

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
102

3
2024

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 102

3
2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БРИНО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФGAOY BO «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 Эргешевич

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

САФАРИЯ 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

TUBERCULOSIS

AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 102

3

2024

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:

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

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

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

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 102, № 3, 2024

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: 24 июня 2024 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 102, no. 3, 2024

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: June 24, 2024

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 plagiarism (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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Возможности использования ноотропных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента

Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. 6

Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией

Тягутина Т.В., Нудлай Д.А., Шовкун Л.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. 12

Проблемы выявления туберкулеза микроскопией мокроты в учреждениях общей лечебной сети в Республике Карелия

Марнелов Ю.М., Пахомова Е.В., Сунчалина Т.В. 18

Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан

Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. 24

Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения

Лукашевич А.А., Юдина О.А., Богуш Л.С., Давидовская Е.И., Дюсьминеева М.И., Белько А.Ф. 34

Клинико-рентгенологическая характеристика неудач лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и сроки их выявления в зависимости от метода

Петракова И.Ю., Губнина М.Ф., Тюрин И.Е. 41

Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа

Ставицкая Н.В., Фельнер И.Г., Немцова Е.Н. 48

Отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе

Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И., Большакова И.А., Ночнева А.А. 58

Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае

Сосова Н.А., Задремайлова Т.А., Коновалова Н.М., Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Самойлова А.Г. 64

Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков

Варламов Р.Н., Прокопьев Е.С., Лугинова Е.Ф. 71

ОБЗОР

Визуализация легких при подозрении на туберкулез у беременных женщин (обзор)

Винокурова О.О., Винокуров А.С., Петрайкин А.В., Зимина В.Н., Юдин А.Л. 76

Фенотипирование саркоидоза: анализ текущих подходов (обзор)

Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. 84

ORIGINAL ARTICLES

Possibilities of Using Nootropic Drugs to Reduce Neurotoxic Reactions Caused by Anti-tuberculosis Drugs in Experimental Conditions <i>Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A.</i>	6
Assessing the Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Severity of Silent Myocardial Ischemia in Patients with Arterial Hypertension <i>Tayutina T.V., Kudlay D.A., Shovkun L.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D.</i>	12
Problems of Detecting Tuberculosis by Sputum Microscopy in General Medical Services in the Republic of Karelia <i>Markelov Yu.M., Pakhomova E.V., Sunchalina T.V.</i>	18
Results of Treatment of Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis among Key Populations during the COVID-19 Pandemic in Dushanbe, Tajikistan <i>Tilloeva Z.Kh., Mirzoev A.S.</i>	24
Assessment of Probability of Pulmonary Fibrosis Progression in Patients with Interstitial Lung Diseases to Determine Further Treatment Tactics <i>Lukashevich A.A., Yudina O.A., Bogush L.S., Davidovskaya E.I., Dyusmikeeva M.I., Belko A.F.</i>	34
Clinical and Radiological Characteristics of Respiratory Tuberculosis Treatment Failures in Children and Adolescents and Timing of their Detection Depending on Examination Method <i>Petrakova I.Yu., Gubkina M.F., Tyurin I.E.</i>	41
Diagnosis of Drug Resistance of <i>M. tuberculosis</i> in the Regions of the Siberian Federal District <i>Stavitskaya N.V., Felker I.G., Nemkova E.K.</i>	48
Postponed Results of Lung Resections for Disseminated Fibrous Cavernous Tuberculosis <i>Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A., Kochneva A.A.</i>	58
Treatment Results in Patients with Drug Resistant Tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR) and HIV Infection in Stavropol Region <i>Sosova N.A., Zadremaylova T.A., Konovalova N.M., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Gayda A.I., Samoylova A.G.</i>	64
Impact of the COVID-19 Restrictive Measures on Tuberculosis Detection among Children and Adolescents <i>Varlamov R.K., Prokopiev E.S., Luginova E.F.</i>	71
REVIEW	
Lung Imaging for Suspected Tuberculosis in the Pregnant (Review) <i>Vinokurova O.O., Vinokurov A.S., Petryaykin A.V., Zimina V.N., Yudin A.L.</i>	76
Sarcoidosis Phenotyping: Analysis of Current Approaches (Review) <i>Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R.</i>	84



Возможности использования ноотропных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента

Г.Н. МОЖОКИНА, А.Г. САМОЙЛОВА, И.А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить нейропротекторную активность цитофлавина и сочетаний мексидола с витамином В6 или Магне В6 по изменению поведенческих реакций у крыс на фоне применения нейротоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материал и методы. Исследования проведены на нелинейных крысах, самках, разделенных на 4 группы. В течение 14 дней ежедневно все крысы получали комплекс препаратов Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto. Дополнительно крысам 2 группы перед введением базовой комбинации вводили цитофлавин; 3 группы – мексидол + витамин В6; 4 группы – мексидол + Магне В6. Дозы противотуберкулезных препаратов, цитофлавина, мексидола, витамина В6 и Магне В6 соответствуют рекомендуемым дозам для человека. Проявление нейротоксичности оценивали по изменению поведенческих реакции в тесте «Открытое поле».

Результаты. Нейротоксичность, вызванная комбинацией Mxf+Lzd+Cs+Pto проявлялась снижением двигательной активности, исследовательской активности и груминга. На фоне применения цитофлавина улучшились все показатели поведенческих реакций у крыс. При использовании мексидола с витамином В6 наблюдалось лишь некоторое снижение от исходного уровня груминга. Менее качественно происходило уменьшение проявлений нейротоксичности на фоне применения мексидола в сочетании с Магне В6.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нейротоксичность, ноотропные препараты, эксперимент, поведенческие реакции.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Возможности использования ноотропных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 6–11. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11>

Possibilities of Using Nootropic Drugs to Reduce Neurotoxic Reactions Caused by Anti-tuberculosis Drugs in Experimental Conditions

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, I.A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the neuroprotective activity of cytoflavin and combinations of mexidol with vitamin B6 or Magne B6 by changes in behavioral reactions in rats during in-take of a neurotoxic combination of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. Non-linear female rats divided in 4 groups were used in this study. For 14 days, all rats received a combination of Mxf+Lzd+Cs+Pto daily. Additionally, rats of Group 2 were administered cytoflavin before administration of the basic combination; Group 3 – Mexidol + vitamin B6; Group 4 - Mexidol + Magne B6. Doses of anti-tuberculosis drugs, cytoflavin, Mexidol, vitamin B6 and Magne B6 correspond to the recommended doses for humans. The manifestation of neurotoxicity was assessed by changes in behavioral reactions by Open Field Test.

Results. Neurotoxicity caused by the combination Mxf+Lzd+Cs+Pto was manifested by a decrease in motor activity, exploratory activity and grooming. With cytoflavin administration, all parameters of behavioral reactions in rats improved. When using Mexidol with vitamin B6, only a slight decrease in grooming versus the baseline level was observed. There was a less qualitative decrease in neurotoxicity manifestations with administration of Mexidol in combination with Magne B6.

Key words: anti-tuberculosis drugs, neurotoxicity, nootropic drugs, experiment, behavioral reactions.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Possibilities of using nootropic drugs to reduce neurotoxic reactions caused by anti-tuberculosis drugs in experimental conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 6–11. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11>

Для корреспонденции:
Можокина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Введение

При развитии нейротоксических реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) у больных туберкулезом возникает необходимость коррекции дозы, изменения схемы или отмены ответственного за нейротоксический эффект препарата, что может негативно сказаться на эффективности лечения. Весьма актуальна профилактика или снижение выраженности нейротоксических реакций (НТР), особенно у лиц из групп риска: возраст старше 60 лет; почечная и/или печеночная недостаточность; патология нервной системы.

Особенностью НТР у больных туберкулезом является разнообразие их форм, обусловленное различными механизмами токсического действия комплексов противотуберкулезных препаратов (ПТП), включающих от 4-5 до 8 средств при наличии лекарственной устойчивости МБТ [7]. Характерны многофакторность и различие воздействия ПТП на рецепторы и медиаторы ЦНС: ингибирование рецептора ГАМК-А, стимуляция глутаматных и NMDA рецепторов и связанная с ними эксайтотоксичность (фторхинолоны, циклосерин, протинамид, аминогликозиды), ингибирование МАО (линезолид) [13, 14, 17].

В этих условиях выбор препарата для профилактики или снижения НТР представляет сложную задачу, т.к. он гипотетически должен обладать разнообразными рецепторотропными свойствами, проявлять антиэксайтотоксическое, антигипоксическое, антиоксидантное действие и т.д. Но препарата, у которого имелись бы все перечисленные свойства, не существует. Однако известно, что общим цитопатическим механизмом повреждающего действия у лекарственных препаратов, а также МБТ, на клетки человека является нарушение функций митохондрий, приводящее к изменению энергетики и оксидативному повреждению тканей [16, 8], наиболее выраженное у линезолида [18]. В этой связи для профилактики или снижения нейротоксических реакций ПТП целесообразно использовать препараты, целенаправленно влияющие на митохондриальную дисфункцию и ее последствия.

Среди нейропротекторов, способных восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках и оказывать антиоксидантный эффект, выделяются сукцинатсодержащие препараты – мексидол и цитофлавин [3].

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) используется для профилактики нейротоксических реакций на ПТП, показана его эффективность [9, 10]. На основе систематического анализа молекулярных механизмов установлено, что но-

тропные и антиоксидантные свойства мексидола осуществляются в синергизме с магнием и витамином В6. Основными аспектами такого синергизма являются: защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток, улучшение нейромышечной передачи, уменьшение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК1 и дофамина [4].

Цитофлавин имеет нейропротекторное действие, позволяющее целенаправленно влиять на митохондриальную дисфункцию, показан при острых отравлениях различными нейротоксикантами [2], в том числе при острой алкогольной интоксикации в составе детоксикационно-инфузионной терапии [1]. Фармакологические эффекты цитофлавина (метаболический, антигипоксический, противовоспалительный, антиоксидантный, цитопротекторный) обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов: янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин. У больных туберкулезом цитофлавин применялся для снижения гепатотоксичности химиотерапии и в качестве препарата патогенетической терапии туберкулеза [11, 6].

Наиболее доступным и объективным подходом к изучению нейротоксичности и нейрокоррекции в условиях эксперимента является оценка поведенческих реакций животных, которые следует рассматривать в качестве чувствительных специфических тестов и интегральных показателей состояния организма.

Цель исследования

Оценить нейропротекторную активность цитофлавина и сочетаний мексидола с витамином В6 или Магне В6 по изменению поведенческих реакций у крыс на фоне применения нейротоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материал и методы исследований

Эксперимент проведен на 32 нелинейных половозрелых крысах-самках, массой 350-380 г, в возрасте 10-12 мес., разделенных на 4 группы случайным образом без учета типа возбудимости. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. N 199 н г.

Результаты исследований

Крысы всех групп (1-4) получали базовую комбинацию препаратов (Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto) в виде 1% крахмальной взвеси ежедневно внутривентрально в течение 14 дней. Дозы препаратов соответствовали терапевтическим дозам для человека и составляли: моксифлоксацин – 36 мг/кг; линезолид – 54 мг/кг; циклосерин – 90 мг/кг; протинамид – 90 мг/кг. Крысы 1 группы, получавших только базовую комбинацию препаратов (БКП), служили контролем развития нейротоксических реакций. Крысы 2 группы дополнительно получали цитофлавин в дозе 55 мг/кг, который вводили перед БКП. Крысы 3 группы получали БКП + мексидол (30 мг/кг) + пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) (1мг/кг). Крысы 4 группы получали БКП + мексидол (30 мг/кг) + Магне В6 (84 мг/кг в расчете на содержание магния). Дозы цитофлавина, мексидола, витамина В6 и Магне В6 соответствовали рекомендуемым дозам для человека.

Базовую комбинацию препаратов готовили ex tempore следующим образом: таблетку каждого препарата тщательно растирали в фарфоровых ступках и добавляли необходимый объем 0,1% крахмального геля с тем, чтобы нужное количество препарата содержалось в 0,5 мл крахмальной взвеси. Непосредственно перед введением все препараты набирали в один шприц и одновременно в общем объеме 2 мл вводили в желудок крысы. Аналогичным образом готовили цитофлавин и мексидол в сочетании с В6 или с Магне В6 и вводили в объеме 0,5 мл за 10-15 мин до введения базовой комбинации. Через 14 дней всех крыс выводили из эксперимента, предварительно проведя исследование в «открытом поле».

Критериями оценки нейротоксичности являлись: клиническая картина интоксикации; динамика массы тела; результаты исследования поведенческих реакций. Измерение массы тела крыс проводили с помощью весов лабораторных AND EK-600i (наибольший предел взвешивания 600 г, дискретность отсчета 0,1 г), производитель «AND Company Limited», Япония. Всех животных взвешивали трижды – при формировании групп, непосредственно перед началом и перед выведением из эксперимента.

Поведенческие реакции оценивали в тесте «Открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением (модификация А.Л. Маркеля). В течение 3 мин. фиксировали: количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную двигательную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и уринизаций). В каждой группе сравнивали показатели до введения препаратов (исходные значения) и через 14 дней (по завершению введений). Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Животные всех групп удовлетворительно перенесли введение препаратов. Гибели крыс и выраженных клинических проявлений токсичности в этот период отмечено не было.

Не было значимого отрицательного влияния введения препаратов на динамику массы тела животных (табл. 1).

Таблица 1. Масса тела крыс в группах до начала введения препаратов (1 измерение) и через 14 дней (завершение введений) (2 измерение)

Table 1. Body weight of rats in groups prior to drug administration (assessment 1) and after 14 days (completion of administrations) (assessment 2)

группы	Схемы препаратов	Масса тела (г) M±m	
		1 измерение	2 измерение
1	БКП	350 ± 23	337 ± 32
2	БКП+цитофлавин	372 ± 15	372 ± 19
3	БКП+мексидол + В6	369 ± 16	358 ± 13
4	БКП+ мексидол + Магне В6	380 ± 11	372 ± 19

Результаты тестирования крыс в «Открытом поле» представлены в табл. 2.

В 1 группе крыс, получивших только БКП (Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto), наблюдали уменьшение двигательной активности по сравнению с исходным уровнем: горизонтальной на 34% по числу пересеченных квадратов ($p=0,04$), вертикальной – на 19,7% ($p=0,45$) по числу стоек. Определялось 2,5-кратное снижение исследовательской активности по количеству заглядываний в норки ($p=0,009$) и значительное эмоциональное угнетение по уменьшению количества грумингов в 2,8 раз ($p=0,03$) по сравнению с исходными показателями перед началом введений. Не изменялось количество дефекаций и уринизаций, что свидетельствует об отсутствии чувства страха у животных.

У крыс 2 группы, которые дополнительно получали цитофлавин на фоне БКП, не наблюдалось отрицательных изменений поведенческих реакций по сравнению с исходными. Двигательная активность была незначимо ниже по числу пересеченных квадратов на 17% ($p>0,05$) и вертикальных стоек 19,2% ($p>0,05$). Показатели эмоциональной сферы улучшились: на 20% повысилась исследовательская активность и на 30% увеличился груминг, в то время как у крыс 1 группы наблюдалось снижение этих показателей на 81% и на 64,7% соответственно.

У крыс 3 группы, получавших БКП + мексидол с витамином В6, отрицательных изменений локомоции не наблюдалось: снижение показателя горизонтальной активности на 16,8% от исходного уровня ($p=0,6$) и количества вертикальных стоек было статистически незначимым. У крыс появился исследовательский интерес: на 81,9% от исходного

Таблица 2. Показатели поведенческих реакций у крыс до (исходные) и через 14 суток (завершение введений)
Table 2. Parameters of behavioral reactions in rats before (baseline) and after 14 days (completion of administration)

Группа/ сроки		Количество М±m					
		Квадраты	Стойки	Норки	Груминг	Дефекации	Уринизации
1	Исходные	42,6±5,6	8,1±1,71	2,5±0,24	1,7±0,35	1,0±0,67	0,7±0,21
	Через 14 суток	28,1±3,0*	6,5±1,13	1,0±0,26*	0,6±0,22*	1,2±0,6	0,8±0,21
2	Исходные	24,5±3,47	7,8±1,42	0,83±0,48	2,17±0,70	0,5±0,5	3,2±1,22
	Через 14 суток	20,3±5,72	6,3±1,02	1,0±0,26	2,83±0,91	1,17±0,98	4,17±1,45
3	Исходные	26,2±4,68	7,5±1,12	0,33±0,21	2,5±0,67	1,2±0,75	2,5±0,67
	Через 14 суток	21,8±6,74	7,0±1,58	0,6±0,40	1,8±0,58	1,4±0,88	2,8±0,80
4	Исходные	26,7±6,28	7,5±1,18	0,83±0,48	2,17±0,60	0,68±0,33	3,3±0,33
	Через 14 суток	17,0±5,20	2,2±0,48*	0,5±0,34	1,4±0,82	0,67±0,33	3,5±0,67

* Статистически значимые различия с исходным уровнем этой же группы.
* Statistically significant differences from the baseline level of the same group.

значения увеличилось количество заглядываний в норки ($p=0,56$). Определялось снижение показателя груминга на 28% ($p=0,44$).

У крыс 4 группы, которые получали мексидол вместе с Магне В6 на фоне БКП, изменение двигательной активности было более выраженным за счет снижения вертикальных стоек на 70,7% ($p=0,002$), а показателя горизонтальной активности на 36,3% ($p=0,26$). Также наблюдалось снижение исследовательской активности на 39,8% ($p=0,6$) и груминга на 35,5% ($p=0,46$).

Таким образом, на проявление нейротоксических реакций, вызванных комбинацией Mxf+Lzd+Cs+Pto, сукцинатсодержащие препараты оказали неоднозначное влияние. На фоне применения цитофлавина улучшились все показатели поведенческих реакций у крыс. При использовании мексидола с витамином В6 наблюдалось лишь некоторое снижение уровня груминга от исходного. Менее качественно происходило уменьшение проявлений нейротоксичности при применении мексидола в сочетании с Магне В6: имелось снижение вертикальной двигательной активности, некоторое снижение исследовательской активности и груминга.

Преимущество цитофлавина может быть обусловлено комплексным составом препарата и более высоким содержанием янтарной кислоты (0,3 г) по сравнению с мексидолом, который является ее производным (этилметилгидроксипиридина сукцинат). В исследовании Яснецова В.В. и Просвировой Е.П. [12] было показано, что взятые в равных количествах по сукцинату препараты мексидол и цитофлавин проявили равную активность по стимуляции потребления кислорода изолированными митохондриями клеток мозга крыс, а дыхание митохондрий обеспечивается только за счет янтарной кислоты.

Недостаточно эффективное влияние сочетания мексидола с Магне В6 на снижение нейротоксических реакций, вероятно, обусловлено фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием магния с фторхинолонами. Фторхинолоны усиливают почечный клиренс магния, быстро приводя к глубокому дефициту магния. Однако при одновременном приеме фторхинолонов с соединениями магния или кальция происходит образование хелатных соединений. Чем больше формируется нерастворимых хелатов магния, тем больше выражены повреждения соединительной ткани, что может привести к развитию фторхинолоновой артропатии [5]. В условиях данного эксперимента мексидол с Магне В6 вводился почти одновременно с моксифлоксацином в составе комбинации препаратов, что, возможно, привело к негативному влиянию на соединительную ткань и послужило причиной значительного снижения вертикальных стоек у крыс.

Закключение

Изменение поведенческих реакций у крыс при введении им комбинации препаратов Mxf+Lzd+Cs+Pto проявлялось нарушением горизонтальной двигательной активности, снижением исследовательской активности и эмоциональным угнетением. При добавлении к базовой схеме ПТП цитофлавина или мексидола в сочетании с витамином В6 наблюдали восстановление поведенческих реакций практически в полном объеме. На фоне применения мексидола в сочетании с Магне В6 выявлено нарушение вертикальной двигательной активности, что, вероятно, связано с фармакокинетическим взаимодействием магния с моксифлоксацином при их одновременном введении.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Оковитый С.В. Терапия синдрома алкогольной зависимости с использованием цитофлавина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т. 6; Вып. 2. – С. 47-50.
2. Васильев С.А. Нейрометаболическая терапия острых тяжёлых отравлений в том числе при острой алкогольной интоксикации в составе детоксикационно-инфузионной терапии. Автореф. дис. ... д. м.н., Санкт-Петербург. – 2008.
3. Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Хальчицкий С.Е., Кашуро В.А. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов // Фармакология. – 2022. – Т. 23. – С. 385.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина B6: молекулярные механизмы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 42-49.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? // Фарматека. – 2016. – №14. – С. 6-13.
6. Денисенко И.А. Влияние цитофлавина на клинико-рентгенологические проявления очагового и инфильтративного туберкулеза легких у детей и подростков. Автореф. дис. ... к.м.н., Москва. – 2010.
7. Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63.
8. Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64.
9. Патент RU2353360C2 2009-04-27 «Способ лечения лекарственных полинейропатий, вызванных противотуберкулезными препаратами».
10. Патент RU (11) 2 362 558(13) C1 от 02.11.2007 «Способ профилактики побочных нейро-, кардио- и гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты»
11. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенько Н. Ю., Кампос Е. Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 58-64.
12. Яснецов В.В., Просвириова Е.П. Исследование влияния мексидола и цитофлавина на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 101-102.
13. Alghamdi W.A., Alsultan A., Al-Shaer M.H., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Hout E., Kipiani M., Mikiashevili L., Schmidt S., Heyssel S.K., Kempker R.R., Cegielski J.P., Peloquin C.A. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis // Antimicrob Agents Chemother. – 2019. – № 63. – P. e00055-19.
14. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis // France. Emerg Infect Dis. – 2020. – Т.26(8):1792-1800;
15. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hejenska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? // Molecules. – 2021. – Т. 26, № 24. – P. 7456.
16. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells // Sci Transl Med. – 2013. – Т. 5, № 192. – С. 192ra85.
17. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano, A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // Front. Pharmacol. – 2020. – № 11. – P. 428.
18. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 353. – P. 2305-2306.
1. Belov V.G., Parfenov Yu.A., Okovity S.V. Therapy of alcohol dependence syndrome using cytoflavin. *Journal Nevrologii i Psikiatrii*, 2013, 6, issue 2, pp. 47-50. (In Russ.)
2. Vasiliev S.A. *Neyrometabolicheskaya terapiya ostrokh tyazholykh otravleniy v tom chisle pri ostroy alkoholnoy intoksikatsii v sostave detoksikatsionno-infuzionnoy terapii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Neurometabolic therapy of acute severe poisoning including acute alcohol intoxication as part of detoxification and infusion therapy. Synopsis of Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2008.
3. Golovko A.I., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Khalchitskiy S.E., Kashuro V.A. Review of drugs for the correction of central nervous system disorders that have developed as a result of the action of neurotoxicants. *Farmakologiya*, 2022, vol. 23, pp. 385. (In Russ.)
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. Triple synergism of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium and vitamin B6: molecular mechanisms. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 42-49. (In Russ.)
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Kalacheva A.G., Grishina T.R. Antibiotic therapy provokes magnesium deficiency. What to do? *Pharmateka*, 2016, no. 14, pp. 6-13. (In Russ.)
6. Denisenko I.A. *Vliyaniye tsitoflavina na kliniko-rentgenologicheskiye proyavleniya ochagovogo i infiltrativnogo tuberkuleza legkikh u detey i podrostkov. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effect of cytoflavin on clinical and radiological manifestations of focal and infiltrative pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010.
7. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.)
8. 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.)
9. Patent RU2353360C2 2009-04-27 *Sposob lecheniya lekarstvennykh polineyropatiy, vyzvannykh protivotuberkuleznymi preparatami.* [Treatment method for drug-induced polyneuropathies caused by anti-tuberculosis drugs].
10. Patent RU (11) 2 362 558(13) C1 as of November 02, 2007 *Sposob profilaktiki pobochnykh neyro-, kardio- i gepatotoksicheskikh reaktiv na protivotuberkuleznyye preparaty.* [The method of prevention of adverse neuro-, cardio- and hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs].
11. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 58-64. (In Russ.)
12. Yasnetsov V.V., Prosvirova E.P. Study of the effect of mexidol and cytoflavin on the respiration of mitochondria in rat brain cells. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, 2012, vol. XIX, no. 1, pp. 101-102. (In Russ.)
13. Alghamdi W.A., Alsultan A., Al-Shaer M.H., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Hout E., Kipiani M., Mikiashevili L., Schmidt S., Heyssel S.K., Kempker R.R., Cegielski J.P., Peloquin C.A. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00055-19.
14. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *France. Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26(8), pp. 1792-1800.
15. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hejenska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 24, pp. 7456.
16. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192ra85.
17. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano, A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.
18. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.*, 2005, no. 353, pp. 2305-2306.

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
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции
E-mail: mojokina@mail.ru
Тел.: + 7 (495) 688-41-85
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

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 Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics
of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
Phone: + 7(495) 688-41-85
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>*

Anastasiya G. Samoylova

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiopulmonology Department
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>*

Поступила 16.11.2023

Submitted as of 16.11.2023



Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией

Т.В. ТАЮТИНА¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, Л.А. ШОВКУН¹, Н.Ю. НИКОЛЕНКО⁵, Е.Д. КАМПОС¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁴ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Москва, РФ

⁵ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ г. Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Анализ обследования и наблюдения 194 пациентов, находившихся на амбулаторном наблюдении и лечении с диагнозом ХОБЛ, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией или с изолированной артериальной гипертензией.

Результаты исследования. Необходимо проведение холтеровского мониторирования ЭКГ всем больным с ХОБЛ, независимо от степени тяжести заболевания и наличия коморбидной патологии. Это обусловлено высокой распространенностью у них безболевого ишемии миокарда.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, безболевая ишемия миокарда, антиишемическая терапия.

Для цитирования: Таяutiна Т.В., Кудлай Д.А., Шовкун Л.А., Николeнко Н.Ю., Кампос Е.Д. Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 12–17. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-12-17>

Assessing the Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Severity of Silent Myocardial Ischemia in Patients with Arterial Hypertension

T.V. TAYUTINA¹, D.A. KUDLAY^{2,3,4}, L.A. SHOVKUN¹, N.YU. NIKOLENKO⁵, E.D. KAMPOS¹

¹ Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia

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

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effect of chronic obstructive pulmonary disease on the severity of silent myocardial ischemia in patients with arterial hypertension.

Subjects and Methods. Examinations and follow-up of 194 COPD patients who were undergoing outpatient follow-up and treatment were analyzed. Those patients suffered from COPD with concurrent arterial hypertension or isolated arterial hypertension.

Results. Holter ECG monitoring should be done in all COPD patients regardless of severity of the disease and presence of comorbid conditions. This is due to the high prevalence of silent myocardial ischemia in such patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, silent myocardial ischemia, anti-ischemic therapy.

For citation: Tayutina T.V., Kudlay D.A., Shovkun L.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Assessing the impact of chronic obstructive pulmonary disease on severity of silent myocardial ischemia in patients with arterial hypertension. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 12–17. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-12-17>

Для корреспонденции:
Таятина Татьяна Владимировна
E-mail: tarus76@mail.ru

Correspondence:
Tatiana V. Tayutina
Email: tarus76@mail.ru

Введение

Прогрессивный рост коморбидной патологии в настоящее время выходит на первый план среди проблем медицины. Представления о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последнее десятилетие претерпели ряд изменений, свидетельствующих, что коморбидность является неотъемлемой чертой данной патологии. Частота возникновения системной артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ХОБЛ, в мире варьирует в достаточно большом диапазоне: от 0,4 до 76,3% [2, 3, 7]. По данным различных эпидемиологических исследований установлено, что снижение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска.

Кардиоваскулярные взаимодействия при ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) имеют тесные патогенетические связи, в основе которых лежит оксидативный стресс, хроническое неспецифическое системное воспаление с развитием эндотелиальной дисфункции. Эти механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют возникновению и стабилизации АГ при ХОБЛ [2, 5]. Учитывая высокую степень васкулярного повреждения, одним из обязательных требований к терапии является нормализующее действие на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки с регрессом системного воспаления, уменьшением влияний провоспалительных стимулов и активацией антиоксидантной защиты [5, 6].

При ХОБЛ создаются оптимальные условия для формирования эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ), в особенности при сочетании с артериальной гипертензией. Однако на сегодняшний день вопросы особенности коррекции ББИМ на фоне базисной бронхолитической и антигипертензивной терапии остаются малоизученными [1, 2].

Цель исследования

Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Под амбулаторным наблюдением находились 194 пациента в МБУЗ «Городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону», из них: 66 – с изолированной ХОБЛ (группа 1), 54 – с эссенциальной артериальной гипертензией (группа 2), 74 – с сочетани-

ем ХОБЛ и артериальной гипертензии (группа 3). Диагноз ХОБЛ установлен на основании критериев GOLD 2019 г. [8] Для постановки диагноза артериальной гипертензии использовали критерии ВОЗ/РМОАГ [7].

Критерии включения в исследование: подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в исследовании; пациенты обоих полов в возрасте 30 лет и старше; установленный диагноз ХОБЛ не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование. Критерии не включения: обострение ХОБЛ на момент участия в исследовании; наличие установленной связи с профессиональными вредностями; необходимость и наличие показаний для длительной кислородотерапии; ИМТ менее 18,5 кг/м²; злокачественное новообразование вне зависимости от локализации и стадии, включая наличие в анамнезе; сопутствующие заболевания легких (интерстициальные заболевания, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь); хирургические вмешательства с уменьшением объема легких в анамнезе. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ.

В составе группы 1 численностью 66 пациентов было 38 (57,4%) мужчин и 28 (42,5%) женщин; средний возраст – 63,2 ± 1,7 лет. Средняя длительность ХОБЛ – 10 ± 2,52 года.

В составе группы 2 численностью 54 пациента было 30 (55,9%) мужчин и 24 (44,1%) женщины, все с артериальной гипертензией 1-2 степени, средний возраст пациентов составил 62,7 ± 2,17 года, средняя длительность гипертензии – 7,5 ± 1,42 года.

В составе группы 3 численностью 74 пациента было 43 (58,5%) мужчины и 31 (41,5%) женщина, средний возраст составил 61,4 ± 1,9 года. У всех была артериальная гипертензия 1-2 степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Средняя длительность ХОБЛ составила 11 ± 1,93 лет, артериальной гипертензии – 5,3 ± 1,16 года.

Пациентам, страдающим ХОБЛ, в соответствии со степенью выраженности бронхиальной обструкции, клинических проявлений заболевания и риска развития обострений, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ 2021 г., была назначена фиксированная комбинация β-2 агониста длительного действия (олодатерол) и длительнодействующего антихолинергического препарата (тиотропия бромид) [4, 7, 8]. Пациентам с артериальной гипертензией в соответствии с Российскими рекомендациями по артериальной гипертензии была назначена

следующая медикаментозная терапия: антагонист к рецепторам ангиотензина (лозартан) в сочетании с антагонистом кальция дигидропиринового ряда (амлодипин) [4, 7]. Через 4 недели наблюдения у пациентов, которые не достигли целевых значений АД, увеличивали дозы гипотензивных препаратов. Всем пациентам групп проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее: анамнез, сбор жалоб, общий осмотр, контроль уровня АД и ЧСС, общий анализ крови, биохимический анализ крови, холтеровское электрокардиографическое и спирометрическое исследование.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 и стандартный пакет программ Microsoft Excel.

Для количественных показателей определяли среднюю величину (M), стандартную ошибку средней (представлена как $M \pm m$). При нормальном распределении выборки при сравнении групп использовали критерий Стьюдента (t -критерий), показатели с непараметрическими критериями распределения рассчитывали по критерию Манна-Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения представлена в табл. 1.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов группы 2 в сравнении с группой 1, помимо статистически значимого увеличения средних показателей систолического, диастолического и пульсового давления, отмечалось большее среднее зна-

чение частоты сердечных сокращений ($85,75 \pm 7,33$ ударов в минуту против $70,05 \pm 6,6$ соответственно).

Средний показатель индекса массы тела пациентов не имел статистически значимых различий между группами. Сравнительный анализ средних показателей у пациентов группы 3 показал наличие значимого увеличения систолического, диастолического и пульсового давления, а также выраженности одышки ($1,89 \pm 0,21$ балла против $1,55 \pm 0,12$ баллов соответственно) и ухудшение показателя качества жизни ($16,73 \pm 2,16$ балла против $14,19 \pm 2,24$ баллов соответственно). Значимых различий средних значений систолического, диастолического, пульсового артериального давления и частоты сердечных сокращений при сравнении групп 2 и 3 выявлено не было.

При оценке функции внешнего дыхания в группах 1 и 3 (пациенты с ХОБЛ, независимо от наличия артериальной гипертензии) было выявлено снижение показателей. Максимальное ухудшение бронхиальной проходимости зарегистрировано в группе 3 (сочетании ХОБЛ и артериальной гипертензии), при этом статистически значимой разницы с группой 1 не выявлено.

Анализ холтеровского мониторингирования ЭКГ у пациентов исследуемых групп показал, что эпизоды безболевого ишемии миокарда (ББИМ) регистрировались чаще в группах 2 и 3 (с артериальной гипертензией вне зависимости от наличия ХОБЛ (табл. 2)).

По нашим данным, ББИМ у пациентов группы 3 (ХОБЛ и артериальная гипертензия) регистриро-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп исследования

Table 1. Clinical parameters of the patients from studied groups

Показатель	Группа 1 ХОБЛ n=66	Группа 2 АГ n=54	Группа 3 ХОБЛ+АГ n=74
САД, мм рт. ст. $M \pm m$	128,75 \pm 6,46	154,65 \pm 7,21 p2-1 \leq 0,05	156,88 \pm 8,06 p3-1 \leq 0,05
ДАД, мм рт. ст. $M \pm m$	73,75 \pm 7,41	90,67 \pm 6,84 p2-1 \leq 0,05	92,38 \pm 7,37 p3-1 \leq 0,05
ПАД, мм рт. ст. $M \pm m$	55,25 \pm 4,4	64,42 \pm 4,81 p2-1 \leq 0,05	66,38 \pm 7,37 p3-1 \leq 0,05
ЧСС, уд. в мин. $M \pm m$	70,05 \pm 6,6	85,75 \pm 7,33 p2-1 \leq 0,05	87,35 \pm 7,46 p3-1 \leq 0,05
ИМТ, кг/м ² $M \pm m$	23,77 \pm 4,86	25,45 \pm 3,69	27,23 \pm 4,67
САТ, баллы $M \pm m$	14,19 \pm 2,24	Признак отсутствует	16,73 \pm 2,16 p3-1 \leq 0,05
mMRC, баллы $M \pm m$	1,55 \pm 0,12	Признак отсутствует	1,89 \pm 0,21 p3-1 \leq 0,05
ОФВ1, % $M \pm m$	53,41 \pm 9,3	79,25 \pm 5,82 p2-1 \leq 0,05	51,68 \pm 8,72 p3-2 \leq 0,05
Индекс Тиффно, % $M \pm m$	60,68 \pm 2,53	78,59 \pm 3,98 p2-1 \leq 0,05	56,32 \pm 2,69 p3-1 \leq 0,05 p3-2 \leq 0,05

Таблица 2. Результаты холтеровского мониторингирования ЭКГ у пациентов групп наблюдения

Table 2. Results of Holter ECG monitoring in the patients from studied groups

Показатель	Группа 1 ХОБЛ	Группа 2 АГ	Группа 3 ХОБЛ+АГ
Число больных с эпизодами ББИМ, абс, %	7 (10,61%)	22 (40,74%)	56 (75,68%)
Кол-во эпизодов на 1-го больного в сутки, $M \pm m$	2,42 \pm 0,31	6,12 \pm 0,46 p2-1 \leq 0,05 p2-3 \leq 0,05	9,24 \pm 0,54 p3-1 \leq 0,05
Средняя продолжительность эпизодов ББИМ, мсек. $M \pm m$	2,04 \pm 0,14	10,32 \pm 2,31 p2-1 \leq 0,05 p2-3 \leq 0,05	20,21 \pm 2,70 p3-1 \leq 0,05
Средняя величина смещения сегмента ST ниже изолинии, мм. $M \pm m$	1,40 \pm 0,16	1,40 \pm 0,16 p2-1 \leq 0,05 p2-3 \leq 0,05	2,18 \pm 0,14 p3-1 \leq 0,05
Число больных с желудочковыми экстрасистолами за сутки, абс, %	9 (13,7)	8(15,51) p2-3 \leq 0,05	42(56,2) p3-1 \leq 0,05
Число больных с наджелудочковыми экстрасистолами за сутки, абс, %	8 (12,3)	6 (11,1)	13 (17,1) p3-1 \leq 0,05
Число больных с пароксизмом фибрилляции предсердий за сутки, абс, %	1 (1,51)	0	6 (8,12) p3-1 \leq 0,05
SDNN, мсек. $M \pm m$	38,7 \pm 3,8	37,2 \pm 3,1	30,3 \pm 3,1 p3-1 \leq 0,05

валась в 75,68% случаев, что в 7,1 и в 1,9 раза чаще, чем у больных группы 1 и группы 2 соответственно.

При этом количество ББИМ на одного больного в сутки было максимальным в группе 3 – в среднем $9,24 \pm 0,54$, что статистически значимо отличалось от показателей в группах 1 и 2. Подобная картина наблюдалась и при анализе средней продолжительности эпизодов ББИМ: $20,21 \pm 2,70$ против $10,32 \pm 2,31$ и $2,04 \pm 0,14$ мсек. соответственно, и средней величины смещения сегмента ST ниже изолинии: $2,18 \pm 0,14$ против $1,40 \pm 0,16$ и $1,40 \pm 0,16$ мм соответственно.

При оценке частоты встречаемости нарушений сердечного ритма у пациентов изучаемых групп была выявлена следующая статистически значимая закономерность: независимо от наличия артериальной гипертензии, пациенты, страдающие ХОБЛ, имели большее количество эпизодов нарушения ритма. При этом в группе 3 значимо чаще была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий в сравнении с группой 1.

Вариабельность сердечного ритма была существенно снижена у пациентов всех групп. Однако у больных группы 3 (сочетание АГ и ХОБЛ) в большей степени отмечено усиление симпатического влияния на вариабельность сердечного ритма, проявляющееся в значимом ($p < 0,05$) снижении SDNN.

Была проанализирована частота неблагоприятных событий (НБС) в течении 12 месяцев от начала исследования у пациентов разных групп (табл. 3).

Таблица 3. Частота встречаемости неблагоприятных событий у пациентов в группах за 12 месяцев наблюдения

Table 3. Incidence of adverse events in the patients from studied groups over 12 months of follow-up

Показатель	Группа 1 ХОБЛ	Группа 2 АГ	Группа 3 ХОБЛ+АГ
Число больных, госпитализированных по поводу ОКС в год, абс. (%)	1 (1,5%)	3 (5,6%) $p2-1 \leq 0,05$	6 (8,1%) $p3-1 \leq 0,05$ $p3-2 \leq 0,05$
Кол-во обострений на одного больного ХОБЛ в год $M \pm m$	$3,52 \pm 0,23$	–	$4,55 \pm 0,34$ $p3-1 \leq 0,05$

Для пациентов с артериальной гипертензией НБС считалась госпитализация по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или инфаркта миокарда; для пациентов с ХОБЛ – обострение ХОБЛ, которое характеризовалось ухудшением респираторных симптомов, выходящим за границы их обычных ежедневных вариаций, и требовало изменения терапии.

В группе 1 (только ХОБЛ) один пациент в течение года был госпитализирован с острым коронарным синдромом. При этом среди пациентов с артериальной гипертензией статистически значимо

большее число пациентов было госпитализировано с таким диагнозом: 2 группа – 3 пациента, 3 группа – 6 пациентов. Необходимо также отметить, что наличие ХОБЛ у пациентов с артериальной гипертензией также значимо увеличивало риск развития сердечно-сосудистых событий.

Схожая картина наблюдалась и при анализе количества неблагоприятных событий в год у пациентов с ХОБЛ. Пациенты с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией (группа 3) имели статистически значимое увеличение обострений ХОБЛ в течение года по сравнению с группой 1 ($4,55 \pm 0,34$ против $3,52 \pm 0,23$).

Обобщая полученные данные, следует подчеркнуть, что эпизоды безболевой ишемии миокарда встречаются как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с артериальной гипертензией, причем тяжесть их значительно усугубляется при сочетании этих двух патологий и является следствием взаимообусловленных изменений под действием различных повреждающих факторов (гипоксия, воспаление, гемодинамическая перегрузка).

Пациенты с ХОБЛ, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, с эпизодами безболевой ишемии миокарда, представляют собой группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, у которых эти эпизоды отсутствуют, и требуют максимально раннего назначения адекватной антиишемической терапии. Кроме того, известно, что сочетание безболевой ишемии миокарда с нарушениями ритма сердца, особенно с желудочковой экстрасистолией, многие исследователи расценивают как предвестник внезапной смерти [2, 4, 6].

Выводы

1. Сочетание артериальной гипертензии с ХОБЛ характеризуется высокой распространенностью безболевой ишемии миокарда, нарушений ритма по типу желудочковой экстрасистолии и фибрилляции предсердий, снижением вариабельности сердечного ритма, что связано с неблагоприятным клиническим прогнозом в отношении развития острых коронарных событий.
2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости проведения холтеровского мониторирования ЭКГ не реже одного раза в 6 месяцев всем больным хронической обструктивной болезнью легких независимо от степени тяжести заболевания и наличия коморбидной патологии для своевременного выявления ишемических изменений миокарда.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Майорова М.В. Существует ли взаимосвязь между бронхиальной астмой и артериальной гипертензией? // *Терапия*. – 2017. – Т.1, № 11. – С. 60–64.
2. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А., и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 110, № 2. – С.18–24. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-18-24>
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике (Клинические рекомендации) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 5–56.
4. Поликлиническая терапия: Учебник / под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. – 840с.
5. Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А., и др. Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов // *Профилактическая медицина*. – 2019. – Т. 22, № 4. – С.129–137.
6. Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А., и др. Кластерные особенности коморбидных проявлений у пациентов среднего возраста с мультифокальным атеросклерозом из группы высокого риска сосудистых осложнений // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 7. – С.31–36.
7. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // *Системные гипертензии*. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 7–34. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Available at: <https://goldcopd.org/> [Accessed Dec 01, 2023]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Таятина Татьяна Владимировна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии
с курсом поликлинической терапии
Тел. + 7 (928) 226-71-85
E-mail: tarus76@mail.ru

Шовкун Людмила Анатольевна

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

Кампос Елена Диеговна

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

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

REFERENCES

1. Kuznetsov A.N., Grigorieva N.Yu., Ilyushina T.P., Mayorova M.V. Is there a relationship between bronchial asthma and arterial hypertension? *Terapiya*, 2017, vol. 1, no. 11, pp. 60-64. (In Russ.)
2. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Brodskaya T.A. et al. Evaluation of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease using spirometry indices. *Siberian Medical Review*, 2018, vol. 110, no. 2, pp. 18-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-18-24>
3. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I. et al. Comorbid pathology in clinical practice (guidelines). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 5-56. (In Russ.)
4. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. D.I. Davydkin, Yu.V. Schukin, eds., 2nd ed., suppl. and amend., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p.
5. Khasanov A.Kh., Bakirov B.A., Davletshin R.A. et al. Impact of endothelial dysfunction on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2019, vol. 22, no. 4, pp. 129-137. (In Russ.)
6. Khasanov A.Kh., Bakirov B.A., Davletshin R.A. et al. Clinical features of comorbid cluster and premorbidly manifestations in patients with high vascular risk in the middle age category with the presence of multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya*, 2019, vol. 59, no. 7, pp. 31-36. (In Russ.)
7. Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G. et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 7-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. Available: <https://goldcopd.org/> Accessed Dec 01, 2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
Russian Ministry of Health,
29 Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don 344022

Tatiana V. Tayutina

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Therapy Department with Training in Polyclinic Therapy
Phone: + 7 (928) 226-71-85
Email: tarus76@mail.ru

Ljudmila A. Shovkun

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

Elena D. Campos

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

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

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии Института фармации
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский университет), профессор кафедры
фармакогнозии и промышленной фармации факультета
фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова,
ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной
иммунологии № 71 ФГБУ «Государственный научный
центр «Институт иммунологии» ФМБА России
E-mail: D62454@gmail.com
Тел. + 7 (499) 617-10-27

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом ДЗМ г. Москвы»
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Николенко Николай Юрьевич

Кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник
научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical
Science Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University), Professor of Department
of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy,
Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State
University, Leading Researcher of Laboratory of Personalized
Medicine and Molecular Immunology no. 71,
Immunology Research Institute by the Russian Federal
Medical Biological Agency
Email: D62454@gmail.com
Phone: + 7 (499) 617-10-27

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control,
Moscow Health Department,
10 Stromynka St., Moscow 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Researcher of Scientific Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Поступила 22.01.2024

Submitted as of 22.01.2024



Проблемы выявления туберкулеза микроскопией мокроты в учреждениях общей лечебной сети в Республике Карелия

Ю.М. МАРКЕЛОВ¹, Е.В. ПАХОМОВА², Т.В. СУНЧАЛИНА²

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, РФ

² ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность использования микроскопии мокроты в клинико-диагностических лабораториях общей лечебной сети Республики Карелия в выявлении больных легочным туберкулезом и предупреждении его распространения.

Результаты. Выявлено сокращение количества исследований методом микроскопии мокроты в клинических лабораториях ОЛС и снижение показателя позитивности до 0,66%. Среди впервые выявленных больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину в 51% отмечалось обильное бактериовыделение (КУМ 2+ и 3+), по микроскопии мокроты, выделявших МБТ с чувствительностью к рифампицину – 38%. В РК (Республика Карелия) было выявлено уже в стационарах ОЛС 31,7% больных ТБ: из них 60% имели полости распада, а 28,8% обильное бактериовыделение (КУБ 2+ и 3+). Низкое качество организации микроскопии мокроты является причиной несвоевременного выявления туберкулеза в РК и причиной распространения штаммов МБТ с МЛУ среди населения, в том числе внутрибольничного.

Ключевые слова: туберкулез, микроскопия мокроты, эффективность.

Для цитирования: Маркелов Ю.М., Пахомова Е.В., Сунчалина Т.В. Проблемы выявления туберкулеза микроскопией мокроты в учреждениях общей лечебной сети в Республике Карелия // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 18–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-18-23>

Problems of Detecting Tuberculosis by Sputum Microscopy in General Medical Services in the Republic of Karelia

YU.M. MARKELOV¹, E.V. PAKHOMOVA², T.V. SUNCHALINA²

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² Republican TB Dispensary, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the effectiveness of detection of patients with pulmonary tuberculosis and prevention of its spread by sputum microscopy in clinical diagnostic laboratories of general medical services of the Republic of Karelia.

Results. A reduction in the number of sputum microscopy tests in clinical laboratories of GMS and decrease in the positivity rate to 0.66% was revealed. Among new tuberculosis patients with rifampicin resistance, 51% had abundant bacterial excretion (AFB 2+ and 3+); according to sputum microscopy, tuberculous mycobacteria susceptible to rifampicin were isolated in 38%. In the Republic of Karelia, 31.7% of tuberculosis patients were detected in in-patient units of GMS: 60% of them had cavities, and 28.8% had abundant bacterial excretion (AFB 2+ and 3+). The poor quality of sputum microscopy is the cause of late detection of tuberculosis in the Republic of Karelia and promotes the spread of MDR tuberculosis strains among the population, including nosocomial infection.

Key words: tuberculosis, sputum microscopy, effectiveness

For citation: Markelov Yu.M., Pakhomova E.V., Sunchalina T.V. Problems of detecting tuberculosis by sputum microscopy in general medical services in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 18–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-18-23>

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

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

Введение

Повышение качества и эффективности использования микроскопии мокроты в диагностике туберкулеза (ТБ) чрезвычайно важно, поскольку данный

метод не только позволяет с высокой степенью достоверности верифицировать диагноз туберкулеза, но и оценить эпидемическую опасность больного с последующим проведением противоэпидемических мероприятий. Микроскопическая диагности-

ка ТБ остается актуальной в условиях распространения ВИЧ-ассоциированного ТБ, особенно при поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда иммунологические методы выявления ТБ не информативны, а клинико-рентгенологические проявления ТБ не типичны и носят быстро прогрессирующий характер. Актуальность своевременной этиологической диагностики ТБ в Республике Карелия также обусловлена высокой частотой МБТ с множественной (МЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) среди впервые выявленных больных ТБ. Быстрое выявление бактериовыделителей, их изоляция являются важным условием предупреждения распространения МБТ с МЛУ и пре-ШЛУ среди населения и залогом успешной химиотерапии (ХТ) выявленных больных [2].

Цель исследования

Определить эффективность использования микроскопии мокроты в клинико-диагностических лабораториях общей лечебной сети Республики Карелия в выявлении больных легочным туберкулезом и предупреждении его распространения.

Материал и методы

Нами проведена оценка результатов диагностики ТБ методом микроскопии мокроты в учреждениях общей лечебной сети (ОЛС) за последние 7 лет в Республике Карелия (РК) России. Проанализированы данные микроскопического исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), выполненных в клинико-диагностических лабораториях ОЛС в РК и в бактериологической лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера РК (ГБУЗ – «РПТД» с 2016 по 2022 гг). Для сравнения с аналогичными показателями в РФ использованы уже опубликованные данные [5, 8]. Проанализированы также результаты микроско-

пии мокроты у больных туберкулезом, выявленных в ОЛС и получавших лечение в ГБУЗ РПТД. Для оценки качества этиологической диагностики ТБ использовались опубликованные индикаторы [6].

Результаты исследования

Важнейшей задачей ОЛС является быстрое выявление наиболее опасных в эпидемическом плане больных ТБ, это те, кто имеют положительный результат микроскопии мокроты. В табл. 1 представлены данные микроскопии мокроты, полученные в ОЛС РК с 2016 г. по 2021 гг.

Как видно из табл. 1, за 7 лет количество исследований в клинических лабораториях ОЛС сократилось на 24,5% (с 10404 до 7855), а число обследованных лиц уменьшилось на 11,4% (с 5679 до 5030 чел.), при этом кратность проведения микроскопии мокроты у 1 пациента составила 1,98. Показатель позитивности микроскопических исследований снизился с 1,55 до 0,66% и в среднем составил 1,18% (при индикаторе 5-10%, рекомендуемом ВОЗ) [7]. Среди 436 пациентов, выявленных в ОЛС РК с положительным результатом микроскопии мокроты, только 100 (22,9%) выявлены в 2-х наиболее крупных стационарах г. Петрозаводска – больнице скорой медицинской помощи (БСМП) и в Республиканской больнице, а остальные 336 чел. были выявлены в амбулаторно-поликлинических учреждениях и стационарах районных больниц РК. Частота больных туберкулезом с полостями деструкции среди впервые выявленных в РК и РФ представлена в табл. 2.

В РК частота наличия деструкций в легких у впервые выявленных больных ТБ на 12-15% превышала аналогичный показатель в РФ, но, несмотря на это, позитивность микроскопии мокроты, выполненной в ОЛС в РК, остается низкой. Это свидетельствует о низком качестве проводимых исследований и связано с дефектами отбора пациентов для обследо-

Таблица 1. Результаты микроскопии мокроты пациентов, полученные в клинических лабораториях общей лечебной сети в Республике Карелия за 2015 – 2021 гг.

Table 1. Results of sputum microscopy in clinical laboratories of general medical services in the Republic of Karelia in 2015-2021

Показатели	Годы							Всего
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Количество выполненных микроскопий мокроты в ОЛС РК (абс)	10405	12021	10575	10465	10638	7401	7855	69360
Из них положительных (абс)	161	191	164	104	100	68	27	815
Доля положительных результатов (%)	1,55	1,59	1,55	0,99	0,78	0,72	0,66	1,18
Число обследованных человек (абс)	5679	6445	5768	1181	6344	4580	5030	35027
Из них с положительными результатами (абс)	91	84	94	57	50	33	27	436
Из них выявлено: в стационаре БСМП (абс)	12	12	16	8	6	3	13	70
В стационаре Республиканской больницы	5	3	6	12	4	0	0	30
Доля больных с положительной микроскопией мокроты, выявленных в стационарах ОЛС (%)	18,7	17,9	23,4	35,1	17,5	9,1	48,1	22,9

Таблица 2. Частота деструкций в легких среди впервые выявленных больных ТБ в РК и РФ в 2011-2022 гг.
Table 2. Frequency of lung destruction among new tuberculosis patients in the Republic of Karelia and the Russian Federation in 2011-2022

Показатели	Годы											
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
CV+ среди в/в больных в РК (%)	60,3	58,4	53,4	60,8	59,4	61,4	51,6	54,5	54,5	53,2	61,7	50,0
CV+ среди в/в больных в РФ (%) [8]	44,9	44,5	43,8	43,4	42,8	42,3	41,8	41,6	41,6	42,9	46,7	46,8

Примечание: CV+ – наличие деструкции; в/в – впервые выявленные.
Note: CV+ – presence of destruction; v/v – new cases.

вания и неконтролируемым сбором мокроты [1]. О недостатках в организации обследования больных микроскопией мокроты свидетельствует снижение в ОЛС РК, начиная с 2013 г., частоты положительных результатов у впервые выявленных больных ТБ (рис. 1).

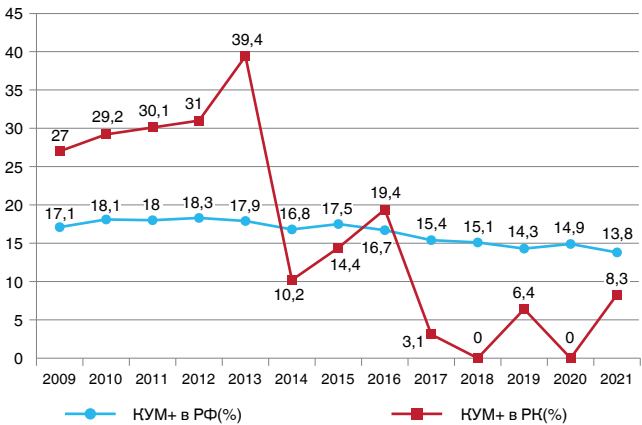


Рис. 1. Частота положительных результатов микроскопии мокроты у впервые выявленных больных ТБ по РК и РФ [5, 8]
Fig. 1. Frequency of positive results of sputum microscopy in new tuberculosis patients in the Republic of Karelia and the Russian Federation [5, 8]

Дефекты в организации обследования больных методом микроскопии мокроты в ОЛС привели к несвоевременному выявлению ТБ в РК, о чем свидетельствуют данные среди впервые выявленных больных: высокая доля деструкции в легких, умерших в течение 1 года, и показатель одногодичной летальности (табл. 3).

Таблица 3. Доля больных, умерших в течение 1 года с момента выявления туберкулеза, и одногодичная летальность впервые выявленных больных в РК и РФ (2011 – 2022 гг.)
Table 3. Proportion of patients who died within 1 year from the moment of tuberculosis detection and one-year mortality of new patients in the Republic of Karelia and the Russian Federation (2011 – 2022)

Показатели	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Доля (%) умерших в течение 1 года с момента выявления в РК	25	20,5	33,3	51,2	31,1	48,7	33,3	52	38,5	70,0	26,9	29,2
Одногодичная летальность в РК в %	4,2	7,4	8,1	6,5	9,6	7,2	7,8	4,8	2,9	8,4	7,3	12,2
Одногодичная летальность в РФ в % [8]	3,7	3	3	3	2,7	2,3	2,3	2,3	2,5			

Показатель одногодичной летальности среди впервые выявленных больных в РК в среднем за 12 лет составил 7,8% и превышал в 2–3 раза аналогичный показатель по РФ. [8]. Анализ результатов микроскопии мокроты и микробиологических методов исследования, выполненных в бактериологической лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера РК («ГБУЗ РПТД») для впервые выявленных больных ТБ, продемонстрировал показатели эффективности микроскопии мокроты и культуральной диагностики ТБ среди впервые выявленных больных ТБ, имевших полости деструкции (рис. 2).

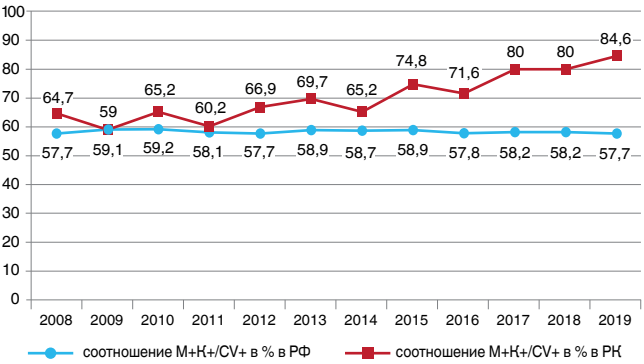


Рис. 2. Отношение числа больных с положительными результатами микроскопии мокроты (М+) и посева на МБТ (К+) к числу больных с деструктивными изменениями в легких (CV+) среди впервые выявленных больных ТБ (данные по РФ [8])
Fig. 2. Ratio of the number of patients with positive smear microscopy (S+) and culture for MTB (C+), to the number of patients with destructive changes in the lungs (CV+), among new tuberculosis patients (data for the Russian Federation [8])

По результатам тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ за 2016 – 2021 гг. среди пациентов с впервые выявленным ТБ отмечался высокий процент выделения МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – 35,9%, а среди МЛУ в 2021 г. – 52,2% с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ) и ШЛУ (рис. 3).

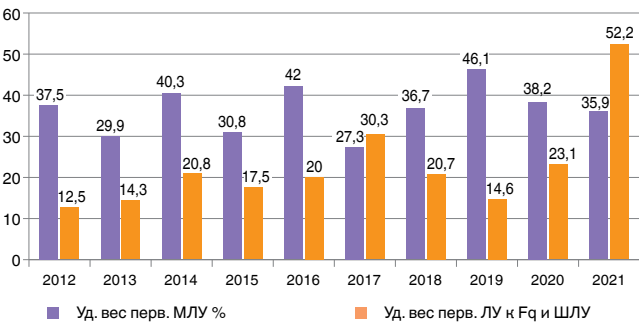


Рис. 3. Частота пациентов, выделявших МБТ с МЛУ и ЛУ к фторхинолонам, включая ШЛУ (старые дефиниции), среди впервые выявленных больных с МЛУ в РК (в РФ в 2018 г. – ШЛУ – 11,7% среди впервые выявленных больных [5])

Fig. 3. Frequency of patients excreting tuberculous mycobacteria with MDR and DR to fluoroquinolones including XDR (old definitions), among new patients with MDR in the Republic of Karelia (in the Russian Federation in 2018, XDR made 11.7% among new patients [5])

Средние цифры доли пациентов с МЛУ ТБ среди 537 впервые выявленных больных с бактериовыделением за период с 2016 – по 2021 гг. составили 37,6%, а пре-ШЛУ с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам среди впервые выявленных больных с МЛУ – 24,8% и ШЛУ – 18,8% [2].

Результаты оценки массивности бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом показали значительную частоту пациентов, имеющих массивное бактериовыделение (КУМ 2+ и 3+) (табл. 4).

Таблица 4. Частота деструкции легочной ткани и массивность бактериовыделения по микроскопии мокроты у впервые выявленных больных туберкулезом, обследованных в бактериологической лаборатории «ГБУЗ РПТД» Республики Карелия

Table 4. Frequency of lung tissue destruction and massiveness of bacterial excretion in new tuberculosis patients according to sputum microscopy performed in the bacteriological laboratory of TB Dispensary of the Republic of Karelia

Показатели	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Всего абс %
Число больных	88	78	52	77	45	118	458 100
Из них с CV+	75	63	28	45	32	82	325 70,9
С положительной микроскопией мокроты	67		54	34	43	68	266 58
Из них с КУМ 2+ и 3+	48	34	25	24	12	48	191 41,7

Как видно из табл. 4, среди впервые выявленных больных легочным ТБ преобладали деструктивные формы ТБ (70,9%), сопровождавшиеся обильным бактериовыделением (КУМ 2+ и 3+ (41,7% больных)).

Анализ результатов обследования 394 впервые выявленных больных с легочным ТБ, госпитализированных в отделение легочного туберкулеза «ГБУЗ РПТД» с 2019 по 2022 гг. (табл. 5), показал, что у 125 из 394 (31,7%) ТБ был диагностирован на этапе стационарного лечения в ОЛС.

Таблица 5. Частота регистрации полостей деструкции и бактериовыделения по микроскопии мокроты у больных легочным туберкулезом, выявленных после госпитализации в учреждения общей лечебной сети в РК (2019 – 2022 гг.)

Table 5. Frequency of registration of cavities and bacterial excretion by sputum microscopy in pulmonary tuberculosis patients detected after hospitalization to general medical services in the Republic of Karelia (2019 – 2022)

Показатели	2019 абс	2020 абс	2021 абс	2022 абс	Всего абс
Выявлено больных ТБ	105	87	104	2022	394
Из них в стационарах ОЛС	26	26	37	98	125
Имели полости распада (CV+)	16	15	25	36	75
Из них с положительной микроскопией мокроты	13	17	17	19	72
Из них с КУМ 2+ и 3+	8	8	8	25	36

Большинство больных легочным ТБ, выявленных в ОЛС, представляло эпидемическую опасность: 72/394 (18,3%) имели положительную микроскопию мокроты, из них 36/72 (50%) – массивное бактериовыделение (КУМ 2+ и 3+). Анализ результатов выявления ТБ среди 228 пациентов с ВИЧ-инфекцией показал, что 93 из них были выявлены также во время лечения в ОЛС, микроскопия мокроты (КУМ 2+ и 3+) установлена у 24 (25,8%). Позднее выявление ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией способствовало высокой летальности среди них, при этом основной причиной смерти был ТБ. Среди 122 чел., умерших при сочетании ВИЧ-инфекции и ТБ, в течение 1 года с момента выявления ТБ умер 71 (31,1%) пациент.

Заключение

В течение последних 7 лет в ОЛС РК отмечается сокращение в клинических лабораториях ОЛС количества исследований мокроты методом микроскопии среди пациентов с подозрением на ТБ легких. Наряду с этим на 24,5% снизился показатель позитивности микроскопии мокроты – с 1,55 до 0,66%. Следствием этого стало уменьшение доли ОЛС в выявлении больных ТБ. Данный показатель снизился с 39,4% в 2013 г. до 6,4% в 2019 г. (в РФ с 17,9 до 14,3% [5]), при индикаторе, рекомендуемом

ВОЗ – 70%). Ухудшение выявления больных легочным ТБ методом микроскопии мокроты свидетельствует о снижении качества отбора пациентов на обследование, о дефектах сбора образцов мокроты и проведения микроскопии мокроты. Известно, что основной вклад в распространение ТБ среди населения вносят больные с бактериовыделением, определяемым по микроскопии мокроты. Так, по данным [6], 90% новых случаев ТБ возникает в результате заражения от больных с положительной микроскопией мокроты и только 10% от бактериовыделителей с положительными результатами посева (МБТ +) при отрицательной микроскопии мокроты (КУМ -). Сокращение выявления ТБ по методу микроскопии мокроты в ОЛС при сохраняющейся частоте деструктивного ТБ (54,5%) среди впервые выявленных больных свидетельствует о несвоевременном выявлении ТБ.

Несвоевременное выявление больных с положительной микроскопией мокроты является одной из причин преимущественного распространения в РК ТБ, в том числе с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ среди впервые выявленных больных: анализ массивности бактериовыделения показал преобладание массивного бактериовыделения (КУМ 2+ и 3+) у больных с устойчивостью МБТ к рифампицину (маркеру МЛУ МБТ), в том числе и с ЛУ к фторхинолону – 51% по сравнению с частотой массивного бактериовыделения (КУМ 2+ и 3+) – 38% у больных с чувствительностью к рифампицину (рис. 4).

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [3], показавшими повышенную эпидемическую опасность больных, выделяющих МБТ с МЛУ. Повышенная трансmissивность МБТ с МЛУ также обусловлена, согласно ранее проведенным исследованиям [3, 9], с высокой ассоциированностью МБТ с МЛУ с генотипами линии Beijing на территории РК.

Несвоевременное выявление распространенных деструктивных форм ТБ с массивным бактериовыделением создает не только благоприятные условия

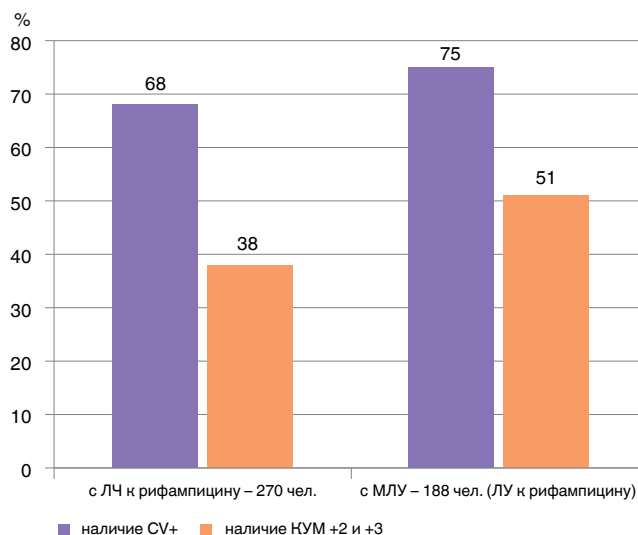


Рис. 4. Частота наличия полостей деструкции и массивного бактериовыделения по микроскопии мокроты (КУМ 2+ и 3+) у впервые выявленных больных с чувствительностью и устойчивостью МБТ к рифампицину

Fig. 4. Incidence of cavities and massive bacterial excretion by sputum microscopy (AFB 2+ and 3+) in new patients susceptible and resistant to rifampicin

для распространения ТБ, в том числе с МЛУ и ШЛУ среди населения, но и является основной причиной высокой одногодичной летальности среди впервые выявленных больных ТБ в РК. Так, частота умерших до 1 года с момента выявления ТБ с 2016 по 2022 г. составила 37,7% (из 183 – 69 умерло до 1 года), а одногодичная летальность среди впервые выявленных больных с ТБ в РК с 2016-2022 гг. – 7,8% (впервые выявлено 885 чел., умерло – 183 чел., из них до 1 года 69 чел.). Среди 122 умерших с сочетанной инфекцией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) – 71 чел. (31,1%) умер в течение 1 года с момента выявления ТБ, из них 25/122 (20,5%) – в течение 1 месяца с момента выявления ТБ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушева Д.В., Васильева И.А. К вопросу о стандартизации и качестве лабораторных исследований для диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 9. – С. 57 – 62.
2. Маркелов Ю.М., Беляева Е.Н., Сунчала Т.В. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 21– 26.
3. Маркелов Ю.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С.11–17.

REFERENCES

1. Vakhrusheva D.V., Vasilyeva I.A. About the standardization and quality of laboratory tests aimed at diagnostics and monitoring of tuberculosis chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 9, pp. 57-62. (In Russ.)
2. Markelov Yu.M., Belyaeva E.N., Sunchalina T.V. Specific profiles and amplification of resistance to anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 9, pp. 21-26. (In Russ.)
3. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological specifics of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 8, pp. 11-17. (In Russ.)

4.

Попов С.А., Стерликов С.А., Мезенцева Н.И., Русакова Л.И., Пономарев С.Б. Мониторинг результатов микробиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 4. – С. 43 – 47.

5.

Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. М.: Весь мир; 2001.

6.

Севостьянова Э.В., Иртуганова О.А., Петрова Л.В., Голышевская В.И. Разработка критериев оценки качества и эффективности микробиологических исследований в учреждениях противотуберкулезной службы и общей лечебной сети // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2009. – №3. – С. 55– 60.

7.

Сборники и аналитические обзоры по туберкулезу. Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. [Электронный ресурс]: режим доступа: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniya-tuberkuloza-v-rf/> [Accessed 22.12.2022]

8.

Mokrousov Igor, Vyazovaya Anna, Solovieva Natalia, Sunchalina Tatiana, Markelov Yuri, Chernyaeva Ekaterina, Melnikova Natalia, Dogonadze Marine, Starkova Daria, Vasiliev Neliya, Gerasimova Alena, Kononenko Yulia, Zhuravlev Viacheslav, Narvskaya Olga. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation // BMC Microbiology. – 2015. – № 15. – P. 24 –26.

4.

Popov S.A., Sterlikov S.A., Mezentseva N.I., Rusakova L.I., Ponomarev S.B. Monitoring of results of tuberculosis microbiological diagnosis in the Russian Federation. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 4, pp. 43-47. (In Russ.)

5.

Rider G.L. *Epidemiologicheskie osnovy borby s tuberkulezom*. [Epidemiological basics of tuberculosis control]. Moscow, Ves Mir Publ., 2001.

6.

Sevostyanova E.V., Irtuganova O.A., Petrova L.V., Golyshevskaya V.I. Development of evaluation criteria for quality control and efficiency of microbiological tests in the units of anti-tuberculosis services and general medical services. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2009, no. 3, pp. 55-60. (In Russ.)

7.

Sborniki i analiticheskiye obzory po tuberkulezu. [Collections and analytical reviews on tuberculosis]. Tsentr Monitoringa FGBU Tsentralny NII Organizatsii I Informatizatsii Zdravookhraneniya Publ., Epub. Available: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniya-tuberkuloza-v-rf/> Accessed December 22, 2022

8.

Mokrousov Igor, Vyazovaya Anna, Solovieva Natalia, Sunchalina Tatiana, Markelov Yuri, Chernyaeva Ekaterina, Melnikova Natalia, Dogonadze Marine, Starkova Daria, Vasiliev Neliya, Gerasimova Alena, Kononenko Yulia, Zhuravlev Viacheslav, Narvskaya Olga. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation. *BMC Microbiology*, 2015, no. 15, pp. 24-26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»
185035, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

Маркелов Юрий Михайлович
Профессор кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, медицинский институт им. профессора А.П. Зильбера.
Тел.: +7 (911) 428-22-67
E-mail: markelovi@sampo.ru

ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»
185032, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Соломенская, д. 55

Пахомова Екатерина Владимировна
Исполняющая обязанности главного врача
Тел.: +7 (900) 456-84-91
E-mail: katrina15vladimirovna@mail.ru

Сунчалина Татьяна Васильевна
Заведующая микробиологической лабораторией
Тел.: +7 (921) 622-84-43
E-mail: sun-tatjna@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrozavodsk State University,
33 Lenina Ave., Petrozavodsk,
the Republic of Karelia,
185035, Russia

Yury M. Markelov
Professor of Department for Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Medical Institute named after Prof. A.P. Zilber
Phone: +7 (911) 428-22-67
Email: markelovi@sampo.ru

Republican TB Dispensary,
55 Solomenskaya St., Petrozavodsk,
the Republic of Karelia,
185032, Russia

Ekaterina V. Pakhomova
Acting Chief Physician of Republican TB Dispensary
Phone: +7(900) 456-84-91
Email: katrina15vladimirovna@mail.ru

Tatiana V. Sunchalina
Head of Microbiological Laboratory
Phone: +7 (921) 622-84-43
Email: sun-tatjna@mail.ru

Поступила 21.09.2023

Submitted as of 21.09.2023



Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан

З.Х. ТИЛЛОЕВА¹, А.С. МИРЗОЕВ^{2,3}

¹ ГУ «Городская дезинфекционная станция», г. Душанбе, Республика Таджикистан

² ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», г. Душанбе, Республика Таджикистан

³ ГУ «Научно-исследовательский институт профилактической медицины Таджикистана», г. Душанбе, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить изменения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения г. Душанбе, включая период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование медицинских документов 431 пациента с МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в г. Душанбе (в 2017-2019 гг. – группа 1 и в 2020-2021 гг. – группа 2 (период пандемии COVID-19)).

Результаты. Продолжительность лечения составила $15,4 \pm 6,9$ месяцев в группе 1, а в группе 2 – $10,8 \pm 4,3$ месяцев, что связано с внедрением в этой группе краткосрочных режимов лечения. При этом в группе 2 отмечено увеличение эффективности лечения МЛУ-ТБ до 85% по сравнению с 80% в группе 1, что связано с использованием новых препаратов и схем с их использованием. В группе 1 обнаружена статистически значимая ассоциация между неэффективным лечением МЛУ-ТБ: с мужским полом ($OR=2,3$ (1,36-4,04); $p=0,002$); наличием ВИЧ-инфекции ($OR=2,35$ (1,37-4,05); $p=0,011$); наличием гепатита С ($OR=3,0$ (1,87-4,8); $p<0,001$); потреблением алкоголя ($OR=3,2$ (1,96-5,2); $p<0,001$) и наркотических средств ($OR=3,99$ (2,5-6,2); $p<0,001$); пребыванием ранее в местах лишения свободы ($OR=2,6$ (1,48-4,6); $p<0,001$); отсутствием места работы ($OR=3,5$ (1,8-6,7); $p<0,001$); отсутствием определенного места жительства ($OR=5,0$ (3,9-6,5); $p=0,0011$). В группе 2 неэффективное лечение МЛУ-ТБ статистически значимо ассоциировано с наличием гепатита С ($OR=3,3$ (1,5-7,2); $p=0,02$), потреблением алкоголя и наркотических средств ($OR=4,4$ (1,95-10,1); $p=0,026$), а также (в отличие от группы 1) – с трудовой миграцией ($OR=3,0$ (1,45-6,2); $p=0,0068$), стационарным лечением ($OR=3,8$ (1,36-10,64); $p=0,0056$), при этом отсутствует ассоциация с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, детерминанты, неэффективное лечение, COVID-19.

Для цитирования: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 24–33. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>

Results of Treatment of Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis among Key Populations during the COVID-19 Pandemic in Dushanbe, Tajikistan

Z.KH. TILLOEVA¹, A.S. MIRZOEV^{2,3}

¹ City Disinfection Station, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, Dushanbe, Republic of Tajikistan

ABSTRACT

The objective: to identify changes in effectiveness of treatment of multiple drug resistant tuberculosis among key populations in Dushanbe, including the period of the COVID-19 pandemic.

Subjects and Methods. Retrospective study of medical records of 431 MDR TB patients registered for treatment in Dushanbe was conducted (2017-2019 - Group 1 and 2020-2021 - Group 2 (the COVID-19 pandemic period)).

Results. The duration of treatment was 15.4 ± 6.9 months in Group 1, and 10.8 ± 4.3 months in Group 2, which was due to the introduction of short-course regimens in that group. At the same time, in Group 2 there was an increase in effectiveness of MDR TB treatment to 85% versus 80% in Group 1, which was due to the use of new drugs and regimens containing them. In Group 1, a statistically significant association was found between MDR TB treatment failure and the following parameters: male gender ($RR=2.3$ (1.36-4.04), $p=0.002$), positive HIV status ($RR=2.35$ (1.37-4.05), $p=0.011$), hepatitis C infection ($RR=3.0$ (1.87-4.8), $p<0.001$), alcohol ($RR=3.2$ (1.96-5.2), $p<0.001$) and substances abuse ($RR=3.99$ (2.5-6.2), $p<0.001$), previous imprisonment ($RR=2.6$

(1.48-4.6), $p < 0.001$), unemployment ($RR=3.5$ (1.8-6.7), $p < 0.001$), and homelessness ($RR=5.0$ (3.9-6.5), $p=0.0011$). In Group 2, failure of MDR TB treatment was statistically significantly associated with hepatitis C ($RR=3.3$ (1.5-7.2), $p=0.02$), alcohol and drug abuse ($RR=4.4$ (1.95-10.1), $p=0.026$), as well as (unlike Group 1) labor migration ($RR=3.0$ (1.45-6.2), $p=0.0068$), in-patient treatment ($RR=3.8$ (1.36-10.64), $p=0.0056$), while there was no association with HIV status.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, determinants, ineffective treatment, COVID-19.

For citation: Tilloeva Z.Kh., Mirzoev A.S. Results of treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis among key populations during the COVID-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 24–33. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>

Для корреспонденции:

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Correspondence:

Zulfia Kh. Tilloeva
Email: ztilloeva@gmail.com

Введение

Основными целями лечения туберкулеза являются: излечение пациентов; минимизация риска их смерти и инвалидизации; уменьшение передачи *M. tuberculosis* другим лицам [2, 8]. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеет низкую эффективность, большую длительность и сопровождается выраженными нежелательными явлениями (НЯ) [3, 9].

По оценочным данным, заболеваемость МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан в 2019 г. составила 26 на 100000 населения. Из-за труднодоступности многих населенных пунктов, особенно в зимний период, в стране доступно проведение теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам генотипическими методами (Hain test на препараты второго ряда (LPASL) только для 41% всех случаев МЛУ-ТБ [11]. Но даже этого было достаточно, чтобы при обследовании больных туберкулезом детей и подростков увеличить долю МЛУ-ТБ с 4% (2014 г.) до 12% (2018 г.) [1, 6]. В 2017 г. были внедрены краткосрочные режимы лечения (КРЛ) МЛУ-ТБ как с инъекционно-пероральными, так и только пероральными схемами лечения в дополнение к ранее существующим длительным режимам лечения (ДРЛ) [11], согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Во второй половине 2020 г. в рамках исследований в стране внедрены короткий модифицированный режим лечения Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs и краткосрочный режим лечения, содержащий бедаквилин, претоманид и линезолид (BPaL) [12].

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на диагностику и лечение ТБ, так, в первый ее год наблюдалось снижение выявления ТБ, включая МЛУ-ТБ, что вероятнее всего было связано с перепрофилированием служб здравоохранения на борьбу с пандемией. Данное обстоятельство привело к увеличению смертности от туберкулеза [4, 5, 13] и потребовало выявление групп с высоким риском неэффективного лечения ТБ и организации среди них профилактических мероприятий.

Цель исследования

Определить изменения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения г. Душанбе, включая период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, включающее всех больных с лабораторно подтвержденным или клинически установленным диагнозом МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в период 2017-2021 гг. центром защиты населения от туберкулеза г. Душанбе Республики Таджикистан. МЛУ-ТБ клинически установлен у больных без бактериовыделения из семейных контактов с МЛУ-ТБ. Исследовалась эффективность лечения МЛУ-ТБ в условиях реализации программы защиты населения от ТБ. Выбор места исследования определен тем, что г. Душанбе является самым густонаселенным городом страны: по данным Программы развития Организации Объединенных Наций (WorldPop), оценочное число населения в 2020 г. составило 1,6 млн. [7]. Эффективное лечение включало больных с результатом лечения «излечен» и «лечение завершено», критерии которых описаны в руководстве ВОЗ [10]. Неуспешное лечение в данном исследовании объединяло следующие исходы лечения: «смерть», «безуспешное лечение», «потеря для последующего наблюдения». Частота эффективного лечения высчитывалась как доля больных с результатом «излечен» + «лечение завершено» среди всех больных, получавших лечение по режиму МЛУ-ТБ. В зависимости от периода регистрации больные разделены на две группы: группа 1 – до пандемии COVID-19 (2017-2019 гг.), группа 2 – в период пандемии (2020-2021 гг.).

Эффективность лечения МЛУ-ТБ изучалась в зависимости от пола, возраста, локализации ТБ процесса, истории лечения, контакта в семье, сопутствующих состояний и образа жизни, наличия работы, индекса массы тела, места жительства, спектра устойчивости МБТ, режима лечения.

В данном исследовании в термин «сопутствующие заболевания» включены: ишемическая болезнь сердца; гипертоническая болезнь 1-3 степени; анемия; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания; информация о них собрана из формы «Извещение о больном ТБ». Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле Кетле для больных 18 лет и старше.

Группы риска по ТБ, согласно данным эпидемиологического надзора г. Душанбе, включают: мигрантов; лиц без определенного места жительства; наркопотребителей; потребителей алкоголя; безработных; лиц, ранее находившихся в местах лишения свободы (МЛС); лиц, живущих с ВИЧ; больных сахарным диабетом; гепатитом С; медицинских работников и контактных лиц с больным туберкулезом.

Следующие режимы лечения МЛУ-ТБ были использованы в г. Душанбе за период 2017-2021 гг.:

- длительный (индивидуальный) режим, включающий капреомицин (См) или амикацин (Ам), левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), цикloserин (Cs), пиразинамид (Z), ПАСК (PAS) в течение 18-36 месяцев;
- пероральный длительный режим, включающий левофлоксацин или моксифлоксацин, линезолид, клофазимин продолжительностью 18 месяцев (18 Bdq (6m) -Lfx/Mxf-Lzd-Cfz);
- краткосрочный режим, включающий моксифлоксацин (Mxf), каприомицин (См) или амикацин (Ам), клофазимин (Cfz), протионамид (Pto), пиразинамид (Z), этамбутол (Е) и изониазид в высоких дозах (Нh), продолжительностью 9-11 месяцев (4 (6) Mfx - Am(См)- Cfz-Pto-Z-E-Hh /5Mfx-Cfz-Z-E);
- короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин (4-6 Bdq (6m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E);
- короткий модифицированный режим лечения Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (39 недель);

- ВРaL – короткий полностью пероральный бедаквилин, претонамид, линезолид режим или (6-9 Bdq-Pa-Lzd).

Результат лечения определялся согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.)» [10]. Для определения факторов риска неблагоприятных исходов был использован однофакторный анализ путем расчета отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Анализ данных проводился с использованием программы Epi Info, версия 7.2.4. Ассоциация неэффективного исхода лечения с изучаемыми факторами проводилась как в общей группе (2017-2021 гг.), так и в группах 1 и 2. Значение $p < 0,05$ означало, что ассоциация между наличием исследуемого фактора и исходом лечения статистически значимо.

Результаты исследования

Всего 431 пациент был вовлечен в лечение МЛУ-ТБ разными режимами с общей успешностью 82%. Наилучшая эффективность отмечена у пациентов, получавших короткий полностью пероральный режим лечения 98% (76/77), на втором месте был короткий модифицированный режим лечения и короткий ВРaL режим – 92% (34/37 и 12/13 соответственно), затем краткосрочный режим лечения 85% (51/60). Эффективность длительных режимов составила: 76% (121/160) для индивидуального режима лечения и 70% (59/84) для полностью перорального длительного режима лечения (табл. 1).

Эффективность лечения больных с ТБ легких составила 79%, ТБ внелегочной локализации – 88%. Эффективность лечения среди впервые выявленных больных составила 83%, повторных – 79%,

Таблица 1. Результаты лечения больных МЛУ-ТБ в зависимости от режима лечения, общая группа 2017-2021 гг., г. Душанбе (431 пациент)

Table 1. Treatment results of MDR TB patients depending on the treatment regimen, united groups, 2017-2021, Dushanbe (431 patients)

Показатели	Длительный режим лечения		Короткий режим лечения			
	Индивидуальный n = 160 (37%)	Полностью пероральный n = 84 (19%)	Пероральный, включающий бедаквилин n = 77 (18%)	Краткосрочный n = 60 (14%)	Модифицированный n = 37 (9%)	ВРaL n = 13 (3%)
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Успешность лечения						
Эффективное лечение	121 (76)	59 (70)	76 (98)	51 (85)	34 (92)	12 (92)
Безуспешное лечение	39 (24)	25 (30)	1 (2)	9 (15)	3 (8)	1 (8)
Результаты лечения						
Излечение	96 (60)	49 (58)	38 (49)	30 (50)	20 (54)	8 (61)
Лечение завершено	25 (16)	10 (12)	38 (49)	21 (35)	14 (38)	4 (31)
Неэффективное лечение	3 (2)	4 (5)	0	4 (7)	1 (3)	0
Потеря для последующего наблюдения	12 (7)	6 (7)	0	3 (5)	0	0
Смерть	24 (15)	15 (18)	1 (2)	2 (3)	2 (5)	1 (8)

Таблица 2. Эффективность лечения МЛУ-ТБ в зависимости от социально-демографических и клинико-эпидемиологических характеристик. Общая группа 2017-2021 гг.

Table 2. Effectiveness of MDR TB treatment depending on socio-demographic and clinical-epidemiological parameters. United groups, 2017-2021

Показатели	Всего n =431	Эффективное лечение n =353, абс(%)	Неэффективное лечение n =78, абс (%)	ОР (95% ДИ)	p-значение
Пол					
Мужской	232 (54)	177 (76)	55 (24)	2,1 (1,3-3,2)	0,002
Женский	199 (46)	176 (87)	27 (13)	ref	
Возрастные группы					
Дети до 18 лет	48 (11)	48 (100)	0	∞	<0,001
18-44 лет	253 (59)	207 (82)	46 (18)	ref	
45-64 лет	106 (24)	83 (76)	23 (24)	1,2 (0,8-1,9)	0,53
65 и старше	24 (6)	15 (63)	9 (37)	2,1 (1,2-3,7)	0,03
Локализация					
ТБ легких	342 (79)	273 (77)	69 (23)	1,99 (1,04-3,8)	0,04
Внелегочный ТБ	89 (21)	80 (90)	9 (10)	ref	
История лечения					
Новые случаи	313 (73)	260 (83)	53 (17)	ref	
Ранее леченные случаи	118 (27)	93 (79)	25 (21)	1,3 (0,8-1,9)	0,37
Контакт с больным ТБ	129 (30)	110 (85)	19 (15)	0,75 (0,47-1,21)	0,29
Сахарный диабет	70 (16)	55 (79)	15 (21)	1,2 (0,8-2,0)	0,53
Больные с ТБ/ВИЧ-и	36 (8)	22 (61)	14 (39)	2,4 (1,5-3,8)	0,0016
Вирусные гепатиты С	38 (9)	20 (53)	18 (47)	3,1 (2,1-4,7)	<0,001
Наркопотребление	18 (4)	6 (33)	12 (67)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Употребление алкоголя	23 (5)	10 (44)	13 (56)	3,5 (2,3-4,8)	<0,001
Больные с историей лишения свободы	24 (6)	13 (54)	11 (46)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Трудовые мигранты	85 (20)	59 (69)	26 (31)	1,2 (1,05-1,4)	0,0015
Место лечения					
Стационарное	243 (56)	190 (78)	53 (22)	1,6 (1,06-2,5)	0,03
Амбулаторное	188 (44)	163 (87)	25 (13)	ref	
Индекс массы тела (взрослые)	383	305 (80)	78 (20)		
<18,5	97 (26)	74 (77)	23 (23)	1,16 (0,7-1,8)	0,6
18-24,5	216 (56)	172 (80)	44 (20)	ref	
>25	70 (18)	59 (84)	11 (16)	0,77 (0,4-1,4)	0,49
Занимаемая позиция	337	271 (80)	66 (20)		
Работающий	180 (52)	161 (89)	19 (11)	ref	
Безработный	157 (48)	110 (70)	47 (30)	2,8 (1,7-4,6)	<0,001
Место жительства	431	353 (82)	78 (18)		
Собственное жилье	344 (80)	283 (82)	61 (18)	ref	
Арендованное жилье\общежитие	78 (18)	67 (86)	11 (14)	0,8 (0,4-1,5)	0,55
Без определенного места жительства	9 (2)	3 (33)	6 (67)	3,8 (2,2-6,3)	0,001
Спектр устойчивости МЛУ-ТБ					
ТБ с МЛУ	270 (63)	229 (85)	41 (15)	ref	
ТБ с пре-ШЛУ	98 (23)	77 (79)	21 (21)	1,4 (0,88-2,26)	0,21
ТБ с ШЛУ	63 (14)	47 (75)	16 (25)	1,67 (1,01-2,78)	0,079

ТБ – туберкулез; ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ДИ – доверительный интервал; ref – строка сравнения.
TB – tuberculosis; PTB – pulmonary tuberculosis; MDR – multiple drug resistance; XDR – extensive drug resistance; CI – confidence interval; ref – reference line.

Таблица 3. Сравнение эффективности лечения в группах 1 и 2 в зависимости от демографических и клинико-эпидемических данных

Table 3. Comparison of treatment effectiveness in Groups 1 and 2 depending on demographic and clinical-epidemiological data

Показатели	Группа 1					
	Всего (n=278)	Эффективное лечение (n=223)	Неэффективное лечение (n=55)	Отношение рисков (95% ДИ)	p	
Продолжительность лечения (мес.)	15,4±6,9 (0,03-37,2)	17,2±5,4 (8,8-37,2)	8,4±7,7 (0,03-36,0)		<0,001	
Пол						
Мужской	148 (53)	108 (73)	40 (27)	2,3 (1,36-4,04)	0,002	
Женский	130 (47)	115 (88)	15 (12)			
Возрастные группы						
Дети до 18 лет	27 (10)	27 (100)	0	0	0,009	
18-44 лет	159 (57)	129 (81)	30 (19)	ref		
45-64 лет	77 (28)	59 (77)	18 (23)	1,24 (0,74-2,08)	0,53	
65 и старше	15 (5)	8 (53)	7 (47)	2,47 (1,32-4,64)	0,029	
Локализация						
ТБ легких	237 (85)	185 (78)	52 (22)	2,99 (0,98-9,15)	0,05	
Внелегочный ТБ	41 (15)	38 (93)	3 (7)	ref		
История лечения						
Новые случаи	200 (72)	163 (82)	37 (18)	ref		
Ранее леченные случаи	78 (28)	60 (77)	18 (23)	1,24 (0,76-2,05)	0,49	
Больные с ТБ/ВИЧ-и	24 (9)	14 (58)	10 (42)	2,35 (1,37-4,05)	0,011	
Сахарный диабет	43 (15)	33 (77)	10 (23)	1,2 (0,66-2,2)	0,68	
Вирусный гепатит С	26 (9)	13 (50)	13 (50)	3 (1,87-4,8)	<0,001	
Контакт с больным ТБ	81 (29)	65 (80)	16 (20)	0,99 (0,59-1,68)	1	
Употребление алкоголя	18 (6)	8 (44)	10 (56)	3,2 (1,96-5,2)	<0,001	
Наркопотребление	13 (5)	4 (31)	9 (69)	3,99 (2,5-6,2)	<0,001	
Больные с историей лишения свободы	17 (6)	9 (53)	8 (47)	2,6 (1,48-4,6)	<0,001	
Трудовые мигранты	58 (21)	41 (71)	17 (29)	1,7 (1,04-2,78)	0,06	
Место лечения						
Стационарное	158 (57)	124 (78)	34 (22)	1,23 (0,75-2)	0,49	
Амбулаторное	120 (43)	99 (83)	21 (17)	ref		
Индекс массы тела (взрослые)	251	196 (78)	55 (22)			
<18,5	62 (25)	49 (79)	13 (21)	0,9 (0,5-1,64)	0,94	
18,5-25	146 (58)	113 (77)	33 (23)	ref		
>25	43 (17)	34 (79)	9 (21)	0,9 (0,48-1,78)	0,98	
Социальный статус	221	175 (79)	46 (21)			
Работающий	109 (49)	99 (91)	10 (9)			
Безработный	112 (51)	76 (68)	36 (32)	3,5 (1,8-6,7)	<0,001	
Место жительства						
Собственное жилье	221 (80)	177 (80)	44 (20)	ref		
Аренднованное жилье/общежитие	53 (19)	46 (87)	7 (23)	0,66 (0,3-1,4)	0,35	
Без определенного места жительства	4 (1)	0	4 (100)	5 (3,9-6,5)	0,0011	
Спектр лекарственной устойчивости МБТ						
МЛУ	165 (59)	137 (83)	28 (17)	ref		
пре-ШЛУ	69 (25)	53 (77)	16 (23)	1,37 (0,79-2,4)	0,35	
ШЛУ	44 (16)	33 (75)	11 (25)	1,47 (0,8-2,7)	0,32	
Режимы лечения						
Длительный режим для ТБ с МЛУ/ШЛУ	154	119 (77)	35 (23)	0,91 (0,49-1,67)	0,93	
Полностью пероральный длительный режим лечения	40	30 (75)	10 (25)	ref		
Короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин	28	27 (96)	1 (4)			
Краткосрочный режим лечения	56	47 (84)	9 (15)			
Короткий модифицированный режим лечения	0	0	0			
Короткий бедаквилин, претонамид, линезолид режим (BPaL)	0	0	1 (8)			

ТБ – туберкулез; ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; МБТ – микобактерии туберкулеза; ДИ – доверительный интервал.
TB – tuberculosis; PTB – pulmonary tuberculosis; MDR – multiple drug resistance;
XDR – extensive drug resistance; MTB – tuberculous mycobacteria; CI – confidence interval.

	Группа 2					Сравнение групп 2 и 1	
	Всего (n=153)	Эффективное лечение (n=130)	Неэффективное лечение (n=23)	Отношение рисков (95% ДИ)	p	Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	p
	10,6± 4,4 (0,03-25,1)	11,5±2,8 (6,1-22,8)	8,2±8,1 (0,3-25,1)		<0,001		
	84 (55)	69 (82)	15 (18)	1,5 (0,69-3,4)	0,39	2,39 (1,37-4,26)	0,001
	69 (45)	61 (88)	8 (12)				
	21 (14)	21 (100)	0	0	0,04		
	94 (61)	78 (83)	16 (17)	ref			
	29 (19)	24 (83)	5 (17)	1,01 (0,4-2,5)	1,0	1,18 (0,75-1,84)	0,58
	9 (6)	7 (78)	2 (22)	1,3 (0,36-4,8)	1,0	2,06 (1,16-3,67)	0,045
	105 (69)	88 (84)	17 (16)	1,29 (0,54-3,08)	0,72	1,95 (0,98-3,87)	0,062
	48 (31)	42 (88)	6 (12)	ref			
	113 (74)	97 (86)	16 (14)	ref			
	40 (26)	33 (83)	7 (17)	1,23 (0,55-2,78)	0,8	1,24 (0,81-1,9)	0,39
	12 (8)	8 (67)	4 (33')	2,47 (1,0-6,1)	0,08	2,38 (1,5-3,8)	0,0017
	27 (18)	22 (81)	5 (19)	1,29 (0,53-3,2)	0,56	1,24 (0,75-2,05)	0,51
	12 (8)	7 (58)	5 (42)	3,3 (1,5-7,2)	0,02	3,07 (2,04-4,61)	<0,001
	48 (31)	45 (94)	3 (6)	0,32 (0,1-1,1)	0,07	0,76 (0,47-1,22)	0,31
	5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	3,44 (2,25-5,2)	<0,001
	5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	4,09 (2,76-6,07)	<0,001
	7 (5)	4 (57)	3 (43)	3,1 (1,21-8,07)	0,069	2,74 (1,68-4,45)	<0,001
	27 (18)	18 (67)	9 (33)	3,0 (1,45-6,2)	0,0068	2,0 (1,34-3,01)	0,0017
	85 (56)	66 (78)	19 (22)	3,8 (1,36-10,64)	0,0056	1,63 (1,06-2,52)	0,033
	68 (44)	64 (94)	4 (6)				
	132	109 (82)	23 (17)				
	35 (27)	25 (71)	10 (29)	1,82 (0,86-3,87)	0,19	1,17 (0,75-1,8)	0,59
	70 (53)	59 (84)	11 (16)				
	27 (20)	25 (93)	2 (7)	0,47 (0,11-1,99)	0,46	0,79 (0,44-1,44)	0,56
	116 (76)	96 (83)	20 (17)				
	71 (61)	62 (87)	9 (13)				
	45 (39)	34 (76)	11 (24)	1,92 (0,87-4,28)	0,166	2,86 (1,73-4,73)	<0,001
	123 (80)	106 (86)	17 (14)				
	25 (17)	21 (84)	4 (16)	2,5 (0,62-10,14)	0,24	0,79 (0,44-1,42)	0,52
	5 (3)	3 (60)	2 (40)	2,89 (0,91-9,24)	0,16	4,04 (2,51-6,52)	<0,001
	105 (69)	92 (88)	13 (12)				
	29 (19)	76 (77)	22 (23)	1,39 (1,54-3,59)	0,79	1,37 (0,86-2,2)	0,26
	19 (12)	14 (74)	5 (26)	2,13 (0,86-5,27)	0,218	1,6 (0,99-2,7_	0,09
	6	2 (33)	4 (67)	1,96 (0,97-3,94)	0,18	2,9 (1,6-5,5)	0,032
	44	29 (66)	15 (34)	ref		1,36 (0,69-2,68)	0,47
	49	49 (100)	0				
	4	4 (100)	0				
	37	34 (92)	3 (8)				
	13	12 (92)	1 (8)				

ассоциации между историей предшествующего лечения и неэффективным исходом не обнаружено ($OR=1,3$; 95% ДИ 0,8-1,9; $p=0,39$). Неэффективный исход статистически значимо чаще встречался у пациентов мужского пола ($OR=2,1$; 95% ДИ 1,3-3,2; $p=0,002$). При сравнении эффективности лечения в возрастных группах после 100% эффективности лечения МЛУ-ТБ у детей до 18 лет следуют больные в возрасте 18-44 лет (82%), 45-64 лет (76%); наименьшая эффективность отмечена у лиц 65 лет и старше (63%). Также риск неэффективного лечения МЛУ-ТБ статистически значимо выше у больных с ТБ легких ($OR=1,99$; 95% ДИ 1,04-3,8; $p=0,04$), больных с МЛУ ТБ при сочетании: с ВИЧ-инфекцией ($OR=2,4$; 95% ДИ 1,5-3,8; $p<0,0016$), с гепатитом С ($OR=3,1$; 95% ДИ 2,1-4,7; $p<0,001$), с употреблением наркотических средств ($OR=4,2$; 95% ДИ 2,8-6,2; $p<0,001$), алкоголя ($OR=3,5$; 95% ДИ 2,3-4,8; $p<0,001$), больных, ранее пребывавших в МЛС ($OR=4,2$; 95% ДИ 2,8-6,2; $p<0,001$), трудовых мигрантов ($OR=1,2$; 95% ДИ 1,05-1,4; $p<0,0015$), безработных ($OR=2,8$; 95% ДИ 1,7-4,6; $p<0,001$), лиц без определенного места жительства ($OR=3,8$; 95% ДИ 2,2-6,3; $p=0,001$). В общей когорте больных не обнаружено связи между неэффективным исходом лечения и следующими факторами: анатомической локализацией ТБ, неэффективным предыдущим лечением, сахарным диабетом, контактом с больным ТБ, индексом массы тела, отсутствием собственного жилья, спектром устойчивости МБТ (табл. 2).

На рис. 1 показано изменение эффективности лечения в определенных контингентах пациентов в группах 1 (до пандемии) и в группе 2 (во время пандемии COVID-19).

Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ в общей когорте составила $13,6 \pm 6,6$ месяцев, варьируя от $15,1 \pm 5,5$ месяцев для больных с успешным результатом лечения до $7,3 \pm 7,2$ для больных с неблагоприятным исходом лечения ($p=0,0002$): $15,4 \pm 6,9$ месяцев в группе 1; $10,8 \pm 4,3$ месяцев в группе 2. В группе 2 отмечено увеличение эффективности лечения до 85% по сравнению с 80% в группе 1, что связано с введением новых режимов лечения в 2020 г., а не эффектом пандемии COVID-19. Риск неэффективного лечения статистически значимо выше среди больных, госпитализированных для получения интенсивной фазы лечения, чем у амбулаторно леченных ($OR=3,8$; 95% ДИ 1,36-10,64; $p=0,0056$) в группе 2; в группе 1 такой ассоциации не наблюдалось (табл. 3). Ассоциации между ростом-весовым показателем и эффективностью лечения не отмечено. В группе 2, в отличие от группы 1, ассоциации между неэффективностью лечения и безработицей не отмечено ($OR=1,92$; 95% ДИ 0,87-4,28; $p=0,166$) против ($OR=3,5$; 95% ДИ 1,8-6,7; $p<0,001$) соответственно (табл. 3).

У больных, получающих индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ в группе 2, риск неэффективного

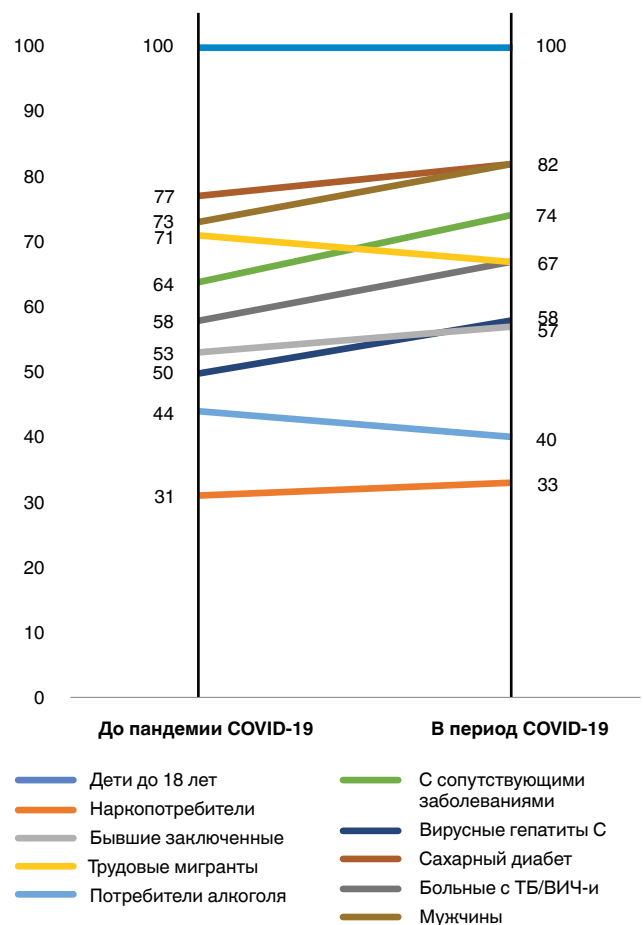


Рис. 1. Эффективное лечение (в %) больных МЛУ-ТБ до и в период пандемии COVID-19 среди ключевых групп населения

Fig. 1. Effective treatment (%) of MDR TB patients before and during the COVID-19 pandemic among key populations

лечения в 2,9 раз выше, чем в группе 1 ($OR=2,9$; 95% ДИ 1,6-5,5; $p=0,032$). Статистического различия в группах 1 и 2, получающих длительный полностью пероральный режим, не отмечено ($OR=1,36$; 95% ДИ 0,69-2,68; $p=0,47$) (табл. 3).

У больных, получающих длительный режим лечения (индивидуальный, содержащий инъекционные препараты), неэффективное лечение статистически значимо связано с сочетанием туберкулеза: с ВИЧ-инфекцией ($OR=2,1$; 95% ДИ 1,18-3,74; $p=0,04$); с гепатитом С ($OR=2,6$; 95% ДИ 1,6-4,4; $p=0,002$); неинфекционными сопутствующими заболеваниями ($OR=3,44$; 95% ДИ 1,85-6,4; $p<0,0001$); употреблением алкоголя ($OR=2,5$; 95% ДИ 1,4-4,3; $p=0,015$) и наркотических средств ($OR=3,2$; 95% ДИ 1,9-5,4; $p=0,001$); безработицей ($OR=3,3$; 95% ДИ 1,48-7,5; $p=0,0019$); отсутствием определенного места жительства ($OR=4,1$; 95% ДИ 3,04-5,61; $p=0,005$); периодом COVID-19 ($OR=6,2$; 95% ДИ 1,18-32; $p=0,03$) (Рис. 2).

У больных МЛУ-ТБ, получающих длительный полностью оральным режим лечения, была статисти-

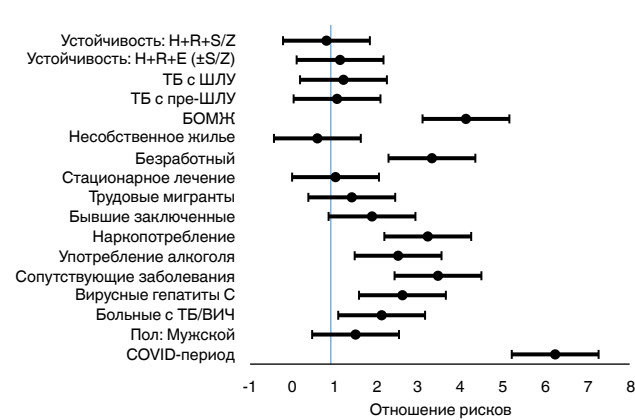


Рис. 2. Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный режим лечения
Fig. 2. Risk factors of treatment failure in patients receiving long-course treatment

стически значимая ассоциация неэффективного лечения с приемом наркотических средства (ОР=3,7; 95% ДИ 3,5-5,38; $p=0,027$) (Рис. 3).
У больных, получавших другие режимы лечения МЛУ-ТБ, в связи с малым объемом выборки анализ ассоциаций не проводился.

Заклучение

Данное исследование показало, что наблюдаемое повышение эффективности лечения МЛУ-ТБ в период пандемии связано с введением новых режимов лечения в 2020 г., а не эффектом пандемии COVID-19. На это указывает то, что у больных, получавших индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ, снизилась эффективность лечения в этот период. Поэтому ограничениями данного исследования является использование в группах режимов с разной эффективностью. Так, модифицированный краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ и режим ВРaL получали больные только группы 2; исследование проводилось среди больных, зарегистрированных в г. Душанбе – столице стра-

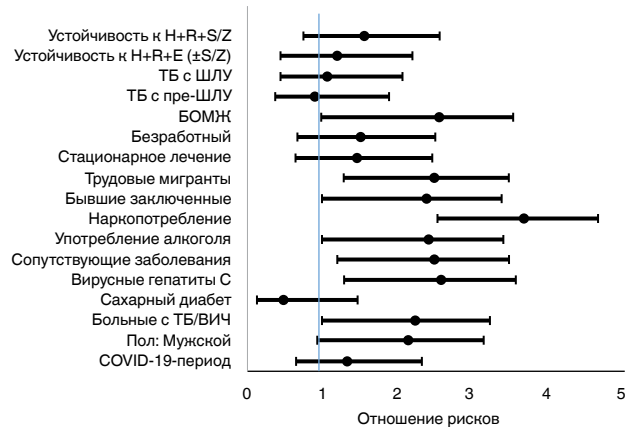


Рис. 3. Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный полностью пероральный режим лечения
Fig. 3. Risk factors of treatment failure in patients receiving long-course regimens containing oral drugs only

ны, отличающейся от других городов и районов относительно высокой доступностью медицинских и социальных противотуберкулезных мер, что не позволяет интерпретировать результаты на другие регионы страны.
Неожиданностью в исследовании явилось то, что среди получающих длительный пероральный режим лечения отсутствовала статистически значимая ассоциация неэффективности лечения с наличием: ВИЧ-инфекции; гепатита С; неинфекционных сопутствующих заболеваний; употреблением алкоголя и наркотических средств; пандемией COVID-19.
Несмотря на введение в 2020 г. новых методов лечения МЛУ-ТБ, эффективность лечения МЛУ-ТБ среди трудовых мигрантов, потребителями алкоголя в период пандемии COVID-19 снизилась, а среди ранее лишенных свободы, МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфицированными, больных гепатитом С остается ниже 70%. Данное явление указывает на необходимость совершенствования мер по улучшению доступа и контроля лечения у указанных ключевых в контексте туберкулеза групп населения.

Работа выполнена в рамках реализации государственной программы защиты населения от туберкулеза на 2021-2025 гг., утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, № 49. Авторы не получали финансовой поддержки от компаний-производителей лекарств и медицинского оборудования.
This research was carried out within the State Program for Protecting the Population from Tuberculosis for 2021-2025, approved by Edict no. 49 of the Government of the Republic of Tajikistan dated February 27, 2021. The authors received no financial support from companies manufacturing drugs or medical devices.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Национальная программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы от 27 февраля 2021 года, №49. Available at: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961 [Accessed: 08.10.2023].
2. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis – United States, 2022 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2022. – Vol. 71, № 8. – P. 285-289. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a1>
3. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 1801350. <https://doi.org/10.1183/13993003.01350-2018>
4. Mohr-Holland E, Hacking D, Daniels J, Scott V, Mudaly V, Furin J, Pfaff C, Reuter A. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19 // *Int J Tuberc Lung.* – 2021. – Vol. 25, № 9. – P. 772-775. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0340>
5. Ortiz-Martinez Y., Mejia-Alzate C., Vega-Vera A., Fajardo-Rivero J.E., Rodriguez-Morales A.J. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports // *Int J Mycobacteriol.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 214-215. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_56_21
6. Pirmahmadzoda B., Hann K., Akopyan K., et al. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 // *J Infect Dev Ctries.* – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 7S-16S. <https://doi.org/10.3855/jidc.14798>
7. Tajikistan – Population Density – Humanitarian. Available at: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan?> [Accessed: 03.09.2023]
8. Takashima T., Kawabe Y. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis // *European Respiratory Journal.* – 2002. – № 36 suppl (20). – P. 66s-77s.
9. Tao N.N., Li Y.F., Song W.M., et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity status and drug-resistant patterns: a retrospective study of previously treated pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019 // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. e044349. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044349>
10. World Health Organisation. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision // World Health Organization. – 2014. – № 12. – P. 1-47.
11. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) Online Annexes 4, 5, 6. 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/5/9789241549639-webannexes-eng.pdf> [Accessed: 08.12.2021].
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. World Health Organisation. Global tuberculosis report 2020. // World Health Organization, 2020 Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> [Accessed: 08.12.2023].

1. *Natsionalnaya programma zashchity naseleniya ot tuberkuleza v Respublike Tadzhikistan na 2021-2025 gody ot 27 fevralya 2021 goda*, no. 49. [National Program for Protecting the Population from Tuberculosis for 2021-2025, no. 49, dated February 27, 2021]. Available: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961 Accessed October 08, 2023
2. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2022, vol. 71, no. 8, pp. 285-289. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a1>
3. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 4, pp. 1801350. <https://doi.org/10.1183/13993003.01350-2018>
4. Mohr-Holland E, Hacking D, Daniels J, Scott V, Mudaly V, Furin J, Pfaff C, Reuter A. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19. *Int. J. Tuberc. Lung.*, 2021, vol. 25, no. 9, pp. 772-775. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0340>
5. Ortiz-Martinez Y., Mejia-Alzate C., Vega-Vera A., Fajardo-Rivero J.E., Rodriguez-Morales A.J. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 214-215. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_56_21
6. Pirmahmadzoda B., Hann K., Akopyan K., et al. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 7S-16S. <https://doi.org/10.3855/jidc.14798>
7. Tajikistan – Population Density – Humanitarian. Available: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan?> Accessed September 3, 2023
8. Takashima T., Kawabe Y. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2002, no. 36, suppl. 20, pp. 66s-77s.
9. Tao N.N., Li Y.F., Song W.M., et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity status and drug-resistant patterns: a retrospective study of previously treated pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019. *BMJ Open*, 2021, vol. 11, no. 6, pp. e044349. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044349>
10. World Health Organisation. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. World Health Organization. 2014, no. 12, pp. 1-47.
11. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) Online Annexes 4, 5, 6. 2016. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/5/9789241549639-webannexes-eng.pdf> Accessed: December 08, 2021
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization, 2020. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Accessed December 08, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ГУ «Городская дезинфекционная станция»
734012, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
проспект А. Дониш, 16
Тел. (+992 934) 47 73 53

City Disinfection Station,
16, A. Donish Ave., Dushanbe,
734012 Tajikistan
Phone: (+992 934) 47 73 53

Тилоева Зулфия Хайбуллоевна

Врач-эпидемиолог I квалификационной категории,
соискатель при ГУ «Научно-исследовательский институт
профилактической медицины Таджикистана»
E-mail: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
<https://orcid.org/0000-0002-7668-1688>
SCOPUS ID: 57220065383
SPIN-код: 9259-9917

Zulfia Kh. Tilloeva

Epidemiologist of the 1st Qualification Category,
Post-Graduate Student at Tajik Scientific Research Institute
of Preventive Medicine
Email: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
<https://orcid.org/0000-0002-7668-1688>
SCOPUS ID: 57220065383
SPIN-code: 9259-9917

*ГООУ «Институт последипломного образования в сфере
здравоохранения Республики Таджикистан»
734026, Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59*

Мирзоев Азамджон Сафолович

*К. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии,
гигиены и охраны окружающей среды с курсом
микробиологии и вирусологии, научный сотрудник
ГУ «Научно-исследовательский институт
профилактической медицины Таджикистана»
E-mail: azamdjon@mail.ru
Тел.: (+992 907) 70 98 72*

*Institute of Postgraduate Education in Healthcare
of the Republic of Tajikistan
59 I. Somoni St., Dushanbe, 734026 Tajikistan*

Azamjon S. Mirzoev

*Candidate of Medical Sciences, Head of the Department
of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection
with a Training Course in Microbiology and Virology,
Researcher at Tajik Scientific Research Institute
of Preventive Medicine
Email: azamdjon@mail.ru
Phone: (+992 907) 70 98 72*

Поступила 24.03.2023

Submitted as of 24.03.2023



Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения

А.А. ЛУКАШЕВИЧ¹, О.А. ЮДИНА², Л.С. БОГУШ³, Е.И. ДАВИДОВСКАЯ³, М.И. ДЮСЬМИКЕЕВА³,
А.Ф. БЕЛЬКО³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать способ оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы. Среди 80 пациентов с ИБЛ провели клиническое обследование: морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов легких. Группу с прогрессирующим фиброзом составили 42 пациента. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты. Разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая 3 показателя: наличие морфологического паттерна интерстициального фиброза; интенсивность экспрессии CTGF; интенсивность экспрессии TGF- β . Данная математическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 83,3% и специфичностью 84,2% прогрессирование фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, прогрессирование фиброза легкого, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, прогнозирование вероятности.

Для цитирования: Лукашевич А.А., Юдина О.А., Богуш Л.С., Давидовская Е.И., Дюсьмикеева М.И., Белько А.Ф. Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 34–40. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>

Assessment of Probability of Pulmonary Fibrosis Progression in Patients with Interstitial Lung Diseases to Determine Further Treatment Tactics

А.А. LUKASHEVICH¹, О.А. YUDINA², Л.С. BOGUSH³, Е.И. DAVIDOVSKAYA³, М.И. DYUSMIKEEVA³,
А.Ф. BELKO³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Clinical Medical Center of Administration of President of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

The objective: to develop a method for assessing the probability of progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases in order to determine further treatment tactics.

Subjects and Methods. 80 patients with interstitial lung diseases underwent lung biopsies with consequent morphological and immunohistochemical tests. The group with progressive fibrosis consisted of 42 patients. The prognostic model was built using the binary logistic regression method.

Results. A statistical model was developed in the form of a regression equation consisting of 3 parameters: the presence of a morphological pattern of interstitial fibrosis; intensity of CTGF expression; and intensity of TGF- β expression. This mathematical model makes it possible to predict the progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases with 83.3% sensitivity and 84.2% specificity.

Key words: interstitial lung diseases, progression of lung fibrosis, morphological tests, immunohistochemical test, probability prediction.

For citation: Lukashevich A.A., Yudina O.A., Bogush L.S., Davidovskaya E.I., Dyusmikeeva M.I., Belko A.F. Assessment of probability of pulmonary fibrosis progression in patients with interstitial lung diseases to determine further treatment tactics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 34–40. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>

Для корреспонденции:
Лукашевич Анастасия Александровна
E-mail: lukashevichaa89@mail.ru

Correspondence:
Anastasia A. Lukashevich
Email: lukashevichaa89@mail.ru

Введение

Легочный фиброз – патологический процесс, характеризующийся рубцеванием интерстиция легкого [13]. Интерстициальные болезни легких включают гетерогенные заболевания, ряд которых характеризуется прогрессирующим легочным фиброзом, приводящим к дыхательной недостаточности и смерти [5]. Наиболее распространенным типом легочного фиброза является идиопатический легочный фиброз [3]. Однако существуют другие заболевания, например, неспецифические интерстициальные пневмонии, фиброзирующий гиперчувствительный пневмонит, которые сопровождаются прогрессирующим фиброзом в легочном интерстиции, несмотря на лечение, включающее во многих случаях использование кортикостероидов и/или иммуносупрессантов [9]. Учитывая схожесть клинических, рентгенологических и морфологических проявлений этих заболеваний, они выделены в группу интерстициальные болезни легких (ИБЛ) с фенотипом «прогрессирующего фиброза». В таких случаях, несмотря на проводимую терапию, иногда включающую несколько линий лекарственных препаратов, необходимо рассмотреть возможность альтернативной тактики ведения пациента вплоть до постановки в лист ожидания трансплантации легких [10].

Заболеваемость и распространенность прогрессирующих фиброзирующих заболеваний из группы ИБЛ не определены отчасти из-за гетерогенного характера данного патологического процесса [6]. По данным государственной децентрализованной отчетности о числе заболеваний за 2019 гг., количество пациентов с ИБЛ составило 5,5 на 100 тыс. населения. Прогнозирование скорости нарастания фибротических изменений является сложной задачей [1]. Прогрессирующий фиброз паренхимы легких является самоподдерживающимся процессом и вызывает нарастающее ухудшение функции легких, респираторных симптомов и качества жизни, а также увеличивает риск смерти [6, 4]. При этом некоторые ИБЛ с прогрессирующим фиброзом могут быть клинически стабильными. Пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом могут демонстрировать широкий спектр фибротических изменений в легочной ткани с различной комбинацией воспалительного компонента, варьируя от легкого и стабильного до тяжелого и быстро прогрессирующего процесса по морфологическим данным [12].

Консенсусная классификация ATS/ERS 2013 г. рекомендовала учитывать несколько факторов для формулирования прогноза прогрессирования болезни в будущем, включая наблюдаемое развитие болезни в прошлом. Выделены морфологические

критерии, так, наличие паттерна интерстициального фиброза с фибробластическими фокусами и гетерогенной картиной изменений гистологического строения легкого при обычной интерстициальной пневмонии являются предикторами плохого прогноза ИБЛ [11]. Также в последнем десятилетии произошли перемены в понимании патогенеза фибротических изменений в легких при ИБЛ – от хронического воспалительного ответа к повторяющемуся повреждению альвеолярного эпителия, аномальной репарации и эпителиально-мезенхимальной трансформации [9]. Большинство ИБЛ с прогрессирующим фиброзом легких гистологически характеризуются различными комбинациями фибротических и воспалительных изменений легочной ткани [14]. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) являются известными маркерами воспаления и ремоделирования легочного интерстиция соответственно [2, 7]. Также известно, что одним из проявлений биологической активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) является стимуляция роста некоторых мезенхимальных клеток и усиление формирования межклеточного матрикса [8].

Таким образом, оценка морфологических изменений профиля биомаркеров воспаления и ремоделирования легочной ткани в биоптатах пациентов с ИБЛ представляется перспективной для поиска прогностических факторов прогрессирования фиброза легкого и персонализации тактики ведения пациента.

Цель исследования

Разработать способ оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы

Проанализировано 80 морфологически верифицированных случаев ИБЛ у пациентов, проходивших лечение в клинике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (далее РНПЦ ПФ) Республики Беларусь в период с 2013 по 2021 гг. Критериями включения в исследование являлись: наличие в гистологическом заключении по биопсии легкого указаний на наличие фибротических изменений в легочном интерстиции; возраст пациентов 18 лет и старше; наличие информированного согласия пациентов для проведения исследования. Критериями невключения в исследование являлись:

неоплазия; инфекционное заболевание с гранулематозным воспалением; неясная этиология заболевания; пневмоконииозы; системные заболевания соединительной ткани; проявления лекарственной токсичности и лучевого фиброза.

Возраст пациентов составил от 29 до 83 лет. Проводилась оценка жалоб (сухой кашель, одышка), переносимости физической нагрузки (тест 6-минутной ходьбы), наличия признаков хронической гипоксии (утолщение ногтевых фаланг пальцев кистей или иногда стоп в виде «барабанных палочек»), наличия характерного акустического признака (крепитация или «треска целлофана»). У пациентов определяли уровень сатурации крови в покое и при активности, выполняли общеклинические анализы крови и анализ кислотно-основного состояния крови, проводили рентгенологическое исследование (компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), в том числе в динамике, спирографию и бодиплетизмографию (форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ), диффузионная способность лёгких (DLCO)). Для верификации диагноза ИБЛ всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась видеоассистированная торакоскопия с биопсией из двух или более долей легкого. Выбор сегмента определялся оптимальным доступом к патологически измененным тканям легкого. Количество биоптатов варьировало от 1 до 4.

Наблюдение за пациентами с ИБЛ и мониторинг их клинического состояния осуществлялся в течение 48 месяцев в полном объеме с оценкой динамики заболевания, результатов лечения, сопоставлением клинических, рентгенологических и морфологических данных. Признаками прогрессирования являлись: снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$; относительное снижение DLCO на $\geq 15\%$; ухудшение симптомов и/или отрицательная динамика по данным КТ ОГК, сопровождающаяся относительным снижением ФЖЕЛ в интервале $\geq 5\%$, но $< 10\%$.

В зависимости от наличия признаков ухудшения клинических и рентгенологических признаков пациенты были разделены на две группы: с фенотипом прогрессирующего фиброза (исследуемая группа, $n=44$, 58,0%) и без фиброза (группа сравнения, $n=36$, 42,0%). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study

Показатель	Группа с прогрессирующим фиброзом ($n=42$)	Группа без фиброза ($n=38$)
Возраст, лет; $M \pm m$	48,05 \pm 13,2	44,37 \pm 14,2
Мужской пол, % (абс)	47,62 (20)	65,79 (25)
Дыхательная недостаточность I ст., % (абс)	42,86 (18)	44,74 (17)
Снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ и более % (абс)	61,9 (26)	34,21 (13)
Наличие сопутствующей патологии % (абс)	73,8 (31)	57,89 (22)

Для пересмотра и морфологической идентификации паттернов фиброзирования из архива патоморфологического отделения РНПЦ ПФ были отобраны парафиновые блоки и гистологические препараты операционного материала легких пациентов. Пересмотр отобранных микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и по Массону, проводили на микроскопе Leica DM 2500 в проходящем свете.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовались кроличьи моноклональные антитела к TNF- α , CTGF, фактору роста фибробластов – FGF2 и TGF- β . Срезы отобранных образцов депарафинизировались в ксилоле, а затем регидратировались в батарее спиртов нисходящей концентрации, после чего промывались в дистиллированной воде. В качестве оптически-плотной метки, маркирующей продукт реакции «антиген-антитело» в ткани, использовался диаминобензидин (DAB). Срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Все текущие гистологические препараты были оцифрованы автоматизированной системой для сканирования препаратов Motic EasyScan Pro 6 (Китай) с разрешением до 400 крат. Микрофотографии (7-10 репрезентативных полей зрения) гистологических срезов импортировались в среду компьютерной программы Aperio ImageScope v12.4.3.5008 для количественной оценки результатов ИГХ исследования. Оценен ряд показателей в максимально возможном количестве полей зрения по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей «Positive Pixel Count v9». Рассчитаны средняя интенсивность всех пикселей, позитивность (общее количество позитивных пикселей, поделенное на общее количество пикселей).

Данные обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с помощью программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc., Талс», Оклахома, США) и MedCalc («MedCalc Software», Остенде, Бельгия). Математическая обработка данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Шапиро-Уилка и асимметрии кривых распределения. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и представлены медианой с интерквартильными размахами. Для сравнения данных между группами использовали критерий U Манна-Уитни. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, а также диагностической эффективности теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. При этом

под чувствительностью методики понимали долю пациентов, у которых данное исследование правильно прогнозирует прогрессирование фиброза легкого в динамике, под специфичностью – долю пациентов, у которых верно спрогнозировано отсутствие прогрессирования фиброза также в динамике. Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке. При всех видах статистического анализа за критическое значение уровня значимости принимали 5%.

Результаты исследования

В качестве группирующей переменной принят категориальный показатель «прогрессирующий» фиброз, принимающий два возможных значения «да/нет». При проведении регрессионного анализа была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной, то есть может принимать только два возможных значения. Логит-модель позволяла перейти к интервалу [-% - +%], вследствие чего возрасла чувствительность к изменению комбинаций, сочетаний прогностических признаков.

В логит-модели это делалось с применением уравнения:

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n)}$$

Переменная Y в уравнении регрессии – это натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события (прогрессии фиброза), который отражает вероятность принадлежности объекта к одной из двух групп. Для исключения из дальнейшего рассмотрения признаков, которые имеют высокий коэффициент парной корреляции, первым

этапом проведен корреляционный анализ данных. Полученные результаты демонстрируют значительно более частую встречаемость морфологического паттерна интерстициального фиброза (ПИФ), высокие значения интенсивности экспрессии (ИЭ) TGF-β и CTGF. Результаты корреляционного анализа показали, что все эти показатели умеренно коррелировали с прогнозом прогрессирования фиброза: R=0,549 для паттерна интерстициального фиброза, R=0,524 для CTGF, R=0,562 для TGF-β.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Диагностическая эффективность каждого из показателей в отдельности для прогнозирования фиброза легкого, вычисленная на основе их диагностической чувствительности и специфичности, находилась в пределах от 73,8 до 77,5%. Каждый из этих параметров характеризовался хорошей прогностической способностью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,749 до 0,827 (табл. 2).

Для повышения эффективности прогнозирования три отобранных морфологических и ИГХ показателя анализировали методом бинарной регрессии (табл. 3). Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения (Y1), позволяющего прогнозировать вероятность прогрессирования у пациентов фиброза легкого с чувствительностью 83,3%, специфично-

Таблица 3. Параметры уравнения логистической регрессии Y1

Table 3. Y1 logistic regression equation parameters

Предиктор фиброза	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ (95%ДИ)
ПИФ	2,487	1,14	12,021 (1,28-112, 73)
ИЭ TGF-β	0,07	0,024	1,07 (1,023-1,124)
ИЭ CTGF	0,05	0,03	1,05 (0,989-1,115)

Примечание: ИЭ – индекс интенсивности; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: IE – intensity index, OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Таблица 2. Характеристики ROC-кривых для морфологических и иммуногистохимических предикторов при оценке риска прогрессирования фиброза у пациентов с ИБЛ

Table 2. Parameters of ROC curves for morphological and immunohistochemical predictors when assessing the risk of fibrosis progression in patients with interstitial lung diseases

Показатель	Пороговое значение	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	p (против AUC=0,5)
ПИФ	>0,352	0,5238	0,9737	0,7375	0,749	0,0556
ИЭ TGF-β	>0,635	0,7857	0,7368	0,7625	0,827	0,0473
ИЭ CTGF	>0,428	0,7619	0,7895	0,775	0,826	0,0442

Примечание: ИЭ – индекс интенсивности; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; AUC – площадь под ROC-кривой; p (против AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note: IE – intensity index, DC – diagnostic sensitivity, DS – diagnostic specificity, DE – diagnostic efficiency, AUC – area under the ROC curve, p (versus AUC=0.5) – significance level at which the estimated AUC is statistically significantly different from the uninformative value of 0.5.

стью 84,2% и диагностической эффективностью 81,25%. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 84,21%, прогностическая ценность отрицательного результата – 78,57%.

$$Y = \frac{\exp(-18,655 + 2,487X_1 + 0,07X_2 + 0,05X_3)}{1 + \exp(-18,655 + 2,487X_1 + 0,07X_2 + 0,05X_3)}$$

где Y – вероятность прогнозирования прогрессирования фиброза легких; \exp – основание натурального логарифма – 2,718; X_1 – оценка наличия в биопсии паттерна интерстициального фиброза; X_2 – оценка интенсивности экспрессии TGF- β , X_3 – оценка интенсивности экспрессии CTGF.

Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера-Лемешева: классификация – goodness-of-fit test, $\chi^2=10,795$; число степеней свободы 8; $p=0,2136$. Тест показывает уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «отсутствие прогрессирования фиброза легких» – «прогрессирование фиброза легких».

Для оценки эффективности созданной модели проведен ROC-анализ (табл. 4) с построением кри-

Таблица 4. Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y

Характеристика	Значение
Площадь под ROC-кривой	0,895
Стандартная ошибка	0,037
95% ДИ	от 0,807 до 0,953
p (против AUC=0,5)*	<0,0001

Примечание: p (против AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.
Note: p (versus AUC=0.5) is the significance level at which the estimated AUC is statistically significantly different from the uninformative value of 0.5.

вой (рис. 1). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,895, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC; оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели 0,4295.

Таким образом, последовательный анализ результатов проведенного клинико-морфологического

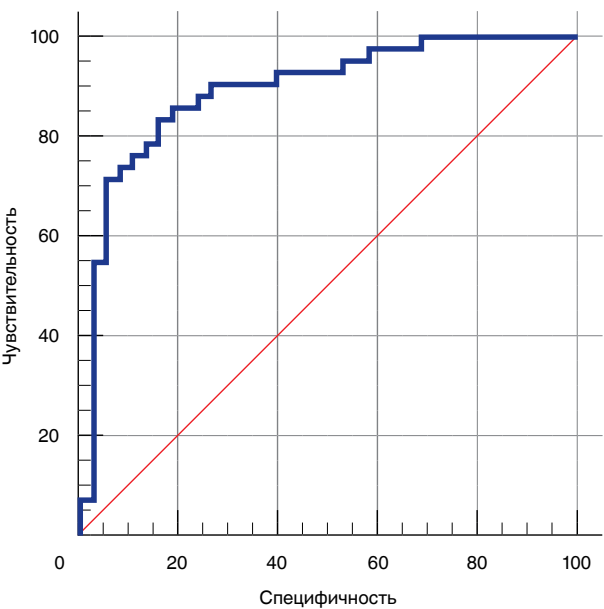


Рис. 1. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии Y
Fig. 1. ROC curve aimed to evaluate the effectiveness of Logistic Regression Model Y

исследования привел к созданию регрессионного уравнения, позволяющего с вероятностью 89,5% прогнозировать прогрессирование фиброза легких у пациентов с ИБЛ. В него вошли один морфологический и два ИГХ показателя.

Выводы

1. В результате проведенного регрессионного анализа данных выделены следующие предикторы прогрессирования фиброза легкого у пациентов с ИБЛ: морфологический паттерн интерстициального фиброза, интенсивность экспрессии CTGF, интенсивность экспрессии TGF- β .
2. Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование фиброза легкого у пациентов с ИЛБ. Результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют о высокой информативности полученной модели.
3. Выделена следующая градация вероятности прогрессирования фиброза легкого у пациентов с ИБЛ: до 0,4295 – низкая, более 0,4295 – высокая. Пациентам с высокой вероятностью прогрессирования фиброза легких показана антифибротическая терапия на ранних стадиях ИБЛ. Также при наличии вероятности высокой скорости развития фибротических изменений необходимо рассмотреть вопрос постановки пациента в лист ожидания трансплантации легких.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глинская Т.Н. Заболеваемость болезнями органов дыхания населения Республики Беларусь в возрасте старше трудоспособного // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2022. – № 3. – С. 18-31.
2. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C., et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 43-69.
3. Behr J., Günther A., Bonella F. German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis // Pneumologie. – 2020. – Vol. 74. – P. 263–293.
4. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // Thorax. – 2008. – Vol. 63, Suppl. 5. – P. 1-58.
5. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases // Eur. Respir. Rev. – 2018. – Vol. 27, № 150. – P. 180076. – <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
6. Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U., et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease // BMJ Open Respir. Res. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. e000212. – <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000212>.
7. Fujita M., Shannon J.M., Morikawa O., Gauldie J., Hara N., Mason R.J. Overexpression of tumor necrosis factor- α diminishes pulmonary fibrosis induced by bleomycin or transforming growth factor- β // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 29. – P. 669–676.
8. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. a022103. – <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022103>
9. Kreuter M., Muller-Ladner U., Costabel U. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis // Dtsch. Arztebl. Int. – 2021. – Vol. 118, № 9. – P. 152-162.
10. Kreuter M., Walscher J., Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 418–425.
11. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188, № 6. – P. 733–748.
12. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R., et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 1800692. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
13. White E., Thomas M., Stowasser S. Challenges for Clinical Drug Development in Pulmonary Fibrosis // Front. Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 823085 <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.823085>
14. Wollin L., Distler J., Redente E. Potential of Nintedanib in Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 1900161. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00161-2019>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белорусский государственный медицинский университет
220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83
Тел.: + 375 (17) 252-12-01

Лукашевич Анастасия Александровна
Ассистент кафедры патологической анатомии
E-mail: lukashevichaa89@mail.ru

REFERENCES

1. Glinskaya T.N. Incidence of respiratory diseases in the population above the working age in the Republic of Belarus. *Voprosy Organizatsii I Informatizatsii Zdravookhraneniya*, 2022, no. 3, pp. 18-31. (In Russ.)
2. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C. et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2011, vol. 21, no. 1, pp. 43-69.
3. Behr J., Günther A., Bonella F. German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie*, 2020, vol. 74, pp. 263-293.
4. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 2008, vol. 63, suppl. 5, pp. 1-58.
5. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.*, 2018, vol. 27, no. 150, pp. 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
6. Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. e000212. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000212>.
7. Fujita M., Shannon J.M., Morikawa O., Gauldie J., Hara N., Mason R.J. Overexpression of tumor necrosis factor- α diminishes pulmonary fibrosis induced by bleomycin or transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, vol. 29, pp. 669-676.
8. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural biology and evolution of the TGF- β family. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. a022103. – <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022103>
9. Kreuter M., Muller-Ladner U., Costabel U. The diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2021, vol. 118, no. 9, pp. 152-162.
10. Kreuter M., Walscher J., Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2017, vol. 23, no. 5, pp. 418-425.
11. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 188, no. 6, pp. 733-748.
12. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 1800692. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
13. White E., Thomas M., Stowasser S. Challenges for Clinical Drug Development in Pulmonary Fibrosis. *Front. Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 823085. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.823085>
14. Wollin L., Distler J., Redente E. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 3, pp. 1900161. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00161-2019>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Belarusian State Medical University
83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk,
Republic of Belarus 220083
Phone: + 375 (17) 252-12-01

Anastasia A. Lukashevich
Assistant of Pathological Anatomy Department
Email: lukashevichaa89@mail.ru

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь
223052, Республика Беларусь, Минская обл, Минский р-н,
аг. Ждановичи, 81/5
Тел.: + 375 (17) 543-44-44

Юдина Ольга Анатольевна

Кандидат медицинских наук, доцент,
врач-патологоанатом
E-mail: o.yudina@inbox.ru

ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Республика Беларусь, г. Минск,
Долгиновский тракт, 157
Тел.: + 375 (17) 373-87-95

Богущ Людмила Степановна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
E-mail: ludabogush@mail.ru

Давидовская Елена Игнатьевна

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделом
пульмонологии и хирургических методов лечения болезней
органов дыхания
E-mail: elena-davidovskaya@yandex.by

Дюсмикеева Марина Игоревна

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая патологоанатомическим отделением
E-mail: trimige@inbox.ru

Белько Анна Федоровна

Научный сотрудник
E-mail: niipulm@tut.by

Republican Clinical Medical Center
Administration of President of Belarus
81/5 ag. Zhdanovich, Minsk District, Minsk Region,
Republic of Belarus 223052
Phone: + 375 (17) 543-44-44

Olga A. Yudina

Candidate of Medical Sciences,
Morbid Anatomist
Email: o.yudina@inbox.ru

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology
157 Dolginovsky Road, Minsk,
Republic of Belarus 220053
Phone: + 375 (17) 373-87-95

Lyudmila S. Bogush

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Leading Researcher
Email: ludabogush@mail.ru

Elena I. Davidovskaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department of Pulmonology and Surgical Treatment
of Respiratory Diseases
Email: elena-davidovskaya@yandex.by

Marina I. Dyusmikeeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of
Autopsy Department
Email: trimige@inbox.ru

Anna F. Belko

Researcher
Email: niipulm@tut.by

Поступила 15.06.2023

Submitted as of 15.06.2023



Клинико-рентгенологическая характеристика неудач лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и сроки их выявления в зависимости от метода

И.Ю. ПЕТРАКОВА¹, М.Ф. ГУБКИНА^{1,2}, И.Е. ТЮРИН^{3,4}

- ¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ
³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ
⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.И. Блохина» МЗ РФ, Москва, РФ

Цель исследования: выбор оптимальных сроков проведения КТ органов грудной клетки для выявления неудач лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков путем клинико-рентгенологических сопоставлений.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование. Всего обследовано 70 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания. Ретроспективно выделено 3 группы: группа 1 (35 человек) – КТ проводилась до начала лечения и, как первый контроль, через 2-3 месяца ХТ; группа 2 (17 человек) до начала ХТ проводилась КТ, через 2-3 мес. ХТ – обзорная рентгенография (или в сочетании с линейной томографией), КТ-контроль – через 6-9 месяцев ХТ; группа 3 (18 человек) до и во время ХТ – только обзорная рентгенография (или в сочетании с линейной томографией), КТ впервые выполнялась по факту неудачи лечения.

Результаты. Во всех группах более чем в 40% случаев рентгенологическая динамика являлась единственным информативным критерием неудачи лечения. Оптимальным для своевременного выявления неудачи лечения было применение КТ в ранние сроки: до и к 2-3 месяцу ХТ (группа 1). У пациентов групп 2 и 3 за счет неадекватной оценки патологических изменений были упущены возможности своевременной коррекции ХТ. КТ, проведенная к 6-9 месяцам лечения, достоверно выявляла необратимые изменения в 53% и 78% (2 и 3 группы) соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, химиотерапия, лучевые методы, компьютерная томография.

Для цитирования: Петракова И.Ю., Губкина М.Ф., Тюрин И.Е. Клинико-рентгенологическая характеристика неудач лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и сроки их выявления в зависимости от метода // Туберкулез и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 41–47. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-41-47>

Clinical and Radiological Characteristics of Respiratory Tuberculosis Treatment Failures in Children and Adolescents and Timing of their Detection Depending on Examination Method

I.YU. PETRAKOVA¹, M.F. GUBKINA^{1,2}, I.E. TYURIN^{3,4}

- ¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
³ Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
⁴ National Medical Research Center of Oncology Named after. N.N. Blokhin, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The objective: selection of optimal timing for chest CT to identify respiratory tuberculosis treatment failures in children and adolescents through clinical and radiological comparison.

Subjects and Methods. A retrospective comparative study was conducted. Totally 70 patients aged from 2 to 17 years with various clinical forms of respiratory tuberculosis were examined. Retrospectively, patients were divided into 3 groups: Group 1 (35 people) – CT was performed before the treatment start and, as the first control, after 2-3 months of chemotherapy; Group 2 (17 people) had a CT before the chemotherapy start and after 2-3 months – plain X-ray (or in combination with linear tomography), CT control – after 6-9 months after the chemotherapy start; Group 3 (18 people) included patients who had only plain X-ray (or in combination with linear tomography) before and during chemotherapy, CT was first performed after treatment failure.

Results. In all groups, in more than 40% of cases, radiological changes were the only informative criterion of treatment failure. CT performed in the early stages was optimal for timely detection of treatment failure: before the chemotherapy start and in 2-3 months (Group 1). In patients of Groups 2 and 3, opportunities for timely correction of chemotherapy were missed due to inadequate assessment of pathological changes. CT performed after 6-9 months of treatment reliably revealed irreversible changes in 53% and 78% (Groups 2 and 3), respectively.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, chemotherapy, radiation methods, computed tomography.

For citation: Petrakova I.Yu., Gubkina M.F., Tyurin I.E. Clinical and radiological characteristics of respiratory tuberculosis treatment failures in children and adolescents and timing of their detection depending on examination method. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 41–47. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-41-47>

Для корреспонденции:

Петракова Ирина Юрьевна
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Correspondence:

Irina Yu. Petrakova
Email: detstvocniit2015@yandex.ru

Введение

Наиболее объективными методами оценки эффективности лечения туберкулеза являются микробиологический и рентгенологический. Доля пациентов с бактериовыделением среди больных туберкулезом детей и подростков меньше, чем взрослых, и составляет от 3,0% в возрасте 5-6 лет до 25,8% в возрасте 15-17 лет [1]. В связи с этим химиотерапия чаще подбирается эмпирически, а возможности микробиологического мониторинга эффективности лечения существенно ограничены. Лучевые методы являются основой как своевременной диагностики туберкулеза, так и динамического контроля в процессе его лечения. Основным методом рентгенологического исследования остается рентгенография. Выполнение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) требует клинического обоснования, так как этот метод более дорогостоящий и сопряжен с большей лучевой нагрузкой. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения КТ в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза, этот опыт отражен в научных работах [2, 4, 8, 12, 15, 16, 17] и клинических рекомендациях [6, 7]. Благодаря высокой информативности КТ стала основным рентгенологическим методом активного выявления туберкулеза у детей [3, 13, 14]. Проведение данного исследования при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным закреплено нормативными документами [6, 7]. В настоящее время вопрос обоснования выбора методов рентгенологического контроля при лечении туберкулеза органов дыхания показан в научных исследованиях фрагментарно [5, 9, 10, 11]. Рекомендуется выполнение обзорной рентгенографии органов грудной клетки через 2 месяца от начала лечения и затем каждые 2 месяца при лечении по I, II и III режимам химиотерапии (ХТ) и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам. Проведение мультиспиральной КТ органов грудной клетки рекомендуется через 6 месяцев лечения, по завершении курса ХТ, по показаниям – чаще [7]. Рекомендуемый срок проведения КТ к 6 месяцам терапии направлен прежде всего на отбор пациентов для хирургического лечения. В то же время доля пациентов с первичной множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МБТ) в Российской Федерации (РФ) в настоящее время составляет более 1/3 [8], и риск

неудачи лечения при эмпирической ХТ является существенным. Селекция лекарственно устойчивых МБТ в организме пациента происходит уже после 2-3 месяцев неэффективной терапии [19, 20, 21], поэтому необходимо обоснование сроков и методов рентгенологического контроля эффективности лечения туберкулеза у детей и подростков.

Цель исследования

Выбор оптимальных сроков проведения КТ органов грудной клетки для выявления неудач лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков путем клинико-рентгенологических сопоставлений.

Материалы и методы

Дизайн исследования: сравнительное нерандомизированное ретроспективное исследование.

Критерии включения: возраст от 2 до 17 лет; впервые выявленный активный туберкулез органов дыхания; неудача лечения: а) сохранение бактериовыделения к окончанию интенсивной фазы используемого режима химиотерапии (РХТ) или его возобновление после абациллирования, б) отсутствие положительной рентгенологической динамики к окончанию интенсивной фазы применяемого РХТ или признаки прогрессирования туберкулеза на любом сроке лечения; наблюдение в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ) до завершения основного курса лечения.

Критерии невключения: наличие следующих клинических форм туберкулеза на момент выявления – туберкулема; фиброзно-кавернозный (ФКТ) и цирротический туберкулез; туберкулезная эмпиема плевры; наличие конгломератов кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), так как в этих случаях было невозможно достигнуть существенной динамики без оперативного вмешательства.

Источниками информации являлись выписки из медицинских карт стационарного больного и рентгенологический архив. Анализировали ежемесячную динамику клинической симптоматики и показателей общеклинического анализа крови (ОАК), а также результаты микробиологических исследований различного диагностического материала на МБТ в сопоставлении с результатами рентгенологических

исследований. Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического калькулятора; использовали критерий χ^2 Пирсона, различия считались достоверными при $p < 0,05$. В исследование было включено 70 пациентов за период с 2013 по 2022 гг. (сплошная выборка за указанный период всех пациентов, отвечавших критериям включения в исследование). Большинство детей и подростков (61 (87%)) поступили в ЦНИИТ из различных регионов РФ в связи с неудачей лечения. Ранее не получали противотуберкулезную терапию 9 (13%) пациентов. Стартовым режимом в большинстве случаев были I или III РХТ (у 51 (73%) пациента), реже – IV РХТ (у 14 (20%)), II РХТ (у 2 (3%)). По индивидуальной схеме лечились 3 (4%) пациента. В выборке были представлены различные клинические формы туберкулеза: инфильтративный туберкулез легких – у 35 (50%) человек; первичный туберкулезный комплекс – у 13 (19%); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 10 (14%); очаговый туберкулез – у 7 (10%); другие формы – у 5 (7%) человек. Детей раннего возраста (2-3 года) было 9 (13%), дошкольного и младшего школьного (4-10 лет) – 13 (19%), препубертатного и пубертатного (11-17 лет) – 48 (68%). Применение КТ при диагностике и контроле лечения туберкулеза различалось в зависимости от особенностей организации противотуберкулезной службы. В соответствии с рентгенологическим методом первоначальной оценки патологических изменений и последующего контроля пациенты ретроспективно были разделены на 3 группы. В группе 1 (35 человек) КТ выполнялась до начала лечения, первый контроль через 2-3 месяца от начала лечения проводился также методом КТ. В группе 2 (17 человек) до начала ХТ проводилась КТ, через 2-3 месяца лечения – обзорная рентгенография (в том числе в сочетании с линейной томографией), а первое контрольное КТ-исследование – к 6, 9 или 12 месяцу от начала ХТ. У пациентов группы 3 (18 человек) исходная оценка и контрольные исследования проводились с помощью обзорной рентгенографии и линейной томографии, а КТ впервые выполнялась по факту неудачи лечения на разных сроках (к 2-3 месяцам – у 4 человек, к 6-12 месяцам – у 14 человек). Во всех группах значительную долю составил инфильтративный туберкулез: в группе 1 – 17 человек (49%); в группе 2 – 9 (53%); в группе 3 – 11 (73%); $p < 0,05$. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс, а также остропрогрессирующие формы туберкулеза (диссеминированный туберкулез и казеозная пневмония) также встречались во всех группах в меньших долях, поэтому группы не имели статистически достоверных различий по возрастному составу и структуре клинических форм туберкулеза. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в структуре клинических форм, у пациентов группы 3 отмечалось более тяжелое течение туберкулеза за счет позднего выявления. Так, распространенный туберкулезный

процесс органов дыхания (односторонний с вовлечением более 2 сегментов легочной ткани или двусторонний, или вовлечение 3 и более групп ВГЛУ) отмечался в 71%, 65% и 78% случаев в группах 1, 2 и 3 соответственно, ($p > 0,05$). Также в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2 чаще встречались деструкция легочной ткани (16/18 (89%) по сравнению с 15/35 (42%) и 7/17 (41%) соответственно, $p < 0,05$) и бактериовыделение – (10/18 (56%) по сравнению с 8/35 (23%) и 4/17 (24%) соответственно, $p < 0,05$).

Результаты

Контакт с больным туберкулезом был установлен в группе 1 у 20/35 (57%), в группе 2 – у 12/18 (67%), в группе 3 – у 15/17 (88%) пациентов, $p > 0,05$. Данные о полном спектре лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ у источника инфекции на момент начала лечения ребенка удалось получить в 12/35 (34%), 7/18 (39%) и 7/17 (41%) случаях в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p > 0,05$. В ряде случаев (2/35 (6%) в группе 1 и 5/17 (29%) в группе 2) тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ у источника инфекции были выполнены только к рифампицину или же данные о спектре ЛЧ МБТ были получены через 2 и более месяцев от начала лечения при повторном сборе анамнеза и запросах в ПТД в связи с неудачей лечения у ребенка. Данные собственных молекулярно-генетических исследований на наличие мутаций ДНК МБТ, характерных для лекарственной устойчивости, к началу лечения имелись в группе 1 у 4 (11%) человек, в группе 2 – у 1 (6%), в группе 3 – у 4 (24%). Таким образом, ориентиром для выбора стартового РХТ во всех группах служили преимущественно данные ТЛЧ источника инфекции. Несовпадение стартовой схемы химиотерапии, имеющимся на момент начала лечения клинко-лабораторным и рентгенологическим данным, имело место у 11/35 (31%) человек в группе 1, у 8/17 (47%) в группе 2, у 16/18 (89%) в группе 3, $p < 0,05$. Не были учтены результаты ТЛЧ у ребенка или источника инфекции в 3/35 (9%), в 4/17 (24%) и в 9/18 (50%) случаях в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p < 0,05$. В 4/35 (11%) случаях в группе 1, в 1/17 (6%) в группе 2, в 2/18 (11%) в группе 3 в схему лечения при наличии МЛУ МБТ не входили линезолид и бедаквилин, так как эти препараты стали применяться в разных регионах не одновременно. У 4/35 (11%) пациентов в группе 1, 3/17 (18%) в группе 2 и 2/18 (11%) в группе 3 при распространенном и осложненном туберкулезном процессе не использовались такие возможности стандартного режима химиотерапии, как продление интенсивной фазы и использование большего числа препаратов в фазу продолжения, $p > 0,05$.

Данные о ЛЧ МБТ у пациентов получали на различных этапах лечения по мере поступления результатов исследования мокроты, жидкости брон-

хоальвеолярного лаважа (БАЛ), операционного материала. ТЛЧ МБТ были проведены у 22/35 (63%) пациентов, 11/17 (65%) и 17/18 (94%) в группах 1, 2 и 3 соответственно, всего – у 50/70 (71%) пациентов. Результаты о лекарственной чувствительности МБТ были получены при исследовании мокроты у 28 (40%) пациентов, материала, бронхоскопии – у 9 (13%), операционного материала – у 13 (18%) пациентов. Доля МЛУ/ПЛУ МБТ была высокой во всех группах: у 17/22 (77%) пациентов, 10/11 (91%) и 13/17 (76%) в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p>0,05$. Дополнительные сведения о неизвестной лекарственной устойчивости различного спектра были получены через 3 и более месяцев лечения при исследовании материала, полученного при бронхоскопии и хирургических вмешательствах. Доля пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью МБТ составила 9/22 (41%), 3/11 (27%), 6/17 (35%) пациентов в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p>0,05$.

К 2-3 месяцам лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика – уменьшались выраженность симптомов интоксикации и воспалительных изменений в ОАК. Доля пациентов, имеющих бронхолегочную симптоматику и/или лихорадку, снизилась в группе 1 с 23 до 11%, в группе 2 – с 24 до 0%, в группе 3 – с 65 до 33%. Доля бактериовыделителей снизилась в группе 1 с 23 до 14%, в группе 2 – с 24 до 6%, в группе 3 – с 56 до 33%. В дальнейшем динамика клиничко-лабораторных показателей была различной. Однако отчетливая симптоматика, позволявшая заподозрить неудачу лечения (ухудшение самочувствия без иных причин, потеря массы тела, сохранение бронхолегочной симптоматики, сохранение или появление лихорадки и/или бактериовыделения), отмечалось в группе 1 у 7/35 (20%) человек, в группе 2 – у 4/17 (24%), в группе 3 – у 7/18 (39%), $p>0,05$. Во всех группах более чем в 40% случаев признаки неудачи лечения выявлялись только при рентгенографии или КТ (рис. 1).

В группе 1 в 30/35 (86%) случаях неудовлетворительные результаты определялись ко 2-3 месяцу лечения: у 14 пациентов была отчетливая отрицательная динамика КТ-картины, у 6 – разнонаправленная, у 10 – динамика отсутствовала. В 5/35 (14%) случаях к 2-3 месяцам лечения динамика КТ-картины была положительной, а признаки прогрессирования появились к 6 месяцам. Отрицательная динамика у пациентов группы 1 при выявлении неудачи как на 2-3 месяце, так и 6-9 месяце лечения выражалась в увеличении ВГЛУ, появлении новых немногочисленных очагов, увеличении в размерах и слиянии имевшихся очагов, появлении мелких участков деструкции. При обзорной рентгенографии и линейной томографии большую часть указанных изменений было бы невозможно выявить за счет малого объема или анатомического расположения.

Ретроспективный анализ КТ-динамики у 16 пациентов с неявными признаками неудачи (разнонаправленной динамикой или отсутствием по-

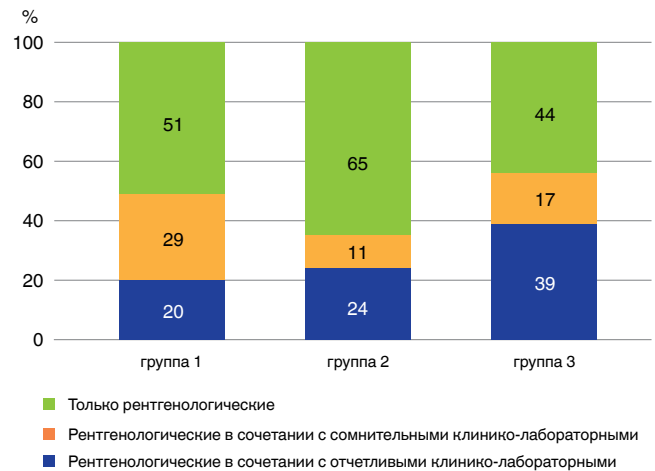


Рис. 1. Признаки неудач лечения в исследуемых группах

Fig. 1. Signs of treatment failures in the studied groups

ложительной динамики) показал, что адекватная коррекция химиотерапии на данном сроке привела к положительной динамике у 7/16 (43%) человек. При отсутствии адекватной коррекции в 6/16 (38%) случаях к следующему КТ-контролю (6-9 месяцев) подтверждалась неудача лечения: определялась отрицательная или дальнейшая разнонаправленная динамика рентгенологической картины. У 3/16 (19%) пациентов без коррекции ХТ туберкулезный процесс приобрел торпидное течение. Несмотря на то, что некоторая положительная динамика у них была достигнута в поздние сроки (через 6 и более месяцев лечения), объем остаточных изменений был больше ожидаемого. Формирование больших остаточных изменений в виде туберкулем произошло в 6 (17%) случаях, это реже, чем в группах 2 и 3, $p<0,05$.

Среди пациентов группы 2 при обзорной рентгенографии и линейной томографии к 2-3 месяцам лечения отчетливая отрицательная динамика была зафиксирована в 1/17 (6%) случае. Положительная динамика также наблюдалась в 1/17 (6%) случае, но по результатам КТ ОГК у него наблюдалось формирование ограниченной осумкованной эмпиемы плевры, не определяемой ранее на рентгено- и томограммах из-за особенностей анатомического расположения. У остальных 15/17 (88%) пациентов обзорная рентгенография и линейная томография не давали достаточной информации об объеме и характере патологических изменений, в связи с чем была принята выжидательная тактика и продолжено лечение по стартовому режиму ХТ. Ретроспективно можно сказать, что неудачу лечения в группе 2 констатировали несвоевременно. Так, по результатам КТ, выполненной к 6-9 месяцам, у 9/17 (53%) человек наблюдалось формирование необратимых изменений с необходимостью хирургического лечения (ФКТ, туберкулем, осумкованной эмпиемы плевры, кальцинированных конгломератов ВГЛУ), причем у пациентов с ФКТ и туберкулемами также определялись очаги отсева,

требовавшие продолжения консервативной терапии для подготовки к операции. У 4/17 (23%) человек отмечено значительное увеличение объема инфильтративных изменений. Минимальная отрицательная динамика в виде появления или увеличения единичных очагов была отмечена у 2/17 (12%) пациентов. Поиск причин неудачи (уточнение данных ЛЧ МБТ у источника инфекции, проведение бронхоскопии и повторные микробиологические исследования) происходил после получения результатов КТ ОГК, когда коррекция химиотерапии и применение патогенетических методов уже не могли существенно повлиять на объем и характер формирующихся остаточных изменений.

В группе 3, как и в группе 2, к 2-3 месяцам по результатам обзорной рентгенографии и линейной томографии удавалось сделать заключение об отсутствии рентгенологической динамики у 15/18 (83%) пациентов. Отрицательная рентгенологическая картина определялась у 3/18 (17%) человек. К 6-9 месяцам ХТ у 2/15 (13%) человек после успешной коррекции схемы лечения получена положительная динамика. У остальных 13/15 (87%) больных (без адекватной коррекции ХТ) к 6-9 месяцам отмечалась отрицательная динамика, которая проявлялась формированием массивных участков инфильтрации, полостей распада, полисегментарных очагов отсева. Пациентам группы 3 после начала лечения было выполнено от 1 до 3 контрольных исследований (обзорная рентгенография и линейная томография), а КТ впервые проводилась, когда имелись убедительные признаки неудачи лечения: к 2-3 месяцам были обследованы 4 человека, к 6-9 месяцам – 14 человек. Результаты КТ в группе 3 в целом свидетельствовали о высокой доле необратимых изменений (у 13/18 (78%) человек); ФКТ диагностирован у 7 (53%) человек, туберкулема – у 4 (31%), кавернозный туберкулез – у 1 (8%), крупные кальцинированные ВГЛУ – у 1 (8%). Как и в группе 2, проведение хирургического лечения на данном этапе в большинстве случаев не представлялось возможным из-за прогрессирования процесса, и пациентам требовалась коррекция химиотерапии для подготовки к оперативному вмешательству.

Таким образом, у пациентов группы 1 применение КТ до лечения и к 2-3 месяцам после его начала дало возможность детальной оценки патологических изменений и определить минимальные признаки прогрессирования. В группе 2 выполнение обзорной рентгенографии и линейной томографии к 2-3

месяцам лечения не позволяло в полной мере оценить динамику туберкулезного процесса, так как их результаты сравнивались с более информативным методом (КТ), поэтому корректная оценка динамики в группе 2 состоялась только к 6-9 месяцам лечения. У пациентов группы 3 значительный объем патологических изменений позволял установить диагноз и определить клиническую форму туберкулеза, в связи с чем первоначально не усматривали необходимости в проведении КТ, однако результаты последующего наблюдения свидетельствовали о недооценке патологических изменений на момент начала лечения.

Выводы

1. У детей и подростков с неудачей лечения во всех группах имелось недостаточно данных о спектре ЛЧ МБТ у источника инфекции, также часто имело место несоответствие стартовой схемы химиотерапии имеющимся клинико-лабораторным и рентгенологическим данным: в 31%, 47% и 89% случаев в группах 1, 2 и 3 соответственно.

2. У пациентов группы 3 недооценка объема патологических изменений приводила к длительному ожиданию эффекта от первоначально выбранной лечебной тактики, что свидетельствует о целесообразности проведения КТ органов грудной клетки перед началом лечения.

3. Отчетливая симптоматика, позволявшая заподозрить неудачу лечения (ухудшение самочувствия без иных причин, потеря массы тела, сохранение бронхолегочной симптоматики, сохранение или появление лихорадки и/или бактериовыделения) отмечалась в группах 1, 2 и 3 у 20%, 24% и 39% пациентов соответственно, во всех группах более чем в 40% случаев неудача лечения была выявлена только при рентгенологическом исследовании или КТ.

4. Оптимальным для своевременного выявления неудачи лечения является проведение контрольной КТ в ранние сроки ХТ (к 2-3 мес.) (группа 1), что особенно целесообразно в случае отсутствия данных о полном спектре ЛУ МБТ у источника инфекции или при появлении новых данных о ЛУ МБТ в процессе лечения, осложненном течении туберкулеза, наличии клинико-лабораторных данных, позволяющих заподозрить неудачу лечения.

5. Оценка рентгенологической динамики путем сравнения результатов разных рентгенологических методов некорректна, что подтверждается результатами наблюдения пациентов группы 2.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Funding. The work was carried out as part of Research Project named “An Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents”.

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., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-tuberkuleza-u-detey> [Дата обращения: 28.05.2023 г.]
2. Гаврилов П.В. Лучевая диагностика туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у детей. Проблемы и пути решения // Медицинский альянс. – 2014. – № 2. – С. 26-31.
3. Гаврилов П.В., Прибыток К.В., Синицина А.В., Михайлова С.В. Чувствительность компьютерной томографии органов грудной полости в выявлении локальных форм туберкулеза у детей с положительным результатом пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 2, № 8. – С. 83-84.
4. Гегеева Ф.Э., Лазарева Я.В., Аксенова В.А. Сравнительная характеристика рентгенологических методов диагностики малых форм туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 5. – С. 20-23.
5. Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., Багиров М.А., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Дифференцированные подходы к выбору срока оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в период роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 14-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21>
6. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – 2022-2023-2024 (31.05.2022). URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> [Дата обращения 31.05.2023 г.]
7. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция», 2016 г. URL: <http://roftb.ru> [Дата обращения 31.05.2023 г.]
8. Лазарева Я.В. Значение компьютерной томографии в диагностике и классификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005 – № 12. – С. 14-19.
9. Легеза С.М., Перфильев А.В. Лучевая диагностика у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, в предоперационном периоде // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 5. – С. 34-36.
10. Перельман М.И., Кессель М.А., Клевню В.И., Аксенова В.И. Показания к операции и выбор времени проведения хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков: диагностика и хирургическое лечение // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8 – С. 23-25.
11. Петракова И.Ю., Губкина М.Ф., Багиров М.А., Лепеха Л.Н., Ларионова Е.Е., Юхименко Н.В., Стерликова С.С. Подходы к выбору сроков оперативного лечения при туберкулезном поражении плевры у детей в условиях роста заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – № 3 – С. 74-87
12. Старшинова А.А., Довгалик И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 23-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26>
13. Фатыхова Р.Х., Алексеев А.П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 39-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-39-42>
14. Фролова Ю.В., Мыкишева Т.В., Пушкарева О.Б. Роль скрининговых обследований детского населения на туберкулезную инфекцию // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-skriningovyh-obsledovaniy-detskogo-naseleniya-na-tuberkuleznuyu-infektsiyu> [Дата обращения: 28.05.2023 г.]
15. Шавелькина Ирина Игоревна, Копылова Инна Федоровна, Пискунова Наталья Николаевна Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // МиД. – 2010. – №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompyuternaya-tomografiya-v-diagnostike-tuberkuleza-organov-dyhaniya-u-detey-i-podrostkov> [Дата обращения: 28.05.2023 г.]
16. Шепелева Л.П. Диагностическая эффективность и значение метода компьютерной томографии в диагностике первичного туберкулеза у детей и подростков // Вестник СВФУ. – 2012. – № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-effektivnost-i-znachenie-metoda-kompyuternoy-tomografii-v-diagnostike-pervichnogo-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov> [Дата обращения: 28.05.2023 г.]

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravoookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-tuberkuleza-u-detey>, Accessed May 28, 2023
2. Gavrilov P.V. Radiological diagnostics of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children. Problems and ways to solve them. *Meditsinsky Alyans*, 2014, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)
3. Gavrilov P.V., Pribytok K.V., Sinitsina A.V., Mikhaylova S.V. Sensitivity of chest CT in detecting local forms of tuberculosis in children with a positive result of the test with recombinant tuberculosis allergen. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya*, 2017, vol. 2, no. 8, pp. 83-84. (In Russ.)
4. Gegeeva F.E., Lazareva Ya.V., Aksenova V.A. Comparative description of X-ray diagnostic techniques of minor forms of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*, 2006, no. 5, pp. 20-23. (In Russ.)
5. Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Bagirov M.A., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S. Differentiated approaches to the choice of timing of surgical treatment for intrathoracic lymph node tuberculosis in children during increasing incidence of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 7, pp. 14-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21>
6. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey*. [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. 2022, 2023, 2024. 31.05.2022. Available: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Accessed May 31, 2023
7. *Klinicheskie rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya*. [Guidelines. Latent tuberculous infection]. 2016. Available: <http://roftb.ru> Accessed May 31, 2023
8. Lazareva Ya.V. Value of computer tomography for diagnostics and classification of chest lymph nodes tuberculosis in children. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2005, no. 12, pp. 14-19. (In Russ.)
9. Legeza S.M., Perfiliev A.V. X-ray diagnostics in children and adolescents ill with respiratory tuberculosis in the preoperative period. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2009, no. 5, pp. 34-36. (In Russ.)
10. Perelman M.I., Kessel M.A., Klevno V.I., Aksanova V.I. Indications for surgery and timing of surgical treatment for tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in children and adolescents. Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children and adolescents: diagnosis and surgical treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 8, pp. 23-25. (In Russ.)
11. Petrakova I.Yu., Gubkina M.F., Bagirov M.A., Lepekha L.N., Larionova E.E., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S. Approaches to timing of surgical treatment for tuberculous lesions of the pleura in children in the context of increasing incidence of multiple drug resistant tuberculosis. *Vestnik TSNIT*, 2022, no. 3, pp. 74-87. (In Russ.)
12. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V., Ananiev S.M., Gavrilov P.V., Yakunova O.A. Modern opportunities in diagnostics of chest lymph nodes tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26>
13. Fatykhova R.Kh., Alekseev A.P. Efficiency of screening for tuberculous infection among children in Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016. vol. 94, no. 6, pp. 39-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-39-42>
14. Frolova Yu.V., Myakisheva T.V., Pushkareva O.B. The role of screening in pediatric population for tuberculosis infection. *Smolenskiy Meditsinskiy Almanakh*, 2017, no. 3. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-skriningovyh-obsledovaniy-detskogo-naseleniya-na-tuberkuleznuyu-infektsiyu> Accessed May 28, 2023
15. Shavelkina I.I., Kopylova I.F., Piskunova N.N. Computed tomography in the diagnosis of respiratory tuberculosis in children and adolescents. *MiD*, 2010, no. 2. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompyuternaya-tomografiya-v-diagnostike-tuberkuleza-organov-dyhaniya-u-detey-i-podrostkov> Accessed May 28, 2023
16. Shepeleva L.P. Diagnostic efficiency and significance of computed tomography in diagnosis of primary tuberculosis in children and adolescents. *Vestnik of SVFU*, 2012, no. 4. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-effektivnost-i-znachenie-metoda-kompyuternoy-tomografii-v-diagnostike-pervichnogo-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov> Accessed May 28, 2023

17. Шепелева Л.П., Лутинова Е.Ф. Оптимизация использования рентгенологических методов при обследовании детей и подростков на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 113-115. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-113-115>
18. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний органов дыхания с использованием инновационных технологий URL: <https://nmrc.ru>. [Дата обращения 31.05.2023 г.]
19. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1965. – Vol. 92, № 5. – P. 687-703.
20. Crofton J. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis // British Medical Journal. – 1948. – № 2. – P. 1009-1015.
21. Mitchinson D.A. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – № 133. – P. 423-430.
17. Shepeleva L.P., Luginova E.F. Optimization of using X-ray tools when examining children and adolescents for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 113-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-113-115>
18. Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye zabolevaniy organov dykhaniya s ispol'zovaniyem innovatsionnykh tekhnologiy. [Diagnosis and surgical treatment of respiratory diseases using innovative technologies]. Available: <https://nmrc.ru> Accessed May 31, 2023
19. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965, vol. 92, no. 5, pp. 687-703.
20. Crofton J. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, no. 2, pp. 1009-1015.
21. Mitchinson D.A. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, no. 133, pp. 423-430.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Петракова Ирина Юрьевна

К. м. н., заведующая младшим детским отделением
Тел. +7 (916) 107-49-27
E-mail: detstvociit2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5644-0687>

Губкина Марина Федоровна

Д. м. н., главный научный сотрудник
детско-подросткового отдела,
профессор кафедры фтизиатрии
ФГАО ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
Тел. +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvociit2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9724-9862>

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Тюрин Игорь Евгеньевич

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой
рентгенологии и радиологии,
главный внештатный специалист по лучевой
и инструментальной диагностике МЗ РФ,
заместитель директора по научной работе
НИИ КиЭР НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ
Тел. +7(495) 324-71-44
E-mail: igortyurin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Pediatric Department
Phone: +7 (916) 107-49-27
Email: detstvociit2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5644-0687>

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences, Head Researcher of Children
and Adolescents Department, Professor of Phthisiology
Department, Pirogov Russian National Research Medical
University, Russian Ministry of Health
Phone: +7 (499) 785-90-27
Email: detstvociit2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9724-9862>

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Russian Ministry of Health
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Igor E. Tyurin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Roentgenology
and Radiology Department, Chief Expert in Radiological and
Instrumental Diagnostics of the Russian Ministry of Health,
Deputy Director for Research, Research Institute of Clinical
and Experimental Radiology, National Medical Research
Center of Oncology Named after. N.N. Blokhin
Phone: +7(495) 324-71-44
Email: igortyurin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>

Поступила 31.10.2023

Submitted as of 31.10.2023



Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа

Н.В. СТАВИЦКАЯ, И.Г. ФЕЛЬКЕР, Е.К. НЕМКОВА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка возможностей своевременной диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа (СФО) с высоким бременем лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (ф. № 33, ф. № 8, ф. № 30, ф. № 7-ТБ, ф. № 8-ТБ), формы единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ, формы № 68, данных отчетов по итогам выездов в регионы специалистов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России за 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Результаты. Все лаборатории противотуберкулезных учреждений регионов СФО оснащены оборудованием для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ, однако большинство лабораторий не имеют возможности проводить быстрое молекулярно-генетическое тестирование МБТ к препаратам группы фторхинолонов, а в ряде регионов устойчивость к левофлоксацину и моксифлоксацину не определяется. Крайне редко проводится тестирование чувствительности к линезолиду и бедаквилину. К деламаниду чувствительность тестируют в единичных случаях и только в одном регионе. Для достижения индикаторных показателей эффективности лечения, определенных в Поручении министра здравоохранения России № 19 от 07.02.2023 г., требуется дооснащение противотуберкулезных учреждений современным оборудованием для быстрой диагностики лекарственной устойчивости МБТ, организация бесперебойного снабжения расходными материалами, а также обучение персонала лабораторий в самые короткие сроки.

Ключевые слова: туберкулез, тестирование лекарственной устойчивости МБТ, молекулярно-генетическая диагностика МБТ, эффективность лечения.

Для цитирования: Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Немкова Е.К. Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 48–57. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57>

Diagnosis of Drug Resistance of *M. tuberculosis* in the Regions of the Siberian Federal District

N.V. STAVITSKAYA, I.G. FELKER, E.K. NEMKOVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess possibilities for timely diagnosis of drug resistance of *M. tuberculosis* in the regions of the Siberian Federal District (SFD) with a high burden of drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. The retrospective analysis included federal and sectorial statistical reporting data (Form no. 33, Form no. 8, Form no. 30, Form no. 7-TB, Form no. 8-TB), forms of non-recurrent statistical surveillance VR-5MLU, Form no. 68, data from Visit Reports by specialists of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute by the Russian Ministry of Health for 2021 – 9 months of 2023.

Results. All laboratories of TB units in the regions of the Siberian Federal District are equipped with equipment for rapid molecular genetic diagnosis of *M. tuberculosis*, however, the majority of laboratories have no possibility to conduct rapid molecular genetic DST to fluoroquinolones. In a number of regions no DST to levofloxacin and moxifloxacin is performed. Susceptibility testing to linezolid and bedaquiline is conducted extremely rarely. Susceptibility testing to delamanid is performed in single cases and only in one region. To achieve treatment effectiveness rates defined in Edict no. 19 by Russian Ministry of Health dated February 07, 2023, it is necessary to equip TB units with modern equipment for rapid DST, organize an uninterrupted supply of consumables, as well as train laboratory personnel in the shortest possible time.

Key words: tuberculosis, drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*, molecular genetic diagnosis of *M. tuberculosis*, treatment effectiveness.

For citation: Stavitskaya N.V., Felker I.G., Nemkova E.K. Diagnosis of drug resistance of *M. tuberculosis* in the regions of the Siberian Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 48–57. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

Введение

К основным эпидемиологическим показателям, определяющим понятие «бремя туберкулеза», относятся заболеваемость и распространенность туберкулеза, однако в связи с высоким уровнем лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) даже среди впервые выявленных пациентов не менее важным становится ее своевременная лабораторная диагностика.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в регионах Сибирского федерального округа (СФО) в течение пяти лет (2018-2022 гг.) остается напряженной, сохраняется двукратное превышение среднероссийского показателя распространенности МЛУ-ТБ – 48,2% и 33,4% в 2018 г. и 2022 г. соответственно против 23,6% и 15,1% по России [2]. В то же время частота встречаемости МЛУ-ТБ среди пациентов с бактериовыделением в СФО согласуется с таковой по России и колеблется в пределах 29,9-33,4% для впервые выявленных пациентов и 55,9-60,7% для контингентов [2, 5].

Существенный вклад в повышение распространенности МЛУ-ТБ вносит когорта пациентов, неэффективно пролеченных по IV, V режиму химиотерапии. Для СФО этот показатель остается стабильно высоким и уверенно стремится к 50,0% [2].

Цель исследования

Оценка возможностей своевременной диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа (СФО) с высоким бременем лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Материалы и методы

Поскольку одной из причин низкой эффективности лечения является поздняя диагностика лекарственной устойчивости МБТ, нами был проведен ретроспективный анализ данных официальных отчетных форм регионов СФО, относящихся к лабораторной диагностике туберкулеза, за период 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

В анализ эффективности лечения были включены пациенты с лекарственно-чувствительным туберкулезом когорты 2020 г. – 9 мес. 2022 г., пролеченных по I, II-III режимам химиотерапии (ХТ), а также пациентов с МЛУ-ТБ, пролеченных по IV, V режимам, когорты 2018 г. – 9 мес. 2021 г.

Для оценки эпидемической ситуации СФО были изучены следующие формы:

- Федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН) № 8 «О заболеваниях активным туберкулезом» (утв. приказом Росстата: Об утверждении формы от 28.01.2009 г. № 12);
- ФГСН № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (утв. приказом Росстата: Об утверждении формы от 31.12.2010 г. № 483);
- Отраслевого статистического наблюдения (ОСН) № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50);
- Форма ОСН № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50);
- Форма единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза по IV, V режиму химиотерапии» (утв. Приказом Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50).

Оснащение бактериологических лабораторий и их кадровое обеспечение оценивалось по данным:

- Формы № 68 «Отчет региона по микробиологической диагностике туберкулеза»;
- отчетов по итогам выездов в регионы специалистов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в рамках государственного задания с целью оценки организации противотуберкулезной помощи.

Анализ статистических сведений о результатах тестирования лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам резервного ряда, а именно к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), а также к линезолиду и бедаквилину, подтвержденной фенотипическими и молекулярно-генетическими методами, осуществлялся на основании данных Приложений № 2.1/2.2 к письму № 14 от 16.03.2018 г. Главного внештатного специалиста фтизиатра Васильевой И.А. «Отчет о работе лабораторий по мониторингу лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в субъектах».

Показатели, отражающие охват и результаты тестирования чувствительности МБТ к фторхинолонам, рассчитывались как для случаев, зарегистрированных для лечения в целом, так и отдельно для впервые выявленных больных, случаев рецидива и других случаев (после неэффективного курса химиотерапии, после прерывания курса химиотерапии и прочих случаев повторного лечения) [3].

Охват случаев туберкулеза (МБТ+) тестами на лекарственную чувствительность к фторхиноло-

нам, линезолиду и бедаквилину рассчитывался как умноженное на 100 отношение числа случаев туберкулеза, обследованных на лекарственную чувствительность к указанным препаратам, к общему числу больных МБТ⁺ для каждой категории (первые выявленные, рецидивы, другие случаи).

Результаты

В анализ были включены лаборатории противотуберкулезных служб всех десяти регионов Сибирского федерального округа. Согласно собранным данным, все лаборатории оснащены оборудованием не только для выполнения посевов на плотные и жидкие питательные среды (Bactec MGIT), но и для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ с выявлением мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину. В 6 из 10 регионов в лабораториях отсутствует оборудование для проведения других методов выявления ДНК *M. tuberculosis* и определения лекарственной чувствительности (ЛЧ), которые бы позволяли установить устойчивость не только к рифампицину, но и к изониазиду и фторхинолонам. На рис. 1 лаборатории данных регионов выделены синим цветом. Также мы проанализировали в 9 регионах СФО укомплектованность бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений специалистами со средним и высшим образованием. Было отмечено, что наибольший дефицит специалистов регистрируется в Алтайском крае, где укомплектованность составила 43,1%, а наименьший – в Новосибирской области и Республике Хакасия, 95,7% и 95,8% соответственно (рис. 1). Полученные нами данные согласуются с общим дефицитом медицинских кадров во фтизиатрии в России [1].

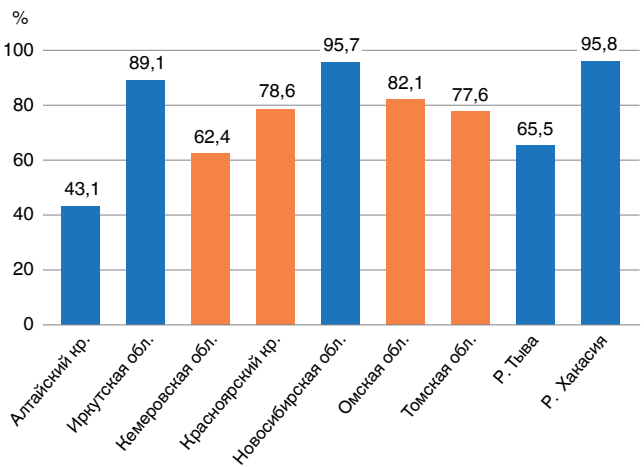


Рис. 1. Укомплектованность специалистами в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений СФО на 01.01.2023 г., %
Fig. 1. Staffing with specialists in bacteriological laboratories of TB units of the Siberian Federal District as of January 01, 2023, %

Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза

В СФО доля впервые выявленных пациентов с ТБ, которые были обследованы на МБТ молекулярно-генетическим методом (МГМ) с 2021 г. по 2023 г. – стабильно высокая (от 89,0% до 92,7%). При этом в Алтайском крае, Республиках Алтай и Тыва охват пациентов в 2021-2023 гг. не достигал 90,0%. Доля случаев выявления ДНК МБТ с помощью МГМ с 2021 г. по 2023 г. увеличилась с 51,1% до 59,7%, однако только в 5 регионах из 10 этот показатель стабильно выше 50,0%. Доля пациентов, у которых была выявлена ДНК МБТ, обследованных на ЛЧ МГМ в СФО, достигает более 90,0%, составляя в 7 регионах 98,0-100,0% (табл. 1).

Для пациентов с рецидивом туберкулеза доля обследованных МГМ с 2021 г. по 2023 г. снизилась от 87,8% до 85,1%, только в двух регионах она остается на стабильно высоком (более 90,0%) уровне. Необходимо отметить, что процент выявления ДНК МБТ для данной категории пациентов возрос, составив в 2023 г. 63,1%, а доля обследованных на ЛЧ оставалась стабильно высокой (табл. 1).

Доля пациентов с другими случаями повторного лечения туберкулеза, обследованных с помощью МГМ, с 2021 по 2023 гг. варьировала от 63,3% до 71,5%, при этом только в 4 регионах из 10 оставаясь на стабильно низком уровне (менее 50,0%). Также возрос и процент выявления ДНК МБТ для данной категории пациентов, составив 68,1% за 9 мес. 2023 г. (табл. 1). Регионами, где за весь изучаемый период регистрировались самые низкие показатели охвата

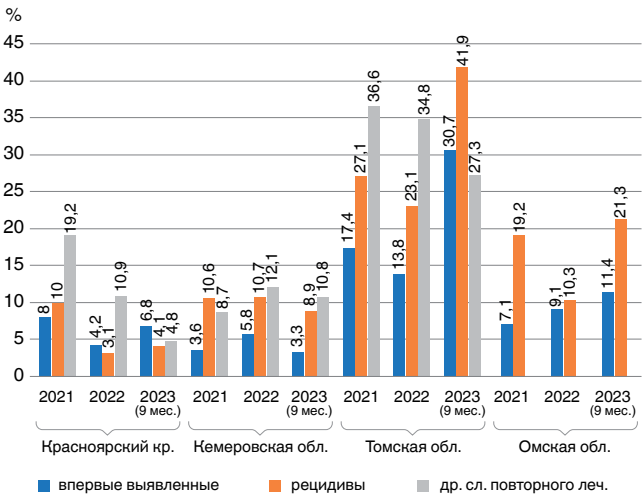


Рис. 2. Охват тестированием на ЛЧ к фторхинолонам с помощью МГМ в 2021 г. – 9 мес. 2023 г., % от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ
Fig. 2. Coverage with DST to fluoroquinolones using genetic molecular testing in 2021 – 9 months of 2023, % of the number of patients with detected DNA of *M. tuberculosis*

Таблица 1. Охват молекулярно-генетическими методами тестирования в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.
Table 1. Coverage with molecular genetic testing in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	Впервые выявленные			Рецидивы			Другие случаи		
		Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*	Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*	Охват, %	ДНК МБТ (+), %	Тест на ЛУ, %*
Республика Алтай	2021	85,9	55,7	100,0	65,4	52,9	100,0	50,0	68,2	100,0
	2022	93,0	62,1	100,0	95,0	63,2	100,0	46,4	69,2	100,0
	9 мес. 2023	87,0	67,5	100,0	83,3	40,0	100,0	50,0	63,6	100,0
Республика Тыва	2021	86,2	46,6	100,0	82,8	50,0	100,0	49,8	58,2	100,0
	2022	83,1	40,6	100,0	82,3	51,2	100,0	23,2	68,4	100,0
	9 мес. 2023	75,3	36,3	100,0	54,2	69,2	88,9	45,8	42,9	100,0
Республика Хакасия	2021	94,0	53,2	100,0	86,5	65,6	100,0	41,0	68,8	100,0
	2022	94,1	55,0	100,0	84,7	70,0	100,0	29,6	56,3	100,0
	9 мес. 2023	90,7	58,3	100,0	87,8	72,2	100,0	27,9	75,0	100,0
Алтайский край	2021	49,7	47,6	100,0	47,6	47,5	100,0	79,1	83,9	100,0
	2022	85,2	47,7	100,0	58,8	48,9	100,0	94,9	53,6	100,0
	9 мес. 2023	79,5	42,4	100,0	81,1	45,5	100,0	89,4	47,3	100,0
Красноярский край	2021	94,9	54,6	100,0	81,6	54,1	100,0	60,2	53,4	100,0
	2022	97,5	51,5	100,0	93,3	58,0	100,0	43,8	58,4	100,0
	9 мес. 2023	93,6	56,8	100,0	80,6	59,0	100,0	49,5	56,8	100,0
Ирkutская область	2021	99,7	46,3	100,0	96,1	45,4	100,0	98,8	49,2	100,0
	2022	99,7	46,9	100,0	98,4	51,6	100,0	99,6	32,0	100,0
	9 мес. 2023	100,0	52,2	100,0	82,9	49,2	100,0	96,9	74,2	100,0
Кемеровская область	2021	93,8	70,9	93,5	80,7	79,4	95,2	36,5	80,6	96,9
	2022	66,7	70,7	98,3	86,6	83,6	84,4	42,7	82,4	90,4
	9 мес. 2023	99,0	72,3	87,6	93,9	73,8	88,6	50,5	80,9	90,7
Новосибирская область	2021	98,4	38,9	98,7	98,9	45,1	98,3	85,7	76,7	99,1
	2022	92,5	46,8	99,4	80,6	47,2	95,0	62,0	71,1	100,0
	9 мес. 2023	87,3	69,0	100,0	79,1	74,6	100,0	60,8	68,0	100,0
Томская область	2021	98,3	57,6	92,9	95,2	67,5	88,9	84,7	53,2	82,0
	2022	98,0	70,4	87,7	95,5	77,8	79,6	92,2	58,5	83,6
	9 мес. 2023	100,0	67,7	75,5	100,0	76,1	79,6	94,0	70,2	66,7
Омская область	2021	100,0	46,8	74,9	100,0	43,3	73,6	н\д	н\д	н\д
	2022	100,0	49,9	68,7	100,0	55,4	72,9	н\д	н\д	н\д
	9 мес. 2023	100,0	54,3	81,2	100,0	61,1	83,3	н\д	н\д	н\д
СФО	2021	92,3	51,2	95,1	87,8	51,9	94,8	71,5	61,9	98,9
	2022	89,0	53,1	95,3	86,6	58,0	91,6	63,3	53,1	97,3
	9 мес. 2023	92,7	59,7	93,3	85,1	63,1	93,8	69,2	68,1	97,4

* – от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ
н/д – нет данных, СФО – Сибирский федеральный округ
* – out of the number of patients with detected DNA of M. tuberculosis
n/d – no data, SFD – Siberian Federal District

МГМ для всех категорий пациентов, являются Алтайский край, Республики Алтай и Тыва. Только в четырех регионах СФО (Красноярский край, Кемеровская, Омская и Томская области) в 2021-2023 гг. проводилось тестирование на ЛЧ к фторхинолонам с помощью МГМ, однако охват тестирования был небольшим. Только в Томской области он стабильно превышал 15,0% от числа пациентов с выявленной ДНК МБТ для всех категорий пациентов (рис. 2).

Фенотипические лабораторные методы
диагностики туберкулеза

Согласно собранным данным, во всех регионах СФО выполняются посевы на плотные и жидкие питательные среды. Однако необходимо отметить, что частота выявления МБТ фенотипическими методами в динамике за 2021 г. – 9 мес. 2023 г. для впервые выявленных пациентов снизилась с 55,6% до 45,3%. Для пациентов с рецидивом и другими случаями повторного лечения также отмечалась тенденция к снижению частоты выявления МБТ,

хотя и не столь значимая. Наиболее низкие показатели для всех категорий пациентов стабильно регистрировались в Красноярском крае.

Охват фенотипическим тестированием лекарственной чувствительности МБТ для впервые выявленных пациентов и больных с рецидивом оставался стабильно высоким и составлял 92,0-97,7%, однако для пациентов с другими случаями повторного лечения туберкулеза варьировал от 59,7% до 75,1%. Наиболее низкие показатели охвата ТЛЧ для пациентов данной категории регистрировали в Омской области (табл. 2).

Таблица 2. Охват фенотипическими методами тестирования лекарственной устойчивости МБТ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 2. Coverage with phenotypic DST of M. tuberculosis in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	Впервые выявленные		Рецидивы		Другие случаи	
		МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*	МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*	МБТ (+) на ППС и ЖПС, %	ТЛЧ на ППС и ЖПС, %*
Республика Алтай	2021	44,7	96,1	53,5	100,0	67,1	95,7
	2022	48,1	100,0	46,2	94,4	76,0	86,8
	9 мес. 2023	54,3	88,6	45,0	100,0	87,1	96,3
Республика Тыва	2021	43,0	86,7	48,2	100,0	73,5	94,7
	2022	20,1	97,4	46,7	100,0	66,7	96,7
	9 мес. 2023	25,9	85,1	52,5	81,3	53,3	98,3
Республика Хакасия	2021	47,5	100,0	61,4	100,0	58,5	100,0
	2022	59,0	100,0	59,3	100,0	67,4	100,0
	9 мес. 2023	45,2	100,0	59,2	100,0	64,7	100,0
Алтайский край	2021	44,0	100,0	44,4	94,0	61,6	98,0
	2022	43,6	100,0	43,4	100,0	38,1	100,0
	9 мес. 2023	37,8	100,0	48,0	100,0	70,2	97,7
Красноярский край	2021	35,3	100,0	40,2	100,0	51,1	100,0
	2022	29,1	100,0	42,9	100,0	41,8	100,0
	9 мес. 2023	32,4	100,0	33,9	100,0	35,5	100,0
Иркутская область	2021	56,9	95,1	58,4	89,9	73,2	97,6
	2022	50,9	95,0	50,3	91,4	80,6	99,6
	9 мес. 2023	47,4	93,1	46,3	85,0	77,9	98,8
Кемеровская область	2021	85,0	100,0	81,7	96,6	46,3	99,0
	2022	49,7	99,9	74,3	98,0	74,3	88,6
	9 мес. 2023	50,3	100,0	54,9	100,0	57,3	100,0
Новосибирская область	2021	52,6	98,8	42,7	100,0	75,5	98,9
	2022	39,5	93,6	44,5	90,9	57,1	88,4
	9 мес. 2023	53,9	91,3	58,2	87,8	60,3	79,0
Томская область	2021	61,0	98,7	59,2	100,0	54,1	98,2
	2022	63,6	99,3	52,9	100,0	53,4	100,0
	9 мес. 2023	67,9	100,0	70,2	100,0	56,0	100,0
Омская область	2021	49,1	82,0	52,5	80,4	49,1	13,6
	2022	44,7	98,9	55,1	98,0	43,5	17,9
	9 мес. 2023	46,8	93,2	52,8	86,4	33,8	22,4
СФО	2021	55,6	97,4	53,4	94,8	55,4	59,7
	2022	46,4	97,8	51,5	95,2	52,4	62,5
	9 мес. 2023	45,3	96,1	52,7	92,0	51,1	75,1

* – от числа пациентов с положительным результатом посева на ППС и/или ЖПС
ЖПС – жидкие питательные среды; ППС – плотные питательные среды

* – based on the number of patients with a positive result of culture on LM and SM
LM – liquid media; SM – solid media

Таблица 3. Охват фенотипическими методами ТЛЧ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламаниду среди впервые выявленных пациентов с ТБ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 3. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among new tuberculosis patients in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofl	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	60,8%	–	–	–	–	–
	2022	95,2%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	90,9%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	84,1%	–	–	–	–	–
	2022	60,5%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	46,5%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	18,9%	18,9%	–	–	–
	2022	–	37,1%	15,9%	15,8%	–	–
	9 мес. 2023	–	43,4%	18,0%	18,0%	–	–
Алтайский край	2021	44,7%	84,3%	84,3%	50,2%	–	–
	2022	43,6%	64,1%	64,2%	35,3%	–	–
	9 мес. 2023	51,3%	43,1%	43,2%	32,5%	–	–
Красноярский край	2021	92,6%	40,1%	32,4%	–	–	–
	2022	14,8%	61,9%	61,9%	7,6%	2,9%	–
	9 мес. 2023	2,3%	63,6%	63,6%	14,5%	14,5%	–
Иркутская область	2021	95,1%	–	–	–	–	–
	2022	93,9%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	98,6%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	100,0%	48,5%	48,5%	6,3%	–	–
	2022	50,0%	50,0%	49,6%	39,0%	38,6%	–
	9 мес. 2023	49,3%	49,3%	49,7%	36,3%	35,0%	–
Новосибирская область	2021	96,0%	25,8%	25,8%	6,9%	–	–
	2022	84,5%	40,5%	40,5%	4,6%	0,7%	–
	9 мес. 2023	88,6%	16,0%	16,1%	14,4%	15,1%	–
Томская область	2021	49,2%	22,1%	22,1%	22,1%	–	–
	2022	8,0%	23,8%	21,3%	21,1%	–	–
	9 мес. 2023	0,4%	16,8%	16,8%	16,8%	7,5%	6,5%
Омская область	2021	97,0%	4,0%	4,0%	4,0%	–	–
	2022	95,5%	6,7%	6,7%	6,7%	–	–
	9 мес. 2023	49,7%	7,9%	7,9%	7,9%	7,3%	–
СФО	2021	85,6%	31,7%	30,1%	11,7%	–	–
	2022	70,2%	40,9%	39,8%	20,0%	11,5%	–
	9 мес. 2023	64,9%	34,2%	33,4%	22,8%	17,1%	0,6%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofl – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofl – ofloxacin.

Регионы СФО характеризуются высоким распространением МЛУ-ТБ как среди впервые выявленных пациентов, так и среди контингентов больных туберкулезом. В связи с этим необходимость своевременного получения данных об устойчивости МБТ к препаратам группы фторхинолонов, бедаквилину, линезолиду и деламаниду, которые используются в схемах лечения пациентов с МЛУ-ТБ, чрезвычайно важна. Анализ данных показал, что тестирование МБТ по наличию устойчивости к трем основным фторхинолонам – офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину проводилось в 6 регионах из 10, еще в одном (Республика Хакасия) было доступно тестирование к левофлоксацину и моксифлоксаци-

ну. В оставшихся 3 регионах ТЛЧ проводилось только в отношении офлоксацина, который в последние годы все меньше используется в схемах лечения. В отношении тестирования на устойчивость МБТ к линезолиду, в 2021 г. ТЛЧ к нему для впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами проводили только в 5 регионах, а для пациентов с другими случаями повторного лечения – в 4 регионах. За 9 мес. 2023 г. ТЛЧ к линезолиду проводили в 7 регионах, однако значимый объем тестирования отмечался только в 3 из них. Тестирование чувствительности МБТ к бедаквилину начали проводить в 2022 г. в 3 регионах, к 2023 г. их число возросло до 5, однако доля проводимых тестов остается незначительной.

Таблица 4. Охват фенотипическими методами ТЛЧ МБТ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламаниду среди пациентов с рецидивом туберкулеза в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.
Table 4. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among tuberculosis relapses in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofl	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	73,9%	–	–	–	–	–
	2022	61,1%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	66,7%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	85,0%	–	–	–	–	–
	2022	85,7%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	81,3%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	20,9%	20,9%	–	–	–
	2022	–	58,2%	20,9%	19,4%	–	–
	9 мес. 2023	–	61,9%	23,8%	23,8%	–	–
Алтайский край	2021	62,7%	71,6%	71,6%	55,2%	–	–
	2022	63,6%	51,5%	51,5%	36,4%	–	–
	9 мес. 2023	100,%	89,0%	89,0%	17,8%	–	–
Красноярский край	2021	88,9%	59,6%	48,5%	–	–	–
	2022	54,4%	71,1%	71,1%	22,2%	12,2%	–
	9 мес. 2023	73,0%	44,4%	73,0%	47,6%	47,6%	–
Иркутская область	2021	89,9%	–	–	–	–	–
	2022	51,3%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	61,8%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	84,5%	33,6%	33,6%	33,6%	17,2%	–
	2022	87,4%	34,0%	34,0%	35,0%	20,0%	–
	9 мес. 2023	81,6%	32,8%	32,8%	32,9%	21,7%	–
Новосибирская область	2021	96,0%	52,2%	52,2%	11,2%	–	–
	2022	50,1%	29,0%	29,0%	7,7%	0,7%	–
	9 мес. 2023	50,3%	17,1%	17,7%	19,8%	19,8%	–
Томская область	2021	26,7%	27,8%	27,8%	27,8%	–	–
	2022	19,0%	36,5%	36,5%	36,5%	–	–
	9 мес. 2023	10,9%	26,1%	26,1%	26,1%	16,3%	–
Омская область	2021	42,9%	9,8%	9,8%	9,8%	–	–
	2022	64,7%	15,2%	15,2%	15,2%	–	–
	9 мес. 2023	50,0%	24,7%	24,7%	24,7%	21,6%	–
СФО	2021	71,6%	36,6%	35,4%	19,1%	4,1%	–
	2022	56,5%	34,0%	31,8%	19,3%	5,6%	–
	9 мес. 2023	57,8%	31,7%	32,1%	25,8%	19,6%	1,3%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofl – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofl – ofloxacin.

Тестирование чувствительности МБТ к деламаниду стали проводить с 2023 г. для впервые выявленных пациентов в Томской области (табл. 3-5).
В ряде регионов с 2021 г. отмечается уменьшение охвата ТЛЧ МБТ к офлоксацину с одновременным ростом охвата тестированием на лекарственную устойчивость чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину для впервые выявленных пациентов. Это связано со снижением частоты использования офлоксацина в схемах ХТ. Однако для боль-

ных с рецидивами и другими случаями туберкулеза с 2021 по 9 мес. 2023 гг. отмечается снижение охвата тестированием ко всем препаратам группы фторхинолонов. При этом отмечается рост охвата ТЛЧ МБТ к линезолиду и бедаквилину для всех категорий пациентов, хотя объем тестирования, учитывая распространенность МЛУ-ТБ среди контингентов больных, должен быть значительно увеличен.
Учитывая выше представленные данные, можно сделать заключение, что более чем в половине реги-

Таблица 5. Охват фенотипическими методами ТЛЧ МБТ к препаратам группы фторхинолонов, линезолиду, бедаквилину и деламамиду среди пациентов с другими случаями повторного лечения ТБ в регионах СФО в 2021 г. – 9 мес. 2023 г.

Table 5. Coverage with phenotypic DST to fluoroquinolones, linezolid, bedaquiline, and delamanid among other cases of repeated treatment in the regions of the Siberian Federal District in 2021 – 9 months of 2023

Регион	Год	ТЛЧ МБТ к					
		Ofi	Lfx	Mfx	Lzd	Bdq	Dlm
Республика Алтай	2021	74,5%	–	–	–	–	–
	2022	55,3%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	37,0%	–	–	–	–	–
Республика Тыва	2021	94,7%	–	–	–	–	–
	2022	90%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	87,7%	–	–	–	–	–
Республика Хакасия	2021	–	16,1%	16,1%	–	–	–
	2022	–	78,3%	23,3%	23,3%	–	–
	9 мес. 2023	–	77,3%	22,7%	22,7%	–	–
Алтайский край	2021	50,5%	82,8%	82,8%	54,9%	–	–
	2022	100,0%	60,5%	60,5%	–	–	–
	9 мес. 2023	93,2%	48,5%	48,5%	–	–	–
Красноярский край	2021	99,8%	58,9%	33,5%	–	–	–
	2022	32,5%	82,0%	82,0%	35,6%	15,9%	–
	9 мес. 2023	13,7%	96,7%	91,2%	42,9%	42,9%	–
Иркутская область	2021	74,8%	–	–	–	–	–
	2022	61,2%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	71,8%	–	–	–	–	–
Кемеровская область	2021	93,6%	18,3%	18,3%	18,3%	5,4%	–
	2022	95,5%	17,1%	17,1%	17,1%	4,9%	–
	9 мес. 2023	96,4%	15,5%	15,5%	15,5%	5,8%	–
Новосибирская область	2021	94,0%	34,3%	34,3%	10,0%	–	–
	2022	53,0%	37,9%	37,9%	8,2%	3,0%	–
	9 мес. 2023	54,9%	18,0%	18,0%	14,7%	14,5%	–
Томская область	2021	84,8%	35,7%	35,7%	35,7%	–	–
	2022	32,1%	45,0%	39,4%	37,6%	–	–
	9 мес. 2023	23,5%	29,4%	29,4%	29,4%	3,9%	3,9%
Омская область	2021	37,2%	–	–	–	–	–
	2022	22,1%	–	–	–	–	–
	9 мес. 2023	38,8%	–	–	–	–	–
СФО	2021	62,3%	45,1%	37,3%	16,6%	1,1%	–
	2022	42,2%	46,3%	43,6%	18,0%	5,5%	–
	9 мес. 2023	58,1%	33,8%	31,2%	18,2%	14,1%	0,2%

Примечание: Bdq – бедаквилин, Dlm – деламамид, Lfx – левофлоксацин, Lzd – линезолид, Mfx – моксифлоксацин, Ofi – офлоксацин.
Note: Bdq – bedaquiline, Dlm – delamanid, Lfx – levofloxacin, Lzd – linezolid, Mfx – moxifloxacin, Ofi – ofloxacin.

онов СФО в качестве быстрой молекулярно-генетической диагностики лекарственной устойчивости МБТ доступны только картриджные технологии Xpert MTB/RIF, выявляющие устойчивость к рифампицину. ТЛЧ МБТ к фторхинолонам в основном проводится фенотипическими методами, результаты которых доступны при посеве на жидкие среды через 21 день, а при посеве на плотные среды – через 12 недель. В ряде регионов до сих пор тестирование чувствительности проводится только к офлоксаци-

ну, а охват тестированием не только не растёт, но и несколько снизился за последние 2 года. Охват тестированием чувствительности МБТ к бедаквилину, линезолиду и деламамиду чрезвычайно низок, и в ряде регионов тестирование не проводится вовсе, что при высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в СФО вызывает тревогу. Необходимо отметить, что охват тестированием на лекарственную устойчивость МБТ в регионах СФО и раньше не достигал целевых показателей [4], что

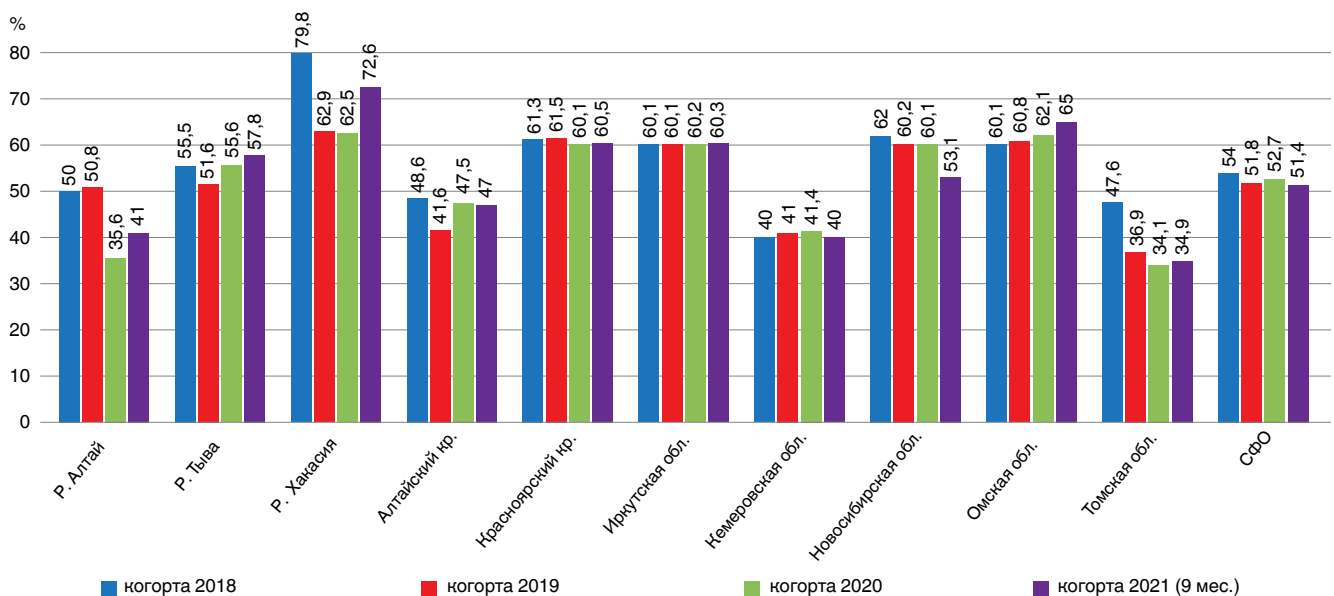


Рис. 3. Эффективность лечения по IV и V режиму когорт пациентов 2018 г. – 9 мес. 2021 г. в регионах СФО, %
Fig. 3. Treatment effectiveness in the cohorts treated with regimens IV and V in 2018 – 9 months of 2021 in the regions of the Siberian Federal District, %

в долгосрочной перспективе могло оказать значительное влияние на эффективность терапии и распространенность лекарственно устойчивых МБТ.

Анализируя эффективность лечения по IV и V режимам когорт пациентов с МЛУ-ТБ 2018 г. – 9 мес. 2021 гг., в целом по СФО отмечается снижение показателя с 54,0% для когорты 2018 года до 51,4% для когорты 9 мес. 2021 г. Самая низкая эффективность лечения регистрируется в Республике Алтай, Алтайском крае, Кемеровской и Томской областях, самая высокая – в Республике Хакасия (рис. 3). При отсутствии своевременного выявления лекарственной устойчивости МБТ к препаратам, используемым в схемах ХТ, можно ожидать, что эффективность ХТ в ближайшее время будет иметь тенденцию к снижению.

Заключение

На эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ влияет множество самых разнообразных факторов, одним из самых значимых в каскаде оказания противотуберкулезной помощи является своевременное выявление возбудителя и диагностика спектра его лекарственной устойчивости. Поскольку все лаборатории противотуберкулезных учреждений регионов СФО оснащены оборудованием для быстрой молекулярно-генетической диагностики МБТ, то этот этап в целом хорошо организован. Однако со своевременностью выявления лекарственной устойчивости МБТ остается ряд нерешенных вопросов. Большинство лабораторий не имеют возможности

проводить быстрое молекулярно-генетическое тестирование МБТ к препаратам группы фторхинолонов, а в ряде регионов устойчивость МБТ к левофлоксацину и моксифлоксацину вовсе не определяется. Учитывая широкое распространение МЛУ-ТБ в субъектах СФО, эмпирическое назначение химиотерапии на начальном этапе может быть одним из ведущих факторов дальнейшего роста доли пациентов с МЛУ-ТБ и, как следствие, сохраняющейся неблагоприятной эпидемической ситуации.

Анализ данных показал, что в регионах крайне редко проводится тестирование чувствительности МБТ к таким широко применяемым препаратам, как линезолид и бедаквилин. Это касается не только пациентов с впервые выявленным ТБ, но и пациентов с рецидивом и другими случаями повторного лечения, хотя у данных категорий пациентов имеется более высокий риск лекарственной устойчивости к данным препаратам [6, 7]. К недавно вошедшему в рутинную практику деламаниду чувствительность тестируют в единичных случаях и только в одном регионе СФО.

Для достижения индикаторных показателей эффективности лечения, определенных в Поручении министра здравоохранения России № 19 от 07.02.2023 г., требуется оснащение противотуберкулезных учреждений современным оборудованием для быстрой диагностики устойчивости МБТ к нескольким противотуберкулезным препаратам, организация бесперебойного снабжения расходными материалами, а также обучение персонала лабораторий в самые короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Стерликов С.А., Паролина Л.Е., Тестов В.В., Гордина А.В., Докторова Н.П. Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т.100, № 6. – С. 7-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

2. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Под ред. Ставицкой Н.В. – Новосибирск: 2023. – 120с.

3. Попов С. А., Стерликов С.А., Мезенцева Н.И., Русакова Л.И., Пономарев С.Б. Мониторинг результатов микробиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации, 2018 год // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 4. – С. 51-82.

4. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Фелькер И.Г, Павленок И.В., Нарышкина С.Л., Чередниченко А.Г. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор. – ННИИТ: 2020. – 99 с.

5. 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.

6. Derendinger B., Dippenaar A., Vos M., Huo S., Alberts R., Tadokera R., Limberis J., Sirgel F., Dolby T., Spies C., Reuter A., Folkerts M., Allender C., Lemmer D., Van Rie A., Gagneux S., Rigouts L., Riele J., Dheda K., Engelthaler D. M., Warren R., Metcalfe J., Cox H., Theron G. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study // The lancet Microbe. – 2023. – № 4. – P. e972-982. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)

7. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.M., Sunet E. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid // PLOS Global Public Health. – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81 А
Тел. + 7 (383) 203-78-25

Ставицкая Наталья Васильевна
Доктор медицинских наук, директор
E-mail: stavitskaya@mail.ru

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

Немкова Елизавета Кирилловна
Младший научный сотрудник отдела прикладных научных исследований
E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Parolina L.E., Testov V.V., Gordina A.V., Doktorova N.P. Challenges in staffing of TB services with phthisiologists. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

2. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Stavitskaya N.V., eds., Novosibirsk, 2023, 120 p.

3. Popov S.A., Sterlikov S.A., Mezentseva N.I., Rusakova L.I., Ponomarev S.B. Monitoring of results of tuberculosis microbiological diagnosis in the Russian Federation, 2018. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 4, pp. 51-82. (In Russ.)

4. Revyakina O.V., Filippova O.P., Felker I.G., Pavlenok I.V., Naryshkina S.L., Cherednichenko A.G. *Tuberkulez v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okrugakh. – Informatsionno-analiticheskiy obzor*. [Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Information and analytical bulletin]. NNIIT Publ., 2020, 99 p.

5. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of 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.)

6. Derendinger B., Dippenaar A., Vos M., Huo S., Alberts R., Tadokera R., Limberis J., Sirgel F., Dolby T., Spies C., Reuter A., Folkerts M., Allender C., Lemmer D., Van Rie A., Gagneux S., Rigouts L., Riele J., Dheda K., Engelthaler D.M., Warren R., Metcalfe J., Cox H., Theron G. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Microbe*, 2023, no. 4, pp. e972-982. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)

7. Timm J., Bateson A., Solanki P., Paleckyte A., Witney A.A., Rofael S.A.D., Fabiane S., Olugbosi M., McHugh T.M., Sunet E. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid. *PLOS Global Public Health*, 2023, vol. 10, no. 3, pp. e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

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

Elizaveta K. Nemkova
Junior Researcher of Applied Research Department
Email: elizaveta.nemkova@mail.ru

Поступила 05.02.2024

Submitted as of 05.02.2024



Отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе

Д.Е. ОМЕЛЬЧУК¹, Д.В. КРАСНОВ², Т.И. ПЕТРЕНКО², И.А. БОЛЬШАКОВА¹, А.А. КОЧНЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе.

Материалы и методы. Оценку отдаленных результатов лечения проводили через 3-5 лет после операции, то есть на момент снятия пациента с наблюдения в противотуберкулезном диспансере (ПТД). Источником информации служили медицинские карты стационарного больного (форма №003/у) и амбулаторные карты (форма 025/у-04).

Результаты. Из 702 больных, у которых прослежены отдаленные результаты, через 5 лет после операции снято с диспансерного наблюдения по выздоровлению 571/702 (81,3%). Рецидив с хроническим течением туберкулеза сформировался у 49/702 (7,0%), летальный исход наступил у 82/702 (11,7%) (причина – рецидив и прогрессирование туберкулеза у 51 человека, осложнения проведенной операции – у 31 пациента). За все сроки наблюдения было установлено 132 рецидива туберкулеза, но существенным ограничением этой части исследования является потеря пациентов для наблюдения с каждым годом, так к сроку «10 и более лет» их осталось всего 139 человек, и среди них зафиксировано 15 (10,8%) рецидивов.

Также установлено, что шансы неблагоприятного исхода лечения туберкулеза более чем в 32 раза выше у пациентов с неблагоприятным непосредственным результатом операции (среди них не ликвидированные послеоперационные осложнения), чем у пациентов, у которых после операции достигнут благоприятный результат (ОШ = 32,14, 95% ДИ 17,57 – 58,78, $p < 0,001$, $\chi^2 = 218,8$).

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, резекция легких, рецидив туберкулеза.

Для цитирования: Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И., Большакова И.А., Кочнева А.А. Отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 58–63. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-58-63>

Postponed Results of Lung Resections for Disseminated Fibrous Cavernous Tuberculosis

D.E. OMELCHUK¹, D.V. KRASNOV², T.I. PETRENKO², I.A. BOLSHAKOVA¹, A.A. KOCHNEVA¹

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

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate postponed results of lung resection for disseminated fibrous cavernous tuberculosis.

Subjects and Methods. Postponed treatment results were evaluated 3–5 years after surgery, it was the time when patients were taken off the register at TB dispensary (TBD). Inpatient medical records (Form no. 003/u) and outpatient records (Form no. 025/u-04) were used as the source of information.

Results. Out of 702 patients for whom postponed results were available, 571/702 (81.3%) were taken off the register 5 years after the surgery due to cure. Relapse with a chronic course of tuberculosis developed in 49/702 (7.0%) patients, and lethal outcome occurred in 82/702 (11.7%) patients (relapse and progression of tuberculosis were the cause in 51 patients, while surgical complications in 31 patients). Over all period of follow-up, 132 tuberculosis relapses were detected, but a significant limitation of this part of the study was the loss of patients for follow-up every year. By the period of “10 years or more”, there were only 139 people available for follow-up and among them 15 (10.8%) relapses were registered.

It was also found that the chances of an unfavorable outcome of tuberculosis treatment were more than 32 times higher in patients with an unfavorable immediate result of the surgery (including not resolved postoperative complications) versus the patients who achieved a favorable result after the surgery (OR = 32.14, 95% CI 17.57 – 58.78, $p < 0.001$, $\chi^2 = 218.8$).

Key words: destructive tuberculosis, pulmonary resection, tuberculosis relapse.

For citation: Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A., Kochneva A.A. Postponed results of lung resections for disseminated fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 58–63. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-58-63>

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

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

Введение

Несмотря на то, что показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза достигли в стране исторического минимума, включая не только постсоветский период, но и показатели по РСФСР, туберкулез все еще представляет серьезную угрозу здоровью людей и остается одной из первоочередных проблем здравоохранения России. Положительная динамика эпидемиологических показателей все еще недостаточна для достижения полного контроля за туберкулезом в стране [3].

Один из факторов улучшения эпидемической ситуации с туберкулезом – успешное его лечение. Однако по тем или иным причинам излечить всех вновь выявленных больных туберкулезом органов дыхания не удастся [12, 14]. В результате неэффективного лечения у них формируется фиброзно-кавернозный туберкулез, который относится к тяжелым формам туберкулезного поражения органов дыхания и характеризуется, как правило, неблагоприятным исходом для больного и высокой эпидемиологической опасностью для окружающих [7, 9 10].

Консервативное лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) является недостаточно эффективным. Частота закрытия каверн у таких больных при использовании только химиотерапии колеблется от 0,5 до 8%, а прекращение бактериовыделения отмечается менее, чем в 40% [1, 6, 13]. Поэтому многие авторы указывают на необходимость использования хирургического лечения при ФКТ [2, 5, 8, 11]. Доминирующей операцией, применяемой в лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза, остается резекция легкого [4, 15]. Однако ликвидация каверны и достижение прекращения бактериовыделения с помощью резекции легкого обеспечивает лишь предпосылки для излечения туберкулеза. После оперативного вмешательства больной нуждается еще в длительной комплексной противотуберкулезной терапии в амбулаторных условиях или в санатории для предупреждения возникновения обострения или рецидива туберкулезного процесса. Изучению отдаленных результатов в оценке эффективности оперативного лечения придается большое значение.

Цель исследования

Оценить отдаленные результаты резекций легкого при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное. В исследование включено 847 пациентов, которым

в условиях Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 (ККПТД № 1) были выполнены резекционные операции по поводу одностороннего распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в период с 1990 по 2015 гг.

Эти больные составили 15,6% от 5446 человек, оперированных по поводу туберкулеза органов дыхания, и 49,7% от 1704 человек, оперированных по поводу ФКТ за данный период. Операции выполняли в плановом порядке после проведения предоперационного курса химиотерапии. Диагноз ФКТ во всех случаях после операции подтвержден гистологическим исследованием. Выполнены 847 пациентам следующие по объему операции: бисегментарная резекция – у 86 (10,2%); лоб- и билобэктомия – у 349 (41,2%); комбинированная резекция 3 и менее сегмента – у 71 (8,3%); комбинированная резекция 4 и более сегментов (верхняя доля и 6 сегмент) – у 83 (9,8%); пневмонэктомия – у 258 (30,5%). У 337/589 (57,2%) пациентов резекция легкого сочеталась с коррекцией объема плевральной полости.

Непосредственные результаты операции оценивали после окончания послеоперационного курса интенсивной фазы химиотерапии или ликвидации послеоперационных осложнений (в среднем через 3-6 месяцев после операции). Эти результаты с учетом послеоперационных осложнений, операционной, послеоперационной и госпитальной летальности распределились следующим образом:

- полный клинический эффект (прекратилось бактериовыделение, нет деструкции легочной ткани, ликвидировано послеоперационное осложнение без существенного функционального ущерба) – 717/847 (84,7%) человек;
- улучшение (прекратилось бактериовыделение, но сохраняется деструкция легочной ткани, или сформировалась остаточная полость, или ликвидация послеоперационного осложнения нанесла функциональный ущерб) – 22/847 (2,6%) человека;
- без перемен (сохраняется бактериовыделение при стабильном туберкулезном процессе) – 33/847 (3,9%) человека;
- ухудшение или неудовлетворительный результат (сохраняется бактериовыделение на фоне прогрессирования туберкулезного процесса или не ликвидировано тяжелое послеоперационное осложнение) – 47/847 (5,5%) человек;
- летальный исход (с учетом операционной, послеоперационной и госпитальной, до 90 дней, летальности) наступил у 28/847 (3,3%) человек.

Прекратило бактериовыделение 423 (87,6%) больных из 483, у которых сохранялось бактериовыделение перед операцией. Источником информации служили медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у) и амбулаторные карты (форма 025/у-04). Пациенты, у которых прослежены отдаленные результаты после операции, наблюдались по месту жительства в противотуберкулезных диспансерах или тубкабинетах, а также им осуществляли контрольное обследование в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере.

При контрольном обследовании больным в обязательном порядке проводили: рентгено-томографическое обследование органов грудной клетки (ОГК), бактериоскопию мокроты на МБТ (люминесцентная микроскопия или окраска по Цилю-Нильсену), посев на твердые или жидкие питательные среды, клинический анализ крови и общий анализ мочи, а при необходимости и другие исследования. Оценку отдаленных результатов лечения проводили через 3-5 лет после операции, то есть на момент снятия пациента с наблюдения в противотуберкулезном диспансере (ПТД).

Все данные о пациентах и полученные результаты были внесены в специально разработанные таблицы и обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. В статистическом анализе качественные признаки представлены в виде абсолютных (абс) и относительных частот (%). Для сравнения использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах сопряженности 2x2 при обнаружении значимых различий определяли отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты исследования

Отдаленные результаты прослежены у 702 пациентов. Эти больные составили 85,7% из 819 завершивших госпитальное лечение в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере, которым выполнены оперативные вмешательства по поводу одностороннего распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. У 114/819 (13,9%) пациентов отдаленные результаты проследить не удалось, так как они после операции не встали на учет к фтизиатру противотуберкулезного диспансера или в тубкабинеты по месту жительства, исходы их лечения неизвестны. Еще 3/819 (0,4%) человека умерли от причин, не связанных с туберкулезом и его лечением: передозировка наркотиков, перитонит, дорожно-транспортное происшествие. Хотя у них, по данным патологоанатомического вскрытия, данных за активный туберкулез не было, но так как смерть наступила до 1 года после операции, то оценить отдаленный результат не представлялось возможным.

Таблица 1. Сроки наблюдения за больными после выписки из стационара
Table 1. Duration of follow-up over patients after discharge from hospital

Срок наблюдения	Число пациентов n=702	
	абс.	%
Через 2-3 года	154	21,90%
Через 4-6 лет	336	47,90%
Через 7-9 лет	139	19,80%
10 лет и более	73	10,40%

В табл. 1 представлены сроки наблюдения за больными после выписки из стационара, которые составили от 2 до 16 лет.

Из 702 человек, у которых прослежены отдаленные результаты, в течение 5 лет после операции рецидив туберкулеза наступил у 98/702 (14%) человек, из них у 10 пациентов был ранний рецидив. Эти 98 пациентов имели следующие исходы: излечение – у 17 (17,3%), сформировался хронический процесс – у 39 (39,8%) и умерло от прогрессирования туберкулеза – 42 (42,9%).

Из 39 пациентов с рецидивом, у которых к 5 летнему наблюдению сформировался хронический туберкулезный процесс, при дальнейшем наблюдении (от 6 до 16 лет) умерло 15/39 (38,5%) от прогрессирования туберкулеза, у 24/39 (61,5%) сохранялся активный туберкулез.

Причины рецидива туберкулеза были следующие: небрежное отношение к лечению пациентов и злоупотребление алкоголем – 59/98 (60,2%); невозможность подобрать эффективную схему химиотерапии при множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ – 26/98 (25,9%) больных; не ликвидированные послеоперационные осложнения – 12/98 (12,2%), из них у 10 – эмпиема плевральной полости, у 2 – остаточная полость. Заразился ВИЧ после операции 1/98 (1,0%) пациент, что способствовало рецидиву туберкулеза.

Таким образом, с учетом исхода рецидивов туберкулезного процесса из 702 больных, у которых прослежены отдаленные результаты, через 5 лет после операции снято с диспансерного наблюдения по выздоровлению 571/702 (81,3%), хронический туберкулезный процесс сформировался у 49/702 (7,0%), летальный исход наступил у 82/702 (11,7%) (из них от прогрессирования туберкулеза у 51, от хронической послеоперационной эмпиемы плевральной полости у 31 пациента). Поздний рецидив, то есть после снятия пациента с диспансерного наблюдения по выздоровлению, возник у 34/702 (4,8%) больных. Исходы позднего рецидива: излечено 10/34 пациентов (29,4%), умерло от прогрессирования заболевания 15/34 (44,1%), а у 9/34 (26,5%) произошло формирование хронического процесса.

Таблица 2. Сроки наступления рецидива туберкулеза после операции

Table 2. Timing of developing tuberculosis relapse after surgery

Сроки наступления рецидива туберкулеза	Число больных с рецидивом		Число больных, оставшихся под наблюдением (абс)	Частота у них рецидива (%)
	абс.	%		
Через 2-3 года	88	66,7	702	12,5
Через 4-6 лет	16	12,1	548	2,9
Через 7-9 лет	13	9,8	212	6,1
10 лет и более	15	11,4	139	10,8
Всего больных	132	100	–	–

В табл. 2 представлены сроки наступления рецидива туберкулеза.

Из представленных данных видно, что наиболее часто рецидив туберкулеза после операции по поводу одностороннего распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких наступал в первые три года после операции – у 88/702 (12,5%). В последующие три года (через 4-6 лет после операции) рецидив зарегистрирован только у 16 (2,9%) пациентов из 548. Таким образом, вероятность рецидива туберкулеза у данных больных в первые три года после операции более чем в 4 раз превышает таковую в последующие 3 года (от 4 до 6 лет) (16/548) (ОШ= 4,77, 95% ДИ 2,76-8,22, $p<0,001$, $\chi^2=37,3$). Та же тенденция отмечается в более отдаленном периоде. При этом ограничением полученных сведений является потеря пациентов для наблюдения, весьма значительная к периоду «10 лет и более» (табл. 2), их осталось 139 человек. Возможно предположить, что со временем на обследование не являются пациенты излечившиеся от туберкулеза, а приходят пациенты, имеющие жалобы, подозрительные на туберкулез, поэтому растет частота рецидивов. Также невозможно отследить летальность от туберкулеза.

Далее проанализировано влияние непосредственных результатов операции (НРО) на отдаленные результаты лечения. В группу с благоприятными НРО отнесены пациенты с достижением полного клинического эффекта (717 человек) и с улучшением (22 человека), всего 739 больных. Из этих 739 человек отдаленные исходы прослежены у 623 (84,3%). В группу с неблагоприятными НРО отнесены пациенты с хронической послеоперационной эмпиемой плевральной полости – 43 больных, обострением туберкулеза – 17, сохраняющимся бактериовыделением – 18, легочно-сердечной недостаточностью – 2, у которых непосредственные результаты операции оценены как неудовлетворительные (47 человек) или без перемен (33 человека), всего 80 больных,

из которых отдаленные результаты прослежены у 79 (98,75%).

Через 5 лет после операции у пациентов с неблагоприятными НРО отмечены следующие исходы: снято с диспансерного учета по выздоровлению всего 16/79 человек (20,25%); сформировался хронический туберкулезный процесс у 11/79 (13,9%); умерло 52/79 (65,85%) – от хронической послеоперационной эмпиемы плевральной полости 31 человек, от прогрессирования туберкулеза 20, от передозировки наркотиков – 1.

Значительно лучшие исходы получены у пациентов с благоприятными НРО: снято с диспансерного учета по выздоровлению 555/623 (89,1%) человека; сформировался хронический туберкулезный процесс у 38/623 (6,1%); умерло от эмпиемы плевральной полости или прогрессирования туберкулеза 30/623 (4,8%).

Таким образом, такие послеоперационные осложнения, как эмпиема плевральной полости и прогрессирование туберкулеза, не ликвидированные в ранние сроки после операции (до 90 дней), а также сохраняющееся бактериовыделение, как правило, приводят к неблагоприятным исходам в отдаленном периоде. Шансы неблагоприятного исхода лечения у пациентов с неблагоприятными НРО более чем в 32 раза выше, чем у пациентов, у которых после операции был достигнут полный клинический эффект или улучшение (ОШ= 32,14, 95% ДИ 17,57 – 58,78, $p<0,001$, $\chi^2=218,8$).

Заключение

Применение операций позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов лечения больных с односторонним распространенным фиброзно-кавернозном туберкулезом органов дыхания, представляющих высокую эпидемическую опасность для окружающих.

Основные причины рецидивов туберкулеза после операций у данных пациентов – небрежное отношение к лечению и злоупотребление алкоголем, невозможность подбора адекватной схемы химиотерапии из-за лекарственной устойчивости возбудителя, не ликвидированные послеоперационные осложнения. Наиболее опасный период после операции по возникновению рецидива туберкулеза – первые три года после операции. Этот факт позволяет прийти к выводу, что пациенты, перенесшие операцию по поводу распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза, должны продолжать противотуберкулезную терапию и наблюдаться в I, а затем в III группе диспансерного наблюдения не менее 3 лет.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев Х.К., Азаматова М.М., Гилязитдинов К.А., Фаттахова Л.З., Гольянова К.И., Топчий В.Г. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 4-9.
2. Бобырева М.Г., Белов С.А., Суднищников 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. 67-68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-67-68>
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
4. Грищенко Н. Г., Краснов Д. В., Нарышкина С. Л., Скворцов Д. А. Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в начальный период пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 13–20. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-13-20>.
5. Малов А.А., Волякова Т.Р., Дмитриев А.А., Счетчиков А.Н. Эффективность хирургических методов лечения больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 5. – С. 39-40.
6. Нефедов А.В. Современные методы коррекции гемиторакса после резекций лёгких по поводу туберкулёза. // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – №9. – С.47-50.
7. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины смерти от фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в Свердловской области // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. – №7. – С.27-29.
8. Отс О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №2. – С.42-49.
9. Пехтусов В.А., Татаринцев А.В., Гиллер Д.Б., Бижанов А.Б., Ениленис И.И. Влияние хирургической санации контингентов больных деструктивным туберкулезом на основные показатели распространенности и смертности от туберкулеза // Хирургия. – 2020. – № 2. – С. 48-52. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148>
10. Поркулевич Н.И., Мордык А.В., Гурова Я.В., Мартынова Г.Г. Анализ причин формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 154.
11. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 24-28. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28>
12. Саенко С.С., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Лехляйдер М.В., Пирогова Н.Д., Сурначева И.Ф., Гуденков М.А., Свичарская А.К., Подгайная О.А., Кононенко Ю.С., Новикова Т.В., Юхнова Е.А., Фролов Е.Г., Громов А.В., Гаева И.С. // Предикторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Т. 12, №3. – С. 24-35. <https://doi.org/10.7868/S2587667820030048>
13. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Воробьев А.А., Борисов С.Е., Матвеева М.В. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом на стационарном этапе ведения пациентов в городе Москве // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2020. – №2. – С. 39-44.
14. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Русакова Л.И., Пономарев С.Б., Гордина А.В. Результаты лечения больных туберкулезом в 2018 году // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 3. – С. 28–68. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10054>
15. Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Аветисян А.О. и др. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед. альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Aminev Kh.K., Azamatova M.M., Gilyazitdinov K.A., Fattakhova L.Z., Golyanova K.I., Topchiy V.G. Efficiency of the in-patient stage of integrated treatment of adult pulmonary tuberculosis patients. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2007, no. 6, pp. 4-9. (In Russ.)
2. 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. 67-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-67-68>
3. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
4. Grischenko N.G., Krasnov D.V., Naryshkina S.L., Skvortsov D.A. Surgical treatment of respiratory tuberculosis patients in the Siberian and Far Eastern Federal Districts during the initial period of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-13-20>.
5. Malov A.A., Vozyakova T.R., Dmitriev A.A., Schetchikov A.N. Efficiency of surgical treatment of respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 39-40. (In Russ.)
6. Nefedov A.V. Contemporary methods of hemithorax management after pulmonary resections due to tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2007, no. 9, pp. 47-50. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B., Skachkova E.I. Causes of lethal outcomes due to fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in Sverdlovsk Region. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2006, no. 7, pp. 27-29. (In Russ.)
8. Ots O.N. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2009, no. 2, pp. 42-49. (In Russ.)
9. Pekhtusov V.A., Tatarintsev A.V., Giller D.B., Bizhanov A.B., Enilenis I.I. Influence of surgical sanation of patients with destructive tuberculosis on the prevalence of tuberculosis and mortality. *Khirurgiya*, 2020, no. 2, pp. 48-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148>
10. Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Gurova Y.V., Martynova G.G. Analysis of reasons causing fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 154. (In Russ.)
11. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. The postponed treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 24-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28>
12. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Lekhleyder M.V., Pirogova N.D., Surnacheva I.F., Gudenkov M.A., Svicharskaya A.K., Podgaynaya O.A., Kononenko Yu.S., Novikova T.V., Yukhnova E.A., Frolov E.G., Gromov A.V., Gaevaya I.S. Predictors of unfavorable outcomes of tuberculosis cases treated with chemotherapy regimens I, II, III. *Vestnik TSNIT*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 24-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667820030048>
13. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Vorobyov A.A., Borisov S.E., Matveeva M.V. Effectiveness of the surgery in tuberculosis patients at the hospital stage of treatment in the city of Moscow. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 2, pp. 39-44. (In Russ.)
14. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Rusakova L.I., Ponomarev S.B., Gordina A.V. Treatment outcomes of tuberculosis patients in 2018. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 3, pp. 28-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10054>
15. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O. et al. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Med. Alyans*, 2014, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Тел: + 7 (391) 261-76-82

Омельчук Данил Евгеньевич
К. м. н., доцент, заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

Большакова Ирина Александровна
К. м. н., доцент кафедры туберкулеза с курсом ПО
E-mail: Kras-kaftuber@mail.ru

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

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
630091, Россия, г. Новосибирск,
Красный проспект, д. 52
Тел: + 7 (383) 343-12-65

Краснов Денис Владимирович
Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна
Д. м. н., заведующая кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: tpetrenko1@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

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

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

Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health
52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091 Russia
Phone: + 7 (383) 343-12-65

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

Tatiana I. Petrenko
Doctor of Medical Sciences, Head of Phthiopulmonology Department
Email: tpetrenko1@mail.ru

Поступила 31.01.2024

Submitted as of 31.01.2024



Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае

Н.А. СОСОВА², Т.А. ЗАДРЕМАЙЛОВА², Н.М. КОНОВАЛОВА², А.В. АБРАМЧЕНКО¹, М.И. РОМАНОВА¹,
А.И. ГАЙДА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹

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

² ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов в Ставропольском крае за период с 2019 по 2022 гг.

Материалы и методы. На основании ретроспективного исследования оценены исходы курсов химиотерапии туберкулеза (ТБ) легких по режимам МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ возбудителя у 100 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ и ВИЧ-инфекцией (группа ЛУ-ТБ/ВИЧ) и 707 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) (без ВИЧ-инфекции (группа ЛУ-ТБ)). Проведен анализ иммунного статуса у пациентов группы ЛУ-ТБ/ВИЧ и его влияния на эффективность лечения туберкулеза.

Результаты. «Эффективный курс химиотерапии» (определения даны согласно методическим рекомендациям) статистически значимо чаще зарегистрирован в группе ЛУ-ТБ, чем в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ (59% и 48% соответственно, $p < 0,05$). «Неэффективный курс химиотерапии» статистически значимо чаще зарегистрирован у больных группы ЛУ-ТБ/ВИЧ, чем в группе ЛУ-ТБ (42% и 26% соответственно, $p < 0,05$). В группе ЛУ-ТБ/ВИЧ самая низкая эффективность (33%) лечения ТБ были у пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Среди умерших средний срок до наступления летального исхода от начала лечения туберкулеза составил 12 месяцев в группе ЛУ-ТБ, в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ – 8 месяцев, а в подгруппе больных с уровнем CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 4 месяца.

Ключевые слова: туберкулез с лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, уровень CD4 лимфоцитов.

Для цитирования: Сосова Н.А., Задремайлова Т.А., Коновалова Н.М., Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Самойлова А.Г. Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 64–70. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-64-70>

Treatment Results in Patients with Drug Resistant Tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR) and HIV Infection in Stavropol Region

N.A. SOSOVA², T.A. ZADREMAILOVA², N.M. KONOVALOVA², A.V. ABRAMCHENKO¹, M.I. ROMANOVA¹,
A.I. GAYDA¹, A.G. SAMOYLOVA¹

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

² Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare treatment effectiveness of drug resistant tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR) depending on the HIV status of patients in Stavropol Region from 2019 to 2022.

Subjects and Methods. In a retrospective study, chemotherapy outcomes for pulmonary tuberculosis (TB) were evaluated with distribution by treatment regimens for MDR, pre-XDR, and XDR in 100 patients with drug resistant tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR and HIV infection (DR TB/HIV Group) and 707 patients with drug resistant tuberculosis (MDR, pre-XDR, and XDR) (and negative HIV status (DR TB Group)). The immune status of patients in DR TB/HIV Group and its impact on the effectiveness of tuberculosis treatment were analyzed.

Results. Effective treatment (definitions are given according to the Guidelines) was statistically significantly more frequently registered in DR TB Group versus DR TB/HIV Group (59% and 48%, respectively, $p < 0.05$). Treatment failure was statistically significantly more frequently registered in patients in DR TB/HIV Group versus DR TB Group (42% and 26%, respectively, $p < 0.05$). In DR TB/HIV Group, the lowest effectiveness (33%) of tuberculosis treatment was noted in the patients with CD4 count below 200 cells/ μ L. Among those died, the median time to death from the start of tuberculosis treatment was 12 months in DR TB Group, 8 months in DR TB/HIV Group, and 4 months in the subgroup of patients with CD4 count below 100 cells/ μ L.

Key words: drug resistant tuberculosis, HIV infection, CD4 count.

For citation: Sosova N.A., Zadremaylova T.A., Konovalova N.M., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Gayda A.I., Samoylova A.G. Treatment results in patients with drug resistant tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR) and HIV infection in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 64–70. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-64-70>

Для корреспонденции:
Сосова Наталья Александровна
E-mail: sna@kkptd.ru

Correspondence:
Natalia A. Sosova
Email: sna@kkptd.ru

Введение

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. в мире заболеваемость туберкулезом составила 133 случая на 100 тыс. населения, при этом лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ) был выявлен у впервые выявленных пациентов в 17% всех случаев, у ранее леченных – в 25% [5]. В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом в 2021 г. составила 31,1 на 100 тыс. населения [3]. В 2022 г. снижение заболеваемости продолжилось и достигло 28,2 на 100 тыс. населения [2]. Однако препятствием в достижении целевых показателей, обозначенных в стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза, является высокое бремя больных ЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В мире в 2022 г. число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составило 39,0 миллионов человек, число новых случаев – 1,3 миллиона человек [10]. В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрировано более 1,2 миллиона лиц, живущих с ВИЧ, то есть распространенность составила 43,3 человека на 100 тыс. населения [9].

В Ставропольском крае заболеваемость туберкулезом в 2022 г. была 18,8 на 100 тыс. населения. Доля больных ЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов в 2022 г. составила 33,6%, среди ранее леченных – 52,4%, что сопоставимо с показателями в Российской Федерации (33,8% и 58,9%) [2]. По данным ГБУЗ «Ставропольского краевого специализированного центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями», в 2022 г. у 473 пациентов была выявлена ВИЧ-инфекция, что составило заболеваемость 16,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2022 г. была 15,3 на 100 тыс. населения, в Ставропольском крае – 8,2 на 100 тыс. населения [2].

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом числа больных ВИЧ-инфекцией, но и с трудностями диагностики и лечения туберкулеза у них [4, 7, 9, 10]. ВИЧ-инфекция не только повышает риск развития активного туберкулеза в 26 раз, но способствует нетипичным клиническим проявлениям его, что усложняет диагностику

и лечение и, конечно, влияет на прогноз лечения [17]. Эффективность лечения данной категории больных в мире в 2022 г. составила 77%, в Российской Федерации – 41%, в Ставропольском крае – 68,3% [2, 5]. Эффективность и схемы лечения таких пациентов активно обсуждаются в публикациях. Так, доказано повышение эффективности лечения до 72,9% при включении бедаквилина и линезолида в схему химиотерапии ЛУ-ТБ [16], и до 89,3% при назначении схемы химиотерапии «BPaL [15]. Российское исследование [1] показало высокую эффективность (83,3%) и малую частоту нежелательных реакций при сочетании схемы противотуберкулезной терапии, включающей бедаквилин с антиретровирусной терапией. В другом исследовании у пациентов с ВИЧ-инфекцией при включении в схему лечения ЛУ-туберкулеза бедаквилина эффективный курс зарегистрирован в 66,7% случаев [8].

Помимо более низкой эффективности лечения, пациенты с сочетанной инфекцией имеют более высокий риск летального исхода – до 30%. Так, в ранее опубликованных исследованиях доказано, что у пациентов с сочетанной патологией летальный исход наступал чаще (30% против 13% у ВИЧ-негативных) [11, 14]. Время до наступления летального исхода у них составило 4-6 месяцев против 5-9 месяцев у ВИЧ-негативных [12]. По данным исследования из Южной Африки, у 63% больных, умерших от ЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, уровень CD4 лимфоцитов был менее 50 кл/мкл [13]. В исследовании, выполненном в Руанде в 2021 г., были получены схожие результаты. Летальность была выше при сочетанной инфекции (13,3% против 7,6% у ВИЧ-негативных), особенно у пациентов с количеством CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл [14]. Сочетанная патология – ВИЧ-инфекция и ЛУ-туберкулез продолжает оставаться проблемой, требующей решения, для чего необходимо дальнейшее накопление сведений.

Цель исследования

Сравнить эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов в Ставропольском крае за период с 2019 по 2022 гг.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией – туберкулез с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией. Отбор в исследование осуществлялся методом сплошной выборки по критериям включения/невключения. Критерии включения: больные туберкулезом легких, плевры, трахеи и бронхов с лекарственной устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину, старше 18 лет, проходившие лечение в учреждениях противотуберкулезной службы Ставропольского края в период с 2019 по 2022 гг. Диагноз туберкулеза в абсолютном большинстве случаев верифицирован молекулярно-генетическими и/или бактериологическими методами.

Для подтверждения туберкулеза использовали по показаниям любой биологический материал (мокрота, аспират, полученный при фибробронхоскопии, экссудат (в случае плеврита)) и следующие лабораторные методы: люминисцентная микроскопия; культуральные методы (посев на плотную среду Левенштейна-Йенсена, жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960); молекулярно-генетические методы (GeneXpert MTB/RIF, мультиплексная ПЦР) в режиме реального времени. Обследование пациентов и назначение режима химиотерапии проводилось в соответствии с актуальными версиями клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». (2020 г., 2022 г.) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, 2015 г. Источником информации служили истории болезни стационарного больного (форма N003/у), амбулаторные карты (форма N 025/у), карты лечения (форма 502/у).

Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен инфекционистами ГБУЗ «Ставропольского краевого специализированного центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями» на основании определения спектра антител против ВИЧ с помощью ИФА и положительного метода иммуноблоттинга. Определение степени иммуносупрессии проводилось по абсолютному и процентному содержанию CD4 и CD8 лимфоцитов [4].

Все пациенты были разделены на две группы. В группу ЛУ-ТБ/ВИЧ были включены 100 ВИЧ-положительных пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавшие противотуберкулезную и антиретровирусную терапию. В группу ЛУ-ТБ вошло 707 ВИЧ-негативных больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавших противотуберкулезную терапию по режиму ЛУ-ТБ.

Далее пациенты группы ЛУ-ТБ/ВИЧ были разделены на 4 подгруппы в соответствии с клас-

сификацией иммунных нарушений ВОЗ [4]: «а» подгруппа состояла из 24 пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов 500 кл/мкл и выше, «б» подгруппа – 16 пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов 350-499 кл/мкл, «в» подгруппа – 18 пациентов, с уровнем CD4 лимфоцитов 200-349 кл/мкл, «г» подгруппа – 42 пациента, с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

В ЛУ-ТБ/ВИЧ и ЛУ-ТБ группах пациенты были сопоставимы по возрастному и демографическому составу – свыше 50% больных были в возрасте от 18 до 44 лет, доминировали мужчины (81% и 82% соответственно). Преобладающими клиническими формами туберкулеза в обеих группах были диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких. Подтверждение диагноза бактериологическими методами было у 93% больных, и более чем у 60% определялись деструктивные изменения в легких (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам
Table 1. Characteristics of patients by Groups

Параметры		ЛУ-ТБ/ВИЧ группа n=100	ЛУ-ТБ группа n=707	p
		абс. (%)	абс. (%)	
Пол	м	81 (81%)	581 (82%)	>0,05
	ж	19 (19%)	126 (18%)	>0,05
Возраст (годы)	18-44	67 (67%)	408 (58%)	>0,05
	45-59	30 (30%)	236 (33%)	>0,05
	60-74	3 (3%)	55 (8%)	>0,05
	75-89	0	8 (1%)	–
Клинические формы туберкулеза	Очаговая	8 (8%)	30 (4,3%)	>0,05
	Инфильтративная	33 (33%)	292 (41,3%)	>0,05
	Диссеминированная	53 (53%)	306 (43,3%)	>0,05
	Фиброзно-кавернозная	6 (6%)	60 (8,5%)	>0,05
	Цирротическая	–	8 (1%)	–
	Кавернозная	–	9 (1,3%)	–
	Туберкулезный плеврит	0	2 (0,3%)	–
Лабораторное подтверждение диагноза		97 (97%)	660 (93%)	>0,05
Лекарственная устойчивость МБТ	МЛУ	81 (81%)	568 (80%)	>0,05
	Пре-ШЛУ	18 (18%)	134 (19%)	>0,05
	ШЛУ	1 (1%)	5 (0,7%)	>0,05
Наличие деструкции в легких		68 (68%)	511 (72%)	>0,05

В группе ЛУ-ТБ/ВИЧ выделенные подгруппы были сопоставимы по возрастному и демографическому составу. Свыше 50% больных были в возрасте 18-44 лет, доминировали мужчины (от 76% до 88%). Преобладающими клиническими формами туберкулеза в подгруппах были диссеминированная и инфильтративная клинические формы

Таблица 2. Характеристика пациентов по подгруппам группы ЛУ-ТБ/ВИЧ

Table 2. Characteristics of patients by subgroups in DR TB/HIV Group

Параметры		Подгруппы группы ЛУ-ТБ/ВИЧ абс. (%)				$p\chi^2$
		а n=24	б n=16	в n=18	г n=42	
Пол	м	20 (83%)	14 (88%)	15 (83%)	32 (76%)	>0,05
	ж	4 (17%)	2 (12%)	3 (17%)	10 (24%)	>0,05
Возраст (годы)	18-44	13 (54%)	11 (69%)	11 (61%)	31 (74%)	>0,05
	45-59	10 (42%)	4 (25%)	5 (28%)	10 (24%)	>0,05
	60-74	1 (4%)	1 (6%)	2 (11%)	1 (2%)	>0,05
Клинические формы туберкулеза	Очаговая	3 (13%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (7%)	>0,05
	Инфильтративная	6 (25%)	4 (25%)	6 (33%)	17 (41%)	>0,05
	Диссеминированная	13 (54%)	10 (63%)	10 (55%)	20 (47%)	>0,05
	Фиброзно-кавернозная	2 (8%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (5%)	>0,05
Лабораторное подтверждение диагноза		24 (100%)	15 (94%)	17 (94%)	41 (98%)	>0,05
Наличие деструкции в легких		6 (25%)	4 (25%)	7 (39%)	15 (36%)	>0,05

туберкулеза легких. Лабораторное подтверждение диагноза было у 94% пациентов, а наличие деструктивных изменений определялось в 25-39% случаев (табл. 2).

Исходы курсов химиотерапии регистрировались в соответствии с действующими приказами [6, 7]. В исход «неэффективный курс» были также включены результаты «умер от туберкулеза», «умер от других причин». Отдельно учитывались исходы «выбыл», «прервал лечение» и «продолжает лечение».

Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении Microsoft Excel 2017 и Epi Info version 7.2.5. Проведена описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Статистическую значимость различий оценивали с помощью χ^2 -Пирсона, значимыми считали уровень $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов лечения (табл. 3) «эффективный курс химиотерапии» в группе ЛУ-ТБ регистрировался значимо чаще, чем в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ (59% и 48%) ($p<0,05$). «Неэффективный курс химиотерапии» был установлен в 42% случаев в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ и в 26% в группе ЛУ-ТБ ($p<0,05$). Продолжили лечение на момент завершения исследования с невозможностью оценки эффективности курса химиотерапии 4% пациентов группы ЛУ-ТБ/ВИЧ и 9% в группе ЛУ-ТБ. По частоте больных, прервавших лечение и выбывших, группы оказались сопоставимы (табл. 3).

Таблица 3. Результаты лечения больных в группах ЛУ-ТБ/ВИЧ и ЛУ-ТБ

Table 3. Treatment outcomes in DR TB/HIV Group and DR TB Group

Результаты курса химиотерапии	группа ЛУ-ТБ/ВИЧ n=100	группа ЛУ-ТБ n=707	$p\chi^2$
	абс. (%)	абс. (%)	
Эффективный курс	48 (48%)	417 (59%)	<0,05
Неэффективный курс	42 (42%)	182 (26%)	<0,05
Продолжает лечение	4 (4%)	62 (9%)	>0,05
Прервал лечение	4 (4%)	24 (3%)	>0,05
Выбыл	2 (2%)	22 (3%)	>0,05

При сравнении исходов курса химиотерапии туберкулеза в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня иммуносупрессии было установлено, что у больных с уровнем CD4 лимфоцитов < 200 кл/мкл («г» подгруппа) статистически значимо чаще фиксировался «неэффективный курс химиотерапии» (41%) по сравнению с пациентами «а» подгруппы (12%), с уровнем CD4 лимфоцитов > 500 кл/мкл, $p<0,05$ (табл. 4).

Таблица 4. Результаты лечения больных группы ЛУ-ТБ/ВИЧ в зависимости от иммунологического статуса

Table 4. Treatment outcomes in the patients from DR TB/HIV Group depending on immunological status

Исход курса химиотерапии	Подгруппы			
	«а» n=24	«б» n=16	«в» n=18	«г» n=42
Эффективный курс химиотерапии абс. (%)	14 (58%)	8 (50%)	11 (61%)	14 (33%)
$p\chi^2$	а – б > 0,05; а – в > 0,05; а – г < 0,05; б – в > 0,05; б – г > 0,05; в – г < 0,05			
Неэффективный курс химиотерапии абс. (%)	5 (21%)	6 (38%)	5 (27%)	22 (53%)
$p\chi^2$	а – б > 0,05; а – в > 0,05; а – г < 0,05 б – в > 0,05; б – г > 0,05; в – г < 0,05			
Прервал лечение абс. (%)	4 (17%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (2%)
Выбыл абс. (%)	–	–	–	1 (2%)
Продолжает курс ХТ абс. (%)	1 (4%)	1 (6%)	1 (6%)	4 (10%)

Эффективный курс химиотерапии туберкулеза в «а», «б», «в» подгруппах больных, с уровнем CD4 лимфоцитов > 200 кл/мл, составил более 50%. Была выявлена статистически значимая разница по «эффективному курсу химиотерапии» между пациентами «г» подгруппы (33%) и «а» подгруппы (58%) и между пациентами «в» подгруппы (61%) и «г» подгруппы (33%), $p<0,05$. По исходам «выбыл» и «умер от других причин» статистически значимой разницы между подгруппами не было. «Прерванный курс химиотерапии» чаще регистрировался в «а» подгруппе (17%, $p<0,05$) по сравнению с другими подгруппами (табл. 4).

Таблица 5. Сравнение результатов лечения больных группы ЛУ-ТБ и подгрупп «а», «б», «в», «г» группы ЛУ-ТБ/ВИЧ

Table 5. Comparison of treatment outcomes in the patients from DR TB Group and Subgroups A, B, C, and D of DR TB/HIV Group

Результат лечения	Группа ЛУ-ТБ и подгруппа «а»	Группа ЛУ-ТБ и подгруппа «б»	Группа ЛУ-ТБ и подгруппа «в»	Группа ЛУ-ТБ и подгруппа «г»
	$p\chi^2$			
Эффективный курс химиотерапии	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Неэффективный курс химиотерапии	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Подгруппы пациентов с более высоким уровнем CD4 лимфоцитов (выше 200 кл/мкл) были сопоставимы по «эффективному курсу лечения» с пациентами группы ЛУ-ТБ. У больных с уровнем CD4 лимфоцитов <200 кл/мкл («г» подгруппа) эффективность лечения была статистически значимо ниже, чем у пациентов группы ЛУ-ТБ. Статистически достоверно чаще в «г» подгруппе пациентов отмечался исход «неэффективный курс химиотерапии» по сравнению с группой ЛУ-ТБ (53% и 26% соответственно, $p<0,05$) (табл. 5).

В случаях смерти средний срок наступления летального исхода от начала лечения туберкулеза у больных группы ЛУ-ТБ составил 12 месяцев,

а в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ – 8 месяцев, а у пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 4 месяца.

Заключение

Исходы лечения в группах распределились следующим образом: «эффективный курс химиотерапии» статистически значимо чаще был зарегистрирован в группе пациентов ЛУ-ТБ по сравнению с группой с ЛУ-ТБ/ВИЧ (59% и 48% соответственно, $p<0,05$). «Неэффективный курс химиотерапии» статистически значимо чаще был зарегистрирован в группе ЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с ЛУ-ТБ (42% и 26% соответственно). По исходам «прервал лечение» (3% и 4% соответственно), «выбыл» (3% и 2% соответственно) статистически значимой разницы между группами не получено. Самая низкая эффективность лечения и высокая летальность была зарегистрирована у пациентов группы ЛУ-ТБ/ВИЧ с уровнем CD4 лимфоцитов менее 200 кл/мкл: эффективно завершили курс химиотерапии лишь 33% больных, а «неэффективный курс» зарегистрирован в 53% случаев. Среднее время до наступления летального исхода у больных ЛУ-ТБ ВИЧ- составило 12 месяцев, у ЛУ-ТБ ВИЧ – 8 месяцев, у пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл – 4месяца.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>

2. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Пономарёв С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2021–2022 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2023. – 92 с.

3. 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>

4. ВИЧ инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Год утверждения 2020. Возрастная категория: взрослые. Год окончания действия: 2022; 114 с.

5. ВОЗ. Глобальный отчет по туберкулезу за 2023г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023г.

6. Приказ Минздрава РФ от 13.02.2004 N 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» МЗ РФ; 35 с.

7. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» МЗ РФ; 234 с.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>

2. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2021-2022 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2021-2022. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2023, 92 p.

3. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>

4. *VICH-infektsiya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [HIV infection in adults. Guidelines]. Approved in 2020. Valid till 2022, 114 p.

5. WHO. Global Tuberculosis Report for 2023. Geneva, World Health Organisation, 2023r.

6. Edict no. 50 by RF MoH as of February 13, 2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. 35 p. (In Russ.)

7. Edict no. 109 by RF MoH as of March 21, 2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. RF MoH, 234 p. (In Russ.)

8. 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 лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>
9. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. URL: <https://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> [Дата обращения 07.11.2023 г.]
10. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень 2023. Глобальная статистика по ВИЧ. URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf [Дата обращения 07.11.2023 г.]
11. Bayowa J.R., Kalyango J.N., Baluku J.B., Katuramu R., Ssendikwanawa E., Zalwango J.F., Akunzirwe R., Nanyonga S.M., Amutuhair J.S., Muganga R.K., Cherop A. Mortality rate and associated factors among patients co-infected with drug resistant tuberculosis/HIV at Mulago National Referral Hospital, Uganda, a retrospective cohort study // PLOS Glob Public Health. – 2023. – Vol. 3, № 7. – P. e0001020. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001020>
12. Bisson G.P., Bastos M., Campbell J.R., Bang D., Brust J.C., Isaakidis P., Lange C., Menzies D., Migliori G.B., Pape J.W., Palmero D., Baghaei P., Tabarsi P., Viiklepp P., Vilbrun S., Walsh J., Marks S.M. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10248. – P. 402-411. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31316-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31316-7)
13. Gandhi N.R., Andrews J.R., Brust J.S., Montreuil R., Weisman D., Heo M., Moll A.P., Friedland G.H., Shah N.S. Risk factors of mortality among patients with MDR- and XDR-tuberculosis in conditions of high HIV prevalence // International Pulmonary Tuberculosis. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 90-97. <https://doi.org/10.5588/ijttd.11.0153>
14. Habimana D.S., Ngabonziza J.S., Migambi P., Muzio-Habimana U., Mutembaire G., Byukusenge F., Habiambere I., Remera E., Mugwaneza P., Mvkarago I.E., Mazarati J.B., Turate I., Nsanzimana S., Dekru T., de Jong K.B. Predictors of mortality from tuberculosis, resistant to rifampicin, among HIV-co-infected patients in Rwanda // Am J Trop Med Hyg. – 2021. – Vol. 105, № 1. – P. 47-53. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1361>
15. Oelofse S., Esmail A., Deacon A., Konradi F., Olayanju O., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel K.M., Wills G.H., Olugbosi M., Del Parigi A., San E., Calatroni A., Spigelman M., Dheda K. Pretomanid with bedaquiline and linezolid in drug-resistant tuberculosis: comparison of potential cohorts // International Journal of Pulmonary Tuberculosis. – 2021. – Vol. 25, № 6. – P. 453-460. <https://doi.org/10.5588/ijttd.21.0035>
16. Wu Wu, Zhang Wu, Wang Wu, Wei J., Wang V, Duan V, Tian Wu, Ren M, Li Z., Wang Wu, Zhang T, Wu N., Huang H. Bedaquiline and Linezolid improve the results of TB treatment in patients with drug-resistant tuberculosis with HIV: a systematic review and meta-analysis // Pharmacol Res. – 2022. – № 182. – P. 106336. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106336>
17. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, № 35. – P. e30405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030405>
8. 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>
9. Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Available: <https://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> Accessed November 07, 2023
10. YUNEYDS. *Informatsionnyy byulleten 2023 Globalnaya statistika po VICH*. [UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet for 2022]. Available: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf Accessed November 07, 2023
11. Bayowa J.R., Kalyango J.N., Baluku J.B., Katuramu R., Ssendikwanawa E., Zalwango J.F., Akunzirwe R., Nanyonga S.M., Amutuhair J.S., Muganga R.K., Cherop A. Mortality rate and associated factors among patients co-infected with drug resistant tuberculosis/HIV at Mulago National Referral Hospital, Uganda, a retrospective cohort study. *PLOS Glob Public Health*, 2023, vol. 3, no. 7, pp. e0001020. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001020>
12. Bisson G.P., Bastos M., Campbell J.R., Bang D., Brust J.C., Isaakidis P., Lange C., Menzies D., Migliori G.B., Pape J.W., Palmero D., Baghaei P., Tabarsi P., Viiklepp P., Vilbrun S., Walsh J., Marks S.M. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10248, pp. 402-411. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31316-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31316-7)
13. Gandhi N.R., Andrews J.R., Brust J.S., Montreuil R., Weisman D., Heo M., Moll A.P., Friedland G.H., Shah N.S. Risk factors of mortality among patients with MDR- and XDR-tuberculosis in conditions of high HIV prevalence. *International Pulmonary Tuberculosis*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 90-97. <https://doi.org/10.5588/ijttd.11.0153>
14. Habimana D.S., Ngabonziza J.S., Migambi P., Muzio-Habimana U., Mutembaire G., Byukusenge F., Habiambere I., Remera E., Mugwaneza P., Mvkarago I.E., Mazarati J.B., Turate I., Nsanzimana S., Dekru T., de Jong K.B. Predictors of mortality from tuberculosis, resistant to rifampicin, among HIV-co-infected patients in Rwanda. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2021, vol. 105, no. 1, pp. 47-53. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1361>
15. Oelofse S., Esmail A., Deacon A., Konradi F., Olayanju O., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel K.M., Wills G.H., Olugbosi M., Del Parigi A., San E., Calatroni A., Spigelman M., Dheda K. Pretomanid with bedaquiline and linezolid in drug-resistant tuberculosis: comparison of potential cohorts. *International Journal of Pulmonary Tuberculosis*, 2021, vol. 25, no. 6, pp. 453-460. <https://doi.org/10.5588/ijttd.21.0035>
16. Wu Wu, Zhang Wu, Wang Wu, Wei J., Wang V, Duan V, Tian Wu, Ren M, Li Z., Wang Wu, Zhang T, Wu N., Huang H. Bedaquiline and Linezolid improve the results of TB treatment in patients with drug-resistant tuberculosis with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.*, 2022, no. 182, pp. 106336. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106336>
17. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101, no. 35, pp. e30405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030405>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, Россия, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56

Сосова Наталья Александровна

Заведующая отделением для больных органов дыхания №1
Тел.: +7 (865) 28-79-31
E-mail: sna@kkptd.ru

Задремайлова Татьяна Алексеевна

К. м. н., заместитель главного врача по медицинской части
Тел.: +7 (865) 28-83-61
E-mail: zta@kkptd.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
56 Dostoevskiy St., Stavropol, 355019 Russia

Natalia A. Sosova

Head of Respiratory Diseases Department no. 1
Phone: +7 (865) 28-79-31
Email: sna@kkptd.ru

Tatyana A. Zadremaylova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician
for Medical Activities
Phone: +7 (865) 28-83-61
Email: zta@kkptd.ru

Коновалова Наталья Михайловна

Заместитель главного врача
по организационно-методической работе
Тел.: +7 (865) 28-75-34
E-mail: knm@kkptd.ru

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

Абрамченко Анна Валентиновна

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных
инфекций
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
Тел.: +7 (495) 544-90-17
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Романова Мария Игоревна

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
Тел.: +7 (903) 537- 01-36
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

Гайда Анастасия Игоревна

К. м. н., старший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
E-mail: nsovca@yandex.ru
Тел.: +7 (911) 557- 04-35
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Natalia M. Konovalova

Deputy Head Physician for Reporting and Statistics
Phone: +7 (865) 28-75-34
Email: knm@kkptd.ru

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

Anna V. Abramchenko

Junior Researcher of Department
of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis
and Concurrent Infections
Email: av.abramchenko@mail.ru
Phone: +7 (495) 544-90-17
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Maria I. Romanova

Junior Researcher of Department
of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis
and Concurrent Infections
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
Phone: +7 (903) 537- 01-36
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

Anastasiya I. Gayda

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Department of Differential Diagnosis and Treatment
of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: nsovca@yandex.ru
Phone: +7 (911) 557- 04-35
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 17.02.2024

Submitted as of 17.02.2024



Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков

Р.К. ВАРЛАМОВ¹, Е.С. ПРОКОПЬЕВ¹, Е.Ф. ЛУГИНОВА^{1,2}

¹ ТБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», г. Якутск, РФ

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск, РФ

Цель исследования: оценить влияние ограничительных мероприятий при пандемии COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков.

Материалы и методы. Для анализа использованы материалы статистических сборников, форм государственной статистики (ф. № 33). Дана оценка динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в двух периодах наблюдения «до пандемии» (2017-2019 гг.) и «во время пандемии», 2020-2022 гг.). Использованы методы статистического анализа.

Результаты. Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничительные мероприятия в целом не оказали существенного влияния на охват профилактическими осмотрами населения Республики Саха (Якутия) на туберкулез. При этом во время пандемии установлено некоторое снижение уровня основных эпидемиологических показателей по туберкулезу как среди взрослого, так и среди детского населения. Несмотря на указанное снижение, выявлено ухудшение структуры случаев впервые выявленного туберкулеза, что свидетельствует о несвоевременности выявления заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, дети, профилактические осмотры.

Для цитирования: Варламов Р.К., Прокопьев Е.С., Лугинова Е.Ф. Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 71–75. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-71-75>

Impact of the COVID-19 Restrictive Measures on Tuberculosis Detection among Children and Adolescents

R.K. VARLAMOV¹, E.S. PROKOPIEV¹, E.F. LUGINOVA^{1,2}

¹ E.N. Andreev Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

² M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

The objective: to assess impact of the COVID-19 restrictive measures on tuberculosis detection among children and adolescents.

Subjects and Methods. For the analysis, materials from statistical collections and state statistics forms (Form No. 33) were used. Changes of the main epidemiological tuberculosis rates were assessed for two observation periods: before the pandemic (2017-2019) and during the pandemic (2020-2022). Statistical analysis methods were used.

Results. The COVID-19 pandemic and related restrictive measures generally provided no significant impact on the coverage with preventive screening for tuberculosis of population in the Republic of Sakha (Yakutia). At the same time, during the pandemic, a slight reduction of the main epidemiological tuberculosis rates was noted both among adults and children. Despite this decrease, a deterioration in the structure of new tuberculosis patients was revealed, which indicated that the disease was not detected in a timely manner.

Key words: tuberculosis, COVID-19, children, preventive screening.

For citation: Varlamov R.K., Prokopiev E.S., Luginova E.F. Impact of the COVID-19 restrictive measures on tuberculosis detection among children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 71–75. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-71-75>

Для корреспонденции:
Лугинова Евдокия Федоровна
E-mail: luginovaef@14ftiz.ru

Correspondence:
Evdokiya F. Luginova
Email: luginovaef@14ftiz.ru

Введение

Эпидемический процесс COVID-19 в каждой стране имеет свои особенности, что обусловлено многими факторами, связанными с уровнем развития экономики, структурой здравоохранения, этническими характеристиками общества, оперативностью и объемом принятых правительством ограничительных мер, здоровьем и менталитетом общества в целом, состоянием экологии и рядом других факторов [11]. Установлено, что контакты в бытовых очагах играют основную роль в распространении COVID-19 во всех возрастных группах населения. Повсеместное распространение COVID-19 способствует развитию заболевания и у детей [5, 9]. Необходимо отметить, что принятые в Российской Федерации в начале 2020 г. ограничительные меры привели к замедлению темпов прироста случаев COVID-19, способствовали пролонгированию периода от начала стойкой циркуляции вируса в популяции до достижения пика, и, как следствие, снизили темпы роста нагрузки на здравоохранение во время первой волны пандемии [11].

Отмечается, что пандемия COVID-19 влияет на эпидемический процесс других инфекционных заболеваний, среди которых особое место занимает туберкулез [2, 6, 8, 12]. Исследователи прогнозируют повышение смертности от туберкулеза на фоне субъективного снижения новых случаев заболевания, что обусловлено снижением темпов активного выявления больных туберкулезом и поздней диагностикой тяжелых его проявлений [4, 10].

Пандемия COVID-19 потребовала внедрения новых организационных форм работы противотуберкулезной службы, но стратегия активного выявления туберкулеза сохраняла свою актуальность [1, 3, 7, 13].

Цель исследования

Оценить влияние ограничительных мероприятий при пандемии COVID-19 на выявляемость туберкулеза у детей и подростков.

Материалы и методы

Проанализированы показатели охвата населения массовыми профилактическими осмотрами на туберкулез по данным годовых отчетов Республиканского противотуберкулезного диспансера. Проведен анализ эпидемиологических показателей (заболеваемость, распространенность, частота бактериовыделения) по туберкулезу среди населения, среди детей и подростков Республики Саха (Якутия) на основании данных статистических сборников, формы федеральной государственной статистики № 33 за 2017-2022 гг. Ука-

занный период времени разделен на две части: до COVID-19 (2017-2019 гг.) и вторая часть – время пандемии COVID-19 (2020-2022 гг.). Для анализа использованы методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение) и статистические. Статистические методы включали в себя описательную статистику, расчет среднего значения (М), стандартного отклонения, 95% доверительного интервала (ДИ) и медианы (Me). Оценку достоверности различий в зависимости от типа данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости различий было принято как ($p<0,05$).

Результаты исследования

Установлено, что в целом по республике в период пандемии COVID-19 не произошло ожидаемого существенного снижения охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез. Так, данный показатель в период «до COVID-19» составлял 88,4% (ДИ 81,8-95), в период «во время COVID-19» – 85,8% (ДИ 83-88,6), $p=0,16$. Охват флюорографическими (ФЛГ) осмотрами населения старше 15 лет соответственно составил 85,7% (ДИ 84,7-86,7) и 83,5% (ДИ 80,5-86,5), $p=0,25$. Охват иммунодиагностикой детского населения в периоды до и во время COVID-19 также существенно не изменился. Среди детей в возрасте 1-14 лет данный показатель «до COVID-19» составлял 92,7% (ДИ 89,9-95,5), «во время COVID-19» – 92,4% (ДИ 89,1-98,7), $p=0,15$. Среди детей 15-17 лет соответственно – 93,9% (ДИ 89,1-98,7) и 88,2% (ДИ 86,4-90), $p=0,11$. Но «во время COVID-19» отмечено значительное снижение охвата ФЛГ осмотрами подростков 15-17 лет до 90,9% (ДИ 88,1-93,7) против 96,3% (ДИ 95,3-97,3) «до COVID-19», $p=0,03$ (табл. 1).

Таблица 1. Показатели профилактических осмотров на туберкулез в двух периодах наблюдения
Table 1. Results of preventive screening for tuberculosis in two observation periods

Показатель	«до COVID» (2017-2019 гг.), % (95% ДИ)	«во время COVID» (2020-2022 гг.), % (95% ДИ)	p
Охват профилактическими осмотрами населения на туберкулез	88,4 (81,8-95)	85,8 (83-88,6)	0,16
Охват ФЛГ осмотрами населения старше 15 лет	85,7 (84,8-86,7)	83,5 (80,5-86,5)	0,25
Охват иммунодиагностикой детей 1-14 лет	92,7 (89,9-95,5)	92,4 (89,1-98,7)	0,15
Охват иммунодиагностикой подростков 15-17 лет	93,9 (89,1-98,7)	88,2 (86,4-90)	0,11
Охват ФЛГ осмотрами подростков 15-17 лет	96,3 (95,3-97,3)	90,9 (88,1-93,7)	0,03

Следовательно, ограничительные мероприятия по предупреждению распространения COVID-19 в целом не оказали существенного влияния на охват населения Республики Саха (Якутия) профилактическими осмотрами на туберкулез. Но охват ФЛГ осмотрами подростков 15-17 лет в период пандемии COVID-19 значимо снизился.

Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу среди населения Республики Саха (Якутия) установил, что средний показатель заболеваемости туберкулезом «во время COVID-19» значимо снизился до 29,1 (ДИ 28,0-30,1), с 49,8% (ДИ 45-54,6) на 100 тыс. населения «до COVID-19», $p=0,003$. Соответственно снизилось и среднее (М) количество впервые выявленных больных туберкулезом до 285 пациентов (ДИ 277,8-292,2) с 480,6 (ДИ 435,6-525,6) в период «до COVID-19», $p=0,003$.

Средний показатель распространенности туберкулеза в РС (Я) в периодах «до COVID-19» составлял 110,9 (ДИ 79,7-142,1), «во время COVID-19» – 55,4 (ДИ 49,2-61,6) на 100 тыс. населения $p=0,03$. Среднее количество (М) пациентов с активным туберкулезом «во время COVID-19» снизилось до 543,6 (ДИ 489,4-597,8) с 1070,3 (ДИ 768,5-1372,1) человек «до COVID-19», $p=0,04$. Отмечено, что «во время COVID-19» также произошло значимое снижение показателя бактериовыделения на 100 тыс. населения с 55,0 (ДИ 37,6-72,4) до 26,5 «до COVID-19» (ДИ 25,1-27,9), $p=0,04$. Среднее количество больных с бактериовыделением снизилось «во время COVID-19» до 260,5 (ДИ 249,5-271,5) с 532,6 (ДИ 368,2-697) в периоде «до COVID-19», $p=0,04$.

Следовательно, во время пандемии COVID-19 основные эпидемиологические показатели туберкулеза в Республике Саха (Якутия) снизились, несмотря на отсутствие снижения охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез.

Анализ структуры пациентов с впервые выявленным туберкулезом показал, что «во время COVID-19» отмечен незначимый рост доли пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом среди впервые выявленных больных до 1,7% (ДИ 1,3-2,1) против 1,1 (ДИ 1,02-1,18) «до COVID-19», $p=0,06$. Также повысилась доля пациентов с деструктивными изменениями в легких до 38% (ДИ 33,2-42,8) против 31,5 (ДИ 29,3-33,7) в периоде «до COVID-19», $p=0,09$. Зафиксирован некоторый рост доли пациентов, умерших до 1 года наблюдения среди умерших от активного туберкулеза, 33,5% (ДИ 25,1-41,9) против 27,2 (ДИ 19,8-34,6) в периоде «до COVID-19», $p=0,34$.

Следовательно, несмотря на достаточно высокий показатель охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез, во время пандемии COVID-19 туберкулез у взрослого населения выявлялся несвоевременно.

Проведен анализ показателя заболеваемости туберкулезом среди детей. Установлено, что в период «во время COVID-19» снизился средний показатель заболеваемости на 100 тыс. детского населения до 11,5 (ДИ 7,1-15,9) против 15,4 (ДИ 13,2-17,6) в период «до COVID-19», $p=0,2$. Среди подростков также отмечено снижение заболеваемости туберкулезом соответственно с 44 (ДИ 27,4-60,6) до 16,9 (ДИ 2,9-30,5) на 100 тыс. подростков, $p=0,08$.

Среди детского населения Республики Саха (Якутия) установлено наличие прямой статистически значимой корреляционной зависимости показателя заболеваемости туберкулезом от общих показателей: заболеваемости населения ($r=0,943$), распространенности и бактериовыделения среди населения ($r=0,829$ и $r=0,829$) соответственно.

Анализ структуры случаев с впервые выявленным туберкулезом у детей показал, что по сравнению с периодом «до COVID-19» незначимо возросла «во время COVID-19» доля детей в возрасте 0-2 года до 24% (ДИ 6-42) против 11,1 (ДИ 4,5-17,7), $p=0,27$. За счет этого несколько снизилась доля детей школьного возраста с 43,3 (95% ДИ 33,3-53,3) до 36,9% (95% ДИ 4,7-69,1), $p=0,7$. Кроме того, в период «во время COVID-19» несколько возросла доля детей с осложненным течением туберкулеза до 11,9 (ДИ 4,5-17,7) против 5,6% (ДИ 2,2-9) периода «до COVID-19», $p=0,4$. Возросла также доля детей с бактериовыделением до 9,2 (ДИ 6,2-12,2) против 7,2% (ДИ 0,2-14,2) в период «до COVID-19», $p=0,6$. Следует отметить, что «во время COVID-19» несколько повысилась доля детей, у которых туберкулез выявлен при обращении за медицинской помощью, что составило 28,1 (25,3-30,9) против 13,8% (ДИ 3,4-31) периода «до COVID-19», $p=0,19$. Следовательно, туберкулез в период «во время COVID-19» выявлялся у детей не всегда своевременно. Полученные данные могут свидетельствовать также о неблагоприятной эпидемической ситуации в целом по республике.

Необходимо отметить, что в период «во время COVID-19» в Республике Саха (Якутия) снизилась численность детей, находящихся на учете в ПТД с латентной туберкулезной инфекцией до 1496 (ДИ 1391,4-1600,6) детей, против 3105 (ДИ 1977,8-4232,2) в период «до COVID-19», $p=0,06$.

Особый интерес представлял сравнительный анализ работы в очагах туберкулеза с бактериовыделением. При этом в РС (Я) в периоде «до COVID-19» численность таких очагов в среднем составляла 533,3 (ДИ 367,7-698,7), в периоде «во время COVID-19» – только 260 (95% ДИ 249-271), $p=0,04$. В этих очагах зарегистрировано по контакту соответственно 664 (ДИ 414-913,6) и 445,6 (ДИ 281,2-610) детей, $p=0,24$. Во время периода «во время COVID-19» кратность посещения этих очагов туберкулезной инфекции врачами фтизиатрами снизилась в 2 раза и составила 2,2 против 4,7 периода «до COVID-19». Полученные данные

свидетельствуют о снижении объемов профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции во время пандемии COVID-19.

Заключение

В Республике Саха (Якутия) пандемия новой коронавирусной инфекции и связанные с ней ограничительные мероприятия в целом не оказали существенного влияния на охват профилактическими осмотрами населения на туберкулез, кроме сни-

жения охвата ФЛГ осмотрами подростков. Несмотря на это, во время пандемии отмечено снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу как среди взрослого, так и среди детского населения. Установлено, что во время COVID-19 ухудшилась структура случаев впервые выявленного туберкулеза, что свидетельствует о несвоевременности выявления заболевания. Данный факт может оказать отсроченное отрицательное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в последующие годы.

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., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кудлай Д.А., Кучерявая Д.А. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (5-17 лет) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 26-32.
2. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 13-19.
3. Барышников Л.А., Кабаева М.Н., Воекова Н.А., Логинова Н.А., Сиротко И.И. Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 12-17.
4. 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.
5. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 15-20.
6. Кандрычын С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 66-68.
7. Кравченко А.Ф., Прокопьев Е.С., Яковлева Л.П., Лукина А.М., Лугинова Е.Ф., Валь Н.С. Внедрение новых технологий по амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 20-24.
8. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19.
9. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Губкина М.Ф., Эргешов А.Э., Петракова И.Ю., Крушинская Е.А. Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 6-12.
10. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 53-60.
11. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлёв Г.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 7-14.
12. Савинцева Е.В., Исаева П.В., Низамова Г.Ф. Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 13-17.
13. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kudlay D.A., Kucheryavaya D.A. Impact of active case finding on clinical structure and severity of tuberculosis in school-aged children (5-17 years old). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 26-32. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Pankova Ya.Yu., Vasilyeva I.A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 13-19. (In Russ.)
3. Baryshnikova L.A., Kabaeva M.N., Voekova N.A., Loginova N.A., Sirotko I.I. Organization of activities of TB medical units in the context of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 12-17. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)
5. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. The coronavirus infection of COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 15-20. (In Russ.)
6. Kandrychyn S.V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 66-68. (In Russ.)
7. Kravchenko A.F., Prokopiev E.S., Yakovleva L.P., Lukina A.M., Luginova E.F., Val N.S. The introduction of new technologies for out-patient care for tuberculosis patients during the COVID-19 pandemic in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 20-24. (In Russ.)
8. 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.)
9. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Gubkina M.F., Ergeshov A.E., Petrakova I.Yu., Krushinskaya E.A. Tuberculosis and COVID-19 in children and adolescents. Two waves of the pandemic: experiences and conclusions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 2, pp. 6-12. (In Russ.)
10. Pavlyuchenkova N.A., Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E. Video observed treatment is an innovative method of tuberculosis treatment observation in resource-limited health care settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 2, pp. 53-60. (In Russ.)
11. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. The COVID-19 epidemic in the Russian Federation: interim results. Report 1. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 7-14. (In Russ.)
12. Savintseva E.V., Isaeva P.V., Nizamova G.F. Tuberculosis and COVID-19: medical and social aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 13-17. (In Russ.)
13. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-59. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр
«Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»
677015, Республика Саха (Якутия), г. Якутск,
ул. Петра Алексеева, 93

Варламов Рафаэль Кузьмич
Врач детского диспансерного отделения
E-mail: Raizor.x7@mail.ru
Тел. + 7 (4112) 40-24-42

Прокопьев Егор Спиридонович
Директор
E-mail: prokopeves@ftiz14.ru
Тел. + 7(4112) 39-03-30

Лугинова Евдокия Федоровна
Заместитель директора по детству, профессор кафедры
«Внутренних болезней и общеврачебной практики
(семейная медицина)» факультета последипломного
обучения врачей Медицинского института ФГАОУ ВО
«Северо-Восточный федеральный университет
им. М.К. Аммосова»
E-mail: luginovaef@14ftiz.ru
Тел. + 7(4112) 40-38-93

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

E.N. Andreev Scientific Practical
Phthisiology Center
93 Petr Alekseev St., Yakutsk,
Sakha Republic (Yakutia) 677015

Rafael K. Varlamov
Physician of Children Dispensary Department
Email: Raizor.x7@mail.ru
Phone: + 7 (4112) 40-24-42

Egor S. Prokopiev
Director
Email: prokopeves@ftiz14.ru
Phone: + 7(4112) 39-03-30

Evdokiya F. Luginova
Deputy Director for Pediatrics,
Professor of Department of Internal Diseases
and General Medical Practice (Family Medicine),
Faculty of Postgraduate Medical Education,
Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern
Federal University
Email: luginovaef@14ftiz.ru
Phone: + 7(4112) 40-38-93

Поступила 19.01.2024

Submitted as of 19.01.2024



Визуализация легких при подозрении на туберкулез у беременных женщин (обзор)

О.О. ВИНОКУРОВА^{1,2}, А.С. ВИНОКУРОВ^{2,3}, А.В. ПЕТРЯЙКИН⁴, В.Н. ЗИМИНА⁵, А.Л. ЮДИН²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁴ ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁵ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ В обзоре представлены современные представления о лучевом исследовании при диагностике заболеваний легких у беременных женщин, в том числе и туберкулеза. Применение у беременных женщин лучевых методов ограничено недостатком информации о современных возможностях аппаратуры и специальной защиты, а нередко и рентгенофобией среди пациенток и врачей. Приведены данные о физических особенностях современных рентгеновских методов (цифровая рентгенография, низкодозовая КТ), а также освещены методы с отсутствием ионизирующего излучения, которые постепенно входят во физиотерапевтическую практику.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, визуализация цифровая рентгенография, НДКТ, поглощенная доза.

Для цитирования: Винокурова О.О., Винокуров А.С., Петряйкин А.В., Зими́на В.Н., Юдин А.Л. Визуализация легких при подозрении на туберкулез у беременных женщин (Обзор) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 76–83. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-76-83>

Lung Imaging for Suspected Tuberculosis in the Pregnant (Review)

O.O. VINOKUROVA^{1,2}, A.S. VINOKUROV^{2,3}, A.V. PETRYAYKIN⁴, V.N. ZIMINA⁵, A.L. YUDIN²

¹ RUDN University, Moscow, Russia

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

³ Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁴ Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁵ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health, Kemerovo, Russia

ABSTRACT The review presents modern ideas about X-ray examination for diagnosis of lung diseases including tuberculosis in the pregnant. The use of X-ray diagnostic tools in the pregnant is limited due to the lack of information about modern capabilities of equipment and special protection, and often by X-ray phobia among patients and physicians. The article presents data on the physical parameters of modern X-ray methods (digital radiography, low-dose CT) and highlights methods free of ionizing radiation, which are gradually entering phthisiologic practice.

Key words: tuberculosis, pregnancy, imaging, digital radiography, LDCT, absorbed dose.

For citation: Vinokurova O.O., Vinokurov A.S., Petryaykin A.V., Zimina V.N., Yudin A.L. Lung imaging for suspected tuberculosis in the pregnant (review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 76–83. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-76-83>

Для корреспонденции:
Винокурова Ольга Олеговна
E-mail: starinakoh@yandex.ru

Correspondence:
Olga O. Vinokurova
Email: starinakoh@yandex.ru

Введение

Применение лучевых исследований легких (связанных с рентгеновским излучением – рентгенография (РГ), компьютерная томография (КТ)), привычных и обязательных в диагностическом алгоритме

обследования при подозрении на туберкулез, в случае с беременными женщинами является дискуссионным в связи с потенциальным негативным воздействием на плод. При этом имеются случаи, когда весьма желательна визуализация изменений в легких. Выбор тех или иных методов лучевой диагностики

(ЛД) преимущественно основывается на их чувствительности, а решение о верификации диагноза принимается с учетом данных визуализации в совокупности с клиническими и лабораторными данными, свидетельствующими о туберкулезе. Для фтизиатра более важным является факт наличия патологического процесса в легких у беременной, чем его детализация, что позволяет применять в повседневной практике методы без ионизирующего излучения.

В большинстве стран с высоким бременем туберкулеза отсутствует национальная отчетность по частоте туберкулеза у беременных женщин, эпидемиологические данные по этой категории пациентов основаны на результатах отдельных исследований. В связи с этим оценка актуальной ситуации затруднена. В 2011 г. количество беременных женщин, страдающих туберкулезом, в мире оценивалось в 216500 человек [32]. Показатели заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза среди женщин репродуктивного возраста неоднородны и зависят от конкретного региона. Так, при изучении туберкулеза среди беременных женщин методом когортных ретроспективных исследований, результаты были следующими: распространенность – 26 на 100 тыс. родов в США и 143,3 на 100 тыс. родов в Великобритании (Лондон), при этом подавляющее большинство случаев были зафиксированы у недавних мигрантов из стран с высоким бременем туберкулеза [5, 23, 26].

В странах Африки и Юго-Восточной Азии с высокими показателями заболеваемости туберкулеза (более 60 на 100 тыс.) доля беременных с активным туберкулезом варьировала от 0,7% среди женщин ВИЧ-негативных и до 11% среди женщин ВИЧ-позитивных [27]. При этом показатели коинфекции во время беременности могут быть недооценены из-за низкой доступности медицинской помощи, прежде всего акушерской, и ограниченности ресурсов.

В РФ обобщающие эпидемиологические показатели по данной проблеме отсутствуют, в исследовании [11] сообщается, что заболеваемость туберкулезом во время беременности и после родов превышает показатели заболеваемости в общей популяции женщин в 2-2,7 раза.

Клинические особенности течения туберкулеза во время беременности создают дополнительные трудности в диагностике, поэтому выбор оптимального метода ЛД и сроков его проведения играет ведущую роль в установлении диагноза и своевременном оказании помощи беременным, родильницам и новорожденным.

Общие вопросы и лучевые методы диагностики

Опубликованные на сайте IAEA (Международного агентства по ядерной энергетике) данные говорят о возможности проведения лучевых методов исследования беременным на любом сроке гестации [30].

Предполагаемое вредное воздействие рентгеновских методов (РГМ) на плод принципиально зависит от двух моментов – зоны исследования и срока гестации. То есть необходимо оценить, насколько РГМ необходимы для диагностики туберкулеза у беременной и возможно ли ограничиться иными, абсолютно безопасными методами. Нередко можно столкнуться и с весьма драматичной ситуацией: РГМ выполняются на самых ранних сроках беременности, когда ее факт еще не установлен, и риск для плода оценивается столь высоко, что может быть рекомендовано прерывание, даже в случае желанной беременности. Особенно опасны КТ-исследования таза и поясничного отдела позвоночника при травмах из-за достаточно высокой дозовой нагрузки, максимально сконцентрированной как раз на области нахождения плода. Поэтому рентгенлаборанты перед проведением РГМ должны обязательно задавать вопрос о возможной беременности женщинам репродуктивного возраста.

Наиболее полно проблема отражена в клинических рекомендациях Комитета по акушерской практике Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) 2017 г. [19]. В данных рекомендациях приводится сравнительная таблица различных лучевых исследований с позиции оценки лучевой нагрузки на плод (фетальной дозы) в миллиГреях, (мГр – единица измерения поглощенной дозы ионизирующего излучения). Потенциальный вред для плода рассматривается в контексте канцерогенеза, а также таких серьезных пороков развития, как микроцефалия, задержка роста и умственная отсталость. Согласно этому документу, основанному на данных различных научных исследований, фетальная доза, имеющая серьезные последствия для будущего ребенка, составляет минимум 50 мГр, и в среднем значительные нарушения органогенеза на ранних сроках беременности наблюдаются при воздействии 100-200 мГр. Такая угроза может возникать в ситуации техногенных катастроф, обусловленных значительным воздействием излучения на окружающую среду. IAEA указывает в качестве значения поглощенной дозы плода, предусматривающей прерывание беременности 100 мГр [30]. При этом фетальная доза, получаемая при выполнении различных диагностических исследований, в тысячи и сотни тысяч раз меньше заявленной опасной дозы (табл. 1). Также следует отметить, что среднее годовое воздействие ионизирующего излучения на человека в России по данным на 2020 г. составляет 4,18 мЗв (1 зиверт – это количество энергии, поглощенное килограммом биологической ткани, равное по воздействию поглощенной дозе гамма-излучения в 1 Гр), из которых 80,1% обусловлены природными источниками [2].

Особо актуальные и часто применяемые для диагностики туберкулеза исследования – РГ и КТ органов грудной клетки (ОГК) являются наиболее безопасными с позиции оценки фетальной дозы

Таблица 1. Дозовые нагрузки на плод при различных
лучевых исследованиях [19]

Table 1. Fetal doses for various radiation examinations [19]

Тип исследования	Фетальная доза (мГр)
Исследования очень низкого риска (<0,1 мГр)	
Рентгенография ОГК в 2 проекциях	0,0005-0,01
Маммография	0,001-0,01
КТ головы или шеи	0,001-0,01
Исследования низкого и умеренного риска (0,1-10 мГр)	
Рентгенография живота	0,1-3
КТ ОГК	0,01-0,66
Исследования высокого риска (10-50 мГр)	
КТ живота	1,3-35
КТ малого таза	10-50

Комментарий к таблице. В данном руководстве принято, что 1 Гр соответствует 1 Зв. Перевод поглощенной дозы в эффективную, (которая и соответствует биологическому риску), требует дополнительных коэффициентов для пересчета величин и допущение 1 Гр=1 Зв является оценочным. Эффективная доза равна эквивалентной дозе, умноженной на взвешивающий тканевый коэффициент, зависящий от вклада того или иного органа в ущерб, причиняемый при облучении отдельных органов или тканей организму в целом. Для расчета эффективной дозы необходимы дополнительные коэффициенты пересчета, которые можно определить из имеющихся таблиц в отечественных методических указаниях (напр., МУ 2.6.1.3584-19, МУ 2.6.1.2944-11). Для плода на разных сроках гестации данные коэффициенты не приведены (ввиду этического характера сложностей получения таких данных). Поэтому оценка риска излучения для плода опирается на поглощенную дозу (Гр, мГр) без пересчетов в эквивалентную и эффективные дозы.

Comments on the table. In this guide it is assumed that 1 Gy corresponds to 1 Sv. Converting the absorbed dose into an effective dose (which corresponds to the biological risk) requires additional coefficients for converting values and the assumption of 1 Gy = 1 Sv is an estimate. The effective dose is equal to the equivalent dose multiplied by the tissue weighting factor, which depends on the contribution of a particular organ to the damage caused by irradiation of individual organs or tissues to the body as a whole. To calculate the effective dose, additional conversion factors are required, which can be determined from the available tables in domestic guidelines (for example, MU 2.6.1.3584-19, MU 2.6.1.2944-11). For a fetus at different stages of gestation, these coefficients are not given (due to the ethical nature of difficulties in obtaining such data). Therefore, the assessment of the risk of radiation to the fetus is based on the absorbed dose (Gy, mGy) without conversion to equivalent and effective doses.

и по классификации АСОГ относятся к исследованиям «очень низкого» и «низкого» риска [19]. К исследованиям, потенциально влекущим серьезные последствия, относятся: КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза и сцинтиграфия всего тела. Однако КТ данных зон во фтизиатрической практике применяется не так часто и используется для верификации внелегочных

поражений (почки, лимфоузлы, кишечник, брюшина и др.) [16], а сцинтиграфия у больных ТБ рутинно не используется [17].

По результатам упомянутого выше консенсуса, дозы радиационного облучения при РГ и КТ легких, за некоторыми исключениями, находятся в значительно меньшем интервале, чем облучение, связанное с потенциальным повреждением организма плода. Если эти РГМ необходимы в дополнение к исследованиям, не несущим какой-либо лучевой нагрузки, или более доступны и информативны для постановки соответствующего диагноза, в них не следует отказывать беременным пациенткам. Сходные выводы сделаны также в протоколах и информационных листках нескольких других международных ассоциаций, в том числе Международной комиссии по радиационной безопасности (2000 г.) [28] и Центра профилактики и контроля заболеваний (2020 г.) [29]. В настоящее время проведение КТ ОГК на современных аппаратах является более безопасной процедурой в отношении лучевой нагрузки, чем ранее, т.к. производители оборудования постоянно работают над протоколами снижения дозы при сохранении удовлетворительного качества изображений. Зона сканирования легких находится гораздо выше места нахождения плода в матке, а пучок РГ лучей при КТ узконаправлен и его рассеивание не происходит [18]. В последние годы широко используется для скрининговой диагностики т.н. низкодозовая КТ (НДКТ), доза которой не превышает 1 мЗв [7]. Исследование обладает меньшей разрешающей способностью, однако полученная информация вполне достаточна, чтобы определить наличие патологии в легких, а также клиническую форму и фазу, например, туберкулеза [25]. То же самое можно сказать и о современной цифровой РГ – наблюдается значительное снижение дозы облучения по сравнению с аналоговым оборудованием.

В некоторых учреждениях для визуализации патологии легких используется томосинтез (своеобразный цифровой аналог линейной томографии). Информативность его значительно выше традиционной РГ и позволяет более точно определить структуру патологического субстрата, взаимодействие с прилежащими структурами; доза облучения выше РГ, но ниже КТ (почти на 10%) [4]. Широкое применение метода ограничивает малое количество аппаратов, в том числе во фтизиатрической сети.

Следует отметить, что на территории РФ среди специалистов имеется тенденция к более осторожному отношению к лучевым исследованиям у беременных, нежели у зарубежных коллег. Как среди пациентов, так и нередко среди медицинского персонала бытует мнение, что любые лучевые исследования как таковые противопоказаны в период беременности. Предпочтение в любом случае отдается альтернативным методам, но их информативность при визуализации туберкулеза легких может быть значительно ниже. Применение лучевых исследований

у беременных в РФ регламентируется рядом нормативных документов. Так, в СанПиН 2.6.1.1192-03 [15] рекомендуется приоритетное использование альтернативных (нерадиационных) методов, проведение РГМ только по клиническим показаниям с выбором наиболее щадящего метода. Проведение исследований по строгим клиническим показаниям у беременных регламентирует и приказ Минздрава № 129 «Об упорядочении рентгенологических обследований» [13]. Риск последствий отказа от РГМ должен заведомо превышать риск от облучения при его проведении. Не стоит забывать об обязательном подписании информированного согласия на проведение РГМ – при этом врач должен разъяснить пациентке пользу и риск выбранных методов и рассказать о возможных средствах защиты (при их наличии). По запросу предоставляется полная информация об ожидаемой или о полученной дозе облучения и о возможных последствиях. Право на принятие решения о применении РГМ в целях диагностики предоставляется пациенту или его законному представителю, о чем свидетельствует информированное согласие на проведение процедуры. Также оговорено, что у лиц репродуктивного возраста при РГМ обязательно проводится экранирование области таза, что соответственно, относится и к беременным.

Исследования должны по возможности проводиться во вторую половину беременности, за исключением случаев, когда должен решаться вопрос о прерывании беременности или необходимости оказания скорой или неотложной помощи. РГМ беременным проводятся с использованием всех возможных средств и способов защиты таким образом, чтобы доза, полученная плодом, не превысила 1 мЗв. В случае получения плодом дозы, превышающей 100 мЗв, врач обязан предупредить пациентку о возможных последствиях и рекомендовать прервать беременность (СанПиН 2.6.1.1192-03, пункт 7.18) [15].

Согласно нормам радиационной безопасности (НРБ-99) [12], принципы контроля и ограничения радиационных воздействий в медицине основаны на получении необходимой и полезной диагностической информации или терапевтического эффекта при минимально возможных уровнях облучения. При этом не устанавливаются пределы доз, но используются принципы обоснования назначения радиологических медицинских процедур и оптимизации мер защиты пациентов. Этот общий принцип можно применить и к частной ситуации при беременности. В случае, если имеется основательное подозрение на туберкулез (типичные симптомы, тесный продолжительный контакт с бактериовыделителем и т.д.), следует стремиться к максимально безопасному, но в тоже время максимально информативному диагностическому алгоритму, который допускает выполнение РГМ.

В целом РГМ исследования легких при подозрении на туберкулез в случае беременности не являются строго обязательными, но необходимо учитывать ряд ситуаций, когда остальная диагностическая инфор-

мация неубедительна либо сомнительна (результаты кожных проб, исследование мокроты). И в данных условиях РГМ позволят объективно высказаться за или против. Этиологическая верификация возбудителя может быть также затруднена вследствие отсутствия у пациентки мокроты и невозможности выполнения бронхоальвеолярного лаважа. При принятии решения о выполнении РГМ беременной пациентке ее следует информировать как о рисках вследствие лучевого исследования, так и о рисках его отсрочки. Важность ранней диагностики и начала терапии туберкулеза связаны с возможностью достаточно быстрого прогрессирования процесса во время гестации или после родов, развитием акушерских осложнений и возможного появления бактериовыделения после родов, что означает серьезные риски заболевания туберкулезом для новорожденного [21]. Поэтому ситуация не терпит отлагательства до естественного родоразрешения. Следует также обсудить с пациенткой частоту встречаемости в популяции нежелательных осложнений беременности, таких, как выкидыш, задержка развития плода и других, что позволит не связывать некое событие именно с выполнением РГМ.

Подводя промежуточные итоги, можно отметить, что принцип снижения лучевой нагрузки «насколько это возможно» (англ. ALARA, сокр. от As Low As Reasonably Achievable) при исследовании беременных приобретает особую актуальность. Учитывая достаточно высокую неопределенность в оценке фетальной поглощенной дозы при исследовании грудной клетки матери разными РГМ, зависящими как от типа применяемого оборудования, так и от стратегии защиты области плода, следует придерживаться нескольких рекомендаций:

1) выполнять исследования в специализированных учреждениях с согласованными алгоритмами сканирования (оптимально методика НДКТ), либо цифровое рентгеновское оборудование;

2) использовать индивидуальные средства радиационной защиты: при КТ – обеспечение циркулярной защиты брюшной полости, при рутинной рентгенографии – защитные фартуки;

3) провести предварительные дозиметрические исследования на фантомах для уточнения предполагаемой поглощенной дозы области плода для данного вида исследований.

Следует отметить, что методическая организация исследований грудной клетки у беременных РГМ может быть полезна и для выполнения данных исследований по другим показаниям (диагностика пневмонии, травматических повреждений и других патологических состояний).

Альтернативные методы лучевой диагностики

Использование альтернативных (неионизирующих) методов визуализации в диагностике туберкулеза вполне допустимо, однако не является рутинным,

а опыт их применения в значительной степени ограничен и часто является уделом определенных клиник.

Так, ультразвуковое исследование (УЗИ) традиционно используется в диагностике плеврита, а также туберкулеза периферических лимфоузлов и паренхиматозных органов, а распространенность применения в области патологии легких значительно меньше. Но при этом УЗИ вполне может использоваться для поиска изменений в легких в случае наличия в альвеолах воспалительного субстрата либо образований, что было изучено на практике во время пандемии COVID-19 [8]. На ограниченных выборках пациентов с подтвержденным иными методами туберкулезом легких, при сонографии легких исследователями был описан синдром потери воздушности легочной ткани, который классифицировался в двух вариантах: а) округлый инфильтрат с четко очерченными границами гипоехогенный и неоднородный по структуре за счет гиперэхогенных включений; б) облаковидный инфильтрат с нечеткими контурами и чередованием гипо- и гиперэхогенных участков [3]. Следовательно, с помощью УЗИ можно установить наличие патологического воспалительного процесса в легочной ткани, оценить его объем и, косвенно, – структуру. При объединении результатов УЗИ с другими клинико-лабораторными данными диагноз туберкулеза с высокой вероятностью может быть установлен и без иных лучевых исследований. Особенно успешно оценить характер процесса можно при субплевральной локализации и в случае инфильтративного типа изменений, например, при инфильтративном туберкулезе легких, который в настоящее время является наиболее распространенной клинической формой [9]. А вот наличие далеко расположенных от грудной стенки инфильтратов и образований может приводить к снижению информативности визуализации, что является серьезным недостатком УЗИ.

УЗИ легких также предлагается применять и для оценки динамики процесса в ходе терапии, что может быть важно при ведении беременных. В ряде исследований последних лет, посвященных роли УЗИ легких при диагностике туберкулеза, сообщалось о чувствительности метода свыше 90% [20, 24]. Однако изучение данного критерия, равно как и изучение специфичности УЗИ для выявления туберкулеза, необходимо продолжить на более крупных выборках. Следует также отметить, что имеет место высокая оператор-зависимость УЗИ и несмотря на широкую доступность метода (портативность аппарата, отсутствие противопоказаний), ограничения могут быть связаны именно с квалификацией и специализацией врачей в отношении визуализации изменений в легких, а также с технической оснащенностью медицинского учреждения современными высокочувствительными аппаратами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) легких также на сегодняшний день не находит широкого применения во фтизиатрической практике. МРТ –

метод с высокой тканевой чувствительностью и традиционно используется для оценки состояния паренхиматозных органов, суставов, центральной нервной системы. В настоящее время во фтизиатрии может широко использоваться для диагностики изменений головного мозга (очаговое поражение мозга – туберкулема, менингит), позвоночника (спондилит), суставов (артрит), органов брюшной полости и малого таза (туберкулез кишечника, почек, брюшины, сальпингофорит либо эндометрит) [6, 10]. Наличие воздуха в легких затрудняет визуализацию при МРТ. Но в случае локального изменения плотности участка легкого (инфильтрат, образование) визуализация становится возможной. Проблем с визуализацией медиастинальных лимфоузлов на МРТ гораздо меньше, но подобная форма туберкулеза редко встречается у взрослых пациентов (преимущественно у ВИЧ-позитивных пациентов). Основные проблемы возникают из-за артефактов, вызванных обширными паренхиматозными границами воздух-ткань и низкой протонной плотностью нормальной ткани легкого, что приводит к низкой интенсивности сигнала. Но плотность протонов увеличивается, когда повреждение легочной ткани вызывает заполнение воздушного пространства (в виде экссудации жидкости при воспалении или появления казеозных масс) [1]. Другой проблемой является непрерывное движение анатомических структур, вызванное пульсацией сердца и дыханием, которые наиболее выражены в нижних и передних отделах грудной клетки.

При МРТ также, как при УЗИ, отсутствует ионизирующее излучение. Есть предварительные обнадеживающие данные по использованию МРТ для визуализации паренхимы легких [33]. Однако, если стоит упрощенная задача уточнить наличие и примерный характер патологии легочной ткани у беременной пациентки, МРТ может считаться альтернативным методом [17]. В этих случаях МРТ может быть полезна в оценке состояния легочной паренхимы из-за экссудативного накопления жидкости и клеточной инфильтрации воздушного пространства [31]. Диагностика внелегочного туберкулеза с помощью МРТ сталкивается с меньшим числом проблем и безопасна для матери и плода.

Ограничения по применению МРТ могут носить технический характер, касающийся продолжительности задержек дыхания (сериями до 10 секунд) во время выполнения исследования, которые могут быть сложны или вовсе невыполнимы для беременных пациенток с респираторной симптоматикой, необходимостью длительного нахождения в горизонтальном положении (осложнение в виде компрессии нижней полой вены) [14], а также затруднений со стороны эпидемиологических мероприятий (обеззараживание кабинета МРТ при потенциально высокой эпидемической опасности инфекционного пациента), малого количества МР-томографов, используемых в противотуберкулезных учреждениях. Все абсолютные противопоказания к МРТ (ферромагнит-

ные тела, водители ритма, кохлеарные импланты) и относительные (первый триместр беременности, клаустрофобия) у беременных сохраняются [22].

Заключение

Методы визуализации при подозрении на туберкулез у беременных женщин занимают в диагностическом алгоритме широкую нишу, также как и у пациентов иных категорий. Предпочтение в выборе исследования отдается нерадиационным методам (при их доступности и соответствующей подготовки персонала), однако применение рентгеновских методов также допустимо, поскольку фетальная доза, а соответственно, риск для плода при исследовании легких крайне мал с учетом современного оборудо-

вания и протоколов сканирования (НДКТ), а также использовании защитных средств. Возможность более широкого использования рентгеновских методов в настоящее время связана с постоянным совершенствованием производителями качества изображений даже при низкой дозе облучения. Тщательно взвесив риски для матери в случае отсроченного исследования, его выполнение желательно рекомендовать после окончания периода эмбриогенеза, и, если того требует клиническая ситуация, провести во время гестации, максимально обезопасив здоровье будущего ребенка. В связи с малой доступностью аппаратов МРТ в противотуберкулезных учреждениях, наиболее оптимальными средствами подтверждения изменений в легких остается цифровая рентгенография и НДКТ, а также УЗИ легких.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов Т.А., Гурьяков С.Ю., Ублинский М.В. Магнитно-резонансная томография в исследовании легких // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 10-23. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-10-23>
2. Барковский А.Н., Ахматдинов Р.Р., Ахматдинов Р.Р., Барышков Н.К., Библин А.М., Братилова А.А., Журавлева В.Е., Кормановская Т.А., Кувшинников С.И., Сивенков А.Г., Тутельян О.Е., Цовьянов А.Г. Дозы облучения населения Российской Федерации в 2020 г. // Радиационная гигиена. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 103-113. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-4-103-113>
3. Валиев Р.Ш., Тухбатуллин М.Г., Шамшурова Е.С. Особенности ультразвуковой семиотики при туберкулезе органов дыхания // Практическая медицина. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 54-57.
4. Васильев А.Ю., Карпов С.С. Сравнение дозовой нагрузки при проведении стандартной цифровой рентгенографии, томосинтеза и мультисрезовой компьютерной томографии в экспериментальном исследовании детского антропоморфного фантома // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 23-29. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-1-23-29>
5. Викторова И.Б., Нестеренко А.В., Зимина В.Н. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 8-18.
6. Винокуров А.С., Бельская О.И., Юдин А.Л., Ким А.В. Современная диагностика спондилодисцитов: основные КТ- и МР-признаки // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 1. – С. 39-47. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-39-47>
7. Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Николаев А.Е., Барчук А.А., Морозов С.П. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>
8. Кириллова М.С., Степанова Ю.А., Курочкина А.И. Определение тяжести патологических изменений легких при COVID-19 с помощью УЗИ // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 15-27. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-1-15-27>
9. Кошечкин В.А., Иванова З.А., Ширманов В.И., Буракова М.В. Структура клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом студентов РУДН // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 48-49.
10. Макогонова М.Е., Мухаметшина Е.Р., Гаврилов П.В. Визуализация нейротуберкулеза при магнитно-резонансной томографии // Медицинский альманх. – 2022. – Т. 10, №1. – С. 75-81. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-75-81>
11. Нестеренко А.В. Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения: дисс... канд. мед. наук. – М., 2019. – 155 с.

REFERENCES

1. Akhadov T.A., Guryakov S.Yu., Ublinskiy M.V. Magnetic resonance imaging in study of lungs. *Medical Visualization*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 10-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-10-23>
2. Barkovsky A.N., Akhmatdinov R.R., Akhmatdinov R.R., Baryshkov N.K., Biblin A.M., Bratilova A.A., Zhuravleva V.E., Kormanovskaya T.A., Kuvshinnikov S.I., Sivenkov A.G., Tutelyan O.E., Tsovyanov A.G. Radiation doses to the population of the Russian Federation in 2020. *Radiatsionnaya Gygiena*, 2021, vol. 14, no. 4, pp. 103-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-4-103-113>
3. Valiev R.Sh., Tukhbatullin M.G., Shamshurova E.S. Features of ultrasound semiotics in respiratory tuberculosis. *Prakticheskaya Meditsina*, 2016, vol. 95, no. 3, pp. 54-57. (In Russ.)
4. Vasiliev A.Yu., Karpov S.S. Comparison of a radiation dose during standard digital radiography, tomosynthesis, and multislice spiral computed tomography in an experimental study of pediatric anthropomorphic phantom. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2017, vol. 98, no. 1, pp. 23-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-1-23-29>
5. Viktorova I.B., Nesterenko A.V., Zimina V.N. Co-infection (HIV/tuberculosis) in pregnant women. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 12, pp. 8-18. (In Russ.)
6. Vinokurov A.S., Belenkaya O.I., Yudin A.L., Kim A.V. Spondylodiscitis diagnostics in nowadays: basic CT and MRI signs. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*, 2019, no. 1, pp. 39-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-39-47>
7. Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Nikolaev A.E., Barchuk A.A., Morozov S.P. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 61-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>
8. Kirillova M.S., Stepanova Yu.A., Kurochkina A.I. Determining the severity of pathological changes in the lungs during COVID-19 using ultrasound. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 15-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-1-15-27>
9. Koshechkin V.A., Ivanova Z.A., Shirmanov V.I., Burakova M.V. Structure of clinical forms of tuberculosis in new cases of tuberculosis in the students of the RUDN University. *Trudny Patsient*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 48-49. (In Russ.)
10. Makogonova M.E., Mukhametshina E.R., Gavrilov P.V. Imaging of neurotuberculosis with magnetic resonance imaging. *Meditsinskiy Alyans*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 75-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-75-81>
11. Nesterenko A.V. *Tuberkulez u beremennykh s razlichnym VICH-statusom: osobennosti techeniya i effektivnost lecheniya. Diss. kand. med. nauk. [Tuberculosis in pregnant women with different HIV status: features of the course and treatment effectiveness. Cand. Diss.]. Moscow, 2019, 155 p.*

12. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.2523-09.
13. Приказ Минздрава СССР от 29.03.1990 № 129 "Об упорядочении рентгенологических обследований".
14. Руденко Н.Н., Фокин А.В., Машенко И.А., Семенова Е.С., Журавель А.В., Новикова Е.В. Методические основы магнитно-резонансной томографии у беременных // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 149. <https://doi.org/10.17513/spno.29911>
15. СанПиН 2.6.1.1192-03 «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований»
16. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Соколова И.А., Решетников М.Н., Титюхина М.В., Батулин О.В. Внелёгочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19-25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25>
17. Чаадаева Ю.А., Горбунов Н.А., Дергилев А.П., Манакова Я.Л. Современные методы лучевой диагностики туберкулеза легких // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 14-20. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-14-20>
18. Черняев А.П., Волков Д.В., Лыкова Е.Н. Физические методы визуализации в медицинской диагностике. – М.: ООП физического факультета МГУ; 2019. – 112 с.
19. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/guidelines-for-diagnostic-imaging-during-pregnancy-and-lactation>. [Accessed Feb 01, 2023]
20. Agostinis P, Copetti R, Lapini L, Badona Monteiro G, N'Deque A, Baritussio A. Chest ultrasound findings in pulmonary tuberculosis // Trop Doct. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 320-328. <https://doi.org/10.1177/0049475517709633>
21. Bekker A. Tuberculosis in Neonates and Infants. Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis. – Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. pp. 231-244. <https://doi.org/10.1093/med/9780190220891.003.0013>
22. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 7. – P. 943-948. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.125039>
23. El-Messidi A., Czuzoj-Shulman N., Spence A.R., Abenhaim H.A. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births // Am J Obstet Gynecol. – 2016. Vol. 215, №6. – P. 797. <https://doi.org/10.1016/j.jag.2016.08.009>
24. Giannelli F., Cozzi D., Cavigli E., Campolmi I., Rinaldi F., Giachè S., Rogasi P.G., Miele V., Bartolucci M. Lung ultrasound (LUS) in pulmonary tuberculosis: correlation with chest CT and X-ray findings. // J Ultrasound. – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 625-634. <https://doi.org/10.1007/s40477-021-00636-1>
25. He W., Chen B.D., Lv Y., Zhou Z., Xu J.P., Lv P.X., Zhou X.H., Ning F.G., Li C.H., Wang D.P., Zheng J. Use of low-dose computed tomography to assess pulmonary tuberculosis among healthcare workers in a tuberculosis hospital // Infectious Diseases of Poverty. – 2017. – № 6. P. 68. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0274-6>
26. Llewellyn M., Cropley I., Wilkinson R.J., Davidson R.N. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London // Thorax. – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 129-132. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.2.129>
27. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1532-1549. <https://doi.org/10.1093/cid/cis732>
28. Pregnancy and Medical Radiation. International Commission on Radiological Protection. Available at: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_30_1 [Accessed Jul 10, 2023]
29. Radiation and Pregnancy: A Fact Sheet for Clinicians. Available at: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/prenatalphysician.htm> [Accessed Jan 29, 2023]
30. Radiation protection of pregnant women in radiology. Available at: <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/radiology/pregnant-women> [Accessed Jan 29, 2023]
31. Rizzi E.B., Schinina' V., Cristofaro M., Goletti D., Palmieri F., Bevilacqua N., Lauria F.N., Girardi E., Bibbolino C. Detection of Pulmonary tuberculosis: comparing MR imaging with HRCT // BMC Infect Dis. – 2011. – № 11. – P. 243. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-243>
32. Sugarman J., Colvin C., Moran A. C., Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease // Lancet Glob Health. – 2014. – Vol. 2, № 12. – P. 710-716. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70330-4)
12. Normy radiatsionnoy bezopasnosti (NRB-99/2009). Sanitarnyye pravila i normativy SanPin 2.6.1.2523-09. [Radiation safety standards (NRB-99/2009). Sanitary rules and regulations SanPin 2.6.1.2523-09].
13. Edict no. 129 by USSR Ministry of Health as of March 29, 1990 On Regulation of X-Ray Examination. (In Russ.)
14. Rudenko N.N., Fokin A.V., Maschenko I.A., Semenova E.S., Zhuravel A.V., Novikova E.V. Methodical bases of magnetic resonance tomography in pregnant women. *Modern Problems of Science and Education*, 2020, no. 3, pp. 149. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.29911>
15. SanPiN 2.6.1.1192-03 Gigiyeicheskiye trebovaniya k ustroystvu i ekspluatatsii rentgenovskikh kabinetov, apparatov i provedeniyu rentgenologicheskikh issledovaniy. [SanPiN 2.6.1.1192-03. Hygienic Requirements for Design and Operation of X-ray Rooms, Scanners and X-ray examinations].
16. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Sokolina I.A., Reshetnikov M.N., Tityukhina M.V., Baturin O.V. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 19-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25>
17. Chaadaeva Yu.A., Gorbunov N.A., Dergilev A.P., Manakova Ya.L. Current methods of X-ray diagnostics of pulmonary tuberculosis. *Luchevaya Diagnostika I Terapiya*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 14-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-14-20>
18. Chernyaev A.P., Volkov D.V., Lykova E.N. *Fizicheskiye metody vizualizatsii v meditsinskoj diagnostike*. [Physical methods of imaging in medical diagnostics]. Moscow, OPP Fizicheskogo Fakulteta MGU Publ., 2019, 112 p.
19. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Available: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/guidelines-for-diagnostic-imaging-during-pregnancy-and-lactation>. Accessed February 01, 2023
20. Agostinis P, Copetti R, Lapini L, Badona Monteiro G, N'Deque A, Baritussio A. Chest ultrasound findings in pulmonary tuberculosis. *Trop. Doct.*, 2017, vol. 47, no. 4, pp. 320-328. <https://doi.org/10.1177/0049475517709633>
21. Bekker A. Tuberculosis in Neonates and Infants. Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis. Oxford, UK, Oxford University Press, 2015, pp. 231-244. <https://doi.org/10.1093/med/9780190220891.003.0013>
22. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart*, 2008, vol. 94, no. 7, pp. 943-948. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.125039>
23. El-Messidi A., Czuzoj-Shulman N., Spence A.R., Abenhaim H.A. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, vol. 215, no. 6, pp. 797. <https://doi.org/10.1016/j.jag.2016.08.009>
24. Giannelli F., Cozzi D., Cavigli E., Campolmi I., Rinaldi F., Giachè S., Rogasi P.G., Miele V., Bartolucci M. Lung ultrasound (LUS) in pulmonary tuberculosis: correlation with chest CT and X-ray findings. *J. Ultrasound.*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 625-634. <https://doi.org/10.1007/s40477-021-00636-1>
25. He W., Chen B.D., Lv Y., Zhou Z., Xu J.P., Lv P.X., Zhou X.H., Ning F.G., Li C.H., Wang D.P., Zheng J. Use of low-dose computed tomography to assess pulmonary tuberculosis among healthcare workers in a tuberculosis hospital. *Infectious Diseases of Poverty*, 2017, no. 6, pp. 68. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0274-6>
26. Llewellyn M., Cropley I., Wilkinson R.J., Davidson R.N. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax*, 2000, vol. 55, no. 2, pp. 129-132. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.2.129>
27. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 11, pp. 1532-1549. <https://doi.org/10.1093/cid/cis732>
28. Pregnancy and Medical Radiation. International Commission on Radiological Protection. Available: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_30_1 Accessed July 10, 2023
29. Radiation and Pregnancy: A Fact Sheet for Clinicians. Available: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/prenatalphysician.htm> Accessed January 29, 2023
30. Radiation protection of pregnant women in radiology. Available: <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/radiology/pregnant-women> Accessed January 29, 2023
31. Rizzi E.B., Schinina' V., Cristofaro M., Goletti D., Palmieri F., Bevilacqua N., Lauria F.N., Girardi E., Bibbolino C. Detection of Pulmonary tuberculosis: comparing MR imaging with HRCT. *BMC Infect Dis.*, 2011, no. 11, pp. 243. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-243>
32. Sugarman J., Colvin C., Moran A. C., Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob. Health*, 2014, vol. 2, no. 12, pp. 710-716. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70330-4)

33. Vasilev Y. A., Sergunova K. A., Bazhin A. V., Masri A. G., Vasileva Y. N., Semenov D. S., Kudryavtsev N. D., Panina O. Y., Khoruzhaya A. N., Zinchenko V. V., Akhmad E. S., Petraikin A. V., Vladzimirsky A. V., Midaev A. V., Morozov S. P. Chest MRI of patients with COVID-19 // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2021. – Vol. 79. – P. 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.03.005>
33. Vasilev Y. A., Sergunova K. A., Bazhin A. V., Masri A. G., Vasileva Y. N., Semenov D. S., Kudryavtsev N. D., Panina O. Y., Khoruzhaya A. N., Zinchenko V. V., Akhmad E. S., Petraikin A. V., Vladzimirsky A. V., Midaev A. V., Morozov S. P. Chest MRI of patients with COVID-19. *Magnetic Resonance Imaging*, 2021, vol. 79, pp. 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.03.005>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (495) 154-03-33

Винокурова Ольга Олеговна

К. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
E-mail: starinakoh@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-05-43

Винокуров Антон Сергеевич

Ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ,
врач-рентгенолог ГБУЗ «Московский многопрофильный
клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Москва
E-mail: antonvin.foto@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>

Юдин Андрей Леонидович

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой
диагностики и терапии МБФ
E-mail: prof_yudin@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр
диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»
127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1
Тел.: +7 (495) 276-04-36

Петряйкин Алексей Владимирович

Д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела инновационных
технологий
E-mail: alexeypetraikin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
Тел.: +7(384) 273-28-39

Зими́на Вера Николаевна

Д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии
E-mail: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198
Phone: +7 (495) 154-03-33

Olga O. Vinokurova

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Infectious Diseases
Department with Training Courses in Epidemiology and
Phthisiology
Email: starinakoh@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997
Phone: +7 (495) 434-05-43

Anton S. Vinokurov

Assistant of Department of Radiation Diagnostics and Therapy,
Medical Biology Faculty, Radiotherapist, Kommunarka Moscow
Multidisciplinary Clinical Center, Moscow Health Department
Email: antonvin.foto@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>

Andrey L. Yudin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Radiation Diagnostics and Therapy, Medical Biology Faculty
Email: prof_yudin@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and
Telemedicine Technologies, Moscow Health Department
24, Build. 1, Petrovka St., Moscow 127051
Phone: +7 (495) 276-04-36

Aleksey V. Petryaykin

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Innovative
Technologies Department
Email: alexeypetraikin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>

Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health
22a, Voroshilova St., Kemerovo 650056
Phone: +7 (384) 273-28-39

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology
Department
Email: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>



Фенотипирование саркоидоза: анализ текущих подходов (обзор)

А.А. ВИЗЕЛЬ¹, С.Н. АВДЕЕВ^{2,3}, И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹, Г.Р. ШАКИРОВА^{1,4}

¹ ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных формированию фенотипов у пациентов с саркоидозом. Отмечена сложность в фенотипировании заболевания, способного поражать все органы и системы человека. Показана тенденция к переходу от лучевых стадий внутригрудного саркоидоза по Скэддингу, основанных на рентгенографии, к фенотипам, основанным на компьютерной томографии высокого разрешения. Также представлены фенотипы, основанные на поражении органов, на нарушении функции дыхания, на лабораторных и генетических данных, на эффектах лечения. Авторы отметили, что фенотипы должны быть применимы в клинической практике и четко отражать различия между больными и вероятность клинически значимых исходов.

Ключевые слова: саркоидоз, фенотипы, прогноз, исход, «-омики».

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Фенотипирование саркоидоза: анализ текущих подходов (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 84–94. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94>

Sarcoidosis Phenotyping: Analysis of Current Approaches (Review)

A.A. VIZEL¹, S.N. AVDEEV^{2,3}, I.YU. VIZEL¹, G.R. SHAKIROVA^{1,4}

¹ Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

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

³ Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ABSTRACT

The review analyzes publications devoted to the formation of phenotypes in sarcoidosis patients. It has been noted that there is a certain difficulty in phenotyping the disease that can affect all human organs and systems. The article demonstrates the trend to shift from Scadding radiographic stages of intrathoracic sarcoidosis, based on radiography, to phenotypes based on high-resolution computed tomography. It presents phenotypes based on such parameters as organ damage, respiratory dysfunction, laboratory and genetic data, and treatment effects. The authors note that phenotypes should be applicable to clinical practice and clearly reflect differences between patients and the likelihood of clinically significant outcomes.

Key words: sarcoidosis, phenotypes, prognosis, outcome, “-omics”.

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 84–94. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94>

Для корреспонденции:
Визель Александр Андреевич
E-mail: Lordara@inbox.ru

Correspondence:
Aleksandr A. Vizel
Email: Lordara@inbox.ru

Введение

Требованием времени в практическом здравоохранении стало создание клинических рекомендаций по каждой нозологической единице, соответствующей

основному коду МКБ. Однако любое заболевание может иметь различные проявления процесса, фазы, течения, исходы, что ранее называли клиничко-патогенетическими вариантами болезни, а ныне – фенотипами. Советский энциклопедиче-

ский словарь в 1985 году определял термин «фенотип» как совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития. Он складывается в результате взаимодействия наследственных свойств организма — генотипа и условий среды обитания [8]. Спустя 15 лет англо-русский медицинский энциклопедический словарь (Стедмана) определял фенотип как категорию или группу, в которую индивидуумы могут быть объединены на основании одного или более признаков (выявленных клиническими или лабораторными методами); фенотип может включать в себя один или несколько генотипов [1]. В более современном контексте: клинический фенотип — признак (атрибут) заболевания или комбинация таких признаков, которые описывают различия между больными и связаны с клинически значимыми исходами [10].

Обсуждение фенотипов саркоидоза может показаться теоретическим обсуждением до конца нерешенной проблемы, но детализация фенотипов может стать путем к оптимальному лечению этого гранулематоза, при котором все существующие схемы остаются рекомендательными. Сложность подхода к фенотипам саркоидоза в том, что это не легочное, а системное заболевание, и в пределах каждой локализации можно выделить свои варианты течения и неоднородность в прогнозах.

Цель обзора

Анализ литературы, посвященной понятию фенотип, применительно к саркоидозу.

Методы

Поиск работ в двух электронных библиотеках — русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru/> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> по ключевым словам «саркоидоз» и «фенотип». Материалы публикаций были представлены в хронологическом порядке по мере их публикации.

Результаты анализа публикаций

При поиске термина «фенотип» применительно к саркоидозу мы встречаем его в первом международном соглашении 1999 г. на основе результатов лабораторных, генетических и иммунологических исследований. Авторы документа отмечали, что воспалительная реакция при саркоидозе характеризуется большим количеством активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD4-хелперов. Варианты течения саркоидоза связывали с HLA фенотипами, показав их взаимосвязь с клиническим исходом заболевания [13].

В 2008 г. японские исследователи, описывая изменения в клинических фенотипах саркоидоза по сравнению с предыдущими исследованиями

в Японии и других странах, сравнивали пол, возраст, частоту поражений разных органов и систем, лабораторные данные. Определения фенотипа они не дали, но отметили, что для точной диагностики заболевания необходимо распознавание клинических фенотипов саркоидоза [25].

В том же 2008 г. немецкие исследователи, отдавая должное фенотипированию саркоидоза по рентгенологическим признакам Скэддинга, предложили классификацию клинической активности саркоидоза (SCAC), основанную на клинических критериях и проводимой терапии по трем категориям: (1) было ли начало заболевания острым или нет; (2) требовалось ли лечение; (3) была ли необходимость в долгосрочном лечении. В итоге они описали 5 фенотипов саркоидоза, основанных на активности процесса:

- 1) острое начало, нет необходимости в иммуносупрессивной терапии;
- 2) острое начало, один период лечения, длительностью не более 1 года;
- 3) острое начало, необходимость проведения нескольких курсов иммуносупрессивной терапии или длительное лечение (более 12 месяцев);
- 4) подострое начало, нет необходимости в иммуносупрессивной терапии;
- 5) подострое начало, один период иммуносупрессивной терапии, не более 1 года;
- 6) подострое начало, проведение нескольких курсов иммуносупрессивной терапии или длительное лечение (более 12 месяцев) [28].

В 2018 г. два американских научных лидера в области изучения саркоидоза Daniel Culver и Robert Vaughan опубликовали статью с вызывающим названием: «Пришло время перейти от Скэддинга: фенотипирование саркоидоза» [14]. Этот Дан- ный фрагмент нашего обзора мы излагаем в свете обсуждения этой работы. Известно, что большинство опубликованных с 1961 г. работ (год создания рентгенологической классификации Скэддинга) использовали и используют 0-IV стадии саркоидоза. Авторы подчеркивают, что эти стадии просты, удобны и воспроизводимы в реальной практике. Однако сам Скэддинг отмечал, что вероятность глазного или кожного заболевания не имеет никакого отношения к рентгенограмме грудной клетки, а дальнейшие исследования показали, что эти стадии плохо коррелирует с тяжестью заболевания, с функцией дыхания и показаниями к лечению.

Авторы проанализировали перспективные пути пересмотра классификации саркоидоза. Среди них — результаты многонационального проекта GenPhenReSa (2163 пациента из 31 центра Центральной и Западной Европы. Были выявлены пять кластеров на основе фенотипов, определенных по главному пораженному органу: легочные, внутрибрюшные, скелетно-кожные, внелегочные и окуло-сердечные-ЦНС-кожные (ОССС)). Принадлежность к каждому из кластеров влечет за собой

необходимость учитывать различные клинические признаки, такие, как острое или подострое начало, симптомы и потребность в терапии [32]. Анализ многих предшествовавших этому заключению работ свидетельствует о постоянном интересе к органному подходу, связывая преобладание поражения с генетическими данными и прогнозом. Но тут возникает еще один аспект кластеризации/фенотипизации. Вне зависимости от локализации, гистологический паттерн един – неказеифицирующаяся эпителиоидноклеточная гранулема, а фармакологические средства универсальны по воздействию, показанием к их применению является тяжесть поражения органа или системы, прогрессирование процесса [14].

Даже стадия IV (фиброз легких) – неоднородна, и выделяют особый тип «прогрессирующий фибротический саркоидоз», значимо ухудшающий прогноз, тогда как стабильный и ограниченный фиброз может и не требовать агрессивной терапии. Это еще один вопрос фенотипирования – оценка прогноза. Очевидно, что большинство пациентов, которые умирают от легочного саркоидоза, имеют IV лучевую стадию по Скеддингу, однако многие пациенты с этой стадией имеют стабильное состояние. Авторы смелого предложения о пересмотре классификации справедливо отметили главный дефект в подходах к фенотипам – отсутствие оценки прогноза. Даже в проекте GenPhenReSa нет информации о клиническом статусе пациентов через 2-5 лет [14, 32]. А одна из загадок саркоидоза как раз в том, что, например, доминирование поражения одного органа (сердца) – может быть фатальной на коротком промежутке времени, а полисистемность поражения со II лучевой стадией, умеренной спленомегалией, гиперкальциемией, может сопровождаться относительно благоприятным прогнозом. D. Culver и R. Vaughan справедливо отметили, что именно связь клинического результата с фенотипом может привести к будущим открытиям, таким, как надежные генетические маркеры. В повседневной клинической практике синдром Лефгрена часто расценивают как благоприятно протекающий фенотип саркоидоза. Но авторы привели результаты продольных исследований, в которых пациенты с HLA-типом DRB1 * 03 имели «самоограничивающееся» заболевание, тогда как у половины пациентов с отрицательным результатом DRB1 * 03 саркоидоз не приводил к ремиссии в течение 2 лет. Они заметили, что до 20% пациентов с синдромом Лефгрена нуждались в терапии дольше 2 лет [14]. С нашей точки зрения при оценке прогноза течения саркоидоза и ответа на лечение большую роль может сыграть терапия, назначенная сразу после выявления активного саркоидоза или при развитии обострения/рецидива. Наши наблюдения свидетельствуют, что раннее применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) приводит к ухудшению прогноза и учащению рецидивов [3, 4, 5]. D. Culver и R. Vaughan завершают свой обзор в

высшей степени практически значимыми рассуждениями о необходимом объеме исследований пациента с саркоидозом. Они отметили, что в клинической практике мы определяем фенотип на основании того, что выявлено в рутинной клинике, а не на основании того, что реально есть у пациента, но еще не выявлено. Этот нюанс фенотипирования имеет прямое отношение к саркоидозу, при котором хорошо известно, что скрытое, клинически не проявляющееся вовлечение органов очень распространено, а доминирующее клиническое проявление этого гранулематоза различно в разных географических регионах. Анализ публикаций позволяет оценить вероятность бессимптомного поражения одной системы при наличии изменений в другой. Так, при нейросаркоидозе целесообразны скрининг на поражение глаз и сердца. Авторы этого аналитического обзора сделали очень логичное заключение о том, что по мере развития науки биомаркеры, генотипы, молекулярные и клинические исследования, вероятно, сыграют роль в оценке саркоидоза. Беспристрастный подход к кластеризации пациентов с саркоидозом, основанный на «омике», обещает выявить новые фенотипы, которые более важны для прогноза, тяжести течения, ответа на лечение и других клинических характеристик. Главное – новые фенотипы должны быть приемлемыми и полезными для клинической практики [14]. Сотни работ посвящены фундаментальным исследованиям саркоидоза в области иммунологии, метаболизма, генетике, но лишь единицы из них понятны врачу первичного звена с точки зрения влияния на рутинную диагностику и стартовую терапию. Это не умаляет значимость этих работ, они в любой момент могут «выстрелить», как это случилось, например, в биологической терапии ревматологической патологии или бронхиальной астмы, или антифибротической терапии прогрессирующих фиброзов. Следует признать, что в отечественной практике ведения больных саркоидозом на первом месте стоит дифференциальный диагноз с туберкулезом и онкопатологией, и после выявления характерных гранулем интенсивное дообследование замедляется. Акцент на новых фенотипах саркоидоза должен повлиять и на организацию оказания помощи этим больным.

2019 год ознаменовался публикацией результатов работы испанской исследовательской группы SARCOGEAS, выводы которой основаны на анализе данных 1230 пациентов и анализе связи между рентгенологическими стадиями саркоидоза по Скеддингу и фенотипами болезни (эпидемиология, клинические проявления и внелегочные поражения). При мультивариантном анализе они показали, что при стадиях II и III чаще поражались печень и селезенка по сравнению с больными с внелегочным поражением (стадии 0 и I). Наличие увеличения внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), как и фиброзных поражений не влияло на системный фенотип больных с вовлечением легких.

Ключевой детерминантой, связанной с особенным системным фенотипом саркоидоза на момент выявления, авторы сочли интерстициальное поражение легких, а не отдельные лучевые стадии по Скэддингу [27].

В том же 2019 г. группа исследователей из Испании и США в аналитическом обзоре отметила связь проявлений саркоидоза с профессией, временем года и географией проживания пациентов. Они сделали вывод, что география, окружающая среда, пол и этническая принадлежность являются ключевыми этиопатогенетическими факторами, при этом восприимчивость к любому предполагаемому агенту и проявлению саркоидоза модулируется индивидуальным экспозомом и геномом. Они справедливо отметили, что влияние внешних воздействий зависит от степени сочетания факторов, продолжительности и интенсивности воздействия. Так, например, работа врачом расценена как сильный негативный фактор, а работа волонтером в госпитале как позитивный. Во многих странах саркоидоз реже встречается у курящих (кроме Японии), но среди курящих саркоидоз протекает тяжелее и с большей частотой внелегочных поражений [29]. Наш анализ 1462 случаев саркоидоза, выявленных в разных регионах России, показал влияние потенциально негативных внешних факторов на возникновение и течение саркоидоза только на уровне тенденции, а не статистически значимых связей. Среди фенотипических проявлений поражение селезенки чаще было у пациентов без каких-либо потенциальных факторов риска, и примерно с той же частотой – у работников здравоохранения. Как саркоидоз кожи, так и узловатая эритема были характерны для лиц с воздействием неблагоприятных климатических факторов. Все это пока не позволяет выделить фенотип профессионального саркоидоза, хотя очевидно, что многие факторы способны влиять на течение саркоидоза и частоту его возникновения при различных внешних воздействиях [4].

В 2020 г. анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза был акцентирован на методологии определения фенотипов, в том числе на разделении их на легочные и внелегочные формы, и по отдельным внелегочным проявлениям. Как и многие другие исследователи, авторы очередной работы подтвердили синдром Лефгрена как отдельный фенотип со специфическими генетическими маркерами и прогнозом, отличным от случаев без этого синдрома. Они акцентировали внимание на том, что одним из параметров может быть индекс массы тела. Как и многие их предшественники, они констатировали, что сотрудничество в разработке фенотипов требует стандартизированных или «гармонизированных» данных не только по характеристикам саркоидоза, но и по исходам [11]. Они адресовали читателей к публикации по стандартизации оценки исходов саркоидоза органов дыхания, в которой шесть экспертных центров по интерстициальным заболеваниям

легких, расположенных в Нидерландах, Бельгии, Великобритании и США, предложили следующий набор данных: 1) вероятность смерти; 2) изменения функции легких (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1); диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLco); 3) изменения в показателе растворимых рецепторов интерлейкина-2 (sIL-2R), 4) изменения массы тела; 5) показатели качества жизни (КЖ); 6) остеопороз; 7) клинические исходы [20].

В том же году испанские исследователи провели кластерный анализ данных 694 пациентов с саркоидозом, ориентированный на прогноз хронизации заболевания. Было выделено шесть однородных групп фенотипов С1 – С6. Первые три группы были связаны с синдромом Лефгрена: С1 – увеличение ВГЛУ и узловатая эритема (УЭ) без артралгии/артрита или лихорадки; С2 – увеличение ВГЛУ, артралгии/артрит, УЭ и лихорадка; С3 – увеличение ВГЛУ, артриты/артралгии, УЭ и опухание лодыжек без лихорадки. В С4 были пациенты со стадиями II, III и IV по Скэддингу без внелегочного поражения. В С5 были стадии II, III и IV по Скэддингу, 88,7% в сочетании с внелегочным саркоидозом (специфические поражения кожи, периферических и абдоминальных лимфатических узлов и поражение печени и селезенки), в группе С6 не было поражений легких, но были специфические поражения кожи, периферических лимфатических узлов, а также неврологические и глазные поражения. В отличие от пациентов из групп с синдромом Лефгрена, большинство пациентов с легочным саркоидозом и/или внелегочным саркоидозом получали иммуносупрессивную терапию, и болезнь чаще переходила в хроническую форму. Авторы заключили, что классификация саркоидоза по фенотипам с прогностической ценностью может помочь врачам повысить эффективность клинических решений [30]. В комментарии к этому исследованию исследователи из Италии отметили, что проведенный кластерный анализ имел некоторые ограничения: у половины пациентов был саркоидоз легких, некоторые локализации заболевания и некоторые этнические группы были плохо представлены, и все пациенты были набраны в одном медицинском центре. Высокая распространенность саркоидоза легких и большинство пациентов европеоидной расы в выборке не позволяли применить эти кластеры к афроамериканскому или японскому населению. Авторы комментария предположили, что кластеризация пациентов с саркоидозом на основе биологических показателей с помощью новых методологических подходов позволит идентифицировать специфические фенотипы, которые более информативны для прогноза, тяжести течения и ответа на лечение [15].

В Греции на основании оценки роли ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в фенотипировании саркоидоза с ис-

пользованием кластерного анализа в рутинном обследовании 195 пациентов с саркоидозом в одном академическом центре были предложены четыре фенотипа: I) внутригрудной и средостенный узловой; II) внутригрудной и средостенный узловой с вовлечением легких; III) расширенный внутригрудной и внегрудной только узловой фенотип, включающий паховые, брюшные и надключичные группы лимфатических узлов; IV) все вышеперечисленное плюс системные поражения органов и тканей, таких как мышцы, кости, селезенка и кожа. Авторы отметили, что такой подход выявляет фенотипы даже при клинически и физиологически «безмолвном» заболевании [20].

В 2021 г. Британское торакальное общество представило свое соглашение (Statement) по саркоидозу, в котором термин «фенотипы» отнесен к локализации процесса, акцентируя на том, что исходы при саркоидозе зависят от органного фенотипа. Но в то же время отмечено, что все пациенты с саркоидозом, независимо от органного фенотипа, должны наблюдаться в течение ряда лет после выявления на предмет полиорганных проявлений заболевания [35].

Глубокий анализ стратификации саркоидоза как предпосылки к формированию фенотипов саркоидоза представила в 2021 г. Coline H.M. van Moorsel из Нидерландов [36]. Спорной, но интересной оказалась позиция связи саркоидоза с микробиомом в альвеолярном лаваже и биоптатах. На основании обзора исследований автор отметила, что интерес представляли три патогена – микобактерии, *Atopobium sp.* и *Fusobacterium sp.* В публикациях *Atopobium sp.* чаще связывают с вагинозом, но есть данные о нахождении в тканях дыхательных путей при раке легких [2]. В отношении *Fusobacterium sp.* нет единого мнения об отнесении к требующей лечения инфекции, или к здоровому микробиому. Однако в голландском обзоре работ при стратификации пациентов по фенотипу легких по Скэддингу, увеличение количества *Atopobium sp.* было связано с I стадией, а увеличение количества *Fusobacterium sp.* – со II и III стадиями саркоидоза. В том же обзоре специфическими фенотипами саркоидоза с биологической точки зрения предложено называть синдром Блау, хроническую бериллиевую болезнь и синдром Лефгрена [36]. В сравнительном исследовании микробиома легочных заболеваний у пациентов с саркоидозом чаще всего встречались *Corynebacterium sp.* и *Neisseria sp.*, однако было обследовано только 8 пациентов и сопоставления с клиническими фенотипами не проводились. Исследование было направлено на поиск уникального микробиома, характерного для каждого неинфекционного заболевания легких [18].

В том же году были опубликованы результаты французского ретроспективного многоцентрового исследования «Эпидемиология саркоидоза» (EpiSarc), в котором фенотипы саркоидоза были определены с использованием иерархического кла-

стерного анализа данных 1237 пациентов. Было выявлено пять различных фенотипов в зависимости от поражения органов, типа и симптомов заболевания: 1) узловатая эритема, поражение суставов и прикорневых лимфатических узлов ($n=180$); 2) поражение глаз, нервной системы, органов пищеварения и почек ($n=137$); 3) поражение легких с фиброзом и поражением сердца ($n=630$); 4) ознобленная волчанка и высокий процент тяжелого поражения ($n=41$); 5) поражение печени и/или селезенки, периферических лимфатических узлов и костей ($n=249$). Фенотип 1 был связан с европейцами/белыми и женским полом, а также с умеренным трудом, фенотип 2 – с европейцами/белыми, а фенотипы 3 и 5 – с не европейцами/белыми. Доля рабочих была значительно ниже при фенотипе 5, чем при других фенотипах. Эти фенотипы различались в зависимости от пола, места географического проживания и социально-профессиональной категории [21].

Нерешенной проблемой при саркоидозе является наличие у пациентов легочной гипертензии. Исследователи из Нидерландов на основании данных 40 пациентов с легочной гипертензией, связанной с саркоидозом, предложили пять фенотипов: 1) посткапиллярный фенотип; 2) компрессионный фенотип; 3) паренхиматозный фенотип; 4) предположительно связанный с васкулопатией; 5) фенотип «хроническая легочная эмболия». Авторы этого ретроспективного исследования SAPH отметили необходимость изучения того, как эти фенотипы могут повлиять на оптимальное лечение и прогноз [24].

Эпидемиологические и клинические наблюдения, а также семейная кластеризация подтверждают существование генетической предрасположенности к саркоидозу. Генетические исследования фенотипов саркоидоза привели к выявлению ряда связей как с саркоидозом как таковым, так и с фенотипами заболевания. Были установлены генотипы, характерные для таких фенотипов, как саркоидоз глаз (саркоидный увеит). Различия в экспрессии путей, которые участвуют в регуляции CD4+ Т-клеток и стимуляции иммунного ответа могут способствовать вариабельному течению (прогрессирующему или ремитирующему) и исходам заболевания при саркоидозе и хронической бериллиевой болезни. По аналогии с этими ассоциациями авторы рекомендовали поиск в других фенотипических и этнических группах, чтобы оценить, существуют ли общие или отдельные гены, участвующие в заболевании, фенотипическом риске и патогенезе [33].

Отечественные авторы, оценившие данные 121 пациента, выделили две клинические группы в зависимости от исходов заболевания: (1) с благоприятным течением саркоидоза, без рецидивов и признаков прогрессирования; (2) с неблагоприятным течением, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшими курсового и длительного назначения системных глюкокортикостероидов. При выделе-

нии этих двух фенотипов по течению саркоидоза среди всех общих клинических проявлений (только наличие одышки, кожные проявления и похудание), встречались достоверно чаще у пациентов с неблагоприятным течением внутригрудного саркоидоза, а из морфологических параметров – бóльшая численность макрофагов в биоптатах [6].

Последней, наиболее значимой международной публикацией стала монография по саркоидозу Европейского Респираторного общества (ERS), в которой первыми самостоятельными фенотипами саркоидоза названы Увеопаротидная лихорадка (синдром Хеерфорда-Вальденстрема, описанный в 1909 г.) и узловатая эритема-двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия (синдром Лефгрена, описанный в 1952 г.). Последующие исследования показали, что фенотипы саркоидоза тесно связаны с полом, возрастом и этнической принадлежностью. Авторы отметили, что рассмотрение конкретного фенотипа исключительно на основе одной демографической группы приведет к неправильной диагностике или недооценке фенотипа заболевания в другой демографической группе [31].

Как и в других работах, авторы монографии использовали данные многонационального консорциума GenPhenReSa. В испанской популяции кластерный анализ 26 фенотипических переменных выявил шесть различных клинических паттернов: три подгруппы синдрома Лефгрена (C1-C3), легочный саркоидоз (C4) и внелегочный саркоидоз (C5 с поражением легких и C6 с поражением органов, отличных от легких). Идентификация фенотипических кластеров на основе поражения органов поднимает важный вопрос о том, что на самом деле представляет собой поражение органов внутри фенотипического кластера (например, симптомное или бессимптомное поражение органов). Более интенсивные методы скрининга могут выявить скрытое поражение органов (ошибка диагностики/наблюдения). Например, 18F-FDG ПЭТ/КТ выявила поражение костей, которое в большинстве случаев не было обнаружено (т.е. неизвестное/скрытое при КТ у 22% пациентов с активным хроническим саркоидозом). Более глубокие фенотипические кластеры будут выявлены по мере того, как другие детерминанты здоровья, помимо возраста, пола и этнической принадлежности, будут включены в новые диагностические методы, включая генетические и молекулярные характеристики. Эти фенотипические кластеры должны быть проверены, чтобы определить, могут ли они предсказать клинически значимые результаты в широких группах пациентов с саркоидозом в разных географических регионах.

В монографии отмечено, что генетические исследования выявили множество связей с риском заболеваний и фенотипами органов-мишеней. Гены HLA класса I и II, по-видимому, являются важными факторами восприимчивости к заболеванию, фенотипов органов-мишеней и клинических исхо-

дов саркоидоза. Различные аллели демонстрируют связь с риском заболевания, течением заболевания и внелегочными фенотипами, среди которых статистически значимые корреляции имеются между аллелями HLA-DRB1 и различными фенотипами саркоидоза. Проводимые исследования на теоретическом фундаментальном уровне предполагают выявление молекулярных фенотипов саркоидоза. Проведением «мультиомного» исследования является статистически надежным подходом для обнаружения дополнительных геномных эффектов и выявления синергических взаимодействий между молекулярными фенотипами. Кроме того, уровни sIL-2R (растворимого рецептора интерлейкина-2) были значительно выше у пациентов с поражением нескольких органов и паренхиматозной инфильтрацией, что позволяет предположить, что sIL-2R потенциально может быть критерием в определении фенотипов саркоидоза [31].

В 2022 г. американские исследователи в ретроспективном когортном исследовании 554 случаев саркоидоза на основании кластерного анализа предложили 6 фенотипов саркоидоза: фенотип (1) – нормальная функция легких и у большинства стадия Скэдинга 2/3; (2) – нормальная функция легких и у большинства стадия Скэдинга 0/1; (3) – нормальная функция легких и разделение стадий Скэдинга между 0/1 и 2/3; (4) – обструктивные нарушения функции легких и у большинства стадия Скэдинга 2/3; (5) – рестриктивные нарушения функции легких и стадии Скэдинга 2/3; фенотип (6) – смешанные нарушения функция легких и, в основном, стадия Скэдинга 4. Пациенты с фенотипами 4, 5, 6 значительно чаще когда-либо получали иммуносупрессивную терапию и имели большую тяжесть заболевания. Эти результаты кластерного анализа позволяют клиницистам отличить пациентов с более тяжелым заболеванием по сравнению с пациентами с менее тяжелым заболеванием, независимо от стадии Скэдинга [23]. В том же году, наблюдение в течение 5 лет за 147 пациентами из Северной Греции и при достижении консенсуса DELPHI были выявлены следующие клинические фенотипы: бессимптомный 59%, острый 14,3%, хронический 12,9% и запущенный/прогрессирующий 33,3%. Наблюдаемые фенотипы не были связаны со стадиями Скэдинга, тогда как снижение функции легких соответствовало тяжести фенотипа [34]. Те же фенотипы использовали исследователи из Бразилии и Канады: бессимптомный, острый (длительность заболевания <1-2 года), хронический и запущенный – применительно к кардиосаркоидозу. Исследование преследовало две основные цели: оценить ответ на кортикостероиды и оценить частоту рецидивов после годичного курса кортикостероидов (тем самым, классифицируя пациентов по фенотипу острого или хронического лечения). Первоначальный ответ на преднизолон (0,5 мг/кг, но не более 40 мг) был высоким: у всех пациентов

наблюдалось снижение поглощения ФДГ, а у 19 из 21 пациентов ответ по данным ПЭТ составлял >25%. В исследовании по отмене терапии 19 пациентам у 7 классифицировали фенотип как острый, у 12 – как хронический [37].

Двухэтапный кластерный анализ был использован отечественными исследователями при ретроспективной оценке данных амбулаторных карт 276 больных саркоидозом с длительностью наблюдения более 2 лет. Было выделено 5 кластеров (фенотипов): кластер 1 – женщины и мужчины с острой и хронической формой саркоидоза органов дыхания (СОД) и внелегочными проявлениями; кластер 2 – женщины с хронической формой бессимптомного СОД, кластер 3 – женщины с хроническим течением клинически значимого СОД; кластер 4 – мужчины с хронической формой бессимптомного СОД; кластер 5 – мужчины с хроническим течением клинически ассоциированного СОД. В отличие от больных кластера 4 с критериями благоприятного течения СОД, риск прогрессирования саркоидоза у пациентов кластера 1 был в 7 раз выше, а кластера 3 – в 5,7 раза. Пациенты с СОД кластеров 2 и 5 не имели значимых различий лабораторно-инструментальных параметров относительно больных кластера 4. Авторы подчеркнули, что выделение фенотипов позволяет оптимизировать выбор терапии и прогнозировать течение болезни [7].

Знаковым событием 2023 г. стало достижение Дельфийского международного консенсуса по фенотипам на основе КТ высокого разрешения. Было согласовано 6 фенотипов. Три из них – нефиброзирующие подтипы: 1) множественные перибронховаскулярные, перифиссуральные или субплевральные мелкие очаги; 2) множественные более крупные перибронховаскулярные очаги; 3) разбросанные более крупные очаги. Три других фенотипа были отнесены к вероятно фиброзирующим подтипам: 1) бронхоцентрическая ретикуляция с плотным затемнением паренхимы или без него, без полостей; 2) бронхоцентрическая ретикуляция и плотное затемнение паренхимы с образованием полостей; 3) большие бронхоцентрические образования (т. е. подобие прогрессирующего массивного фиброза) [16].

В другом большом международном анализе ассоциации генетических полиморфизмов с фенотипами саркоидоза было проведено генотипирование 1909 пациентов из когорты GenPhenReSa из 31 европейского центра в 12 странах со 116 потенциально значимыми для заболевания однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). В работе авторы использовали ранее предложенные фенотипы: абдоминальный, глазной-сердечный-кожный и ЦНС, скелетно-мышечный и кожный, легочно-лимфоузловой и внелегочный. В метаанализе полной когорты не было выявлено значимой генетической связи с каким-либо рассматриваемым фенотипом после поправки на множественное тестирование. Частоты

клинических проявлений (фенотипов) значительно различались между регионами. Острое начало саркоидоза имело самую высокую распространенность в Сербии и самую низкую на севере Германии. В самой крупной подгруппе (Сербия) была связь острого начала с ФНО и с полиморфизмом HLA. Мультилокусные модели с наборами из трех SNP в разных генах показали сильную связь с фенотипом острого начала в Сербии и Польше, демонстрируя потенциальные региональные генетические связи с клиническими особенностями, включая недавно описанные фенотипы поражения органов. Установленные ассоциации генетических и клинических особенностей позволяют предположить, что клинический фенотип сильно зависит от специфичных для подгруппы взаимодействий окружающей среды с генетикой и является более сложным, чем ожидалось. Наиболее вероятно, что различный генетический фон в сочетании с местным воздействием ответствен за идентичные фенотипы саркоидоза в различных экологических и региональных условиях Европы. Локальные характеристики, включающие генетические, профессиональные, экологические и инфекционные параметры, будут необходимы и, по-видимому, достижимы для прогнозирования течения заболевания [17].

В международном исследовании было проведено изучение распределения субпопуляций CD4+ Т-клеток у пациентов с саркоидозом и его потенциальной связи с клинической активностью заболевания и рентгенологическим фиброзным фенотипом. Более высокая доля Treg в периферической крови пациентов с саркоидозом была связана с активностью заболевания, фиброзным фенотипом и необходимостью иммунорегуляторной терапии [38]. Фиброзный фенотип в исследовании из США встречался у 5% пациентов и был связан со значительной летальностью. Переход с ранних стадий при саркоидозе к фиброзной болезни изучен недостаточно. Переключение с Th1 на Th2-клеточный фенотип, наряду с ангиогенезом приводит к выраженному фиброзу. Определенные генотипы и SNP связаны с худшим фенотипом при саркоидозе. На компьютерной томографии выявляют фиброз по ходу бронховаскулярных пучков с ретикуляциями, тракционными бронхоэктазами и сотами, преимущественно в верхнем и центральном отделах, развивается саркоидоз-ассоциированная легочная гипертензия, а иногда и хронический легочный аспергиллез [12].

Самые последние обзоры по-прежнему констатируют, что этиология саркоидоза остается неизвестной, но генетическая предрасположенность, а также воздействие внешних факторов играют значительную роль в патогенезе заболевания. Однако генетические исследования саркоидоза остаются недостаточными, требующими включения различных популяций, унификации фенотипов, чтобы приблизить информацию о генетической предрас-

положенности к определению риска и клиническим проявлениям саркоидоза [22].

В 2024 г. конструктивным продолжением этой темы стал аналитический обзор по оценке различных «-омиков» при саркоидозе. Исследования микробиомики были нацелены на перекрестную оценку микробиома оси кишечник-легкие. Секвенирование 16S рРНК бактерий бронхоальвеолярного лаважа выявило три таксона как потенциальных биомаркеров, специфичных для саркоидоза: *Corynebacteriales*, *Corynebacterium sp.* и *Neisseria sp.* В дополнение к микробиоте легких в будущих исследованиях необходимо выявить микробные маркеры из кишечника или других вовлеченных в гранулематоз органов. Четыре исследования метаболомики были посвящены разным метаболитам в слюне, участвующим в коллагеновых и аргинин-пролиновых путях обмена, а также липидного профиля, как показателя восстановления функции легких. Исследования белков – протеомика, также направлены на диагностику и прогноз течения саркоидоза, среди которых оценка а-2 цепи гаптоглобина, амилоида, панели из 25 белков. Транскриптомика в последние годы представлена большим количеством исследований генов, связанных с диагнозом, течением, вероятным ответом на лечение. Они проводятся часто на малых выборках и без перекрестной валидации. Среди «не-омических» исследований интересные результаты в области диагностики саркоидоза получены в отношении растворимого рецептора к интерлейкину-2, активности АПФ, неоптерина, соотношения CD4/CD8 и других, а в отношении прогноза течения и ответа на лечение — исследования хитотриозидазы. Все эти «-омические» и «не -омические» исследования в конечном итоге должны обрести связь с новыми фенотипами саркоидоза [Ji H-L 2024].

Заключение

Проведенный в хронологическом порядке анализ публикаций, посвященных фенотипам саркоидоза, свидетельствует о большом количестве фундаментальных исследований, о широте трактовки самих

фенотипов в целом, зависимости формирования фенотипов от метода исследования или показателя, посредством которого проводится кластеризация признаков заболевания. Несмотря на критику стадий по Скарддингу и согласию в КТ-фенотипах саркоидоза, большинство работ сопоставляет пациентов именно по рентгенологическим стадиям. На клиническом уровне единство в фенотипировании саркоидоза просматривается по течению и по вовлеченным органам. Отечественные клинические рекомендации, подготовленные и обновленные экспертами четырех научных обществ, подошли к фенотипированию саркоидоза следующим образом [9]:

Фенотипы (клинико-патогенетические варианты) саркоидоза

- 1. По локализации:
 - а) классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
 - б) с преобладанием внелегочных поражений;
 - с) генерализованный.
- 2. По особенностям течения:
 - а) с острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема и др.);
 - б) с изначально хроническим течением;
 - с) с фиброзированием;
 - д) рецидив;
 - е) саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет;
 - ф) саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

В настоящее время продолжается обновление клинических рекомендаций и, исходя из анализа литературы, логично включить в раздел по локализации, внелегочный саркоидоз без поражения органов дыхания. При обсуждении фенотипов важно четко разграничивать клинико-патогенетические варианты от классификации заболевания, где логично описать поражение каждого органа. Дискуссия возможна также в связи с термином «генерализованный», поскольку саркоидоз – всегда полиорганный процесс, в котором лишь есть доминирующая пораженная система.

Исследование было инициативным и не имело целевого финансирования.
The study was initiated by the investigator and no targeted funding was allocated for it.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Англо-русский медицинский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.Г. Чучалин, науч. ред. Э.Г. Улумбеков, О.К. Поздеев. М.: ГЭТАР МЕДИЦИНА; 2000.
2. Буслаев В.Ю., Мадцова Л.В., Минина В.И., Дружинин В.Г. Анализ микробиоты легких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). Журн. Сиб. федер. ун-та. Биология // 2022. – Т. 15, № 3. – С. 396–421. <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395>

REFERENCES

1. Anglo-russkiy meditsinskiy entsiklopedicheskiy slovar. [English-Russian Medical Encyclopedic Dictionary]. A.G. Chuchalin, chief eds., E.G. Ulumbekov, O.K. Pozdееv, scient. eds., Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000.
2. Buslaev V.Yu., Matskova L.V., Minina V.I., Druzhinin V.G. Analysis of the microbiome of human lungs and respiratory system in lung disorders: a review. Journal of Siberian Federal University. Biology, 2022. vol. 15, no. 3, pp. 396-421. (In Russ.) <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395>

3. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 634–644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
4. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Анализ влияния возможных факторов окружающей среды и профессии на течение заболевания у пациентов с саркоидозом. // Практическая пульмонология. – 2022. – № 2. – С. 25–32. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-vozmozhnykh-faktorov-okruzhayushchey-sredy-i-professii-na-techenie-zabolevaniya-u-patsientov-s-sarkoidozom> [Дата обращения 23 марта 2024 г.]
5. Визель А.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Визель Е.А. Оценка эффективности различных режимов лечения больных вновь выявленным саркоидозом в Республике Татарстан // Проблемы туберкулёза – 2006. – № 4. – С. 19–23.
6. Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Пурлик И.Л., Илкова Т.П., Наумов О.А., Соловьев М.М. Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.
7. Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Болдина М.В., Кубышева Н.И. Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 3, № 135. – С. 91–99. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-91-99>.
8. Советский энциклопедический словарь / 3-е изд. Ред.А.М.Прохоров. М.: Советская энциклопедия; 1985.
9. 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., Терпигорев С.А., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
10. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 749–751. <https://doi.org/10.1183/09031936.00062211>
11. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 527–534. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715>
12. Asif H., Ribeiro Neto M., Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2023. – Vol. 40, № 3. – P. e2023027. <https://doi.org/10.36141/svdlld.v40i3.14830>
13. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14, № 4. – P.735–737.
14. Culver D.A., Baughman R.P. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 1. – P.1800050. <https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2018>
15. d'Alessandro M, Bargagli E. Cluster analysis for clinical sarcoidosis' phenotyping // Eur. J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 77, № 32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.010>
16. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study // Lancet Respir. Med. – 2023. – №14. – P. S2213–2300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
17. Freitag-Wolf S., Schupp J.C., Frye B.C., Fischer A., Anwar R., Kieszko R., Mihailović-Vučinić V., Milanowski J., Jovanovic D., Zissel G., Bargagli E., Rottoli P., Bumbacea D., Jonkers R., Ho L.P., Gaede K.I., Dubaniewicz A., Marshall B.G., Günther A., Petrek M., Keane M.P., Haraldsdóttir S.O., Bonella F., Grah C., Peroš-Golubičić T., Kadija Z., Pabst S., Grohé C., Strausz J., Safrankova M., Millar A., Homolka J., Wuyts W.A., Spencer L.G., Pfeifer M., Valeyre D., Poletti V., Wirtz H., Prasse A., Schreiber S., Dempfle A., Müller-Quernheim J. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients // Front. Med. (Lausanne). – 2023. – № 10. – P.1218106. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1218106>
18. Gupta S., Shariff M., Chaturvedi G., Sharma A., Goel N., Yadav M., Mortensen M.S., Sørensen S.J., Mukerji M., Chauhan N.S. Comparative analysis of the alveolar microbiome in COPD, ECOPD, Sarcoidosis, and ILD patients to identify respiratory illnesses specific microbial signatures // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 3963. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83524-2>.
3. Vigel A.A., Avdeev S.N., Vigel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 634–644. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
4. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Shakirova G.R. Analysis of influence of possible environmental and occupational factors on the course of the disease in sarcoidosis patients. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2022, no. 2, pp. 25–32. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-vozmozhnykh-faktorov-okruzhayushchey-sredy-i-professii-na-techenie-zabolevaniya-u-patsientov-s-sarkoidozom> Accessed March 23, 2024
5. Vigel A.A., Nasretidinova G.R., Islamova L.V., Vigel E.A. Evaluation of effectiveness of various treatment regimens in new sarcoidosis patients in the Republic of Tatarstan. *Problemy Tuberkuleza*, 2006, no. 4, pp. 19–23. (In Russ.)
6. Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Naumov O.A., Soloviev M.M. Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2021, vol. 20, no. 4, pp. 18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.
7. Postnikova L.B., Gudim A.L., Boldina M.V., Kubysheva N.I. Clinical phenotypes of sarcoidosis patients in real clinical practice. *Siberian Medical Review*, 2022, vol. 3, no. 135, pp. 91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-91-99>.
8. *Sovetskiy entsiklopedicheskiy slovar*. [Soviet Encyclopedic Dictionary]. 7th ed., A.M. Prokhorov, eds., Moscow, Sovetskaya Enithclopedia Publ., 1985.
9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vigel A.A., Vigel 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., Terpigorev S.A., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 806–833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
10. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 4, pp. 749–751. <https://doi.org/10.1183/09031936.00062211>
11. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 527–534. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715>
12. Asif H., Ribeiro Neto M., Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. e2023027. <https://doi.org/10.36141/svdlld.v40i3.14830>
13. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 14, no. 4, pp. 735–737.
14. Culver D.A., Baughman R.P. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 1, pp. 1800050. <https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2018>
15. d'Alessandro M, Bargagli E. Cluster analysis for clinical sarcoidosis' phenotyping. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 77, no. 32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.010>
16. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.*, 2023, no. 14, pp. S2213–2300. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
17. Freitag-Wolf S., Schupp J.C., Frye B.C., Fischer A., Anwar R., Kieszko R., Mihailović-Vučinić V., Milanowski J., Jovanovic D., Zissel G., Bargagli E., Rottoli P., Bumbacea D., Jonkers R., Ho L.P., Gaede K.I., Dubaniewicz A., Marshall B.G., Günther A., Petrek M., Keane M.P., Haraldsdóttir S.O., Bonella F., Grah C., Peroš-Golubičić T., Kadija Z., Pabst S., Grohé C., Strausz J., Safrankova M., Millar A., Homolka J., Wuyts W.A., Spencer L.G., Pfeifer M., Valeyre D., Poletti V., Wirtz H., Prasse A., Schreiber S., Dempfle A., Müller-Quernheim J. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients. *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, no. 10, pp. 1218106. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1218106>
18. Gupta S., Shariff M., Chaturvedi G., Sharma A., Goel N., Yadav M., Mortensen M.S., Sørensen S.J., Mukerji M., Chauhan N.S. Comparative analysis of the alveolar microbiome in COPD, ECOPD, Sarcoidosis, and ILD patients to identify respiratory illnesses specific microbial signatures. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 3963. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83524-2>.

19. Ji H-L., Xi N.M.S., Mohan C., Yan X., Jain K.G., Zang Q.S., Gahtan V., Zhao R. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies // *Front. Immunol.* – 2024. – № 14. – P. 1342429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1342429>

20. Kampstra N.A., van der Nat P.B., Dijkman L.M., van Beek F.T., Culver D.A., Baughman R.P., Renzoni E.A., Wuyts W., Kouranos V., Zanen P., Wijsenbeek M.S., Eijkemans M.J.C., Biesma D.H., van der Wees P.J., Grutters J.C. Results of the standard set for pulmonary sarcoidosis: feasibility and multicentre outcomes // *ERJ Open Res.* – 2019. – Vol. 5, № 4. – P.00094–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00094-2019>

21. Lhote R., Annesi-Maesano I., Nunes H., Launay D., Borie R., Sacré K., Schleinitz N., Hamidou M., Mahevas M., Devilliers H., Bonniaud P., Lhote F., Haroche J., Rufat P., Amoura Z., Valeyre D., Cohen Aubart F. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 2001160. <https://doi.org/10.1183/13993003.01160-2020>

22. Liao S.Y., Fingerlin T., Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis // *J. Autoimmun.* – 2023. – № 19. – P. 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103122>

23. Lin N.W., Arbet J., Mroz M.M., Liao S.Y., Restrepo C.I., Mayer A.S., Li L., Barkes B.Q., Schrock S., Hamzeh N., Fingerlin T.E., Carlson N.E., Maier L.A. Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis // *Respir. Res.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 88. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01993-z>

24. Mathijssen H., Huitema M.P., Bakker A.L.M., Smits F., Mager J.J., Snijder R.J., Grutters J.C., Post M.C. Clinical phenotypes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension // *Heart Lung Circ.* – 2021. – Vol. 30, № 10. – P. 1502–1508. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.03.279>

25. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 372–379.

26. Papiris S.A., Georgakopoulos A., Papaioannou A.I., Pianou N., Kallergi M., Kelekis N.L., Gialafos H., Manali E.D., Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 229–238. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1684902>

27. Pérez-Alvarez R., Brito-Zerón P., Kostov B., Feijoo-Massó C., Fraile G., Gómez-de-la-Torre R., De-Escalante B., López-Dupla M., Alguacil A., Chara-Cervantes J., Pérez-Conesa M., Rascón J., García-Morillo J.S., Perez-Guerrero P., Fonseca-Aizpuru E., Akasbi M., Bonet M., Callejas J.L., Pallarés L., Ramos-Casals M.), SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients // *Eur. J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 69. – P. 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2019.08.025>

28. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 3. – P. 330–336. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC>

29. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Baughman R.P.; Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants // *Lung.* – 2019. – Vol. 197, № 4. – P. 427–436. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00243-2>

30. Rubio-Rivas M., Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 77. – P. 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2020.04.024>

31. Sarcoidosis. ERS Monograph. Ed. by F. Bonella, D. A. Culver, D. Israel-Biet. Ed. in chief J.R. Hurst. ERS; 2022. 349 p. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10000822>

32. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 1700991. <https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017>

33. Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 423–429. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798>

34. Spyropoulos G., Domvri K., Manika K., Fouka E., Kontakiotis T., Papakosta D. Clinical, imaging and functional determinants of sarcoidosis phenotypes in a Greek population // *J. Thorac. Dis.* – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1941–1949. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1760>

35. Thillai M., Atkins C.P., Crawshaw A., Hart S.P., Ho L.P., Kouranos V., Patterson K., Screaton N.J., Whight J., Wells A.U. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis // *Thorax.* – 2021. – Vol. 76, № 1. – P. 4–20. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214348>

19. Ji H-L., Xi N.M.S., Mohan C., Yan X., Jain K.G., Zang Q.S., Gahtan V., Zhao R. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies. *Front. Immunol.*, 2024, no. 14, pp. 1342429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1342429>

20. Kampstra N.A., van der Nat P.B., Dijkman L.M., van Beek F.T., Culver D.A., Baughman R.P., Renzoni E.A., Wuyts W., Kouranos V., Zanen P., Wijsenbeek M.S., Eijkemans M.J.C., Biesma D.H., van der Wees P.J., Grutters J.C. Results of the standard set for pulmonary sarcoidosis: feasibility and multicentre outcomes. *ERJ Open Res.*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 00094-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00094-2019>

21. Lhote R., Annesi-Maesano I., Nunes H., Launay D., Borie R., Sacré K., Schleinitz N., Hamidou M., Mahevas M., Devilliers H., Bonniaud P., Lhote F., Haroche J., Rufat P., Amoura Z., Valeyre D., Cohen Aubart F. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 2001160. <https://doi.org/10.1183/13993003.01160-2020>

22. Liao S.Y., Fingerlin T., Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis. *J. Autoimmun.*, 2023, no. 19, pp. 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103122>

23. Lin N.W., Arbet J., Mroz M.M., Liao S.Y., Restrepo C.I., Mayer A.S., Li L., Barkes B.Q., Schrock S., Hamzeh N., Fingerlin T.E., Carlson N.E., Maier L.A. Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis. *Respir. Res.*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 88. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01993-z>

24. Mathijssen H., Huitema M.P., Bakker A.L.M., Smits F., Mager J.J., Snijder R.J., Grutters J.C., Post M.C. Clinical phenotypes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ.*, 2021, vol. 30, no. 10, pp. 1502-1508. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.03.279>

25. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, no. 2, pp. 372-379.

26. Papiris S.A., Georgakopoulos A., Papaioannou A.I., Pianou N., Kallergi M., Kelekis N.L., Gialafos H., Manali E.D., Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 229-238. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1684902>

27. Pérez-Alvarez R., Brito-Zerón P., Kostov B., Feijoo-Massó C., Fraile G., Gómez-de-la-Torre R., De-Escalante B., López-Dupla M., Alguacil A., Chara-Cervantes J., Pérez-Conesa M., Rascón J., García-Morillo J.S., Perez-Guerrero P., Fonseca-Aizpuru E., Akasbi M., Bonet M., Callejas J.L., Pallarés L., Ramos-Casals M.), SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2019, vol. 69, pp. 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2019.08.025>

28. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 177, no. 3, pp. 330-336. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC>

29. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Baughman R.P. Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants. *Lung*, 2019, vol. 197, no. 4, pp. 427-436. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00243-2>

30. Rubio-Rivas M., Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 77, pp. 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2020.04.024>

31. Sarcoidosis. ERS Monograph. Ed. by F. Bonella, D.A. Culver, D. Israel-Biet. Ed. in chief J.R. Hurst. ERS, 2022. 349 p. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10000822>

32. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 1, pp. 1700991. <https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017>

33. Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 423-429. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798>

34. Spyropoulos G., Domvri K., Manika K., Fouka E., Kontakiotis T., Papakosta D. Clinical, imaging and functional determinants of sarcoidosis phenotypes in a Greek population. *J. Thorac. Dis.*, 2022, vol. 14, no. 6, pp. 1941-1949. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1760>

35. Thillai M., Atkins C.P., Crawshaw A., Hart S.P., Ho L.P., Kouranos V., Patterson K., Screaton N.J., Whight J., Wells A.U. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 4-20. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214348>

36. Van Moersel C.H.M. To progress understanding of disease triggers and modifiers in sarcoidosis, stratification is the key // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1702002. <https://doi.org/10.1183/13993003.02002-2017>
37. Wiefels C., Weng W., Beanlands R., deKemp R., Nery P.B., Boczar K., Mesquita C.T., Birnie D. Investigating the treatment phenotypes of cardiac sarcoidosis: A prospective cohort study // *Am. Heart. J. Plus.* – 2022. – №24. – None. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100224>
38. Zhang H., Jiang D., Zhu L., Zhou G., Xie B., Cui Y., Costabel U., Dai H. Imbalanced distribution of regulatory T cells and Th17.1 cells in the peripheral blood and BALF of sarcoidosis patients: relationship to disease activity and the fibrotic radiographic phenotype // *Front. Immunol.* – 2023. – № 14. – P.1185443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185443>
36. Van Moersel C.H.M. To progress understanding of disease triggers and modifiers in sarcoidosis, stratification is the key. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 6, pp. 1702002. <https://doi.org/10.1183/13993003.02002-2017>
37. Wiefels C., Weng W., Beanlands R., deKemp R., Nery P.B., Boczar K., Mesquita C.T., Birnie D. Investigating the treatment phenotypes of cardiac sarcoidosis: A prospective cohort study. *Am. Heart J. Plus.*, 2022, no. 24. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100224>
38. Zhang H., Jiang D., Zhu L., Zhou G., Xie B., Cui Y., Costabel U., Dai H. Imbalanced distribution of regulatory T cells and Th17.1 cells in the peripheral blood and BALF of sarcoidosis patients: relationship to disease activity and the fibrotic radiographic phenotype. *Front. Immunol.*, 2023, no. 14, pp. 1185443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185443>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: +7 (843) 236-09-22

Визель Александр Андреевич

Д. м. н., профессор, заслуженный врач
Республики Татарстан, зав. кафедрой
фтизиопульмонологии
E-mail: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Визель Ирина Юрьевна

Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
профессор Российской академии естественных наук
E-mail: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Шакирова Гульназ Ринатовна

К. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии,
врач-пульмонолог
ГАОУ «РКБ МЗ Республики Татарстан»
E-mail: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 708-35-76

Авдеев Сергей Николаевич

Д. м. н., профессор, академик РАН,
зав. кафедрой пульмонологии Института клинической
медицины имени Н.В. Склифосовского, главный пульмонолог
Минздрава Российской Федерации, руководитель
клинического отдела ФГБУ «НИИ Пульмонологии»
ФМБА России, Москва
E-mail: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health
49, Butlerova St., Kazan, 420012 Russia
Phone: +7 (843) 236-09-22

Aleksandr A. Vizel

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor
of the Republic of Tatarstan,
Head of Phthisiopulmonology Department
Email: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Irina Yu. Vizel

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department,
Professor of the Russian Academy of Natural Sciences
Email: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Gulnaz R. Shakirova

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology
Department, Pulmonologist of Republican Clinical Hospital,
Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
Email: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia
Phone: +7 (495) 708-35-76

Sergey N. Avdeev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS,
Head of Pulmonology Department, Institute of Clinical
Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Chief Pulmonologist
of the Russian Ministry of Health, Head of Clinical
Department, Pulmonology Research Institute by the Russian
Federal Medical Biological Agency
Email: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Поступила 17.01.2024

Submitted as of 17.01.2024