохимического анализов крови**

Table 1. **Changes of parameters of general blood count and blood chemistry**

	11.11.2022 г.	17.11.2022 г.	22.11.2022 г.	25.11.2022 г.
Эритроциты	3,76	3,82	4,9	4,66
Гемоглобин	113	111	135	124
Гематокрит	31,5	32,1	41	37,4
Лейкоциты	8,8	6,5	12,5	13,7
Тромбоциты	247	411	566	412
Лимфоциты %	17%	17%	9%	9%
СОЭ	58	28	8	45
СРБ	211,43	134,3	160,66	69,39

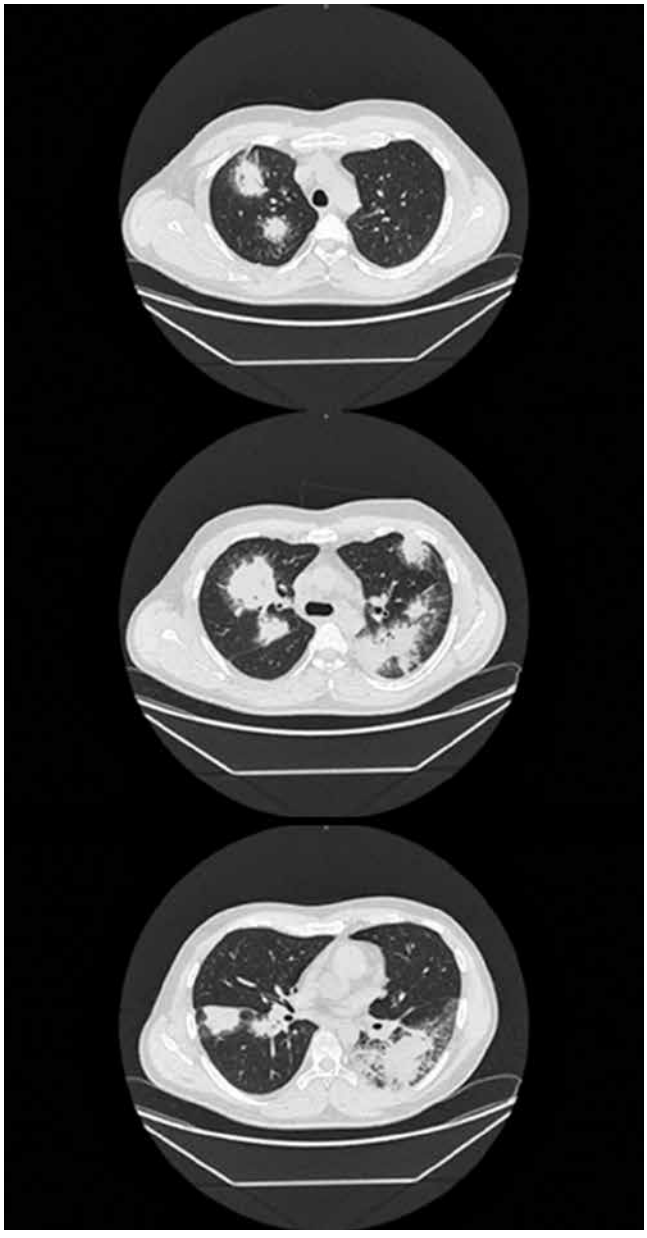


Рис. 2. *КТ органов грудной клетки от 16.11.2023*

Fig. 2. *Chest CT as of November 16, 2023*

увеличились в размере. В нижней и верхней доле левого легкого наблюдалось увеличение размеров образований, в нижней доле – слияние образований с окружающей зоной матового стекла (рис. 2).

Отмечено увеличение концентрации Д-димера в крови: от 999 нг/мл (17.11.2022 г.) до 1390,6 нг/мл (25.11.2022 г.), содержание ферритина в крови превышало показатели верхней границы нормы более, чем в 2 раза (от 22.11.2022 г. – 832,1 нг/мл, от 25.11.2022 г. – 617 нг/мл). Фибриноген от 11.11.2022 г. – 6,4 г/л, от 17.11.2022 г. – 6,9 г/л, от 22.11.2022 г. – 4,9 г/л, от 25.11.2022 г. – 5,2 г/л. Были снижены показатели сывороточного железа: от 18.11.2022 г. – 2,9 ммоль/л, от 25.11.2022 г. – 4,1 мкмоль/л.

Выполнена КТ околоносовых пазух – справа в верхне-челюстной пазухе округлое мягкотканное образование 4х6 мм; искривление носовой перего-

Рис. 3. *КТ органов грудной клетки от 23.11.2022*
Fig. *3 Chest CT as of November 23, 2022*

родки влево. Слизистая полости носа не утолщена, носовая кость хорошо дифференцирована. Ретробульбарная клетчатка не изменена.

При КТ ОГК от 23.11.2022 г. по сравнению с данными КТ ОГК от 23.10.2022 г. и от 16.11.2022 г. отмечена отрицательная динамика в виде значительного увеличения размеров поражения (рис. 3).

Ведущий признак – обширные зоны альвеолярной консолидации с воздушной бронхографией в структуре и перифокальное уплотнение по типу матового стекла. Жидкость в плевральных полостях отсутствует. Восходящая аорта – до 26 мм, легочный ствол незначительно расширен до 24 мм. Лимфатические узлы на уровне сканирования не увеличены. Заключение: картина криптогенной организующей пневмонии. При ФБС, ФВД, Эхо-КГ патологии не выявлено.

В связи с отсутствием диагноза и эффекта от лечения, продолжающейся отрицательной клинической и рентгенологической динамикой 02.12.2022 г. была выполнена торакоскопия справа. Проведена ревизия плевральной полости, биопсия плевры и легкого, дренирование плевральной полости. При операции в правой плевральной полости выявлено 200 мл серозного отделяемого, имелись сращения между легким и париетальной плеврой. Гистологически в биоптатах отмечены бесструктурные округлые оксифильные очаги, окруженные эпителиоидными клетками, преимущественно в зоне сосудов, периваскулярно выявлены явления некротизирующего васкулита с гранулематозной реакцией (характерно для болезни Вегенера) (рис. 4, 5).

Диагноз пульмонолога: системный васкулит с поражением легких (гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом). Диагноз ревматолога: системное заболевание соединительной ткани по типу гранулематоза с полиангиитом. Пациент переведен для дальнейшего лечения в ревматологическое отделение, при повторном исследовании на АНЦА – анализ отрицательный. Проведено лечение: пульстерапия дексаметазоном в/в капельно 3 раза по 24 мг, 3 раза по 12 мг, в общей сложности –108 мг дексаметазона на курс, ритуксимаб 500 мг в вену капельно однократно, курантил по 75 мг в сутки. В январе 2023 г. повторно использован ритуксимаб 500 мг в вену капельно. Достигнуто улучшение самочувствия, положительная

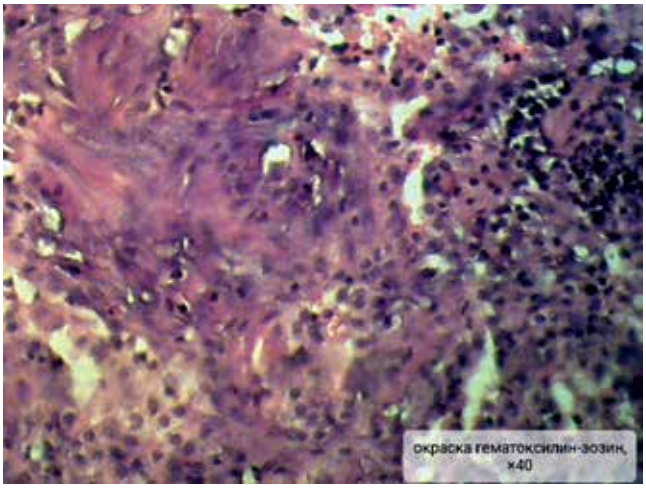


Рис. 4. *Гранулематоз. Окраска гематоксилин-эозин. Х40 (описание в тексте)*
Fig. 4. *Granulomatosis. Stained with hematoxylin-eosin. X40 (described in the text)*

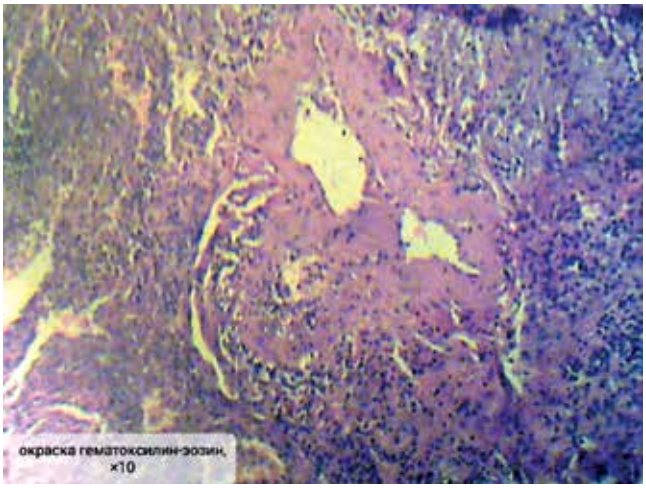


Рис. 5. *Васкулит с гранулематозной реакцией. Окраска гематоксилин-эозин. Х10 (описание в тексте)*
Fig. 5. *Vasculitis with granulomatous reaction. Stained with hematoxylin-eosin. X10 (described in the text)*

Рис. 6. *КТ органов грудной клетки от 24.03.2023*
Fig. 6. *Chest CT as of March 24, 2023*

динамика на КТ ОГК: с обеих сторон уменьшение объема и интенсивности инфильтратов, пациент принимает метилпреднизолон внутрь 16 мг в сутки по настоящее время (КТ ОГК от 24.03.2023 г. (рис. 6). Пациент вернулся к работе.

Заключение

ГВ относится к васкулитам – системным заболеваниям, поражающим сосуды мелкого и реже среднего калибра, характеризующийся полиморфизмом клинических проявлений, агрессивностью течения, а также участием в патогенезе АНЦА [1]. В приведенном наблюдении анализ на АНЦА дал отрицательный результат, что продлило и затруднило диагностический процесс. Хотя диагностирование гранулематоза с полиангиитом на основе титров АНЦА является в некоторых работах предметом дискуссий [14]. Васкулиты принципиально подразделяются на первичные, вызванные воспалением самих сосудов, и вторичные, при которых воспаление сосуда является реакцией на другое заболевание [4]. В данном случае перенесенная инфекция SARS-CoV-2 могла явиться причиной начала ГВ или резкого его прогрессирования, после того, как в течение 9 лет шло под маской ЛОР патологии.

Дифференциальная диагностика ГВ с туберкулезом является актуальной, так как инфильтративные изменения с деструкцией и очагами, локализованными в верхних отделах легких, характерны и для туберкулеза [9].

Авторы, изучающие ГВ, подчеркивают наличие антибиотикорезистентности процесса, волнообразность течения, чередование периодов обострения и спонтанной ремиссии [17]. В представленном случае назначение антибактериальной терапии не дало стойкого эффекта, сохранялось наличие изменений в легких и их прогрессирование.

ГВ может проявляться поражением ЛОР органов [6]. В представленном случае в анамнезе была длительная патология со стороны ЛОР-органов. Проведение биопсии у пациента с поражением легких неясного генеза может быть решающим моментом в диагностике гранулематоза Вегенера.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э., Ступакова К.А., Ткаченко Л.И. и др. Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА): состояние проблемы и клинико-лабораторные сопоставления // Университетская клиника. – 2020. – Т.37, № 6. – С.58-65. https:// doi.org/10.26435/UC.V0I4(37).539
2. Викторова И.А., Голошубина В.В., Гришечкина И.А., Бунова С.С. Трудности и ошибки в диагностике первопричины лихорадки неясного генеза (клинический случай) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т.42, №3. – С.273-278. https:// doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-3-273-278.
3. Гурижева М.В., Нахушева А.Р., Мусханов Э.А., Кучмезова Ф.А., Шабатукова М.Я., Саракаева Дж.И., Шогенов Х.К. Редкие системные васкулиты в клинической практике: трудности диагностики // Трудный пациент. – 2019. – Т.17, №11-12. – С.36-40. https:// doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10085
4. Гусева Г.Р. Клинический случай нетипичного течения системного васкулита //Справочник врача общей практики. – 2019. – № 10. – С. 62-73. https:// doi.org/10.33920/med-10-1910-08.

REFERENCES

1. Bagriy A.E., Stupakova K.A., Tkachenko L.I. et al. Vasculitis associated with antibodies to neutrophil cytoplasm (ANCA): state of the problem and clinical and laboratory comparisons. *Universitetskaya Klinika*, 2020, vol. 37, no. 6, pp. 58-65. (In Russ.) https:// doi.org/10.26435/UC.V0I4(37).539
2. Viktorova I.A., Goloshubina V.V., Grishechkina I.A., Bunova S.S. Difficulties and mistakes in the diagnosis of the root causes of fever of unknown genesis (clinical case). *Nauchnyye Vedomosti Belgorodskogo State Universiteta, Seriya: Meditsina, Farmatsiya*, 2019, vol. 42, no. 3, pp. 273-278. (In Russ.) https:// doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-3-273-278.
3. Gurizheva M.V., Nakhusheva A.R., Muskhanov E.A., Kuchmezova F.A., Shabatukova M.Ya., Sarakaeva J.I., Shogenov Kh.K. Rare systemic vasculitis in clinical practice: diagnostic difficulties. *Trudny Patsient*, 2019, vol. 17, no. 11-12, pp. 36-40. (In Russ.) https:// doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10085
4. Guseva G.R. A clinical case of an atypical course of systemic vasculitis. *Spravochnik Vracha Obshchey Praktiki*, 2019, no. 10, pp. 62-73. (In Russ.) https:// doi.org/10.33920/med-10-1910-08.

5. Демко И. В., Гордеева Н. В., Мамаева М. Г. и др. Дифференциальная диагностика в практике врача-пульмонолога: гранулематоз с полиангиитом // Российский медицинский журнал. – 2017. №3. – С. 211-213.

6. Затолока П.А., Родько С.С., Рожкова А.В. Гранулематоз Вегенера в практике врача оториноларинголога. Клинический случай // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2021. – Т.11, №2. – С.195-204. https:// doi.org/10.34883/PI.2021.11.2.049

7. Левашов И.А., Яровой А.А. Идиопатическое воспаление орбиты и глюкокортикостероиды как первая линия терапии: обзор литературы // Лечащий врач. – 2020. – №6. – С. 69-73. https:// doi.org/10.26295/OS.2020.64.89.013.

8. Ревта А.М., Корельский В.Н., Бежанидзе А.М. Поражение органа зрения при болезни Вегенера. Клинический случай // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – Т.46, №6. – С. 183-188. https:// doi.org/10.25276/2312-4911-2022-6-183-188.

9. Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Галушко Н. А., Лисина О. В., Гелич М. Е. Случаи диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т.98, №1. – С.46-53. https:// doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53.

10. Choi H., Park Y.B., Song J., Lee S.W. Unclas-sifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis // Z Rheumatol – 2021. – Vol.81, №8. – P.705-711. https://doi.org/10.1007/s00393-021-00998-1

11. Giryes S., Bragazzi N.L., Bridgewood C., De Marco G., McGonagle D. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells // Semin Immunopathol. – 2022. –Vol.44, №3. – P.375-390. https:// doi.org/10.1007/s00281-022-00928-6

12. Huan G., Yang G., Xiao-Yu. Q., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis // Rev Soc Bras Med Trop. – 2018. – Vol.51, №4. – P.475-8. https:// doi.org/10.1590/0037-8682-0400-2017

13. Kadkhoda K., Laurita K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and their association with clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients // Cell Death Discovery. – 2021. – Vol. 5, №7(1). – P.277. https:// doi.org/10.1038/s41420-021-00671-1.

14. Thai L.H., Charles P., Resche-Rigon M., Desseaux K., Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol.13, №3. – P.313-8. https:// doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.003.

15. Theofilis P., Vordoni A., Koukoulaki M., et al. Overview of infections as an etiologic factor and complication in patients with vas-culitides // Rheumatol Int. – 2022. – Vol.42, №5. – P.759-70. https:// doi.org/ 10.1007/s00296-022-05100-9

16. Van Gool I.C., Kers J., Bakker J.A., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature // Clin Rheumatol. – 2022. – Vol.41, №10. – P.2949-2960. https:// doi.org/10.1007/s10067-022-06240-w.

17. Watts R.A., Mooney J., Skinner J., et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // Rheumatology. – 2012. –Vol.51, №5. – P. 926-931. https:// doi.org/10.1093/rheumatology/ker454

5. Demko I.V., Gordeeva N.V., Mamaeva M.G. et al. Differential diagnostics in the practice of a pulmonologist: granulomatosis with polyangitis. *Rossiyskiy Meditsinskiy Journal*, 2017, no. 3, pp. 211-213. (In Russ.)

6. Zatoloka P.A., Rodko S.S., Rozhkova A.V. Wegener's granulomatosis in ENT practice. *Otorinolaringologiya, Vostochnaya Evropa,* 2021, vol. 11, no. 2, pp. 195-204. (In Russ.) https:// doi.org/10.34883/PI.2021.11.2.049

7. Levashov I.A., Yarovoy A.A. Idiopathic orbital disease and corticosteroids as first-line treatment: literature review. *Lechaschi Vrach,* 2020, no. 6, pp. 69-73. (In Russ.) https:// doi.org/10.26295/OS.2020.64.89.013.

8. Revta A.M., Korelskiy V.N., Bezhanidze A.M. Damage to the organ of vision in Wegener's disease. Clinical case. *Sovremennye Tekhnologii V Oftalmologii,* 2022, vol. 46, no. 6, pp. 183-188. (In Russ.) https:// doi.org/10.25276/2312-4911-2022-6-183-188.

9. Tinkova V.V., Lekhleyder M.V., Galushko N.A., Lisina O.V., Gelich M.E. Cases of granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease) diagnosed in the regional TB dispensary. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 46-53. (In Russ.) https:// doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53.

10. Choi H., Park Y.B., Song J., Lee S.W. Unclas-sifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis. *Z. Rheumatol.*, 2021, vol. 81, no. 8, pp. 705-711. https://doi.org/10.1007/s00393-021-00998-1

11. Giryes S., Bragazzi N.L., Bridgewood C., De Marco G., McGonagle D. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells. *Semin Immunopathol.,* 2022, vol. 44, no. 3, pp. 375-390. https:// doi.org/10.1007/s00281-022-00928-6

12. Huan G., Yang G., Xiao-Yu. Q. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,* 2018, vol. 51, no. 4, pp. 475-8. https:// doi.org/10.1590/0037-8682-0400-2017

13. Kadkhoda K., Laurita K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and their association with clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Cell Death Discovery,* 2021, vol. 5, no. 7 (1), pp. 277. https:// doi.org/10.1038/s41420-021-00671-1.

14. Thai L.H., Charles P., Resche-Rigon M., Desseaux K., Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? *Autoimmun Rev.,* 2014, vol. 13, no. 3, pp. 313-8. https:// doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.003.

15. Theofilis P., Vordoni A., Koukoulaki M. et al. Overview of infections as an etiologic factor and complication in patients with vas-culitides. *Rheumatol. Int.,* 2022, vol. 42, no. 5, pp. 759-70. https:// doi.org/ 10.1007/s00296-022-05100-9

16. Van Gool I.C., Kers J., Bakker J.A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol.*, 2022, vol. 41, no. 10, pp. 2949-2960. https:// doi.org/10.1007/s10067-022-06240-w.

17. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology,* 2012, vol. 51, no. 5, pp. 926-931. https:// doi.org/10.1093/rheumatology/ker454

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ
443099, Россия, г. Самара, ул. Пионерская, 48

Бородулин Борис Евгеньевич
Д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8847-9831

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Samara State Medical University, Russian Ministry of Health,
48, Pionerskaya St., Samara, Russia, 443099

Boris E. Borodulin
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology and Pulmonology Department
Email: borodulinbe@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8847-9831

Бородулина Елена Александровна
Д.м.н., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3063-1538

Пушкин Сергей Юрьевич
Д.м.н., зав. кафедрой хирургических болезней детей и взрослых, главный врач ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», главный торакальный хирург – специалист ПФО
E-mail: serpuschkin@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2206-6679

Вдоушкина Елизавета Сергеевна
К.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
E-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru
ORCID: 0000-0003-0039-6829

Поваляева Людмила Викторовна
К.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
E-mail: povalyaevalv8@rambler.ru
ORCID: 0000-0002-2546-1837

Elena A. Borodulina
Doctor of Medical Sciences, Head of Phthisiology and Pulmonology Department
Email: borodulinbe@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3063-1538

Sergey Yu. Pushkin
Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Pediatric and Adult Surgical Diseases, Head Physician of V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Chief Thoracic Surgeon of the Volga Federal District
Email: serpuschkin@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2206-6679

Elizaveta S. Vdoushkina
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiology and Pulmonology Department
Email: e.s.vdoushkina@samsmu.ru
ORCID: 0000-0003-0039-6829

Lyudmila V. Povalyaeva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiology and Pulmonology Department
Email: povalyaevalv8@rambler.ru
ORCID: 0000-0002-2546-1837

Поступила 13.02.2023

Submitted as of 13.02.2023

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

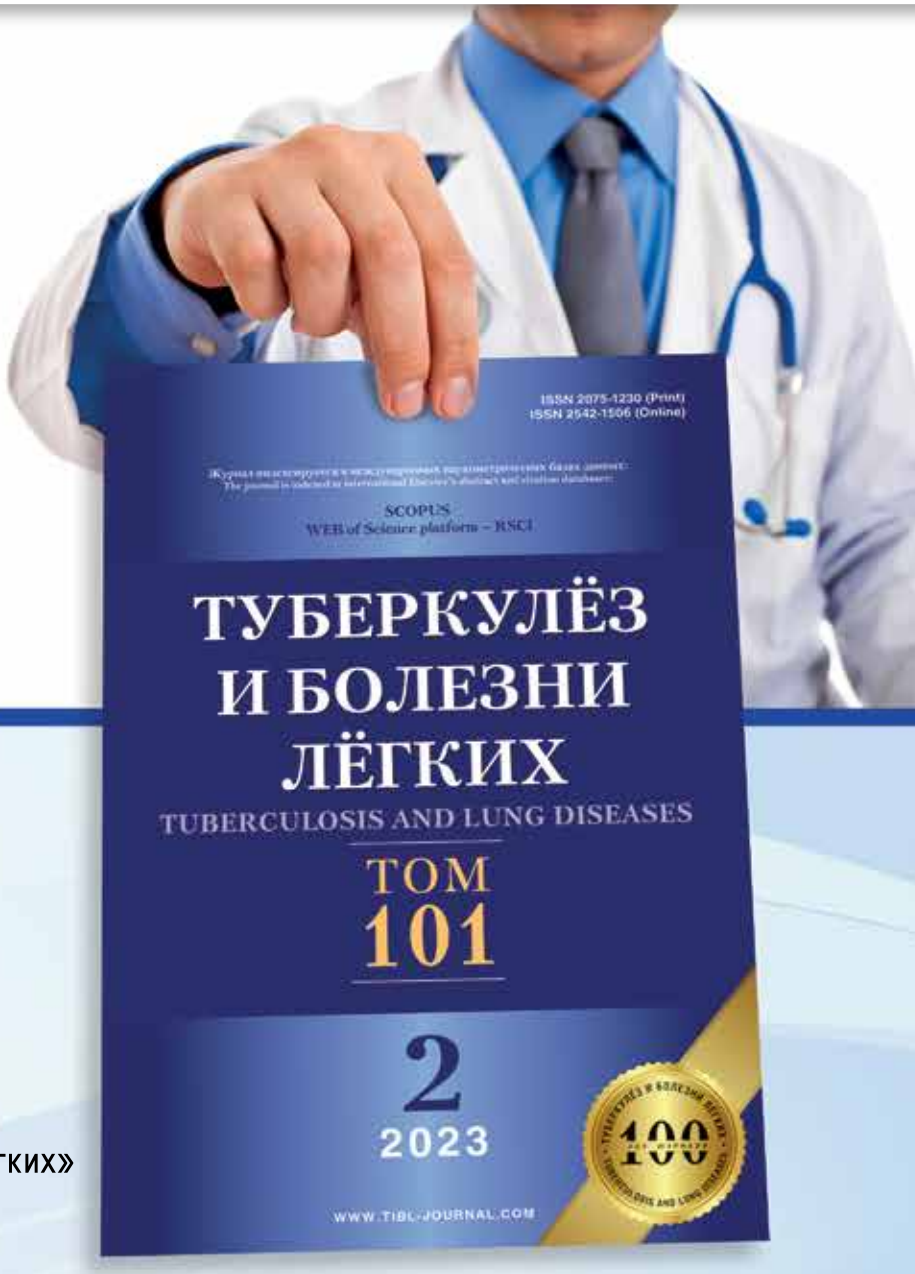
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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 578.834.1:616.24-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-90-95

Клиническое наблюдение: новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациента с трансплантированными легкими

А. Е. ШКЛЯЕВ[1], Ю. И. ГАЛИХАНОВА[1,2], О. И. СТАРОДУБЦЕВА[2]

[1] **ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск, РФ**

[2] **БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевск, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай успешного лечения COVID-19 у пациентки, перенесшей ранее трансплантацию легких по поводу муковисцидоза.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, пневмония, трансплантация, легкие, дыхательная недостаточность, муковисцидоз.

Для цитирования: Шкляев А. Е., Галиханова Ю. И., Стародубцева О. И. Клиническое наблюдение: новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациента с трансплантированными легкими // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 90–95. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-90-95

A Clinical Case: Novel Coronavirus Infection COVID-19 in a Patient with Lung Transplantation

A.E. SHKLYAEV[1], YU.I. GALIKHANOVA[1,2], O.I. STARODUBTSEVA[2]

[1] **Izhevsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Izhevsk, Russia**

[2] **First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Udmurtiya Republic, Izhevsk, Russia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of successful treatment of COVID-19 in a patient who previously underwent lung transplantation due to cystic fibrosis.

Key words: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, transplantation, lungs, respiratory failure, cystic fibrosis.

For citation: Shklyaev A.E., Galikhanova Yu.I., Starodubtseva O.I. A clinical case: novel coronavirus infection COVID-19 in a patient with lung transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 90–95. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-90-95

Для корреспонденции:
Галиханова Юлия Ивановна
E-mail: galihanova_julia@mail.ru

Correspondence:
Yulia I. Galikhanova
Email: galihanova_julia@mail.ru

Введение

Люди с посттрансплантационным состоянием составляют особую группу пациентов из-за пожизненной иммуносупрессивной терапии, которая оказывает значительное влияние на реактивность иммунной системы, способствуя высокому риску возникновения инфекционных заболеваний [1, 2]. COVID-19 является серьезной проблемой для таких пациентов в связи с высокой контагиозностью и распространенностью в период пандемии. Опубликованных данных по лечению больных COVID-19 с трансплантированными органами немного, и, в основном, они представлены описанием клинических случаев [5]. Мы располагаем опытом лечения пациентки с COVID-19, перенесшей ранее трансплантацию легких.

Описание клинического наблюдения

Пациентка М., 31 год, заболела остро, 20.01.2022 года появились жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, заложенность носа, боль в горле при глотании, общую слабость, снижение аппетита. Лечилась амбулаторно (орошение зева хлоргексидином, сосудосуживающие капли в нос, промывание носа, жаропонижающие препараты – парацетамол). С 24.01.2022 года возник сухой кашель, с 30.01.2022 года отметила появление гнойной мокроты в небольшом количестве при кашле. Начала прием антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки № 10), муколитическую терапию (ацетилцистеин 600 мг в сутки): температура тела нормализовалась, сохранялся кашель с отделением гнойной мокроты, появилась одышка при физической на-

грузке. При исследовании мазка со слизистой носа и глотки методом иммунохроматографического анализа (ИХА) от 09.02.2022 года обнаружен нуклеокапсидный антиген к SARS-CoV-2 (возбудитель COVID-19). В связи с нарастанием одышки и особенностями анамнеза, изложенными ниже, пациентка 11.02.2022 года (на 3 день заболевания и на 3 день после выявления SARS-CoV-2) была госпитализирована в пульмонологическое отделение БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР».

При поступлении. Жалобы на периодический кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой до 50 мл в сутки. Одышка смешанного характера при ходьбе в медленном темпе через 50 метров. Ощущение «хрипов» в груди в горизонтальном положении. Повышенная утомляемость, общая слабость, потливость. Температура тела в пределах нормы. В анамнезе – операция по трансплантации легких от 09.01.2019 г. по поводу муковисцидоза в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Постоянно принимает иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетил 1000 мг в сутки; такролимус 5 мг в сутки; метилпреднизолон 6 мг в сутки).

На момент поступления (11.02.2022 г.) при осмотре. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение тела активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Послеоперационные линейные рубцы на коже шеи, грудной клетки. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Деформация пальцев рук в виде барабанных палочек, ногтевых пластинок – в виде часовых стекол. ЧДД 20 в минуту. Грудная клетка правильной формы, симметричная. При сравнительной перкуссии на симметричных участках легких ясный легочной звук. При аускультации дыхание над всей поверхностью легких везикулярное, мелкопузырчатые хрипы преимущественно в нижних отделах; сухие гудящие хрипы, преимущественно в верхних отделах. SpO_2 – 91% на атмосферном воздухе в покое, SpO_2 – 98% на увлажненном кислороде через лицевую маску. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 120/85 мм рт.ст. Пульс 98 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом сотрясения отрицательный с обеих сторон.

11.02.2022 года на базе пульмонологического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» проведены общеклинические, биохимические исследования, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Клинический анализ крови от 11.02.2022 г.: лейкоциты – $12{,}19 \times 10^9$/л, гемоглобин – 131 г/л, тромбоциты – 274×10^9/л. Биохимический анализ крови от 11.02.2022 г.: глюкоза – 15,26 ммоль/л, мочевина – 6,9 ммоль/л, креатинин – 138 мкмоль/л, калий – 4,38 ммоль/л, натрий – 133,4 ммоль/л, билирубин общий – 17,8 мкмоль/л, билирубин прямой – 1,7 мкмоль/л, билирубин непрямой – 16,1 мкмоль/л, общий белок – 65 г/л, АСТ – 22,4 Ед/л, АЛТ – 17,4 Ед/л, СРБ – 5,0 мг/л, прокальцитонин менее 0,5, лактат – 3,0 ммоль/л. Газовый состав венозной крови от 11.02.2022 г.: pH – 7,356, pCO_2 – 38,6 mmHg, pO_2 – 32,6 mmHg. КТ ОГК от 11.02.2022 г. (толщина среза – 1 мм): двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ-1. Двусторонний базальный, левосторонний апикальный пневмо-, плеврофиброз. Состояние после трансплантации легких (СТЛ).

На основании жалоб при поступлении, данных анамнеза заболевания, объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных установлен предварительный клинический диагноз: Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, вирус идентифицирован (подтвержден ИХА-тестом от 09.02.2022 г.) средней степени тяжести. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести, КТ – 1 (поражение паренхимы легких – 15%). Муковисцидоз. Состояние после трансплантации легких (2019 г.). ОДН 1. Стероидный сахарный диабет. Учитывая уровень SpO_2 91% на момент осмотра, объем поражения паренхимы легких 15% (КТ-1), состояние после трансплантации легких, принято решение о проведении неинвазивной оксигенотерапии через лицевую маску с накопителем, скорость подачи увлажненного кислорода 5 л/мин. Пронпозиция на животе не менее 12 ч в день. При кислородной поддержке уровень SpO_2 = 98%. Гликемический профиль от 12.02.2022 г.: 5,8 – 6,7 – 9,8 – 14,5 ммоль/л. Для коррекции гипергликемии проводилась инсулинотерапия. В период пребывания на стационарном лечении (16.02.2022 г.) проведено исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) – положительный результат (SARS-CoV-2-IgM – КП 1,98; SARS-CoV-2-IgG –BAU/ml 303,4).

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [3, 4], действовавшим на тот период, пациентке назначена стартовая антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам (1,0+1,0 г) по 2 флакона 2 раза в сутки внутривенно капельно на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия), антитромботическая терапия в профилактических дозах (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл 1 раз в сутки подкожно), симптоматическая терапия (ипратропия бромид/фенотерол (0,25+0,5 мг/мл) через небулайзер 2 раза в сутки, натрия хлорид 3% + гиалуроновая кислота 0,01% через небулайзер 2 раза в сутки. Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы от 16.02.2022 г. дало следующие результаты: в 1 мл – 10^5 КОЕ *Streptococcus viridans*, 10^5 КОЕ *Ps. aeruginosa* (устойчивость к цефепиму; чувствительность к цефтазидим-авибаткаму, фторхинолонам, аминогликозиду, карбопенему, пиперациллин-тазобаткаму), 10^5 КОЕ *Candida albicans*).

На основании клинических и анамнестических данных и с учетом посева мокроты произведена коррекция антибактериальной терапии, к лечению добавлены: амикацин 1,5 г 1 раз в сутки внутривенно капельно на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, колистин 2 млн ЕД 2 раза в сутки через небулайзер. При этом, учитывая трансплантацию легких в анамнезе, пациентка продолжала получать иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетил 1000 мг в сутки; такролимус 5 мг в сутки, метилпреднизолон 6 мг в сутки). 11.02.2022 года проведена дистанционная консультация с врачом-трансплантологом ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Рекомендовано продолжить назначенную терапию и снизить дозу микофенолата мофетила до 500 мг в сутки, исследовать концентрацию такролимуса в крови с последующей коррекцией дозы препарата. 14.02.2022 г. проведена повторная консультация с врачом-трансплантологом, рекомендовано: такролимус оставить в прежней дозировке; отменить микофеноловую кислоту на период болезни; решить вопрос о возобновлении ее приема на повторной консультации после выписки.

За время нахождения в стационаре пациентке проводилось ежедневное динамическое наблюдение за общим состоянием: комплексные исследования, включающие общий клинический, биохимический анализы крови и коагулограмму; копрологическое исследование; бронхоскопию; спирографию с бронходилатационным тестом; эхокардиографию; электрокардиографию; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Динамику изменений в легочной ткани проводили с использованием КТ ОГК.

Лабораторные данные от 14.02.2022 г. (через 3 дня после предыдущего). Клинический анализ крови: лейкоциты – $10{,}13 \times 10^9$/л, эритроциты – $4{,}41 \times 10^{12}$/л, гемоглобин – 128 г/л, гематокрит – 40,4%, тромбоциты – 223×10^9/л, нейтрофилы – $6{,}35 \times 10^9$/л (62,7%), лимфоциты – $2{,}85 \times 10^9$/л (28,1%), моноциты – $0{,}69 \times 10^9$/л (6,8%), эозинофилы – $0{,}17 \times 10^9$/л (1,7%), базофилы – $0{,}07 \times 10^9$/л (0,7%), СОЭ – 15 мм/ч. Биохимическое исследование крови: ферритин – 57,80 нг/мл, иммуноглобулин Е – 4,25 МЕ/мл, иммуноглобулины G – 11,66 г/л, иммуноглобулины А – 1,84 г/л, иммуноглобулины М – 0,83 г/л, общий белок – 59,92 г/л, альбумин – 37,00 г/л, мочевина – 4,34 ммоль/л, креатинин – 54,55 мкмоль/л, фосфатаза щелочная – 317,10 ед/л, фосфор – 0,97 ммоль/л, кальций общий – 2,04 ммоль/л, холестерин – 5,06 ммоль/л, АСТ – 22,93 ед/л, АЛТ – 23,87 ед/л, триглицериды – 2,76 ммоль/л, ЛПВП – 2,17 ммоль/л, ЛПНП – 2,06 ммоль/л, сывороточное железо – 7,25 мкмоль/л, хлор – 120,00 ммоль/л, натрий – 145,00 ммоль/л, калий – 4,20 ммоль/л, глюкоза – 4,71 ммоль/л, мочевая кислота – 275,09 мкмоль/л, ГГТ – 92,79 ед/мл, ЛДГ – 336,17 ед/л, креатинкиназа – 23,60 ед/л, липаза – 17,94 ед/л альфа-амилаза – 67,27 ед/л, билирубин общий – 10,03 мкмоль/л, билирубин прямой – 0,39 мкмоль/л, С-реактивный белок – 1,47 мг/л, 25-ОН витамин Д – 7,3 нг/мл, прокальцитонин – 0,5 нг/мл. Уровень такролимуса – 10,10 нг/мл. Коагулограмма: АТ-III – 95,70%, d-димер – 0,520 мг/л, ПТИ – 63,0%, протромбиновое время – 20,4 сек, фибриноген – 2,22 г/л, РФМК – 3,0 мг/100мл, АПТВ – 26,5 сек. Клинический анализ мокроты: желтого цвета, гнойная, лейкоциты 30-40, эритроциты 0, альвеолярные макрофаги 0-1.

Лабораторные данные от 21.02.2022 г. Клинический анализ крови: лейкоциты – $10{,}49 \times 10^9$/л, эритроциты – $4{,}19 \times 10^{12}$/л, гемоглобин – 125 г/л, гематокрит – 38,6%, тромбоциты – 215×10^9/л, нейтрофилы – $6{,}21 \times 10^9$/л (59,20%), лимфоциты – $2{,}91 \times 10^9$/л (27,70%), моноциты – $1{,}10 \times 10^9$/л (10,50%), эозинофилы – $0{,}21 \times 10^9$/л (2,00%), базофилы – $0{,}06 \times 10^9$/л (0,60%), СОЭ – 10 мм/ч. С-реактивный белок – 1,16 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл, уровень такролимуса – 7,40 нг/мл. Коагулограмма: ПТИ – 84,0%, протромбиновое время – 16,1 сек, фибриноген – 2,12 г/л, АПТВ – 25,0 сек, d-димер – 0,220 мг/л. ЭКГ от 14.02.2022 г. Ритм синусовый, правильный, ЧСС 75 в минуту. Положение электрической оси сердца горизонтальное. Нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков передне-перегородочной области. Эхокардиография от 14.02.2022 г. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ сохранены (фракция выброса 64%). Камеры сердца не расширены. НТК-I, НМК-I. Давление в легочной артерии в норме (р сист. расч. 28 мм рт.ст.) Бронхоскопия от 15.02.2022 г. Состояние после пересадки легких. Двусторонний диффузный катарально-гнойный бронхит I ст. активности. Бактериологическое исследование аспирата из бронхов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы от 18.02.2022 г.: роста флоры не обнаружено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 14.02.2022 г.: признаки деформации, эховзвеси желчного пузыря, диффузных изменений в поджелудочной железе, диффузных изменений паренхимы почек с тенденцией к уменьшению размеров, микролиты обеих почек, «следы» свободной жидкости в левой плевральной полости. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (с бронхолитической пробой) от 14.02.2022 г. Значительное снижение вентиляции легких по обструктивному типу. Значительное снижение ЖЕЛ-56% и $ОФВ_1$-50%. Проба с сальбутамолом отрицательная (прирост 0,03 л). Коэффициент бронходилатации по $ОФВ_1$=1,8%. Исследование ФВД (с бронхолитической пробой) от 21.02.2022 г. Значительное снижение ЖЕЛ (56%) и $ОФВ_1$ = 51%. Проба с сальбутамолом отрицательная. Коэффициент бронходилатации по $ОФВ_1$=2,4%.

КТ ОГК (толщина среза 1 мм) от 21.02.2022 г.: двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ-1, без отрицательной динамики. Двусторонний ба-

зальный, левосторонний апикальный пневмо-, плеврофиброз. СТЛ.

На фоне проводимой терапии наблюдалась стабилизация состояния пациентки: с 18.02.2022 года пациентка отмечала уменьшение одышки при физической нагрузке (чувство нехватки воздуха возникало при ускорении, при ходьбе в среднем темпе через 150 метров), уровень SpO_2 = 97-98% без кислородной поддержки; с 20.02.2022 года – уменьшение общей слабости, кашель стал редким, количество гнойной мокроты уменьшилось. За время нахождения в стационаре температура тела пациентки находилась в пределах нормы. Повторное исследование мазка из зева и носа от 14.02.2022 г. на SARS-CoV-2 методом ПЦР – отрицательное. Установлен заключительный клинический диагноз. Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден ИХА-тестом от 09.02.2022 г.), средней степени тяжести. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, средней степени тяжести, КТ – 1 (поражение паренхимы легких – 15%). ОДН 1. Сопутствующие заболевания: муковисцидоз смешанной формы, тяжелое течение. Состояние после трансплантации легких (09.01.2019 г.). Хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Ps. aeruginosa*. ХДН 0. Хроническое легочное сердце, компенсированное. Миокардиодистрофия. НТК – 1. НМК – 1. ХСН I ФК 2. Хронический полисинусит в стадии ремиссии. Хронический холецистит, докаменная стадия, ремиссия. Деформация желчного пузыря. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Хронический панкреатит, паренхиматозный вариант, латентное течение. Микролиты обеих почек. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Стероидный сахарный диабет (инсулинотерапия). Дефицит витамина Д.

25.02.2022 г. пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. На момент выписки сохранялся редкий кашель с отделением светло-желтой мокроты в скудном количестве (до 10 мл/сутки), кровохарканья нет, одышка смешанного характера при ходьбе в среднем темпе через 150-200 метров, болей в грудной клетке нет, «хрипы» в груди практически не ощущает, общая слабость незначительная. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение тела активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Послеоперационные линейные рубцы на коже шеи, грудной клетки. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Деформация пальцев рук в виде барабанных палочек, ногтевых пластинок – в виде часовых стекол. ЧДД 18 в минуту. Грудная клетка правильной формы, симметричная. При сравнительной перкуссии на симметричных участках легких ясный легочной звук. При аускультации дыхание над всей поверхностью легких везикулярное, единичные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. SpO_2 – 98% на атмосферном воздухе в покое. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 120/80 мм рт.ст. Пульс 82 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом сотрясения отрицательный с обеих сторон. Тест с 6-минутной ходьбой: пройдено 250 м, SpO_2= 96%. В анализах сохраняется умеренный лейкоцитоз, обусловленный длительным приемом системных глюкокортикостероидов; остальные показатели крови – в пределах референтных значений.

При выписке даны следующие рекомендации.

1. Наблюдение терапевта по месту жительства, врача-трансплантолога ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ. Решение вопроса о возобновлении иммуносупрессивной терапии микофенолатом мофетилом. Продолжить прием: метилпреднизолон 6 мг в сутки (утром), омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки на фоне приема системных глюкокортикостероидов.

2. Бронхолитическая терапия: тиотропия бромид респимат 2,5 мкг/доза по 2 дозы 1 раз в сутки (утром) длительно. Компьютерная томография ОГК через 1 месяц. Постуральный дренаж, ЛФК, дыхательная гимнастика, хаффинг, применение дыхательных тренажеров. 7% р-р натрия хлорида + 0,01% гиалуроновая кислота 5,0 мл 2 раза в сутки через небулайзер- во время обострения бронхита. Колистин 2 млн ЕД 2 раза в сутки ингаляционно длительно. Ацетилцистеин 600 мг в сутки внутрь постоянно. Консультация пульмонолога через 1 месяц,

3. Увеличение калоража пищи до 150% от нормы. Диета (ограничение острой, жареной, копченой пищи).

4. Консультация эндокринолога амбулаторно. Инсулин изофан по 4 ЕД (утром) и 4 ЕД (вечером) под контролем уровня гликемии.

Комментарий

У пациентов, перенесших трансплантацию и получающих супрессивную терапию, в случае развития инфекционной болезни возможно пролонгирование инкубационного периода, развитие стертых и абортивных форм инфекционного процесса [2, 6]. В представленном случае картина крови без признаков воспаления, при динамическом наблюдении находилась в пределах референтных значений. Мазки из ротоглотки на наличие SARS-CoV-2 были исследованы у пациентки в момент первого обращения в медицинскую организацию и во время нахождения в стационаре. Диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» выставлен на основании положительного результата ИХА. В связи с наличием

трансплантированных легких пациентка получала постоянную иммуносупрессивную терапию (микофенолата мофетил, такролимус). По совместному решению лечащего врача и врача-трансплантолога, микофенолота мофетил был временно отменен во время COVID-19, достаточность супрессивной терапии контролировали по концентрации такролимуса в крови. В связи с высокой предрасположенностью к инфекционным осложнениям пациентке была назначена стартовая антибактериальная терапия с учетом терапии на амбулаторном этапе, высокого риска инфицирования синегнойной инфекцией (цефоперазон/сульбактам) с последующей коррекций терапии по результатам посевов мокроты. Профилактику тромообразования при COVID-19 проводили путем подкожных инъекций эноксапарина натрия. Обязательным компонентом терапии была глюкокортикостероидная терапия (метилпреднизолон 6 мг в сутки). Пациентка находилась под динамическим наблюдением врача-пульмонолога и врача-трансплантолога (дистанционное консультирование врача-трансплантолога ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» МЗ РФ). На фоне проводимой терапии выявлено улучшение клинической картины, нормализация температуры и общего состояния пациентки, отсутствие потребности в дополнительной респираторной поддержке, положительная динамика по КТ ОГК, отрицательный ПЦР-тест на COVID-19.

Выводы

1. Иммуносупрессивная терапия изменяет ответную реакцию организма на внедрение возбудителя и требует внимательного подхода к лечению.

2. Ранняя диагностика, своевременно начатое лечение COVID-19 предотвращает развитие жизнеугрожающих состояний, связанных с нарушением функции трансплантата. При этом полная отмена иммуносупрессивной терапии не рекомендована. Достаточность супрессивной терапии возможно контролировать путем учета концентрации такролимуса в крови. Коррекцию иммуносупресивной терапии проводить согласно рекомендаций врача-трансплантолога.

3. При назначении патогенетической и симптоматической терапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие препаратов.

4. На фоне сниженного иммунного ответа создаются условия для развития инфекционных осложнений и присоединения микст-инфекции, в связи с этим рекомендовано назначение стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

5. Ввиду наличия гиперкоагуляции при COVID-19 рекомендовано назначение антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбообразования.

6. Эффективная терапия данных пациентов заключается в совместной работе врачей нескольких специальностей [2].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Готье С.В., Шевченко А.О., Котенко О.Н. и др. Национальное исследование «Распространенность и особенности клинического течения коронавирусной инфекции у реципиентов сердца, почки, печени» (РОККОР-РЕЦИПИЕНТ) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* Приложение. 2020. Т. 22, № 3. С. 8-17. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-8-17

2. Киселева В.В., Колупаев Н.С., Рогова Ю.А. Анализ клинических случаев новой коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантацией сердца в анамнезе // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 10, № 3. С. 140-144. P01: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-140-144.

3. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021 г.) Москва.

4. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022 г.). Москва.

5. Сивков, А. В. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2020. – № 2. – С. 1823.

6. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E., et al. The Variety of cardiovascular presentations of COVID-19 // *Circulation.* 2020. Vol. 141, N 23. P. 1930-1936. https://doi.org/10.1161/CIRCULATI0NAHA.120.047164

REFERENCES

1. Gautier S.V., Shevchenko A.O., Kotenko O.N. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from national multicenter observational study «ROKKOR-recipient». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs,* 2020, vol. 22, no. 4, pp. 8-17. (In Russ.) https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-8-17

2. Kiseleva V.V., Kolupaev N.S., Rogova Yu.A. Analysis of new clinical cases of new coronavirus infection in patients with a history of lung transplantation. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie,* 2021, vol. 10, no. 4, pp. 140-144. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-140-144.

3. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 14. 27.12.2021 g.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 as of December 27, 2021]. Russian Ministry of Health, Moscow.

4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 15. 22.02.2022.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 as of February 02, 2022]. Russian Ministry of Health, Moscow.

5. Sivkov A.V. The genitourinary system and COVID-19: certain aspects. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya,* 2020, no. 2, pp. 1823. (In Russ.)

6. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E. et al. The Variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation,* 2020, vol. 141, no. 23, pp. 1930-1936. https://doi.org/10.1161/CIRCULATI0NAHA.120.047164

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ
426034, Россия, Удмуртская Республика,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Шкляев Алексей Евгеньевич
Д.м.н., профессор, ректор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии
Тел.: +7 (912) 461-87-67
E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2281-1333

Галиханова Юлия Ивановна
Аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, врач-пульмонолог БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР»
Тел.: +7 (912) 744-72-21
E-mail: galihanova_julia@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0005-4925

БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР»
426039, Россия, Удмуртская Республика,
г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57

Стародубцева Оксана Ивановна
К.м.н., заведующая пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР»
Тел.: +7 (912) 458-70-56
E-mail: staroduboksan@mail.ru

Поступила 05.06.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Izhevsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health
281 Kommunarov St., Izhevsk, Udmurtiya Republic, 426034

Aleksey E. Shklyaev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Professor of Faculty Therapy Department with the Training Course in Endocrinology and Hematology
Phone: +7 (912) 461-87-67
Email: shklyaevaleksey@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2281-1333

Yulia I. Galikhanova
Post-Graduate Student of Faculty Therapy Department with the Training Course in Endocrinology and Hematology, Pulmonologist, First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Udmurtiya Republic
Phone: +7 (912) 744-72-21
Email: galihanova_julia@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0005-4925

First Republican Clinical Hospital,
Ministry of Health of Udmurtiya Republic
57 Votkinskoye Highway, Izhevsk, Udmurtiya Republic, Russia, 426039

Oksana I. Starodubtseva
Candidate of Medical Sciences, Head of Pulmonology Department, First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Udmurtiya Republic
Phone: +7 (912) 458-70-56
Email: staroduboksan@mail.ru

Submitted as of 05.06.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 612.42:616.4:616.089.844
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-96-101

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов или саркоидная реакция?

А. А. ЗАЙЦЕВ[1,2], Е. А. ФИЛОН[1,2], В. И. ЛИХОДИЙ[1,2], И. Ц. КУЛАГИНА[1,2], Н. А. ТЕРНОВСКАЯ[1]

[1] **ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко», г. Москва, РФ**

[2] **Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», г. Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай развития саркоидоза легких и лимфатических узлов, совпавший по времени с установкой имплантов молочных желез и их частичным разрушением. Обсуждается дифференциальный диагноз саркоидоза и саркоидной реакции на содержимое имплантов.

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидная реакция, импланты молочных желез.

Для цитирования: Зайцев А. А., Филон Е. А., Лиходий В. И., Кулагина И. Ц., Терновская Н. А. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов или саркоидная реакция? (клиническое наблюдение)// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 96–101. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-96-101

Pulmonary Sarcoidosis and Intrathoracic Lymph Node Sarcoidosis or Sarcoid Reaction?

A.A. ZAYTSEV[1,2], E.A. FILON[1,2], V.I. LIKHODIY[1,2], KULAGINA I.TS.[1,2], N.A. TERNOVSKAYA[1]

[1] **Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia**

[2] **Medical Institute of Continuing Education by Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case pulmonary and lymph node sarcoidosis which development coincided with the implantation of mammary gland implants and their partial destruction. It discusses the differential diagnosis of sarcoidosis and sarcoid reaction to the contents of implants.

Key words: sarcoidosis, sarcoid reaction, breast implants

For citation: Zaytsev A.A., Filon E.A., Likhodiy V.I., Kulagina I.Ts., Ternovskaya N.A. Pulmonary sarcoidosis and intrathoracic lymph node sarcoidosis or sarcoid reaction? (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 6, pp. 96–101. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-96-101

Для корреспонденции:
Зайцев Андрей Алексеевич
E-mail: a-zaicev@yandex.ru

Correspondence:
Andrey A. Zaytsev
Email: a-zaicev@yandex.ru

Введение

Под саркоидозом принято понимать системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1, 4, 10]. Напротив, саркоидная реакция – это образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулем саркоидного типа в ответ на инородные тела (экзогенные факторы) различного происхождения (например, импланты) при применении препаратов интерферона, а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Саркоидная реакция отличается от саркоидоза локальным поражением [1, 4].

Распространенность саркоидоза в России варьирует от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [1, 4]. Повсеместное распространение компьютерной томографии улучшает диагностику саркоидоза, что отражается ростом показателя распространенности и влечет за собой повышение выявляемости. Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20-29 лет. Наиболее характерные жалобы, клинические проявления подробно описаны в Федеральных клинических рекомендациях по саркоидозу, а также в описании современных подходов к лечению [4].

Анализ литературы демонстрирует, что имеется связь между развитием эпителиоидноклеточной неказеифицирущейся гранулематозной реакции, не связанной с саркоидозом, например, у больных вирусным гепатитом С, особенно в тех случаях, когда проводится терапия интерфероном и рибавири-

ном. В подавляющем числе случаев такое состояние называется авторами саркоидозом, однако четкая связь с лечением и ремиссия после отмены интерферонов позволяет говорить об «ИНФ-индуцированной саркоидной реакции» [2, 9, 13].

Другими авторами в обширном наблюдении сделан вывод, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями, включая меланому, имеется повышенный риск развития саркоидоза. Кроме того, установлено, что злокачественные заболевания чаще встречаются у пациентов, которым ранее был поставлен диагноз саркоидоза. Препараты противоопухолевой терапии, в том числе интерферона и моноклональные антитела, способствуют развитию саркоидоза у некоторых пациентов с меланомой [5]. Вероятно, и в данном случае будет уместно говорить о саркоидной реакции, обусловленной основным заболеванием и/или проводимой терапией. Интересная публикация [12] свидетельствует, что саркоидоподобная реакция нередко может быть связана с несколькими злокачественными заболеваниями и/или их терапией. Авторами неоднократно упоминается, что речь идет именно о саркоидной реакции, связанной с применением ингибиторов контрольных иммунных точек при лечении неопластических процессов. Подчеркивается, что саркоидная реакция может быть неправильно интерпретирована как прогрессирование основного заболевания, что сопровождается прекращением лечения и/или изменениям терапии. В связи с этим врачи должны быть информированы о возможной саркоидной реакции на действие препаратов и в реальной практике привлекать опытных специалистов и морфологов для диагностики данного патологического состояния. Стоит отметить, что в тех случаях, когда речь идет об изолированном поражении, диагноз, как правило, не вызывает проблем. Например, саркоидная реакция у пациентов с раком почки [6] или саркоидная реакция при поражении органа зрения [7].

Мы имеем клиническое наблюдение, потребовавшее дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 56 лет, поступила в госпиталь с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, периодически возникающий сухой кашель, боли в области трахеи и ребер, похудение на 8 кг за последний месяц, повышенную тревожность, беспокойство, частую смену настроения, тремор кончиков пальцев рук, нарушение сна в виде позднего засыпания и раннего пробуждения, отсутствие аппетита, апатию.

В декабре 2017 года впервые отметила появление сухого кашля и осиплости голоса, лечилась самостоятельно симптоматическими средствами, без ожидаемого эффекта. В связи с сохранением жалоб обращалась в медицинские учреждения города Москвы, где по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлено увеличение корней легких и очаговые изменения легочной паренхимы. Проведено обследование, далее для исключения онкологической этиологии патологических изменений выполнена торакоскопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого с эксцизионной биопсией паратрахеального лимфатического узла. По данным гистологического исследования выявлено гранулематозное поражение с преимущественным наличием гигантских многоядерных клеток, эпителиоидно-клеточных гранулем без некроза. Полученный биопсийный материал был пересмотрен в НИИ Пульмонологии, согласно патологоанатомическому заключению в исследуемом материале определяется гранулематозное воспаление в ткани легкого и лимфатических узлов, возможно инфекционной этиологии. Рекомендовано провести дообследование для исключения грибковой этиологии поражения, в связи с чем пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 82 уд. в минуту, АД 130 и 90 мм рт.ст. На правой половине грудной клетки послеоперационный рубец без признаков воспаления.

В госпитале проведено комплексное обследование пациентки. При КТ ОГК определяются очаги уплотнения в S1, S3, S4-6, S8 правого легкого размерами до 8 мм, и в S3-4, S6, S8 левого легкого до 10 мм в диаметре. Корни обоих легких расширены за счет увеличения лимфатических узлов бронхопульмональной группы в виде пакетов общими размерами слева до 29x28 мм, справа до 26x25 мм, просвет трахеи и главных бронхов сохранен. Лимфатические узлы средостения: паратрахеальные, бифуркационные увеличены до 26x26 мм, превaскулярные – до 22x20 мм, в них мелкие кальцинаты. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. У пациентки установлены импланты молочных желез. В толще мягких тканей передней грудной клетки, в каудальном направлении определяются гиподенсные (+14+19 HU) овоидной формы с четкими контурами образования: слева размерами 61x20 мм, справа – 16x7 мм, что соответствует затекам имплантов в связи с частичным нарушением их целостности.

Выполнен пересмотр 4 готовых гистологических микропрепаратов (№ 28881-84, № 28885-6). Субплевральные фрагменты ткани легкого с очагами фиброза и гиалиноза. Последние – овальной фор-

мы, с четкими границами, окружены тонким слоем эпителиоидных клеток и лимфоцитов. В очагах фиброза и вокруг очагов гиалиноза выявляются многочисленные гигантские многоядерные клетки, в том числе напоминающие клетки Пирогова-Лангханса. В окружающей ткани легкого – многочисленные мелкие, местами сливающиеся гранулемы из эпителиоидных клеток и единичных гигантских многоядерных клеток, имеющих четкие границы, окруженные тонкой полоской лимфоцитов. Некрозы не выявлены. Фрагменты лимфатических узлов с крупными очагами гиалиноза, пылевидным отложением солей кальция в них, а также наличием многочисленных сливающихся «штампованных» эпителиоидноклеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками, в том числе напоминающих клетки Пирогова-Лангханса. Некрозы не обнаружены.

По результатам заключения морфологов ГВКГ и ЦНИИТ РАН: морфологическая картина в наибольшей степени соответствует саркоидозу легких и лимфатических узлов. Однако несмотря на общность полученных заключений, потребовалось исключить и специфическое поражение легких, в связи с чем пациентке был выполнена кожная проба на туберкулез с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест, результат отрицательный) и ПЦР-диагностика на МБТ в готовых микропрепаратах (ДНК *M. tuberculosis* не обнаружена).

По результатам комплексного исследования ФВД выявлено нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени (ОФВ1 = 82% д.в., индекс Тиффно = 61%). Зафиксировано: снижение скорости выдоха в среднедистальном отделе, кривой поток-объем форсированного выдоха; незначительное увеличение бронхиального сопротивления на выдохе. Статические объемы, емкости, их соотношения – в пределах нормальных значений, за исключением снижения резервного объема выдоха. Нарушение диффузионной способности легких легкой степени: снижение DLCOкорр (DLCOкорр = 69% д.в. при уровне Hb = 13,8 г/дл), отношение DLCOкорр/VA и альвеолярный объем – в пределах нормальных значений (VA = 89% долж.). По заключению врача-офтальмолога, данных о поражении органов зрения, характерных для саркоидоза, нет. Учитывая эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость, апатию, пациентка консультирована врачом-психотерапевтом, которым диагностирована неврастения. Рекомендован прием транквилизаторов и снотворных препаратов.

Результаты клинического, лучевого и функционального обследования больной обсуждались на консилиуме ведущих специалистов госпиталя. Учитывая результаты проведенных исследований, сделан вывод о доброкачественном течении именно гранулематозного процесса. Генез заболевания с большей степенью вероятности связан с опосредованным токсическим воздействием на легочную ткань геля, входящего в состав имплантов молочных желез вследствие нарушения их целостности. Рекомендовано удаление имплантов. Специалистами отделения экстракорпорального лечения от проведения сеансов плазмафереза рекомендовано воздержаться в виду возможности распространения геля в другие органы. Принято общее решение о дальнейшем лечении пациентки с применением антиоксидантов, анксиолитиков. В тоже время, учитывая выраженный болевой синдром в области трахеи и ребер, сохраняющийся на фоне применения анксиолитиков, настроенность больной именно на терапию с привлечением ГКС, принято решение о введении в интермиттирующем режиме низких доз преднизолона в/в. Таким образом, за время госпитализации проводилась терапия системными глюкокортикостероидами (преднизолон 90 мг в/в 1 раз в сутки в течение 7 дней), анксиолитиками и коррекция сна с использованием снотворных препаратов, а также симптоматическое лечение кашля и выраженного болевого синдрома. После проведенного лечения пациентка отметила улучшение общего состояния, уменьшение кашля и увеличение толерантности к физической нагрузке. По результатам контрольной КТ ОГК, проведенной через 2 недели после предыдущей, отмечена положительная динамика: полисегментарно расположенные очаги уплотнения уменьшились на 1-2 мм; паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные, преваскулярные лимфатические узлы уменьшились на 3-4 мм, в них мелкие кальцинаты. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана на амбулаторный этап с рекомендациями по дальнейшему приему медикаментозной терапии: витамин Е 600 мг в сутки, янтарная кислота 1000 мг в сутки, бутамират в качестве симптоматической терапии.

Спустя три месяца пациентка в плановом порядке была повторно госпитализирована для контрольного обследования. Выполнена КТ ОГК (рис. 1). Очаги уплотнения легочной паренхимы и увеличенные внутригрудные узлы в размерах без существенной динамики, полисегментарно расположенные очаги уплотнения сохраняются в прежнем количестве и размерах. Корни расширены за счет увеличения лимфоузлов: паратрахеальные – 16х10 мм; бифуркационные – 20х19 мм; периваскулярные –14х10 мм, лимфоузлы с включениями кальция.

При комплексном исследовании функции внешнего дыхания сохраняется нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени (ОФВ1 = 85% д.в., индекс Тиффно = 67%), отмечается некоторое ухудшение диффузионной способности легких (снижение DLCOкорр до 59% д. в. при уровне Hb = 13,0 г/дл – умеренная степень). Также выявлено некоторое увеличение

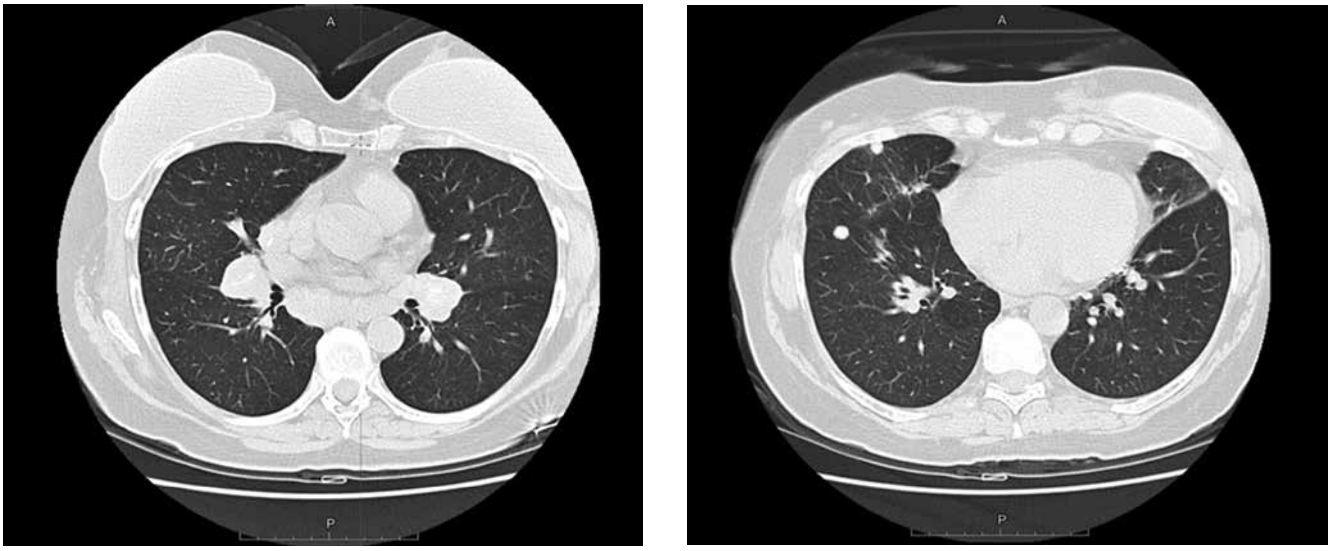


Рис. 1. *Пациентка Т. 56 лет. КТ ОГК*
Fig. 1. *Female patient S., 56 years old. Chest CT*

бронхиального сопротивления и снижение остаточного объема легких.

Продолжена терапия с применением антиоксидантов. Спустя полтора года (январь 2022 г.) пациентка вновь поступила для контрольного обследования. По данным КТ ОГК: в легких сохраняются множественные полисегментарно расположенные очаговые уплотнения в прежнем количестве (справа до 10, слева до 20 элементов) и прежними размерами. Сохраняются множественные медиастинальные лимфоузлы различных групп прежних размеров, также с частичной кальцификацией. Необходимо отметить, что от удаления имплантов пациентка воздержалась. В дальнейшем наблюдение за пациенткой демонстрирует стабильное течение саркоидоза, жалоб не предъявляет, прогрессирования вентиляционной и диффузионной способности легких не наблюдается, лабораторные маркеры активности процесса в пределах нормальных значений.

Учитывая системный характер течения саркоидоза и весьма широкий диапазон заболеваний, включенных в дифференциально–диагностический поиск, требуется мультидисциплинарный подход к данной проблеме [2]. Пульмонологические отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко обладают значительным опытом лечения саркоидоза легких, тем не менее, представленное наблюдение саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов, возникновение которого совпало по времени с установкой имплантов молочных желез и их повреждением, является единственным. В доступной литературе нам удалось найти также единичные сообщения о таких случаях [8, 11, 14, 15], в связи с этим в настоящее время рассматривать установку имплантов в качестве этиологического фактора саркоидоза, вероятно, нецелесообразно. На наш взгляд, в описанном нами случае имеет место саркоидоз, что и определяло нашу тактику длительного наблюдения за больной, назначение антиоксидантов длительным курсом, отказ от назначения ГКС. Впрочем, убедительно провести дифференциальную диагностику между саркоидозом и саркоидной реакцией нам не удалось. Задачу несколько усложнило нежелание пациентки удалить импланты, чтобы исключить влияние геля.

Для того, чтобы сделать более четкие выводы о влиянии содержимого имплантов молочных желез на развитие саркоидной реакции, необходимо накопление опыта.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: основные положения проекта федеральных клинических рекомендаций // Терапия. – 2019. – № 5 (31) – С. 20 – 26
2. Визель А.А., Созинов А.С., Визель Е.А. Саркоидное гранулёматозное воспаление при проведении противовирусной терапии // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 119-123.

REFERENCES

1. Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarkoidosis: basic provisions of the project of federal clinical recommendations. *Terapiya,* 2019, no. 5(31), pp. 20–26. (In Russ.)
2. Vizel A.A., Sozinov A.S., Vizel E.A. Sarcoid granulomatous inflammation under antiviral therapy. *Pulmonologiya,* 2009, no. 3, pp. 119-123. (In Russ.)

3. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. – 2015; Москва.

4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. № 6. – С. 806-833.

5. Beutler B., Cohen P. Cancers//Basel. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P.1005-1021.

6. Burhan W., Al Rowaie Z., Rajih E., Akhtar M. Sarcoid-like granulomatous reaction in renal cell carcinoma: report of a case with review of the published reports//Ann Saudi Med. – 2013. – Vol.33, № 6. – P.614-8

7. Carlisle A., Nutt R., Houghton J., Curragh D. Scleral tattoo-induced sarcoid reaction.//Can J Ophthalmol. – 2023. – Vol. 58, № 2. – P.82-84

8. Chang K.C., Chan K.T., Chong L.Y., Lau K.S., Tam C.M., Lam C.W. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman with silicone breast prostheses // Respirology. – 2003. – Vol.8, № 3. – P. 379-82. https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00447.x

9. Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, № –8. – P.883-885.

10. Llanos O., Hamzeh N. Sarcoidosis // Med Clin North Am. – 2019. – Vol. 103, № 3. – P.527-534.

11. Miyashita T., Yoshioka K., Nakamura T., Yamagami K. A Case of Sarcoidosis with Unusual Radiographic Findings that Developed 5 Years after Silicone Augmentation Mammoplasty Complicated by Miliary Tuberculosis during Corticosteroid Treatment // Case. Rep. Pulmonol. –2011. – №2011. – P.268620. https://doi.org/10.1155/2011/268620

12. Paydas S. Sarcoid-like reaction in cases treated by checkpoint inhibitors // Med Oncol. – 2021. – Vol. 38, № 3. – P.29

13. Perez-Alvarez R., Perez-Lopez R., Lombrana J., Rodriguez M., Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine // J. Viral. Hepat. – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 75-79.

14. Teuber S.S., Howell L.P., Yoshida S.H., Gershwin M.E. Remission of sarcoidosis following removal of silicone gel breast implants // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 1994. – Vol.105, № 4. – P. 404-7. https://doi.org/10.1159/000236791

15. Yoshida T., Tanaka M., Okamoto K., Hirai S. Neurosarcoidosis following augmentation mammoplasty with silicone// Neurol. Res. – 1996. – Vol.18, № 4. –P.319-20. https://doi.org/10.1080/01616412.1996.11740428

3. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Kryukov E.V. *Kashel. Prakticheskoye posobiye dlya vrachey.* [Cough. Practical guide for doctors]. 2015, Moscow.

4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel A.A., Vizel I.Yu., Zaytsev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovyova I.P., Stepanyan I.E. et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya,* 2022, vol. 32, no. 6, pp. 806-833. (In Russ.)

5. Beutler B., Cohen P. Cancers. *Basel,* 2015, vol. 7, no. 2, pp. 1005-1021.

6. Burhan W., Al Rowaie Z., Rajih E., Akhtar M. Sarcoid-like granulomatous reaction in renal cell carcinoma: report of a case with review of the published reports. *Ann. Saudi Med.*, 2013, vol. 33, no. 6, pp. 614-8.

7. Carlisle A., Nutt R., Houghton J., Curragh D. Scleral tattoo-induced sarcoid reaction. *Can. J. Ophthalmol.*, 2023, vol. 58, no. 2, pp. 82-84.

8. Chang K.C., Chan K.T., Chong L.Y., Lau K.S., Tam C.M., Lam C.W. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman with silicone breast prostheses. *Respirology,* 2003, vol. 8, no. 3, pp. 379-82. https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00447.x

9. Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, vol. 14, no. 8, pp. 883-885.

10. Llanos O., Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med. Clin. North Am.,* 2019, vol. 103, no. 3, pp. 527-534.

11. Miyashita T., Yoshioka K., Nakamura T., Yamagami K. A Case of sarcoidosis with unusual radiographic findings that developed 5 years after silicone augmentation mammoplasty complicated by miliary tuberculosis during corticosteroid treatment. *Case Rep. Pulmonol.,* 2011, no. 2011, pp. 268620. https://doi.org/10.1155/2011/268620

12. Paydas S. Sarcoid-like reaction in cases treated by checkpoint inhibitors. *Med. Oncol.*, 2021, vol. 38, no. 3, pp. 29.

13. Perez-Alvarez R., Perez-Lopez R., Lombrana J., Rodriguez M., Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J. Viral. Hepat.,* 2002, vol. 9, no. 1, pp. 75-79.

14. Teuber S.S., Howell L.P., Yoshida S.H., Gershwin M.E. Remission of sarcoidosis following removal of silicone gel breast implants. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, vol. 105, no. 4, pp. 404-7. https://doi.org/10.1159/000236791

15. Yoshida T., Tanaka M., Okamoto K., Hirai S. Neurosarcoidosis following augmentation mammoplasty with silicone. *Neurol. Res.,* 1996, vol. 18, no. 4, pp. 319-20. https://doi.org/10.1080/01616412.1996.11740428

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко»
Министерства Обороны Российской Федерации
105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3

Зайцев Андрей Алексеевич
Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ,
главный пульмонолог
E-mail: a-zaicev@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0934-7313

Филон Екатерина Александровна
Врач-пульмонолог
E-mail: filon_94@mail.ru
ORCID: 0009-0008-2928-1885

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Burdenko Main Military Clinical Hospital,
Russian Ministry of Defense
3 Gospitalnaya Str., Moscow, 105229

Andrey A. Zaytsev
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of Russia,
Chief Pulmonologist
Email: a-zaicev@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0934-7313

Ekaterina A. Filon
Pulmonologist
Email: filon_94@mail.ru
ORCID: 0009-0008-2928-1885

Лиходий Вячеслав Иванович
К.м.н., зав. 30 пульмонологическим отделением
E-mail: lichodiy@mail.ru
ORCID: 0000-0002-1794-5823

Кулагина Ирина Цаликовна
К.м.н., зав. 20 пульмонологическим отделением
E-mail: irina-kulagina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5387-5244

Терновская Нина Андреевна
Врач-пульмонолог
E-mail: nina.vishna@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3083-9635

Vyacheslav I. Likhodiy
Candidate of Medical Sciences,
Head of Pulmonology Department no. 30
Email: lichodiy@mail.ru
ORCID: 0000-0002-1794-5823

Irina Ts. Kulagina
Candidate of Medical Sciences,
Head of Pulmonology Department no. 20
Email: irina-kulagina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5387-5244

Nina A. Ternovskaya
Pulmonologist
Email: nina.vishna@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3083-9635

Поступила 07.04.2023

Submitted as of 07.04.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 6, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.28
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110

Деламанид: анализ эффективности и безопасности

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, А. В. АБРАМЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 50 публикаций, в которых рассмотрено лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с включением нового препарата деламанид. Деламанид обладает двойным бактерицидным действием не только в отношении активных, но и дормантных микобактерий туберкулеза. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения деламанида в составе комплексной химиотерапии. Показаны перспективы расширения использования деламанида для лечения взрослых и детей.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, деламанид, противотуберкулезная активность, нежелательные явления.

Для цитирования: Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Абрамченко А. В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 102–110. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110

Delamanid: Safety and Efficacy Analysis

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, I.A. VASILYEVA, A.V. ABRAMCHENKO

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

ABSTRACT

The review presents the analysis of 50 publications describing treatment of multiple drug resistant tuberculosis with regimens containing the new drug of delamanid. Delamanid possesses a dual bactericidal effect not only against active but also dormant *Mycobacterium tuberculosis*. The results of clinical studies on the efficacy and safety of delamanid within comprehensive chemotherapy are presented. The review demonstrates prospects for expanding the use of delamanid for treatment of adults and children.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, delamanid, anti-tuberculosis activity, adverse events.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: safety and efficacy analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 102–110. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110

Для корреспонденции:
Можокина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП) с высокой скоростью подавления микробной популяции способствует повышению эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) за счет сокращения длительности терапии [5]. В соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2020 г. [2], в схемах лечения больных с МЛУ ТБ используются сочетания наиболее активных препаратов: фторхинолонов (моксифлоксацин / левофлоксацин), бедаквилина, линезолида, отнесенных экспертами ВОЗ в группу А как высокоэффективные. В группу В вошли препараты второго выбора (клофазимин и циклосерин / теризидон). К группе С отнесены традиционные ПТП и новый препарат деламанид (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd), зарегистрированный ВОЗ в 2015 г. В Российской Федерации деламанид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) зарегистрирован в 2020 г. в качестве средства для лечения МЛУ ТБ у взрослых [1].

Метаболизм и фармакокинетика деламанида

Деламанид (Dlm) – бициклический нитроимидазооксазол, аналог азомицина, известный как 2-нитроимидазол, был выделен из *Streptomyces eurocidicus* [22]. Dlm является пролекарством, его активация происходит под действием фермента деазафлавин- (F420)-зависимой нитроредуктазы, присутствующего в самих микобактериях, особенно значительно в *M. smegmatis*. При этом образуются неактивная деснитроформа и промежуточные продукты, обладающие двойным бактерицидным действием. Метаболиты Dlm (M1 – M-4) нарушают синтез миколовой кислоты стенки микобактерий, а активные формы азота (оксид азота, азотистая кислота) вызывают респираторный взрыв [47].

За метаболизм Dlm до основного метаболита M1 ответственен преимущественно альбумин. В исследовании *in vitro* показано, что Dlm быстро разлагался при инкубации в плазме всех видов животных и человека под действием альбумина, γ-глобулина и α1-кислого гликопротеина [42]. Значительно меньше Dlm метаболизируется под действием ферментов цитохрома P 450 (в основном его метаболит M3) при окислении до кетонов изоформой CYP3A4 [40]. В исследованиях *in vitro* на свежих гепатоцитах и микросомах печени человека показано, что при концентрациях менее 100 мкмоль/л (недостижимая для печени!) Dlm, а также 4 его метаболита не оказывали влияния на изоформы P450 [29].

Фармакокинетика Dlm нелинейна, т. е. удвоение дозы не приводит к удвоению эффекта, пик концентрации в плазме приходится примерно на 4-8 часов после перорального приема с периодом полувыведения 30-38 часов. Абсорбция Dlm при приеме внутрь во время еды почти в два-три раза выше, чем натощак. Абсолютная пероральная биодоступность у людей оценивается в диапазоне от 25 до 47% [12]. В моделях на животных (собаки, крысы, мыши) биодоступность при пероральном приеме составляет 35–60% [28]. Dlm имеет большой кажущийся объем распределения (Vz/F 2100 л) связывания с белком ⩾99,5% [40]. Выводится преимущественно с калом и примерно 6% экскретируется с мочой. В экспериментах на животных показано, что Dlm преодолевает мозговой и плацентарный гематобарьеры, а также экскретируется в грудное молоко [41].

Для фармакокинетики ПТП, принимаемых в комплексе из 4-5 и более препаратов, различные механизмы межиндивидуальной вариабельности и лекарственных взаимодействий имеют важное значение. Один из механизмов – индукция метаболизма или его ингибирование через ферменты цитохрома p450 печени. Другой механизм включает связывание с различными транспортерами, влияющими на внутриклеточную фармакокинетику лекарств. Dlm не ингибирует и не индуцирует ферменты P450 [29]. В исследованиях *in vitro* были получены доказательства, что деламанид не связывается с рядом транспортеров, которые регулируют всасывание, распределение и выведение лекарств: транспортером АТФ-связывающей кассеты; P-гликопротеином (P-gp); переносчиками растворенных веществ; полипептидами, транспортирующими органические анионы, или переносчиком органических катионов. Метаболит M1 не является субстратом ни для одного из этих переносчиков, кроме P-gp. Вместе с M2 они ингибировали P-gp – опосредованный транспорт, но только в таких концентрациях, которые значительно превышали максимальные значения концентрации в плазме. M3 и M4 не влияли на активность любого из протестированных транспортеров. Эти данные позволяют предположить, что Dlm не будет иметь клинически значимых взаимодействий с препаратами, всасывание и утилизация которых опосредованы этой группой транспортеров, что особенно важно для больных МЛУ ТБ и ТБ с коинфекцией ВИЧ [39].

Антимикобактериальная активность деламанида

Проникая внутрь макрофагов, Dlm оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но и дормантных МБТ. Активированный Dlm проявляет раннюю бактерицидную активность, которая способствует ускоренной негативации мокроты. ВОЗ рекомендовала Dlm для включения в полностью пероральные длительные и краткосрочные режимы лечения МЛУ ТБ.

Механизм бактерицидного действия Dlm основан на его активации коферментом микобактерий F420-деазафлавин-зависимой нитроредуктазой (ddn) посредством переноса гидрида. Однако мутации в ddn или одном из пяти генов, кодирующих кофермент (fgd1, fbiA, fbiB, fbiC и fbiD), рассматриваются как механизм возможной устойчивости к деламаниду [16,37]. Совсем недавно в систематических обзорах [23,34] сообщалось о выявлении резистентности к Dlm в экспериментах *in vitro* и в клинических условиях, о результатах изучения естественных мутаций МБТ, ассоциированных с устойчивостью к Dlm. Хотя мутации в МБТ, придающие устойчивость к Dlm, были идентифицированы, знания о механизмах молекулярной устойчивости ограничены. По мнению Nguyen et al., систематическое наблюдение за устойчивостью МБТ к Dlm, лучшее понимание генетической и фенотипической резистентности поможет предупредить развитие устойчивости к Dlm во время лечения больных ТБ [34].

Dlm, известный ранее как соединение OPC-67683, в концентрациях от 0,006 до 0,012 мкг/мл подавлял рост как чувствительных, так и лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis in vitro*, превосходя по активности рифампицин, изониазид, этамбутол [30]. Исследования на 67 клинических изолятах показали, что $МИК_{90}$ деламанида была примерно в 24, 8, 303 и 244 раза ниже, чем у рифампицина, изониазида, этамбутола и стрептомицина соответственно. Dlm не проявлял перекрестной резистентности и не обладал антагонистической активностью в сочетаниях с указанными препаратами. В комбинации Dlm с рифампицином или этамбутолом *in vitro* наблюдался частичный или полный синергический эффект. Авторы показали, что Dlm в концентрации 0,1 мкг/мл в условиях даже ограниченного контакта (4 часовое импульсное воздействие) оказывал высокую активность в отношении внутриклеточных МБТ, сопоставимую с рифампицином в концентрации 3 мкг/мл. [30]

Chen X et al. оценили *in vitro* активность деламанида против размножающихся и дормантных *M. bovis BCG Tokyo* в аэробных и анаэробных условиях опыта в сравнении с активностью изониазида [8]. Быстро реплицирующиеся микобактерии оба препарата уничтожали с одинаковой частотой, однако МИК Dlm была значительно ниже, чем изониазида (0,012 мкг/мл и 0,1 мкг/мл соответственно). При анаэробных условиях опыта бактерицидная активность Dlm в концентрациях 0,016 и 0,08 мкг/мл была довольно слабой, но в концентрации 0,4 мкг/мл и выше наблюдалась значительная гибель дормантных микобактерий, в то время как изониазид не оказывал заметного бактерицидного эффекта.

Для оценки *in vivo* эффективности только Dlm и Dlm в различных комбинациях с ПТП авторы [8] использовали модель хронической туберкулезной инфекции у морских свинок, вызванную *M. tuberculosis Kurono*, при которой поражения легких животных сопоставимы с поражениями легких при туберкулезе у человека. Применяли Dlm в дозе 100 мг/кг (при этом концентрация (Cmax) препарата в сыворотке и площадь под кривой были близкими к фармакокинетическим параметрам у больных ТБ при приеме 100 мг дважды в день), что обеспечивало бактерицидный эффект в отношении дормантных МБТ *in vitro*. Использование одного Dlm в течение 4 недель привело к значительному снижению КОЕ МБТ (2,04 lg) по сравнению с контрольными инфицированными свинками (5,9 lg), а через 8 недель – к полному бактерицидному эффекту.

Показатель бактерицидной активности комбинации левофлоксацин+ этамбутол+пиразинамид+амикацин через 4 недели лечения животных составил 1,92 lg КОЕ, а при добавлении в схему Dlm наблюдался полный бактерицидный эффект. Важно отметить отсутствие МБТ в гистологических препаратах легких, что указывает на свойства Dlm уничтожать МБТ в гипоксически пораженных тканях [8].

Matsumoto M. et al. [30] на модели хронической туберкулезной инфекции мышей показали, что снижение бактериальной нагрузки в ткани легких было дозозависимым, начиная с дозы Dlm 0,313 мг/кг и достигая 95% эффекта при дозе 0,625 мг/кг. Интересные результаты были получены на модели туберкулеза у иммунокомпрометированных мышей BALB/c nude, у которых отсутствовали CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты: противотуберкулезная эффективность Dlm у них была аналогична той, что наблюдалась у обычных мышей BALB/c [30].

Клинические исследования эффективности деламанида

Для определения оптимальной дозировки препарата для больных туберкулезом было проведено рандомизированное клиническое исследование фазы IIa с включением 48 пациентов с бактериовыделением. Рандомизация проходила в соответствии с предложенной дозировкой Dlm по 100, 200, 300 или 400 мг для ежедневного приема в течение 14 дней. Установлено, что ранняя бактерицидная активность не имела значимых различий между дозировками, а снижение МБТ в мокроте более 0,9 lg КОЕ/мл было дозозависимым и наблюдалось у 45% пациентов, получавших 100 мг Dlm, у 70% – на дозе 200 мг, у 80% пациентов – на дозе 300 мг. Однако при дозе 400 мг Dlm бактерицидный эффект отмечен только у 27% пациентов [13].

В рандомизированном исследовании [18] провели оценку эффективности применения Dlm в течение 2 месяцев на фоне традиционной химиотерапии у больных МЛУ ТБ. Показано, что конверсия посевов мокроты на плотной питательной среде наблюдалась у 33,6% пациентов на традиционной схеме, у 53,8% пациентов, принимавших Dlm по 100 мг 2 раза в день, у 65,2%, принимавших Dlm по 200 мг 2 раза в день. Представляет интерес дальнейшее наблюдательное исследование за теми же пациентами, которым была предоставлена возможность приема Dlm в течение дополнительных 6 месяцев. [43]. В результате были сформированы группы, в которых пациенты получали Dlm по 100 или 200 мг 2 раза в день, продолжительностью в общей сложности 6 или 8 месяцев. По итогам двух исследований установлено, что благоприятные исходы, соответствующие критериям излечения или завершения лечения, наблюдались в 74,6% и 74,2% случаев при 8-месячном и 6-месячном приеме Dlm. В когортах пациентов, получавших Dlm в течение 2 месяцев или без него, доля благоприятных исходов составила 53,8% и 55,0% соответственно. Авторы исследования отмечают высокую частоту благоприятных исходов (61,4%; 95% ДИ 45,5-75,6%) и отсутствие летальности в подгруппе пациентов с наиболее тяжелым течением туберкулеза при ШЛУ МБТ после 6-месячного лечения Dlm по сравнению с результатом 2-месячного курса (50,0%; 95% ДИ 21,1-78,9%), летальность при котором достигла 25,0% [43].

Высокая эффективность лечения больных ТБ с пре-ШЛУ и ШЛУ продемонстрирована в исследовании из Латвии: благоприятные исходы зарегистрированы в 84,2% при 6-месячном курсе Dlm в стандартной дозе на фоне традиционной химиотерапии [26].

Первые результаты применения Dlm в РФ обобщены в статье Марьяндышева А.О. и соавт. [3], Dlm в комплексе с бедаквилином, линезолидом или клофазимином получали 48 пациентов (в среднем 107 дней (от 32 до 241), среди которых было 47,9% ШЛУ ТБ и 29,2% пре-ШЛУ ТБ. Конверсия мокроты к 6 месяцам от начала приема Dlm достигнута у 45,8% пациентов, эффективный курс лечения зарегистрирован у 68,7%.

По данным ретроспективного исследования, лечение ТБ у больных с ВИЧ инфекцией с использованием Dlm привело к быстрой конверсии мокроты:

у 52% через 2 месяца, у 81% – через 6 месяцев. По завершению 12-месячного наблюдения благоприятный исход был зарегистрирован в 61% случаев [31].

Однако по результатам рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 7 странах, не выявлено существенных различий по средним срокам негативации мокроты среди пациентов, принимавших дополнительно Dlm в течение 6 месяцев и получавших только традиционную химиотерапию (51 день и 57 дней соответственно) [48].

Современные схемы химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, особенно краткосрочные, основаны на комбинациях из высокоэффективных препаратов, из которых наиболее важным является бедаквилин [5, 4]. Сочетание Dlm с бедаквилином вызывает большой интерес: оба препарата считаются «новыми», вошедшими в оборот менее 20 лет назад. В исследовании [19] 84 пациента с пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ, среди которых 55% были ВИЧ-позитивные лица, принимали комбинацию Dlm с бедаквилином в течение 24 недель. Среди закончивших полный курс лечения 87,9% больных имели отрицательный посев мокроты, что, по мнению авторов, выгодно отличалось от результатов (80,0%) в аналогичной когорте пациентов, которые не получали Dlm вместе с бедаквилином. Полученные результаты соотносятся с результатами систематического обзора [36], в анализ которого включены данные по 87 пациентам из 7 стран, получавших Dlm с бедаквилином, которые чаще (74,5% случаев) назначались одновременно. Через 6 месяцев конверсия мокроты отмечалась в 81,4%, полное излечение было достигнуто в 71,4%. В 23,6% случаев прием Dlm назначался после завершения курса бедаквилина. По данным Kim C.T. et al., назначение Dlm последовательно после бедаквилина оправдано особенностями фармакокинетического взаимодействия: период полувыведения бедаквилина составляет 5,5 месяцев, а деламанида – 38 часов [25].

В проспективном исследовании [35] сравнили эффективность 2 схем химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ на основе бедаквилина и бедаквилина+Dlm., среди которых 52,5% пациентов ВИЧ-позитивные. Достоверных различий показателей конверсии мокроты (92,5% против 81,8%) и частоты благоприятных исходов (63,4% против 67,5%) между группами не было. Однако среди больных группы бедаквилин+Dlm устойчивость МБТ к 5 и более препаратам (22,5%) и показатель частоты неэффективного предыдущего лечения (52,5%) значительно превышали таковые (3,7% и 12,2% соответственно) среди пациентов, пролеченных только бедаквилином.

Авторы Kang H. et al. [24] не выявили существенных различий в показателях конверсии культуры в группах пациентов, получавших на фоне традиционной химиотерапии Dlm или бедаквилин, или Dlm+бедаквилин в течение 2 месяцев (60,9%; 51,9%; 60,5%, соответственно). Аналогичная тенденция сохранилась и через 12 месяцев лечения (88,0%; 80,4%; 86,6% соответственно).

Nasiri MJ et al. [33] показали общую объединенную частоту успешного лечения в группах традиционных схем с включением только Dlm (591 пациент) или Dlm+ бедаквилин (685 пациентов) на основе анализа 22 обсервационных исследований. В первой группе она составила 80,9%, во второй – 72,8%. Авторы привели данные мета-анализа, посвященного бедаквилину [20], где показатель успешного лечения среди 3536 пациентов, получавших только бедаквилин-содержащие схемы, составил 74,7%. Однако результаты экспериментальных исследований, которые также обсуждаются в обоих обзорах [33, 20], значительно отличаются от обсервационных: показатель успеха у 391 пациента, получавших Dlm, составил 72,5%, а у 441 пациента, получавших бедаквилин – 86,1%. В заключении Nasiri MJ et al. [33], подчеркивая отсутствие предвзятости публикаций своего исследования и мета-анализа по бедаквилину, сделали вывод, что схемы, содержащие Dlm, эффективны и безопасны для лечения пациентов с МЛУ ТБ.

О первых случаях применения Dlm у детей упоминается в обзоре [9]. В одном из исследований приведены данные о 19 детях с МЛУ/ШЛУ ТБ, из которых 16 лечились Dlm из соображений сострадания. Стабильная бактериологическая конверсия была достигнута у 13 детей. В 2021 году Европейской комиссией Dlm был одобрен для лечения детей с МЛУ ТБ массой тела не менее 10 кг [14]. Garcia-Prats AJ et al. провели исследования фармакокинетики (фаза I, ClinicalTrial.gov NCT01856634) и эффективности и безопасности Dlm (фаза II, ClinicalTrial.gov NCT01859923) у детей с МЛУ ТБ на фоне стандартной терапии. По предварительным данным, с учетом ограниченного размера выборки у 89,1% детей наблюдался благоприятный результат: 40,5% детей вылечились через 24 месяца и 48,6% завершили лечение. Несмотря на то, что сравнение с результатами лечения только стандартной схемой не проводилось, обнадеживающие показатели эффективности и безопасности, полученные в данном исследовании, дают основание поддерживать применение Dlm у детей в возрасте от 3 лет и старше в соответствии с рекомендациями ВОЗ [17].

Нежелательные явления (НЯ) при применении деламанида

Деламанид, по мнению, Liu Y et al., является хорошо переносимым и безопасным по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения МЛУ ТБ [29]. В клинических исследованиях [44] наиболее частыми НЯ на Dlm были тошнота (38%), рвота (33%) и головокружение (30%). Дру-

гие заметные НЯ включали тремор, парестезии и тревогу. На желудочно-кишечные расстройства, тремор, астению указывали авторы [7]. В исследовании, проведенном в Аддис-Абебе в 2017 – 2019 гг., у 30 из 51 (58,8%) больных ТБ наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные, гематологические нарушения и удлинение на ЭКГ интервала QTc, причем 20 пациентов прекратили прием Dlm [46]. По результатам мета-анализа [33] среди пациентов, получавших лечение с включением Dlm, наиболее частыми НЯ были дерматологические симптомы (3,7%), удлинение интервала QTcF (2,4%) и желудочно-кишечные симптомы (1,5%).

Основная проблема безопасности Dlm – удлинение интервала QT, что, согласно рекомендациям ВОЗ, требует мониторинга ЭКГ и электролитного баланса [49]. Как отмечалось в отчете II фазы клинических испытаний (Trial 204), у 10% пациентов, получавших Dlm, наблюдалось удлинение интервала QT и тенденция к усилению сердцебиения, но только у 1 пациента с QT > 500 мс потребовалась отмена Dlm [11]. По данным Gler M. T. et al., влияние Dlm на удлинение интервала QT проявлялось в течение первых 6-10 недель лечения и зависело от дозы: при использовании Dlm по 200 мг дважды в день отмечалось у 13,1% пациентов, при дозе 100 мг дважды в день – у 9,9% (по сравнению с плацебо – 3,8%) [18]. При назначении Dlm по 50 мг дважды в день пролонгирование QT наблюдали у 3,8% пациентов [19].

Ключевую роль в удлинении интервала QTc играет метаболит DM-6705 [28], особенно у пациентов с гипоальбуминемией [38]. *In vitro* на клетках эмбриональной почки человека (HEK-293) и клетках яичника китайского хомячка (CHO-K1), стабильно экспрессирующих ген, родственный человеческому гену ether-a-go-go (hERG), была доказана ответственность метаболита DM-6705 за удлинение интервала QT. У собак после однократного введения Dlm не было удлинения QT на ЭКГ, но появилось после повторного приема препарата [28].

В условиях сочетанного применения большого количества препаратов при лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ, частота удлинения интервала QT зависит от лекарственного взаимодействия с другими кардиотоксичными средствами, такими, как фторхинолоны, бедаквилин, клофазимин. Индукторы (рифампицин) или ингибиторы (клофазимин, макролиды, фторхинолоны) изоформы CYP3A4 в присутствии бедаквилина (субстрата для CYP3A4) могут повышать уровень метаболита DM-6705, ответственного за удлинение QT.

Случаи удлинения интервала QT на 60 мс от исходного уровня, связанные с использованием Dlm с левофлоксацином или офлоксацином, отмечены авторами [50,44]. О кардиотоксичности Dlm в сочетании с бедаквилином и/или клофазимином нет единого мнения: от усиления частоты развития синдрома удлинения QT до отсутствия аддитивных или синергических эффектов этих препаратов на пролонгацию интервала. О единичных наблюдениях удлинения интервала QT на 60 мс от референсного значения, но не превышавшего критической отметки 500 мс, указывали [15, 45]. В случаях превышения QTcF > 500 мс пациентам отмененяли Dlm до нормализации показателя, после чего возобновляли прием. [32, 24]. На удлинение интервала QT при применении Dlm+ бедаквилин у 5 из 70 пациентов указывали авторы [10], а по данным исследования [27] – у 17 из 28 больных. По данным систематического обзора [33], при применении Dlm+ бедаквилин удлинение интервала QTcF возросло до 12,8% по сравнению с только Dlm (2,4%). Из других НЯ, потенциально соотносимых к сочетанному применению Dlm+ бедаквилин, в 7,1% отмечали психические расстройства и периферическую невропатию (3,5%), желудочно-кишечные симптомы (4,5%), почечную недостаточность в виде повышенного уровня креатинина (2%) и нарушения функции печени (повышенный уровень печеночных ферментов) – в 1,4% [33]. В многофакторном анализе Auchynka V et al. установили прямую связь сердечно-сосудистых НЯ с мужским полом и исходными изменениями на ЭКГ. Одновременное применение Dlm+бедаквилин не приводило к повышению риска сердечно-сосудистых НЯ [6].

Интересно наблюдение случая удлинения интервала QTc > 500 мс у одного из 5 пациентов, получавших одновременно Dlm+бедаквилин+клофазимин. При первом удлинении QTc до 486 мс через 12-16 дней лечения был временно отменен бедаквилин, затем повторно введен с поддержкой верапамила. На 6-й неделе из-за QTc > 500 мс был отменен клофазимин. В конечном итоге QTc стало меньше 500 мс, и дальнейшего изменения режима не понадобилось [19].

Коллектив авторов [21], подводя итоги многоцентрового (16 стран), проспективного, обсервационного исследования «end TB» на большой когорте пациентов, оценили безопасность режимов, содержащих Dlm+бедаквилин, и сделали вывод, что удлинение интервала QT было одним из наиболее редких клинически значимых НЯ. Отсутствие синергических кардиотоксических эффектов при сочетанном применении Dlm+ бедаквилина позволило экспертам ВОЗ сделать вывод о перспективности комбинации препаратов для лечения сложных случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза [49].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимина В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16
3. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Гайда А.И., Привольнев В.В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. –2019. – Т.97,№11. –С.67-68.
4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64.
5. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2020. - Т. 98, № 12.—С. 57-66
6. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016-18 // Monaldi Arch Chest Dis. – 2021. – Vol. 91,№ 1S.
7. Chang K. C., Sotgiu, G. Treatment options for MDR-and XDRTB // Anti Infect. Lung ERS Monogr. –2017. – №75. – P.232.
8. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara M., Kitamoto R., Hanaki E., Ohba Y., Matsumoto M. Delamanid kills dormant mycobacteria in vitro and in a guinea pig model of tuberculosis //Antimicrob Agents Chemother. – 2017, – № 61. –P.02402-16.
9. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori GB. Delamanid and bedaquiline to treat multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J Thorac Dis. – 2017. –№ 9. – P.2093-2101.
10. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C., et al. One Step Forward: Successful End-of-Treatment Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculosis Who Received Concomitant Bedaquiline and Delamanid in Mumbai, India // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol.73, №9. – P.3496–e3504.
11. Deltyba EPAR Product Information, Annex I summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use; 2014 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-informatio n_en.pdf [Accessed Oct 03, 2023]
12. Deltyba, INN-Delamanid—European Medicines Agency—Europa. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/ edicines/human/EPAR/deltyba 2014 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba [Accessed Oct 01, 2023]
13. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // Int J Tuberc Lung Dis. – 2011. – Vol.15, №7. – P.949-54.
14. European Medicines Agency. 2021. Deltyba summary of product characteristics 2021. European Medicines Agency, Amsterdam, The Netherlands. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf. [Accessed Oct 03, 2023]
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. – 2018. – Vol.18, № 5. – P.536-544.
16. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis // Tuberculosis (Edinb). –2018 – №108. –P.186 –194.
17. Garcia-Prats A.J., Frias M., van der Laan L., De Leon A., Gler M.T., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Malikaarjun S., Hafkin J. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I/II Clinical Trial // Antimicrob Agents Chemother. – 2022. – Vol.66, №5. – P.0214421.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Viktorova I.B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58-66. (In Russ.)
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16
3. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.)
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54-64. (In Russ.)
5. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.)
6. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016-18. *Monaldi Arch Chest Dis.,* 2021, vol. 91, no. 1S.
7. Chang K.C., Sotgiu, G. Treatment options for MDR-and XDRTB. *Anti Infect. Lung ERS Monogr.,* 2017, no. 75, pp. 232.
8. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara M., Kitamoto R., Hanaki E., Ohba Y., Matsumoto M. Delamanid kills dormant mycobacteria in vitro and in a guinea pig model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2017, no. 61, pp. 02402-16.
9. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.,* 2017, no. 9, pp. 2093-2101.
10. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C. et al. One step forward: successful end-of-treatment outcomes of patients with drug-resistant tuberculosis who received concomitant bedaquiline and delamanid in Mumbai, India. *Clin. Infect. Dis.,* 2021, vol. 73, no. 9, pp. 3496–e3504.
11. Deltyba EPAR Product Information, Annex I summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-informatio n_en.pdf Accessed Oct 03, 2023
12. Deltyba, INN-Delamanid—European Medicines Agency—Europa. Available: https://www.ema.europa.eu/en/ edicines/human/EPAR/deltyba 2014 Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba Accessed Oct 01, 2023
13. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949-54.
14. European Medicines Agency. 2021, Deltyba summary of product characteristics 2021. European Medicines Agency, Amsterdam, the Netherlands. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba -epar-product-information_en.pdf. Accessed Oct 03, 2023
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect.* Dis., 2018, vol. 18, no. 5, pp. 536-544.
16. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 108, pp. 186 -194.
17. Garcia-Prats A.J., Frias M., van der Laan L., De Leon A., Gler M.T., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Malikaarjun S., Hafkin J. Delamanid added to an optimized background regimen in children with multidrug-resistant tuberculosis: results of a phase I/II clinical trial. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2022, vol. 66, no. 5, pp. 0214421.

18. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Gao M., Awad M., Park S.K., Shim T.S., Suh G.Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W.J., Seaworth B., Geiter L.J., Wells C.D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // N Engl J Med. – 2012. – Vol.366, № 23. – P. 2151-60.

19. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Eur Respir J. 2019. – Vol.53, № 1. –P.1801154.

20. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Dolat Abadi S.S., Mesgarpour B., Goudarzi H., et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // J Bras Pneumol. – 2022. – Vol.48, № 2.

21. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E., et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort // Clin Infect . – 2022. – Vol.75,№6. – P.1006-1013.

22. Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2017. – № 81. – P. 32–37.

23. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J Antimicrob Chemother. – 2020. – Vol.75, №8. – P.2031-2043.

24. Kang H., Jo K.W., Jeon D., Yim J.J., Shim T.S. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea // Respir Med. – 2020. – №167. – P.105956.

25. Kim C.T, Kim T.O, Shin HJ, Ko Y.C., Choe Y.H., Kim H-R, Kwon Y.-S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multi-center cohort study in Korea // Eur Respir J. – 2018. – №51. –P.1702467

26. Kuksa L., Barkane L., Hittel N., Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens // Eur Respir J. – 2017. – Vol.50,№ 5. – P.1701105.

27. Kwon Y.S., Jeon D., Kang H., Yim J.J., Shim T.S. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea // Eur Respir J. – 2021. – Vol.57, №3

28. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis // Ther Clin Risk Manag. – 2015. – №11. – P. 79-91.

29. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // Tuberculosis (Edinb). – 2018. – №111. –P.20-30.

30. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H., Shimokawa Y., Komatsu M. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // PLoS Med. – 2006. – Vol.3, № 11. – P.466.

31. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // Eur Respir J. – 2018. – Vol.51, № 6. – P.1800017.

32. Mok J., Kang, H., Koh, W.-J., Jhun, B. W., Yim, J.-J., Kwak, N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR- /XDR-TB in South Korea // Eur. Respir. J. – 2019. – №54. – P.1900811.

33. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E., Amini S., Khalili F., Centis R., et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // Int J Infect Dis. – 2022. – 124 Suppl 1(Suppl 1). –P.S90-S103.

34. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol.71, № 12.P. – 3252-3259.

35. Olayanju, O., Esmail, A., Limberis, J., and Dheda, K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drugresistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2020. – №55. –P.1901181.

36. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G. B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review // European Respiratory Journal. – 2018. – № 52. – P.1800934;

37. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A. Collantes J., et al.иNatural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients // Antimicrob Agents Chemother. – 2020, № 64. – P.00513-20.

18. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Gao M., Awad M., Park S.K., Shim T.S., Suh G.Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W.J., Seaworth B., Geiter L.J., Wells C.D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.,* 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-60.

19. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.,* 2019, vol. 53, no. 1, pp. 1801154.

20. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Dolat Abadi S.S., Mesgarpour B., Goudarzi H., et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.,* 2022, vol. 48, no. 2.

21. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort. *Clin. Infect.,* 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006-1013.

22. Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products. *Biosci. Biotechnol. Biochem.,* 2017, no. 81, pp. 32-37.

23. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and Pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.,* 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031-2043.

24. Kang H., Jo K.W., Jeon D., Yim J.J., Shim T.S. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med.,* 2020, no. 167, pp. 105956.

25. Kim C.T, Kim T.O, Shin HJ, Ko Y.C., Choe Y.H., Kim H-R, Kwon Y.-S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multi-center cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.,* 2018, no. 51, pp. 1702467.

26. Kuksa L., Barkane L., Hittel N., Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur. Respir. J.,* 2017, vol. 50, no. 5, pp. 1701105.

27. Kwon Y.S., Jeon D., Kang H., Yim J.J., Shim T.S. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea. *Eur. Respir. J.,* 2021, vol. 57, no. 3.

28. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther. Clin. Risk Manag.,* 2015, no. 11, pp. 79-91.

29. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb.),* 2018, no. 111, pp. 20-30.

30. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H., Shimokawa Y., Komatsu M. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLos Med.,* 2006, vol. 3, no. 11, pp. 466.

31. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J. et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.,* 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017.

32. Mok J., Kang, H., Koh, W.-J., Jhun, B. W., Yim, J.-J., Kwak, N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR- /XDR-TB in South Korea. *Eur. Respir. J.,* 2019, no. 54, pp. 1900811.

33. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E., Amini S., Khalili F., Centis R. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.,* 2022, 124, suppl. 1, pp. S90-S103.

34. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H. et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management. *Clin. Infect. Dis.,* 2020, vol. 71, no. 12, pp. 3252-3259.

35. Olayanju, O., Esmail, A., Limberis, J., Dheda, K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drugresistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.,* 2020, no. 55, pp. 1901181.

36. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *European Respiratory Journal,* 2018, no. 52, pp. 1800934.

37. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. et al. Natural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2020, no. 64, pp. 00513-20.

38. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: first global approval // Drugs. – 2014. – №74. – P. 1041–1045.

39. Sasabe H., Shimokawa Y., Shibata M., Hashizume K., Hamasako Y., Ohzone Y., Kashiyama E., Umehara K. Antitubercular Agent Delamanid and Metabolites as Substrates and Inhibitors of ABC and Solute Carrier Transporters // Antimicrob Agents Chemother. – 2016. Vol.60, № 6. – P.3497-508.

40. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel antituberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo // Drug Metab. Dispos. – 2015. – №43. – P.1267–1276.

41. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara, K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis // Biopharm. Drug Dispos. – 2017. – №38. – P.301–312.

42. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Yoda N., Umehara K. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma // Drug Metabolism and Disposition. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1277-1283.

43. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. – Eur Respir J. – 2013. – Vol.41, № 6. – P.1393-400.

44. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Drug Des Devel Ther. – 2015. – № 9. – P.677-82.

45. Tadolini M., Lingtsang R.D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G.B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline // Eur Respir J. – 2016. – № 48. – P. 935–938.

46. Tesema E., Wares F., Bedru A., Negeri C., Molla Y., Gemechu D., et al. Experiences of introducing new drugs for drug-resistant TB at the ALERT Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2017–2019 // Public Health Action . – 2021. – № 11. – P.50–52.

47. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs // Appl. Sci. – 2020. – Vol.10. – P.2278.

48. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr., Ticona E., Segura P., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // Lancet Respir Med. – 2019. – Vol.7, № 3. – P.249-259.

49. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. Available at: https://www. who.int/publications/i/item/9789240007048 [Accessed Oct 03, 2023]

50. Zhang Q., Liu Y., Tang S., Sha W., Xiao H. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China // Cell Biochem Biophys. – 2013. –Vol.67, №3. – P.957-63.

38. Ryan N.J., Lo J.H. Delamanid: first global approval. *Drugs,* 2014, no. 74, pp. 1041-1045.

39. Sasabe H., Shimokawa Y., Shibata M., Hashizume K., Hamasako Y., Ohzone Y., Kashiyama E., Umehara K. Antitubercular Agent Delamanid and Metabolites as Substrates and Inhibitors of ABC and Solute Carrier Transporters. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3497-508.

40. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel antituberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism *in vivo. Drug Metab. Dispos.,* 2015, no. 43, pp. 1267-1276.

41. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara, K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis. *Biopharm. Drug Dispos.,* 2017, no. 38, pp. 301-312.

42. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Yoda N., Umehara K. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metabolism and Disposition,* 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1277-1283.

43. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.,* 2013, vol. 41, no. 6, pp. 1393-400.

44. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des. Devel. Ther.,* 2015, no. 9, pp. 677-82.

45. Tadolini M., Lingtsang R.D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G.B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur. Respir. J.,* 2016, no. 48, pp. 935-938.

46. Tesema E., Wares F., Bedru A., Negeri C., Molla Y., Gemechu D., et al. Experiences of introducing new drugs for drug-resistant TB at the ALERT Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2017–2019. *Public Health Action,* 2021, no. 11, pp. 50-52.

47. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs. *Appl. Sci.,* 2020, vol. 10, pp. 2278.

48. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V.Jr., Ticona E., Segura P. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.,* 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249-259.

49. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Epub., Available: https://www. who. int/publications/i/item/9789240007048 Accessed Oct 03, 2023

50. Zhang Q., Liu Y., Tang S., Sha W., Xiao H. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem. Biophys.,* 2013, vol. 67, no. 3, pp. 957-63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
Тел.: +7 (926) 653-45-16
E-mail: mojokina@mail.ru

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

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Phone: +7 (926) 653-45-16
Email: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д.м.н., первый заместитель директора
по научной работе
Тел.: +7 (903) 207-61-78
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

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

Абрамченко Анна Валентиновна
Младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения
туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (917) 544-90-18
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director for Research
Phone: +7 (903) 207-61-78
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

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

Anna V. Abramchenko
Junior Researcher of Research Department
of Differential Diagnosis and Treatment
of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (917) 544-90-18
Email: av.abramchenko@ mail.ru

Поступила 27.03.2023

Submitted as of 27.03.2023

- 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

Реклама