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

4

2024

120 1904 2024 ЛЕТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЕ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

РОССИЙСКИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МИКРОЧИПОВ

ТБ-ТЕСТ

Выявление 120 мутаций устойчивости МТБ к:

- рифампицину;
- изониазиду;
- фторхинолонам;
- аминогликозидам;
- капреомицину;
- этамбутолу.

Установление генотипов Beijing, Beijing B0/W148, Haarlem, LAM и Ural.
Набор рассчитан на 50 анализов, имеет реагенты для выделения ДНК.

СПОЛИГО

Выявление микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов, следующих видов:

- M. tuberculosis;
- M. bovis;
- M. bovis BCG;
- M. africanum;
- M. canetti;
- M. caprae;
- M. microti.

Определение принадлежности к основным семействам: Beijing, LAM9, T1, T5, Haarlem и др.
Набор рассчитан на 100 анализов.

ТБ-БИОЧИП-1

Выявление 47 мутаций устойчивости МТБ к:

- рифампицину;
- изониазиду.

Набор рассчитан на 100 анализов, имеет реагенты для выделения ДНК.

ТБ-БИОЧИП-2

Выявление 10 мутаций устойчивости МТБ к:

- фторхинолонам.

Набор рассчитан на 100 анализов, имеет реагенты для выделения ДНК.

ОСНАЩЕНИЕ ЛАБОРАТОРИИ БИОЧИП-ДИАГНОСТИКИ

Оборудование, входящее в состав стандартной ПЦР-лаборатории

+

Комплекс универсальный аппаратно-программный (УАПК)

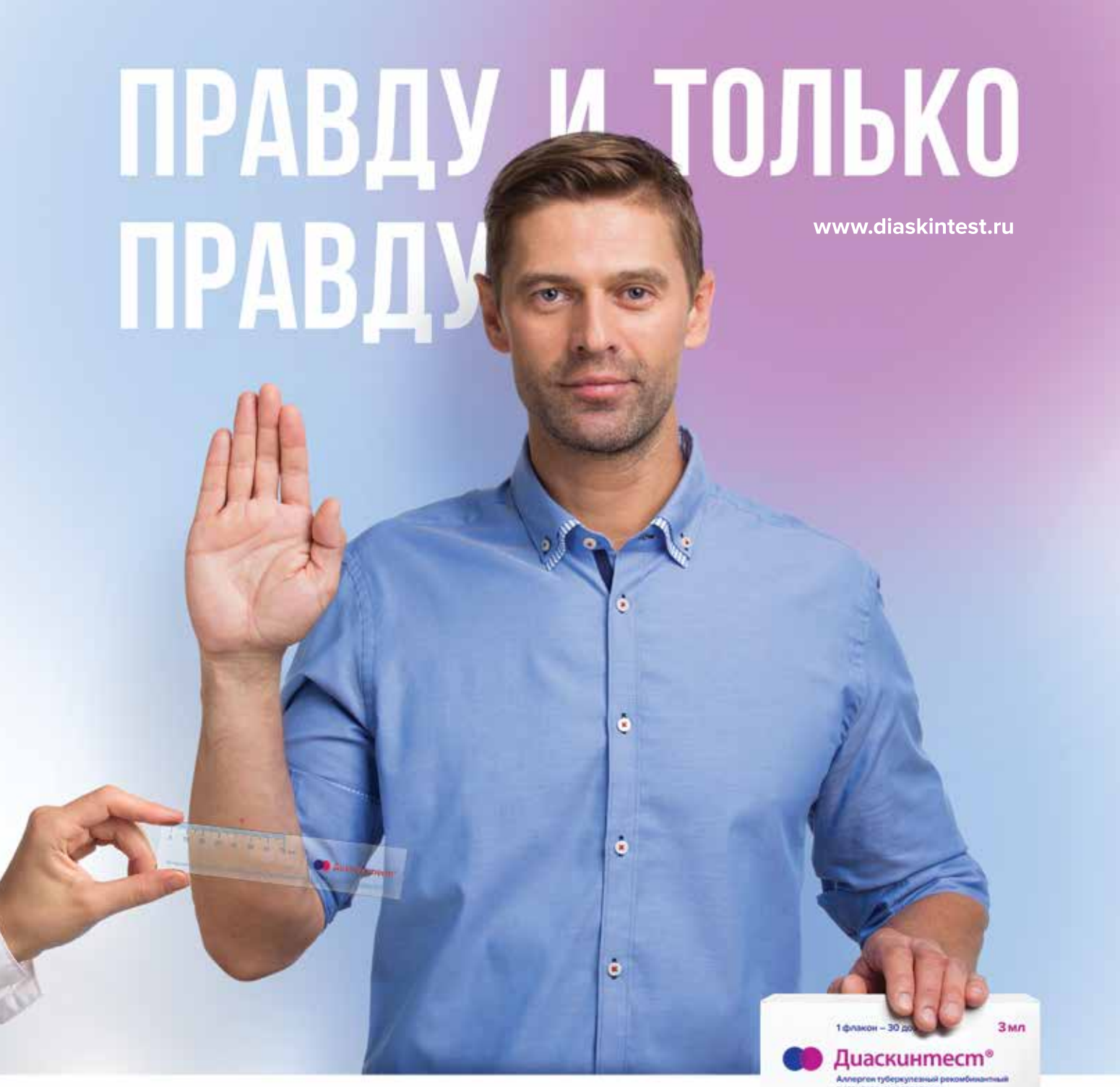
Производитель
ООО «БИОЧИП-ИМБ»
119334, г. Москва, ул Вавилова, дом 32, строение 1 пом. 1, комн. 12
Тел.: +7 (499) 135-97-61
e-mail: info@biochip.ru, www.biochip-imb.ru

Дистрибьютор
ООО «БИО-КОД»
125284, г. Москва, вн.тер.г. муницип. округ Беговой, пр-кт Ленинградский, д. 31А стр.1, помещ. 6/16
Тел.:+7 (916) 496-12-17
e-mail: tender@bio-code.ru

Реклама

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

Generium

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

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

Реклама

ЛАБОРАТОРНЫЙ ТЕСТ XXI ВЕКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т-СПОТ.ТБ®

- **Высокая чувствительность и специфичность** [1, 2, 3, 4]
- **Результат теста не зависит от возраста** [5]
- **Вакцинация БЦЖ не влияет на результат** [6]
- **Результат мало зависит от уровня иммуносупрессии, в том числе при ВИЧ-инфекции** [7, 8, 9, 10, 11]
- **Позволяет диагностировать внелегочные формы туберкулеза** [12]
- **Проводится за одно посещение специалиста**
- **Рекомендован к применению при наличии противопоказаний для проведения кожных проб** [13]

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению Т-СПОТ.ТБ (T-SPOT® TB).

ФСЗ 2012/12648 от 06.06.2019

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

[1] Janssens JP,et al. Eur Respir J. 2007;30(4):722-728 [Янссенс Я. и соавт. Европейский респираторный журнал. 2007;30(4):722-728]. [2] Higuchi K, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(9):1190-1192 [Хигучи К. и соавт. Международный журнал по туберкулезу и болезням легких. 2012;16 (9):1190-1192]. [3] King TC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(3):367-373 [Кинг Т.Ц. и соавт. Американский журнал респираторной и реанимационной медицины. 2015;192(3):367-373]. [4] Mandalakas et al. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(4):292-297 [Мандалакас и соавт. Педиатрический журнал инфекционных заболеваний. 2018;37(4):292-297]. [5] Bae W, et al. PLoS ONE. 2016;11(6):e0156917 [Бае В. и соавт. ПЛоС ОНЕ. 2016;11(6):e0156917]. [6] Cruz AT, et al. 2011 Jan;127(1):e31-8 [Круз АТ и соавт. Педиатрия. 2011 Jan;127(1):e31-8]. [7] Cattamanchi A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56(3):230-8 [Цаттаманчи А, и соавт. Журнал синдромов приобретенного иммунодефицита. 2011;56(3):230-8]. [8] Huo, Z., & Peng, L. BMC Infectious Diseases. 2016;16(1) [Хуо З. и Пенг Л. Британский медицинский журнал. Инфекционные болезни. 2016;16(1):350]. [9] Wong SH, et al. Thorax. 2016 Jan;71(1):64-72 [Вонг С.Х., и соавт. Журнал «Торакс» 2016;71:64–72]. [10] Временные методические рекомендации по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 8 (03.09.2020) [11] Clark SA, et al. Clin Exp Immunol. 2007;150(2):238-244 [Кларк СА и соавт. Клиническая и экспериментальная иммунология. 2007;150(2):238-244]. [12] Lu X, Li C, Li W, et al. Use of Interferon-γ release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. J Clin Lab Anal. 2019;33(1):e22621. doi:10.1002/jcla.22621 [Лу Х, Ли Ч, Ли У и др. Журнал клинического лабораторного анализа 2019; 33 (1): e22621. DOI: 10.1002 / jcla.22621]. [13] Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», Москва, 2020

Oxford Immunotec

ФармЛайн ДИСТРИБЬЮЦИЯ ЗДОРОВЬЯ

Generium Pharmaceutical

АО «Генериум»,
601125, Владимирская обл., Петушинский р-н,
п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273;
тел. / факс +7 (495) 988-47-94

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 102

4

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

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

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

ООО «МЕДИЦИНСКИЕ ЗНАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ»

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 102

4

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

MEDICAL KNOWLEDGE AND TECHNOLOGIES LLC

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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 102, № 4, 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: 2 сентября 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. 4, 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: September 2, 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 plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Московскому областному клиническому противотуберкулезному диспансеру – 120 лет
С.В. Смердин, О.Д. Баронова, И.А. Лапырева, Е.Г. Фролов, Л.С. Унтанова 6

Прогноз ликвидации туберкулеза в Московской области
Л.С. Унтанова, Е.Г. Фролов, А.Ф. Кравченко, В.И. Панасюк 14

Опыт реорганизации противотуберкулезных медицинских организаций как инструмент достижения основных целей развития фтизиатрической службы в Российской Федерации
Е.Г. Фролов, С.В. Смердин, М.В. Вершинина, Л.С. Унтанова 20

Опыт внедрения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
Е.В. Горбунова, С.В. Смердин, О.С. Ильина, О.Н. Васина, И.М. Тедиков, М.В. Вершинина 26

Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулезной инфекции у детей
М.А. Плеханова, Н.И. Клевно, Н.В. Гордеева, О.А. Калинина, Р.И. Луданный, А.Д. Пахлавонова 34

Оценка риска развития рецидивов туберкулеза в период стабилизации эпидемического процесса при COVID-19
М.В. Вершинина, А.И. Шевченко, Р.И. Луданный, Т.И. Воробьева, О.Д. Баронова . . . 42

Влияние методики закрытия культи главного бронха на частоту несостоятельности его культи при пневмонэктомии по поводу туберкулеза
Д.Б. Гиллер, В.А. Басангова, А.А. Попова, С.С. Саенко, И.И. Мартель 48

Применение диспергируемых комбинированных препаратов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: результаты наблюдательного исследования
Е.С. Никитина, О.С. Ильина, О.Д. Баронова 56

Возможности химиотерапии у больных с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией
И.А. Лапырева, О.С. Ильина, А.С. Гончаров, Е.А. Григорьева, М.А. Плеханова 64

Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования
Ю.И. Тимакова, М.А. Плеханова, Н.В. Чигинок, Т.Р. Багдасарян, А.А. Глотов 70

Опыт применения деламанида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью
Т.Р. Багдасарян, М.А. Плеханова, В.Ю. Смирнов, Е.А. Григорьева, Ю.И. Тимакова, А.С. Гончаров 78

Особенности состояния внутриклеточного матрикса при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ
Т.В. Таютина, С.В. Шлык, Д.А. Кудлай, С.В. Смердин, Л.А. Шовкун, Е.А. Кижеватова, Н.Ю. Николенко, Е.Д. Кампос 84

TABLE OF CONTENTS

The 120th Anniversary of Moscow Regional Clinical TB Dispensary
S.V. Smerdin, O.D. Baronova, I.A. Lapyreva, E.G. Frolov, L.S. Untanova 6

Tuberculosis Elimination Forecast for Moscow Region
L.S. Untanova, E.G. Frolov, A.F. Kravchenko, V.I. Panasyuk 14

Experience of Reorganization of TB Medical Units as a Tool for Achieving Main Development Goals for TB Services in the Russian Federation
E.G. Frolov, S.V. Smerdin, M.V. Vershinina, L.S. Untanova 20

Experience of Implementing Internal Control over Quality and Safety of Medical Activities in Moscow Regional Clinical TB Dispensary
E.V. Gorbunova, S.V. Smerdin, O.S. Ilyina, O.N. Vasina, I.M. Tedikov, M.V. Vershinina 26

Possibilities of Immunogenetic Methods in Testing the Activity of Tuberculosis Infection in Children
M.A. Plekhanova, N.I. Klevno, N.V. Gordeeva, O.A. Kalinina, R.I. Ludanny, A.D. Pakhlavonova 34

Assessing the Risk of Tuberculosis Relapse Development during the Period of Stabilization of the COVID-19 Epidemic
M.V. Vershinina, A.I. Shevchenko, R.I. Ludanny, T.I. Vorobieva, O.D. Baronova 42

The Effect of Main Bronchus Stump Closure Method on the Incidence of Stump Failure during Pneumonectomy for Tuberculosis
D.B. Giller, V.A. Basangova, A.A. Popova, S.S. Saenko, I.I. Martel 48

Use of Dispersible Fixed-Dose Combinations in Chemotherapy of Drug Susceptible Tuberculosis: Results of the Observational Study
E.S. Nikitina, O.S. Ilyina, O.D. Baronova 56

Chemotherapy Options in New Patients with Drug Susceptible Tuberculosis and Concurrent HIV Infection
I.A. Lapyreva, O.S. Ilyina, A.S. Goncharov, E.A. Grigorieva, M.A. Plekhanova 64

Possibilities of Adding Pulmonary Surfactant to Comprehensive Therapy of Patients with Respiratory Tuberculosis: Results of a Prospective Comparative Study
Yu.I. Timakova, M.A. Plekhanova, N.V. Chiginok, T.R. Bagdasaryan, A.A. Glotov 70

Experience of Using Delamanid in the Treatment of Multiple Drug Resistant Tuberculosis
T.R. Bagdasaryan, M.A. Plekhanova, V.Yu. Smirnov, E.A. Grigorieva, Yu.I. Timakova, A.S. Goncharov 78

Features of Intracellular Matrix State during Development and Formation of COPD Clinical Phenotypes
T.V. Tayutina, S.V. Shlyk, D.A. Kudlay, S.V. Smerdin, L.A. Shovkun, E.A. Kizhevatova, N.Yu. Nikolenko, E.D. Kampos 84

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5:614.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-6-13

Московскому областному клиническому противотуберкулезному диспансеру – 120 лет

С.В. СМЕРДИН[1,2], О.Д. БАРОНОВА[1,2], И.А. ЛАПЫРЕВА[1], Е.Г. ФРОЛОВ[1,2], Л.С. УНТАНОВА[1,2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены исторические аспекты создания и становления противотуберкулезной службы Московской области, этапы развития и реорганизации Московского областного противотуберкулезного диспансера. Представлены результаты по совершенствованию профилактики и раннему выявлению туберкулеза, организации лечения больных туберкулезом за последние 3 года.

Ключевые слова: противотуберкулезная служба, Московская область, МОКПТД.

Для цитирования: Смердин С.В., Баронова О.Д., Лапырева И.А., Фролов Е.Г., Унтанова Л.С. Московскому областному клиническому противотуберкулезному диспансеру – 120 лет // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 6–13. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-6-13

The 120th Anniversary of Moscow Regional Clinical TB Dispensary

S.V. SMERDIN[1,2], O.D. BARONOVA[1,2], I.A. LAPYREVA[1], E.G. FROLOV[1,2], L.S. UNTANOVA[1,2]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes historical aspects of foundation and development of TB services in Moscow Region and stages of development and reorganization of Moscow Regional Clinical TB Dispensary. It presents the results of improvement of tuberculosis prevention and early detection, organization of treatment of tuberculosis patients for the last 3 years.

Key words: TB services, Moscow Region, Moscow Regional Clinical TB Dispensary.

For citation: Smerdin S.V., Baronova O.D., Lapyreva I.A., Frolov E.G., Untanova L.S. The 120th Anniversary of Moscow Regional Clinical TB Dispensary. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 4, pp. 6–13. (In Russ.) http:// doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-6-13

Для корреспонденции:
Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:
Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в октябре 2024 г. отмечает 120-летний юбилей. За эти годы пройден нелегкий путь, созвучный с этапами исторического развития нашей страны, позволивший сформировать систему оказания противотуберкулезной помощи в Московской области, сохранить и развить традиции милосердия, подвижничества, служения на благо Отечества. Сегодня коллектив работает под девизом: «120 лет сохраняем жизни и создаем будущее!».

Борьба с туберкулезом в России начиналась как частная инициатива. В далекие 1900-1904 гг. в Московской губернии зародилось и ширилось движение по организации приютов, санаториев, лечебниц для больных туберкулезом, от которого погибали представители разных слоев общества. Источники начала XX века позволяют судить о масштабах этой трагедии: в Москве в 1905 г. показатель смертности от туберкулеза составлял 30,2 на 10 тыс., в Петербурге – 36,9; в Нижнем Новгороде – 40,0 случаев на 10 тыс. населения [9]. В дореволюционной России для борьбы с этой коварной болезнью привлекались средства благотворительных обществ и меценатов: родных и близких императора Николая II, московских промышленников Морозовых и Чернышовых, купцов Малютиных и Арманд, Русского общества сохранения народного здоровья и др. Так, в 1904 г. жертвователями Чернышевым Михаилом Андреевичем и товариществом «Фабрика Пелагеи Чернышевой и сыновей» была открыта первая в России лечебница для боль-

ных туберкулезом на 26 коек, выстроенная на месте купленного имения «Земское» в Московском уездном земстве. Лечебница обслуживала 15 волостей Московской губернии и содержалась на денежные средства, выделяемые Управлением Московского уездного земства, а также на пожертвования частных лиц [4].

Важную роль в формировании противотуберкулезной службы сыграло Общество врачей в память Н.И. Пирогова, одним из главных направлений деятельности которого стало изучение социальных болезней и борьба с ними. Профессора Лапшин Александр Ильич и Воробьев Виктор Александрович с 1903 г. возглавляли комиссию, которая решала не только медицинские, но и житейские проблемы больных чахоткой.

По данным, представленным «Музеем истории МОНИКИ», в 1906 г. в Старо-Екатерининской больнице (ныне подразделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского») на частные пожертвования было открыто первое в Москве отделение для легочных «чахоточных» больных на 42 койки в отдельном корпусе [2]. Его основателями стали А.И. Лапшин, Ф.А. Гетье и В.Н. Шнауберт. Открытию больницы предшествовали командировки за границу, в туберкулезные лечебницы для обучения новым методам лечения, принципам устройства учреждений для больных туберкулезом, а также стажировки в Берлине под руководством профессора Роберта Коха. Результаты проведенных в конце XIX века исследований были обобщены в книгах Ф.А. Гетье «О современном состоянии вопроса о народных санаториях для чахоточных» (1900 г.) и В.Н. Шнауберта «Легочная чахотка в Москве 1880-1889 гг.» (1893 г.).

В 1908-1909 гг. в легочном отделении Старо-Екатерининской больницы широко применялось специализированное (туберкулиновое) лечение, предложенное Р. Кохом. При отделении был открыт амбулаторный прием, на котором в 1909–1910 гг. побывали 1500 рабочих. Постепенно отделение становилось популярным среди жителей Москвы. В 1911 г. отделение участвовало в гигиенической выставке в Дрездене, где о его работе было сказано, что «результаты лечения в специализированном отделении для легочных больных Старо-Екатерининской больницы мало отличаются от результатов, достигнутых лучшими санаториями». Смертность в отделении была низкой, более 65% пациентов выписывались с улучшением состояния здоровья [2]. В 1912 г. Александр Ильич Лапшин при финансовой поддержке Ю.Т. Крестовниковой основал в отдельном помещении больницы первую в России амбулаторию для больных легочным туберкулезом. Тогда же при отделении было создано общежитие для больных, выписывающихся с улучшением состояния, что позволило оказывать помощь малоимущим пациентам. В эти годы замечательными организаторскими способностями прославились Николай Александрович Семашко и Александр Александрович Цейтлин. Вопросами профилактики туберкулеза занимались Кувшинников Петр Афанасьевич, Есипов Константин Дмитриевич, Модель Леонид Маркович. Изучению патогенеза заболевания, особенностей выявления и диагностики туберкулеза посвятили свою деятельность Шмелев Николай Андреевич, Карпиловский Давид Ааронович, Гринчар Николай Николаевич, Шебанов Филипп Васильевич, Дилонн Яков Григорьевич, Помельцов Константин Васильевич, Бронштейн Осип Ильич, Швайцар Виктория Тихоновна, Струков Анатолий Иванович, Урсов Игорь Григорьевич.

30 ноября 1918 г. А.И. Лапшиным совместно с С.М. Швайцером был организован Институт для туберкулезных больных, который затем был преобразован в 1919 г. в Первый советский туберкулезный институт Мосздравотдела (в последующем – Московский областной научно-исследовательский институт). В эти годы были разработаны основные подходы в организации борьбы с туберкулезом в Москве и Московской области, которые легли в основу работы всех противотуберкулезных диспансеров Советского Союза [3].

На 1 января 1924 г. в Московской области функционировали 4 противотуберкулезных диспансера и 2 туберкулезных пункта – в Сергиевском, Менинском (Талдомском), Подольском и Орехово-Зуевском районах. Через 5 лет, в 1929 г. в Московской области были уже 34 противотуберкулезных учреждения (14 диспансеров и 20 туберкулезных пунктов), в которых работали 79 врачей.

Нелегкие испытания выпали на долю сотрудников в период Великой Отечественной войны. Многие ушли на фронт, трудились в госпиталях, на передовой. Далеко не всем посчастливилось встретить День Победы. В тяжелые военные годы противотуберкулезная служба Московской области продолжала свое развитие, при этом большая часть коек была отдана для нужд военных госпиталей. Сотрудники службы продолжали выполнять свою профессиональную деятельность, а также обеспечивали укрепление тыла.

В послевоенные годы противотуберкулезная служба области развивалась и совершенствовалась, руководствуясь директивными документами Правительства, внедряя достижения науки. Как отдельное учреждение здравоохранения Московский областной противотуберкулезный диспансер был образован на базе диспансерного отделения Московского областного научно-исследовательского туберкулезного института на основании Приказа Министерства здравоохранения РСФСР № 470 от 23 ноября 1955 г. и Мособлздравотдела № 436 от 31 декабря 1955 г.

К началу 2008 г. в области функционировало 81 учреждение туберкулезного профиля, в том числе

31 диспансер, 12 туберкулезных отделений, 23 туберкулезных кабинета, 2 туберкулезные больницы, 11 стационаров. Для больных туберкулезом были развернуты 3517 коек, в том числе 2410 больничных и 1107 санаторных, из них 606 для детей. Однако возросшие требования по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи больным туберкулезом привели к формированию из разрозненных противотуберкулезных учреждений единой крупной медицинской организации, способной к мобилизации ресурсов и достижению амбициозных целей. В соответствии с распоряжением Правительства Московской области от 17.01.2019 г. № 5-РП «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области» в декабре 2019 г. ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (далее – ГБУЗ МО «МОКПТД») объединил все основные противотуберкулезные диспансеры и туберкулезные больницы области [10]. С 2016 г. противотуберкулезную службу Московской области возглавляет д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Сергей Викторович Смердин.

В настоящее время в составе ГБУЗ МО «МОКПТД» функционируют 6 стационаров с общим коечным фондом в 905 коек, 12 филиалов, которые имеют подразделения в 23 муниципальных образованиях Московской области. В ГБУЗ МО «Психиатрическая больница № 2 им. В.И. Яковенко» выделены 70 коек для больных туберкулезом с психическими заболеваниями. В структуре ЦРБ/ЦГБ остаются 29 противотуберкулезных кабинетов и амбулаторных отделений, которые находятся в зоне курации ГБУЗ МО «МОКПТД» с филиалами. В области успешно развивает деятельность ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий» (514 коек), где получают санаторное лечение дети и подростки, больные туберкулезом, а также дети из групп высокого риска развития туберкулеза [13].

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Московской области в последние годы значительно улучшилась. Согласно данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, в 2022 г. Московская область по эпидемическому благополучию по туберкулезу среди субъектов Российской Федерации занимала 8-е ранговое место (в 2021 г. – 12-е место). Основные эпидемиологические показатели Московской области значительно ниже, чем в России и в Центральном федеральном округе. Предварительные данные 2023 г. подтверждают, что тенденция к стабилизации эпидемической ситуации и снижению распространения туберкулеза в области сохраняется. Так, с 2022 по 2023 гг. показатель общей заболеваемости снизился на 3,1% и составил 15,4 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет снизилась с 3,5 до 3,2; подростков – с 6,5 до 6,2 на 100 тыс. населения. Распространенность туберкулеза сохраняется на низком уровне (17,8 на 100 тыс.). В динамике за год отмечается снижение на 13% показателя смертности от туберкулеза, который, по предварительным данным ЕГР ЗАГС, в 2023 г. составил 0,9 на 100 тыс. населения, что значительно ниже среднероссийского уровня (3,1 на 100 тыс. населения в РФ в 2022 г.). Показатель заболеваемости и распространенности сочетанной патологии (туберкулез и ВИЧ-инфекция) в области в 3 раза ниже, чем в среднем по Российской Федерации. За последние 10 лет более чем в 5 раз уменьшилось «бациллярное ядро» – показатель распространенности туберкулеза с бактериовыделением, он снизился с 31,8 до 5,8 на 100 тыс. населения, а доля бактериовыделителей с МЛУ МБТ снизилась более чем в 7 раз [14]. Все это стало возможным в результате проведенной работы по совершенствованию профилактики, раннему выявлению туберкулеза и организации лечения больных туберкулезом.

В 2023 г. в Московской области зарегистрирован значительный прирост населения (на 10,5% по сравнению с 2022 г.), тем не менее, в 367 поликлиниках, обслуживающих взрослое и детское население области, удалось достичь увеличения охвата профилактическими исследованиями жителей почти на 8,7%. По итогам 2023 г. охват всеми видами профилактических медицинских осмотров с целью раннего выявления туберкулеза составил 77,4%, в том числе:

- охват иммунодиагностикой детей 0-17 лет – 92,7% (1 620 050 человек);
- охват флюорографическим осмотром населения от 15 лет и старше – 70,9% (5 026 483 человек);
- охват профилактическими осмотрами лиц из социальных групп риска – 97,2%, из медицинских групп риска – 97,0%.

В 2023 г. парк стационарного цифрового ФЛГ-оборудования увеличился до 182 единиц (вырос на 10,9% за год), парк цифровых ФЛГ-аппаратов на базе шасси авто – до 20 единиц. Существенным дополнением к флюорографическому обследованию взрослого населения стало выполнение компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки, при проведении которого ежегодно новые случаи туберкулеза органов дыхания активно выявляются у 10% лиц, прошедших данный вид исследования [5, 6, 7, 8].

Выросло использование альтернативных иммунодиагностических методов обследования групп населения всех возрастов на туберкулез, в том числе с применением лабораторного метода T-SPOT.TB. За последние 3 года число пациентов, обследованных методом T-SPOT.TB, увеличилось более чем в 2 раза при медицинских противопоказаниях к выполнению внутрикожных проб, при

аллергических, иммунокомплексных или иммуносупрессивных заболеваниях. Повышение качества иммунодиагностики как с использованием внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест), так и лабораторного теста T-SPOT.TB позволило уменьшить почти в 2 раза группу детей, нуждающихся в проведении профилактического лечения [11, 12]. При этом охват превентивным лечением лиц с высоким риском развития туберкулеза остается стабильно высоким – около 95%.

С 2019 г. в целях улучшения мониторинга профилактических медицинских осмотров на туберкулез разработана и внедрена медицинская информационная система «МедИнфо», в которой фиксируются результаты проведенных исследований, формируется план обследования взрослого и детского населения, паспорт флюорографического обследования территории обслуживания [5]. Вывод сводного отчета о проведенных обследованиях за определенный период времени предусмотрен программным продуктом. Дальнейшее развитие цифровых технологий позволит объединить выполняемые в области лабораторные и инструментальные исследования в единое целое с использованием их результатов врачами различных специальностей.

В ГБУЗ МО «МОКПТД» с 2019 г. было сформировано единое информационное пространство, внедрен ряд информационных систем, которые условно можно разбить на два блока: медицинские и административно-хозяйственные. Работа по интеграции информационных систем не останавливается, так, на 2024 г. Министерством здравоохранения Московской области запланировано внедрение единой платформы медицинской информационной системы для амбулаторной и стационарной службы, переход на электронный документооборот с возможностью управления базами медицинских данных.

Одной из главных стратегических задач на ближайшие годы в ГБУЗ МО «МОКПТД» определено повышение эффективности лечения больных туберкулезом. Для этого проводится переоснащение клиник и филиалов ГБУЗ МО «МОКПТД» современным медицинским оборудованием, таким, как цифровые рентгеновские аппараты (34 единицы), компьютерные томографы (5 единиц), аппарат МРТ, УЗИ-сканеры (28 единиц), эндоскопическое оборудование для диагностических и лечебных манипуляций (21 единица), оборудование для кабинетов функциональной диагностики и кабинетов врачей-специалистов. Для хирургических, реанимационных отделений закуплены мониторы оценки параметров жизнедеятельности пациентов, аппараты для гемодиализа, плазмафереза, гемосорбции, ультрафиолетового облучения крови. На современном уровне оснащены операционные в хирургических отделениях.

Все три подразделения бактериологической лаборатории используют оборудование для ускоренной диагностики возбудителя туберкулеза и определения устойчивости его к рифампицину, что позволяет получать результат в течение 2 часов. Выполняются исследования и на отечественных тест-системах ПЦР-диагностики в режиме реального времени с определением лекарственной чувствительности к ПТП основного ряда, ПЦР-диагностики на биологических микрочипах с определением расширенной лекарственной чувствительности к ПТП основного и резервного ряда в различных видах диагностического материала. Все это позволяет в короткие сроки (через 2-3 суток с момента госпитализации) назначать терапию в соответствии с данными лекарственной чувствительности микобактерий, что способствует повышению качества и эффективности лечения, снижению летальности от туберкулеза. В рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 24.06.2021 г. № 986 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации в целях софинансирования расходных обязательств субъектов Российской Федерации, возникающих при модернизации лабораторий медицинских организаций субъектов Российской Федерации, осуществляющих диагностику инфекционных болезней» Министерством здравоохранения Московской области в 2021-2022 гг. была создана на базе ГБУЗ МО «МОКПТД» бактериологическая лаборатория третьего уровня.

В 2023 г. в Клинике 1 (п. Здравница, г. Мытищи) после проведения капитального ремонта введено в строй патологоанатомическое отделение, полностью соответствующее стандарту оснащения патологоанатомической службы, что позволяет добиваться высокого качества прижизненных и посмертных морфологических исследований.

В Московской области налажена маршрутизация пациентов с туберкулезом или подозрением на туберкулез согласно Распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 26.12.2022 г. № 346-Р «Об организации оказания медицинской помощи в стационарных условиях лицам с подозрением на туберкулез и больным туберкулезом в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Московской области». С целью сокращения сроков диагностики туберкулеза у пациентов всех возрастов внедрена система телемедицинских консультаций. И если в 2020 г. в ГБУЗ МО «МОКПТД» были проведены 478 телемедицинских консультаций для специалистов общей лечебной сети, то в 2023 г. их объем вырос до 1576 и осуществлялся по трем специальностям: «фтизиатрия», «торакальная хирургия» и «рентгенология».

В Московской области хорошо организовано лекарственное обеспечение больных туберкулезом. В 2023 г., наряду с централизованными по-

ставками лекарственных средств за счет средств федерального бюджета по профилю «фтизиатрия», проводились закупки лекарственных препаратов за счет регионального бюджета, что позволило как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе осуществлять лекарственное обеспечение больных туберкулезом наиболее современными противотуберкулезными препаратами, рекомендованными к использованию в первоочередном порядке. Так, в 2023 г. около 90% пациентов, получающих лечение по МЛУ/ШЛУ-режимам, были обеспечены бедаквилином, линезолидом, деламанидом, фторхинолонами. Большое значение уделяется организации патогенетической терапии. Около 90% пациентов стационарных отделений в интенсивной фазе лечения получают глутоксим. По показаниям широко используется сурфактантная терапия, гепатопротекторы и антиоксиданты. Рациональному использованию и хранению лекарственных средств способствует цифровизация работы аптеки, стационарных и амбулаторных подразделений ГБУЗ МО «МОКПТД». Работа с программными продуктами («1С», «Честный знак») позволила отладить все этапы движения маркированных медикаментов, проводить внутренний контроль качества и безопасности применения лекарственных препаратов.

В области отмечен ощутимый вклад хирургических методов лечения в клиническое излечение больных туберкулезом. В 2023 г. для оказания хирургической помощи по профилю «торакальная хирургия» в ГБУЗ МО «МОКПТД» функционировали 95 коек. Число операций с 2021 по 2023 гг. выросло с 2,7 до 4,4 в пересчете на 1 торакальную хирургическую койку. Из 346 прооперированных больных 80 пациентам (23,1%) проведены оперативные вмешательства с применением высоких медицинских технологий. Среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в 2023 г. доля прооперированных пациентов составила 23,9% (в 2021 г. – 9,3%). За три года почти в 3 раза выросла доля оперированных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом – с 6,5 до 15,7%.

Оказание специализированной медицинской помощи больным с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) проводится в стационарном отделении «Сукманиха» (210 коек), где имеются 4 терапевтических и 2 хирургических отделениях для больных с туберкулезом органов дыхания и внелегочными локализациями туберкулеза. Также в филиалах ГБУЗ МО «МОКПТД» созданы и функционируют 11 кабинетов для пациентов с сочетанной патологией. В конце 2023 г. начата работа в новом современном здании ГКУЗ МО «Центр профилактики и борьбы со СПИД» в г. Котельники Московской области, где для ВИЧ-позитивных лиц организовано обследование на туберкулез с консультацией врача-фтизиатра в течение одного рабочего дня.

Основным направлением деятельности амбулаторной фтизиатрической службы является обеспечение максимальной доступности и высокого качества оказания специализированной медицинской помощи населению Московской области. Амбулаторная медицинская помощь в ГБУЗ МО «МОКПТД» оказывается в консультативно-диагностическом отделении (КДО), в 12 филиалах и их подразделениях в 23 муниципальных образованиях Московской области. В КДО проводится консультативный прием пациентов, в том числе иностранных граждан, по показаниям выполняются дополнительные исследования. Жители Московской области с подозрением на внелегочные формы туберкулеза проходят профильное обследование у врачей-специалистов КДО. Совместно с врачами-ревматологами осуществляется курация и обследование пациентов Московской области, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами. На постоянной основе проводятся кураторские выезды в медицинские организации Московской области, заочные консультации, отбор пациентов на санаторно-курортное лечение. В 2023 г. в КДО прошли освидетельствование на наличие туберкулеза 3193 иностранных граждан (в 2021 г. – 3284 человек, в 2022 г. – 2976), среди которых в 20,7% случаев был выявлен туберкулез. Документы на иностранных граждан, больных туберкулезом, оперативно передаются в Управление Роспотребнадзора по Московской области для вынесения решения о нежелательности пребывания в Российской Федерации.

В целях предупреждения распространения туберкулеза в амбулаторных подразделениях активно проводятся мероприятия по изоляции больных туберкулезом из очагов туберкулезной инфекции. В соответствии с федеральными нормативно-правовыми актами особое внимание уделяется работе с пациентами-бактериовыделителями, умышленно уклоняющимися от обследования или лечения туберкулеза. В ГБУЗ МО «МОКПТД» разработаны дополнительные юридические документы для уведомления пациента об их правах и обязанностях. На самых первых этапах лечения пациенты информируются, что в случае уклонения от обследования и лечения по поводу туберкулеза ГБУЗ МО «МОКПТД» передает документы в суд для вынесения решения о недобровольной госпитализации. Так, в 2023 г. было подано 57 исковых заявлений в суд, в 56 случаях вынесено положительное решение суда о принудительной госпитализации.

Другим важным этапом работы в очагах туберкулезной инфекции являются работа с контактными лицами и дезинфекционные мероприятия. Распоряжением Министерства здравоохранения Московской области № 72 от 05.06.2020 г. «О порядке проведения заключительной дезинфекции в эпидемических очагах туберкулезной инфекции на дому

на территории Московской области» регламентированы противоэпидемические мероприятия в очагах туберкулезной инфекции. Контроль и мониторинг мероприятий в очагах туберкулезной инфекции осуществляется в медицинской информационной системе «Система управления медицинскими базами данных (СУМБД) «Barclay SW». По итогам 2023 г. в Московской области было зарегистрировано 1920 очагов туберкулезной инфекции, из них бытовых – 1671 (87,0%), производственных – 249 (13,0%). Заключительная дезинфекция проведена в 98,9% очагов. Расследование контактов по поводу каждого нового случая туберкулеза по данным Всемирной организации здравоохранения считается успешным, если к наблюдению и обследованию привлекается не менее 30 человек [1]. В Московской области в 2023 г. число контактных лиц, привлеченных к обследованию, из расчета на один очаг туберкулеза составило 45 человек, а число зарегистрированных контактных лиц на одного больного-бактериовыделителя – 50 человек. С 2020 г. в области не регистрируются случаи заболевания туберкулезом из очагов туберкулезной инфекции, что обусловлено активной правоприменительной практикой по изоляции, обследованию или лечению больных туберкулезом, в том числе, при необходимости, в недобровольном порядке, контролем по учету контактных лиц, качеством проводимых противотуберкулезных, противоэпидемических и профилактических мероприятий как непосредственно в очагах туберкулеза, так и среди контактных лиц.

Лечение туберкулеза в амбулаторных условиях проводится больным, не представляющим опасности для окружающих. В мае 2023 г. в соответствии с поручением Министра здравоохранения РФ Мурашко М.А. от 07.02.2023 г. № 19 был поэтапно внедрен дистанционный контроль за проведением амбулаторного лечения туберкулеза во всех филиалах ГБУЗ МО «МОКПТД». По итогам 2023 г. у 29,2% от числа всех пациентов, получивших амбулаторное лечение, осуществлялся видеоконтроль за приемом противотуберкулезных препаратов. На 2024 г. запланировано вовлечение в проект не менее 50% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях. Также в рамках проекта осуществлялись телемедицинские консультации (1246 сеансов) по принципу «врач-пациент» в системе «Гостелемед» с подключением через сервис «Госуслуги». При проведении анкетирования пациентов, завершивших амбулаторное лечение туберкулеза с видеоконтролем, отмечена их высокая удовлетворенность медицинской помощью. Почти 86,3% пациентов отметили сокращение затрат времени и экономию денежных средств при доступности телемедицинских консультаций.

Все вышеперечисленные мероприятия, проведенные в стационарных и амбулаторных условиях, привели к повышению эффективности лечения больных туберкулезом. Среди впервые выявленных больных в 2023 г. по критерию закрытия полостей распада эффективность лечения выросла до 83,1% (в 2022 г. – 75,4%), по прекращению бактериовыделения – до 87,2% (82,7% в 2022 г.). Доля больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, эффективно закончивших лечение в 2023 г. (из когорты 2021 г.), увеличилось на 3,6% и составила 69,4 по сравнению с 2020 г. (65,8) при целевом значении в 65%. Клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулезом выросло с 68,4% в 2022 г. до 73,5% в 2023 г. Численность инвалидов по туберкулезу, состоящих под диспансерным наблюдением, за 5 лет уменьшилась в 3,3 раза.

В 2022 г. в 12 филиалах и 3 стационарах ГБУЗ МО «МОКПТД» была проведена успешная сертификация на соответствие требованиям системы добровольной сертификации медицинских организаций «Качество и безопасность медицинской деятельности» в ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора. Добровольная сертификация – это новый эффективный инструмент комплексной самооценки деятельности медицинской организации, который дает возможность выявить проблемы, разработать детальный план с описанием корректирующих мероприятий, обозначить сроки их устранения. В настоящий период времени ГБУЗ МО «МОКПТД» – это единственная в Российской Федерации медицинская организация по профилю «фтизиатрия», которая смогла получить данный сертификат. С целью проведения внутреннего контроля качества в 2023 г. было осуществлено 58 выездных контрольных мероприятий в структурных подразделениях ГБУЗ МО «МОКПТД». Также в 2023 г. в ГБУЗ МО «МОКПТД» создан Центр компетенции, выполняющий функцию координатора внедрения системы управления качеством в Московской области в 30 медицинских организациях государственной системы здравоохранения.

ГБУЗ МО «МОКПТД» является клинической базой для проведения профессиональной переподготовки врачей и повышения квалификации специалистов с высшим и средним медицинским образованием. Также в ГБУЗ МО «МОКПТД» получила активное развитие научно-исследовательская деятельность. За основу научных исследований взята единая концепция «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения».

В коллективе ГБУЗ МО «МОКПТД» трудятся 12 докторов медицинских наук, 24 кандидата медицинских наук и один кандидат биологических наук, к научно-исследовательской деятельности привлекаются более 80 сотрудников, что позволяет ежегодно выполнять не менее 20 научно-исследовательских работ по 3 научным направлениям:

- оценка перспективных биомаркеров (включая иммунологические: неспецифические

и специфические, генетические) для ранней диагностики, прогноза рисков развития и прогрессирования туберкулеза, в том числе с МЛУ возбудителя;
- разработка альтернативных и дополнительных методов индивидуальной диагностики и оценки рисков прогрессирования туберкулеза;
- оценка эффективности и безопасности лечения, патогенетическое обоснование терапии сопровождения.

Таким образом, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер встречает свой 120-летний юбилей в статусе одной из крупнейших специализированных медицинских организаций России, способной к реализации самых смелых проектов, стремящейся к максимальной эффективности и безопасности деятельности, повышению профессионализма, разработки и внедрения научных достижений в практику ради инфекционной безопасности нашей страны.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. Копенгаген: Европейское региональное бюро; 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке «WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022].
2. Журавлев Д.И. 150 лет. Исторический обзор Старо-Екатерининской больницы. – М.; 1929. – С. 48-105.
3. Московский научно-исследовательский институт туберкулеза Министерства здравоохранения РСФСР / под ред. И.М. Бондарева. – М.; 1971. – С. 3-37.
4. Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы № 6. – М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2005. – С. 4-10.
5. Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 28.10.2015 г. № 1561 «Об утверждении порядка использования Единой медицинской информационно-аналитической системы Московской области в государственных учреждениях здравоохранения Московской области».
6. Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 05.12.2018 г. № 1945 «О профилактических медицинских осмотрах населения в целях раннего выявления туберкулеза».
7. Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 19.05.2021 г. № 418 «О совершенствовании службы лучевой диагностики в Московской области».
8. Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 08.02.2022 г. № 71 «Об организации проведения рентгенологических исследований при оказании первичной медико-санитарной помощи в государственных медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения Московской области».
9. Рабухин А.Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза. – М.: МЕДГИЗ; 1957. – С. 36-51.
10. Распоряжение Правительства Московской области от 17.01.2019 г. № 5-РП «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области».
11. Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 29.03.2018 г. № 49-Р «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях Московской области при обследовании групп риска по туберкулезу».
12. Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 06.10.2023 г. № 333-Р «О применении внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Московской области при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом».
13. Смердин С.В., Унтанова Л.С., Кравченко А.Ф. и др. Организация противотуберкулезной помощи в Московской области: 2018-2022 гг. Аналитический обзор. – М.: РООИ «Здоровье человека»; 2023. – 191 с.
14. Смердин С.В., Фролов Е.Г., Цыбикова Э.Б. Организация выявления туберкулеза в Московской области. – М.; 2018. – 71 с.

REFERENCES

1. *Prakticheskiy spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul 5. Vedeniye tuberkuleza u detey i podrostkov.* (Russ. Ed.: WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents). Copenhagen, Regional Office for Europe, 2023.
2. Zhuravlev D.I. *150 let. Istoricheskiy obzor Staro-Yekaterininskoy bolnitsy.* [150 years. Historical overview of the Staro-Yekaterininsky Hospital]. Moscow, 1929, pp. 48-105.
3. *Moskovskiy nauchno-issledovatelskiy institut tuberkuleza Ministerstva zdravookhraneniya RSFSR.* [Moscow Research Tuberculosis Institute of the RSFSR Ministry of Health]. I.M. Bondarev, eds., Moscow, 1971, pp. 3-37.
4. *Nauchnye trudy k 100-letiyu tuberkuleznoy bolnitsy № 6.* [Collection of articles devoted to the 100th Anniversary of TB Hospital no. 6]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2005, pp. 4-10.
5. Edict no. 1561 by the Moscow Region Ministry of Health as of October 28, 2015 On Approval of the Procedure for Using the Unified Medical Information and Analytical System of Moscow Region in Public Health Institutions of Moscow Region. (In Russ.)
6. Edict no. 1945 by the Moscow Region Ministry of Health as of December 5, 2018 On Preventive Screening of the Population Aimed at Early Detection of Tuberculosis. (In Russ.)
7. Edict no. 418 by the Moscow Region Ministry of Health as of May 19, 2021 On Improvement of Radiological Service in Moscow Region. (In Russ.)
8. Edict no. 71 by the Moscow Region Ministry of Health as of February 08, 2022 On Organization of X-ray Examinations in Primary Health Services of Public Medical Units Subordinate to the Moscow Region Ministry of Health. (In Russ.)
9. Rabukhin A.E. *Epidemiologiya i profilaktika tuberkuleza.* [Tuberculosis epidemiology and prevention]. Moscow, MEDGIZ Publ., 1957, pp. 36-51.
10. Order no. 5-RP by the Moscow Region Government as of January 17, 2019 On Reorganization of TB Services in Moscow Region. (In Russ.)
11. Order no. 49-R by the Moscow Region Ministry of Health as of March 29, 2018 On the Skin Test with Tuberculous Recombinant Allergen in Standard Dilution in Medical Units of Moscow Region when Examining Risk Groups for Tuberculosis. (In Russ.)
12. Order no. 333-R by the Moscow Region Ministry of Health as of October 06, 2023 On the Intradermal Test with Tuberculous Recombinant Allergen in Standard Dilution in Medical Units of Moscow Region Public Health System when Examining Risk Groups for Tuberculosis. (In Russ.)
13. Smerdin S.V., Untanova L.S., Kravchenko A.F. et al. *Organizatsiya protivotuberkuleznoy pomoshchi v Moskovskoy oblasti: 2018-2022 gg. Analiticheskiy obzor.* [Organisation of anti-tuberculosis care Moscow Region in 2018-2022. Analytical review]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2023, 191 p.
14. Smerdin S.V., Frolov E.G., Tsybikova E.B. *Organizatsiya vyyavleniya tuberkuleza v Moskovskoy oblasti.* [Organisation of tuberculosis detection in Moscow Region]. Moscow, 2018, 71 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Смердин Сергей Викторович
Д .м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Баронова Ольга Дмитриевна
Д. м. н., заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Лапырева Ирина Алексеевна
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Фролов Евгений Геннадьевич
Заместитель главного врача по организационно-методической работе, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: oolpp@mail.ru

Унтанова Лариса Семеновна
Заведующая организационно-методическим отделом, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: zavomo65@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Olga D. Baronova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Out-Patient Medical Care, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: baronova_stav@mail.ru

Irina A. Lapyreva
Deputy Head Doctor for Medical Activities
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Evgeniy G. Frolov
Deputy Head Physician for Reporting and Statistics Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: oolpp@mail.ru

Larisa S. Untanova
Head of Statistics and Reporting Department, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: zavomo65@mail.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:614.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-14-18

Прогноз ликвидации туберкулеза в Московской области

Л.С. УНТАНОВА[1,2], Е.Г. ФРОЛОВ[1,2], А.Ф. КРАВЧЕНКО[1,2], В.И. ПАНАСЮК[1]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка возможности ликвидации туберкулеза в Московской области к 2035 г.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны формы Федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за период 2015–2023 гг., расчет показателей проведен на среднегодовое население региона. Проведен анализ динамики заболеваемости ТБ в Московской области.

Результаты. По результатам исследования о возможности ликвидации ТБ в Московской области к 2035 г. было установлено, что в случае сохранения текущей эпидемической ситуации возможно достижение целевого показателя лишь по смертности. Для достижения целевых результатов по другим показателям требуются дополнительные меры по профилактике ТБ среди населения.

Ключевые слова: туберкулез, социально-значимые инфекции, население, динамика заболеваемости.

Для цитирования: Унтанова Л.С., Фролов Е.Г., Кравченко А.Ф., Панасюк В.И. Прогноз ликвидации туберкулеза в Московской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 14–18. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-14-18

Tuberculosis Elimination Forecast for Moscow Region

L.S. UNTANOVA[1,2], E.G. FROLOV[1,2], A.F. KRAVCHENKO[1,2], V.I. PANASYUK[1]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the possibility of tuberculosis elimination in Moscow Region by 2035.

Subjects and Methods. For the study, Federal Statistical Surveillance Form No. 8 Information on Active Tuberculosis cases, and Form No. 33 Information on Tuberculosis Patients for 015-2023 were selected, rates were calculated for the average annual population in the region. Changes in tuberculosis incidence in Moscow Region were analyzed.

Results. Based on results of the study on possibility to eliminate tuberculosis in Moscow Region by 2035, it has been found that if the current epidemic situation persists, it is only possible to achieve the mortality target. To achieve the target results for other rates, additional measures to prevent tuberculosis among the population are needed.

Key words: tuberculosis, socially significant infections, population, dynamics of morbidity.

For citation: Untanova L.S., Frolov E.G., Kravchenko A.F., Panasyuk V.I. Tuberculosis elimination forecast for Moscow Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 14–18. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-14-18

Для корреспонденции:
Унтанова Лариса Семеновна
E-mail: zavomo65@mail.ru

Correspondence:
Larisa S. Untanova
Email: zavomo65@mail.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) продолжает занимать особое место среди социально-значимых инфекционных заболеваний. Среди ведущих причин смерти ТБ в 2022 г. занимал 13-е место в мире и после COVID-19 являлся второй по значимости причиной смерти от инфекционных заболеваний, опережая ВИЧ/СПИД. Согласно оценкам ВОЗ, в 2022 г. число случаев заболевания ТБ во всем мире составило 10,6 миллиона человек, оставаясь серьезной угрозой для здоровья населения, и, в первую очередь, за счет случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [10].

Учитывая, что бремя ТБ в мире длительно оставалось высоким, программы борьбы с ним разра-

батывались поэтапно. Так, в 1993 году ВОЗ объявила ТБ одной из глобальных угроз человечеству, а в 1998 г. разработала стратегию «Остановить туберкулез» [7]. В 2014 г. констатировано достижение цели – остановлен рост заболеваемости ТБ, а в 2016 г. начата новая стратегия по ликвидации ТБ как эпидемии, согласно которой к 2035 г. в мире по отношению к 2015 г. смертность от ТБ должна снизиться на 95,0%, заболеваемость ТБ – на 90,0%, и ни одна семья, столкнувшись с проблемой ТБ, не должна нести катастрофических финансовых затрат, связанных с этой инфекцией [3, 6].

Российская Федерация в 2015 г. являлась страной с самым большим числом случаев ТБ в Европейском регионе, где каждый год регистрировалось более 100 тыс. больных, а расчетное число больных МЛУ-ТБ, а также больных с устойчивостью к рифампицину составляло 60 тыс. человек [6]. В этот период усилилась политическая поддержка государства, благодаря такому подходу показатели заболеваемости и смертности от ТБ в РФ к 2021 г. снизились до 31,1 и 4,3 на 100 тыс. населения соответственно, став значительно меньше, чем в 2015 г. (57,7 и 8,9 на 100 тыс. населения). Смертность от ТБ в РФ за период с 2000 г. по 2021 г. снизилась на 74% (с 20,0 до 4,6 на 100 тыс. населения) [1, 4, 8]. ВОЗ в 2021 г. впервые за последние десятилетия вывела РФ из списка стран с высоким глобальным бременем ТБ [10]. По мнению ВОЗ, программа Российской Федерации по борьбе с ТБ может стать моделью ускоренных темпов снижения заболеваемости при условии, что текущие тенденции последних лет сохранятся и укрепятся в дальнейшем [6].

Московская область является одним из самых крупных субъектов Российской Федерации, который входит в состав Центрального федерального округа. В 2023 г. численность населения области увеличилась на 10,6% в сравнении с 2022 г. и составила 8 млн 591 тыс. 736 человек, что связано с естественным приростом и миграцией населения. В связи с увеличением численности населения соответственно повышается риск роста заболеваемости и смертности от ТБ. В настоящее время противотуберкулезные мероприятия включены в государственную программу РФ «Развитие здравоохранения» на 2018-2025 гг. «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом» и во все региональные программы.

В соответствии с вышеуказанным документом перед противотуберкулезной службой на 2019-2024 гг. была поставлена задача улучшить эпидемическую обстановку по ТБ и к 2025 г. снизить показатель заболеваемости до 24,5, а смертности – до 1,6 на 100 тыс. населения [5].

Цель исследования

Оценка возможности ликвидации туберкулеза в Московской области к 2035 г.

Материалы и методы

Для анализа использованы формы Федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за период 2015-2023 гг., расчет показателей проведен на среднегодовое население. Для оценки возможного снижения заболеваемости ТБ использовалась экспоненциальная линия тренда и прогнозирование будущих значений по моделям роста или снижения, выраженных уравнением: $y = b*exp^{ax}$. Также рассчитывалась величина достоверности аппроксимации R^2, значения которой свидетельствовали о степени совпадения расчетной линии с данными. В формуле: y – значение величины в определенный момент времени (x), b – коэффициент роста – снижения (число больше 1 соответствовало росту, меньше 1 – снижению), x – количество периодов времени (например, дни, годы). Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel [2].

Результаты и обсуждение

Анализ динамики заболеваемости ТБ в Московской области показал ее снижение с 36,3 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 15,4 на 100 тыс. населения в 2023 г. Как видно на рис. 1, в Московской области с 2015 г. наблюдалось заметное снижение показателя заболеваемости ТБ, и темп его снижения составил 57,5%. Качественное выражение снижения показателя заболеваемости ТБ представлено уравнением регрессии и коэффициентом детерминации ($y = (4,3*10^{91})*e^{-0,104x}$; $R^2=0,9924$). Прогнозируемый показатель заболеваемости ТБ к 2035 г. должен составить 4,4 на 100 тыс. населения, что ниже на 87,9% по отношению к 2015 г. (рис.1), но не позволяет достичь целевого показателя (90%).

На эпидемическую ситуацию в значительной степени влиял уровень заболеваемости населения

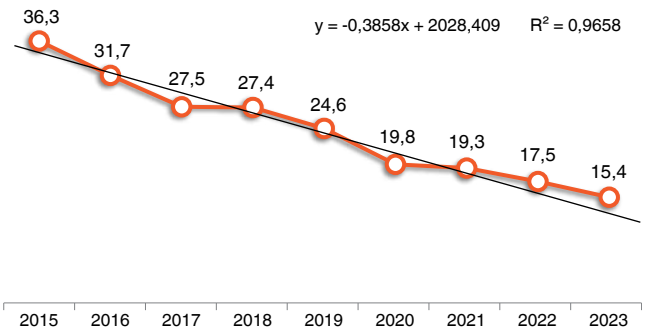


Рис.1. Заболеваемость туберкулезом в Московской области, 2015-2023 гг., показатель на 100 000 населения (источник: форма № 8)

Fig. 1. *Tuberculosis incidence in Moscow Region, 2015-2023, per 100,000 population (source: Form no. 8)*

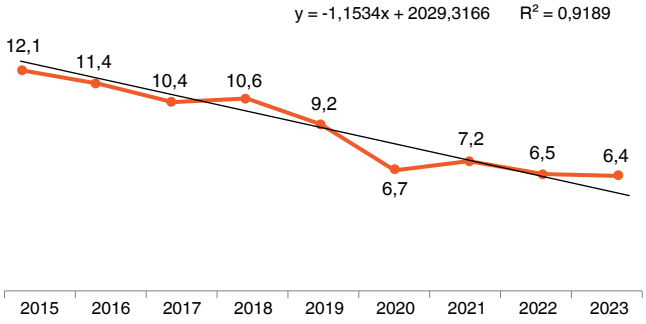


Рис. 2. *Динамика показателя заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением в Московской области, 2015-2023 гг., показатель на 100 000 населения (источник: форма № 33)*

Fig. 2. *Changes in the incidence of tuberculosis cases with a positive sputum test in Moscow Region, 2015-2023, per 100,000 population (source: Form no. 33)*

ТБ с бактериовыделением, который в Московской области с 2015 г. имел тенденцию к снижению (рис. 2). Темп снижения составил 47,1%. Рассчитанный показатель заболеваемости ТБ с бактериовыделением в Московской области может достигнуть к 2035 г. 2,0 на 100 тыс. населения (рис. 2), что подтверждается уравнением регрессии и коэффициентом детерминации ($y = (1{,}8*10^{79})*e^{-0{,}09x}$; $R^2 = 0{,}9715$).

Следует отметить, что в 2018 г. и в 2022 г. наблюдалось повышение показателя заболеваемости МЛУ-ТБ в Московской области до 2,7 и 1,9 на 100 тыс. населения соответственно, что связано с внедрением современных молекулярно-генетических методов диагностики и возрастающим качеством диагностики МЛУ [9]. Однако, как видно из рис. 3, с 2015 г. в Московской области наблюдалась тенденция к снижению показателя заболеваемости МЛУ-ТБ, что также подтверждается расчетом по уравнению регрессии и коэффициентом детерминации ($y = (9{,}0*10^{59})*e^{-0{,}068x}$; $R^2 = 0{,}8504$). Также при сохранении текущей эпидемической ситуации

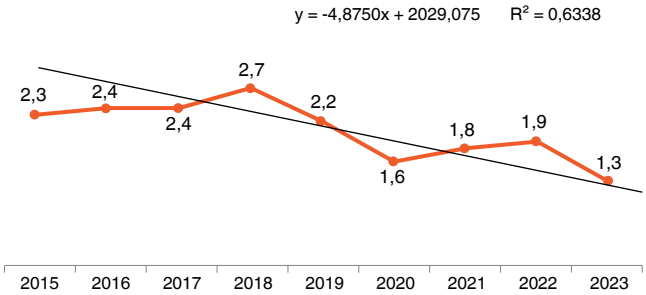


Рис. 3. *Динамика заболеваемости туберкулезом с МЛУ в Московской области, 2015-2023 гг., показатель на 100 000 населения (источник: форма № 33)*

Fig. 3. *Changes in MDR TB incidence in Moscow Region, 2015-2023, per 100,000 population (source: Form no. 33)*

по ТБ в области возможно снижение показателя заболеваемости МЛУ-ТБ к 2035 г. до 0,7 на 100 тыс. населения.

Определенное негативное влияние на заболеваемость ТБ оказывает распространение его среди ВИЧ-позитивных лиц. Своего максимального значения за рассматриваемый период (2015-2023 гг.) ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) достиг в 2015 г. (4,7 на 100 тыс. населения), затем началось снижение: в 2017 году – до 4,6; в 2023 г. – до 2,4 на 100 тыс. населения. Это также подтверждается коэффициентом аппроксимации R^2 (0,9235). Экспоненциальный тренд подтвердил, что при существующей эпидемической ситуации по ТБ в Московской области возможно снижение показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и к 2035 г. до значения 0,5 на 100 тыс. населения (рис. 4).

Смертность от ТБ является объективным и интегрирующим показателем оценки эпидемической

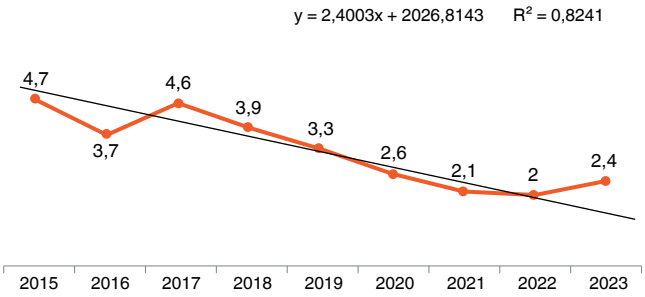


Рис. 4. *Динамика заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в Московской области, 2015-2023 гг., показатель на 100 000 населения (источник: форма № 33)*

Fig. 4. *Changes in the incidence of TB/HIV co-infection in Moscow Region, 2015-2023, per 100,000 population (source: Form no. 33)*

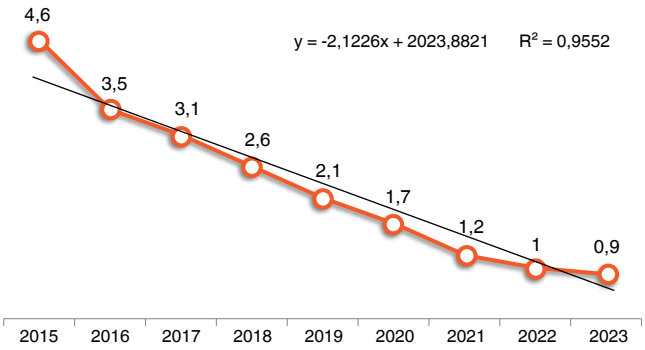


Рис. 5. *Динамика показателя смертности от туберкулеза в Московской области, 2015-2023 гг., показатель на 100 000 населения (источник: РОССТАТ; *мониторинговые данные за 2023 г.)*

Fig. 5. *Changes in tuberculosis mortality in Moscow Region, 2015-2023, per 100,000 population (source: ROSSTAT, *monitoring data for 2023)*

ситуации в области. При снижении заболеваемости ТБ в Московской области также наблюдалось снижение смертности от ТБ (рис.5). Качественное выражение снижения показателя смертности от ТБ представлено уравнением регрессии и коэффициентом детерминации ($y = (3{,}5*10^{184})*e^{-0{,}21x}$; $R^2 = 0{,}9947$). Прогнозируемый показатель смертности ТБ к 2035 г. должен составить 0,1 на 100 тыс. населения, что ниже на 97,8% по отношению к 2015 г. (рис. 5) и достигает целевого значения.

Заключение

По итогам анализа о возможности достижения ликвидации ТБ в Московской области к 2035 г. было установлено, что в случае сохранения текущей эпидемической ситуации возможно достижение целевого показателя только по смертности от ТБ. Для достижения целевых результатов по другим показателям требуются дополнительные меры по профилактике ТБ среди населения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Боботина Н. А., Меньшова О. Н. Эпидемиологические аспекты заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации // Наука молодых. – 2023. – Том 11, № 4. – С. 519-534.
2. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. Москва: Практическая медицина; 2011.
3. Московская Декларация. Первая Глобальная Министерская Конференция ВОЗ, 2017. Москва: Минздрав России. ВОЗ; 2017.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (ред. от 10.10.2022).
6. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15. https://doi. org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15
7. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез». Женева: ВОЗ, 2009. – 210с.
8. Сон И.М., Скачкова Е.И., Магнитский В.А., и др. Аналитический обзор по туберкулезу в РФ за 2004 г.: характеристики эпидемического процесса и противотуберкулезной службы.: Москва: Росстат; 2006.
9. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза; 2014.
10. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO, 2022. – 52 p.

REFERENCES

1. Bobotina N.A., Menshova O.N. Epidemiological aspects of tuberculosis incidence in the Russian Federation. *Nauka Molodykh*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 519-534. (In Russ.)
2. Mamaev A.N. *Osnovy matematicheskoy statistiki*. [Mathematical statistics basics]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011.
3. The Moscow Declaration. First WHO Global Ministerial Conference. 2017, Moscow, WHO, 2017. (In Russ.)
4. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 year. Gosudarstvenny doklad.* [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2021]. Moscow, Rospotrebnadzor Publ., 2022.
5. Edict no. 1640 by the RF Government as of December 26, 2017 On Approval of the State Program of the Russian Federation On Healthcare Development (Ed. as of October 10, 2022). (In Russ.)
6. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15
7. Implementing the Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, WHO, 2009, 210 p. (In Russ.)
8. Son I.M., Skachkova E.I., Magnitsky V.A. et al. *Analiticheskiy obzor po tuberkulezu v RF za 2004g.: kharakteristiki epidemicheskogo protsessa i protivotuberkuleznoy sluzhby.* [Analytical review of tuberculosis situation in the Russian Federation for 2004: characteristics of the epidemics and anti-tuberculosis service]. Moscow, Rosstat Publ., 2006.
9. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza.* [Federal guidelines for organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. 2014.
10. Global Tuberculosis Report. Geneva, WHO, 2022, 52 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Унтанова Лариса Семеновна
Заведующая организационно-методическим отделом, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: zavomo65@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Larisa S. Untanova
Head of Statistics and Reporting Department, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: zavomo65@mail.ru

Фролов Евгений Геннадьевич
Заместитель главного врача по организационно-методической работе, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: oolpp@mail.ru

Кравченко Александр Федорович
Д.м.н., врач-методист организационно-методического отдела, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: alex220560@yandex.ru

Панасюк Вера Ивановна
Врач-фтизиатр организационно-методического отдела
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Evgeniy G. Frolov
Deputy Head Physician for Reporting and Statistics, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: oolpp@mail.ru

Aleksandr F. Kravchenko
Doctor of Medical Sciences, Physician of Statistics and Reporting Department, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: alex220560@yandex.ru

Vera I. Panasyuk
Physician of Statistics and Reporting Department
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024

Собственные разработки и продукты для импортозамещения

Масштабное биотехнологическое производство

Партнерство с ведущими научными центрами

Представительства в России и за рубежом

10 000+
единиц продукции

23
года на рынке

5 000+
высококвалифицированных сотрудников

11
производственных площадок

Группа компаний «Р-Фарм» — один из лидеров инновационных технологий здоровья

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:614.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-20-24

Опыт реорганизации противотуберкулезных медицинских организаций как инструмент достижения основных целей развития фтизиатрической службы в Российской Федерации

Е.Г. ФРОЛОВ[1,2], С.В. СМЕРДИН[1,2], М.В. ВЕРШИНИНА[1,2], Л.С. УНТАНОВА[1,2]

[1] **ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ**

[2] **ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка результатов реорганизации противотуберкулезных медицинских организаций для оптимизации развития фтизиатрической службы.

Материалы и методы. Представлены результаты реорганизации противотуберкулезной службы Московской области за период с 2015 по 2023 гг.

Результаты. Эффективная координирующая деятельность и организационно-методическое руководство позволили повысить качество диспансерного наблюдения больных; усилить эффективность оказания стационарной медицинской помощи; выполнять единые требования по диагностике и лечению больных туберкулезом, что обеспечило достижение целевых индикаторов.

Ключевые слова: противотуберкулезная служба, Московская область, МОКПТД

Для цитирования: Фролов Е.Г., Смердин С.В., Вершинина М.В., Унтанова Л.С. Опыт реорганизация противотуберкулезных медицинских организаций как инструмент достижения основных целей развития фтизиатрической службы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 20–24. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-20-24

Experience of Reorganization of TB Medical Units as a Tool for Achieving Main Development Goals for TB Services in the Russian Federation

E.G. FROLOV[1,2], S.V. SMERDIN[1,2], M.V. VERSHININA[1,2], L.S. UNTANOVA[1,2]

[1] **Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia**

[2] **M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess results of TB medical units reorganization aimed to optimize development of TB services.

Subjects and Methods. The article presents results of TB services reorganization in Moscow Region from 2015 to 2023.

Results. Effective coordination and organizational and methodological management allowed improving the quality of dispensary follow-up over patients, enhancing efficiency of inpatient medical care, complying with uniform requirements to diagnosis and treatment of tuberculosis patients which ensured the achievement of target rates.

Key words: TB services, Moscow Region, Moscow Regional Clinical TB Dispensary

For citation: Frolov E.G., Smerdin S.V., Vershinina M.V., Untanova L.S. Experience of reorganization of TB medical units as a tool for achieving main development goals for TB services in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 20–24. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-20-24

Для корреспонденции:
Вершинина Мария Вячеславовна
E-mail: mver@yandex.ru

Correspondence:
Maria V. Vershinina
Email: mver@yandex.ru

Введение

В 2014 г. на 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВОЗ) была принята стратегия по ликвидации туберкулеза, согласно которой к 2025 г. необходимо добиться снижения смертности от туберкулеза на 75%, а заболеваемости туберкулезом – на 50%. К 2035 г. по плану ВОЗ глобальная эпидемия туберкулеза должна быть полностью побеждена: смертность от туберкулеза должна уменьшиться на 95%, а заболеваемость снизиться на 90% и составить менее 10 случаев на 100 тыс. населения [1].

В Российской Федерации, несмотря на положительную динамику, с 2015 г. отмечаются недостаточные темпы снижения показателей заболеваемости и смертности, что может препятствовать достижению целевых значений стратегии к 2035 г. [2]. Непрерывный анализ деятельности противотуберкулезной службы Московской области также свидетельствовал, что для достижения поставленных целей необходимо реализовать дополнительные мероприятия в отношении противотуберкулезных медицинских организаций [6].

Цель исследования

Оценка результатов реорганизации противотуберкулезных медицинских организаций для оптимизации развития фтизиатрической службы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов реорганизации противотуберкулезной службы Московской области за период с 2015 по 2023 гг. Для оценки результатов реорганизации использовались формы государственного федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению» за 2015-2023 гг.

Результаты

В 2013 г. противотуберкулезная служба Московской области представляла собой разрозненную сеть плохо координируемых медицинских организаций с низкими показателями эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий. Всего функционировали 64 противотуберкулезных учреждения: 31 муниципального и 33 государственного подчинения. В рамках Концепции развития здравоохранения Подмосковья (далее Концепция) было предложено реализовать комплекс мероприятий по созданию единого юридического лица противотуберкулезной службы Московской области путем присоединения к ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» 10 противотуберкулезных диспансеров и 2 больниц Московской области с созданием 11 филиалов. За счет сокращения численности административно-хозяйственного аппарата, рационального распределения ресурсов и решения кадрового вопроса реорганизация должна была обеспечить экономию финансовых средств и повышение эффективности управления.

На первом этапе реализации Концепции в 2014 г. вышло Постановление Правительства Московской области от 30.01.2014 № 20/2 «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области» [3], и началась его поэтапная реализация. На этом же этапе (начало 2015 г.) фтизиатрическая служба в Московской области была представлена следующими единицами: диспансеры – 11, больницы – 2, центр – 1, отделения в составе ЦРБ – 11 (из них 1 с койками), кабинеты в составе ЦРБ – 19. На втором этапе в 2019 г. было издано Распоряжение Правительства Московской области от 17.01.2019 № 5-РП «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области» [4]. На завершающем этапе в 2022 г. произошло присоединение противотуберкулезного отделения Раменской ЦРБ и в 2023 г. – противотуберкулезного отделения Чеховской ЦРБ.

Большая работа была проведена в отношении использования имущественного комплекса, прежде всего неиспользуемых зданий и земельных участков, проведен снос 21 лечебного корпуса и 25 строений хозяйственного назначения, а также передача 8 земельных участков в муниципальную собственность, что позволило снизить расходы, связанные с содержанием неиспользуемых зданий, на 9 млн рублей и уменьшить налоги на землю на 10 млн рублей.

За время реализации Концепции разработаны предложения по совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Московской области в рамках трехуровневой системы, направленной на улучшение качества выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом, на повышение доступности первичной специализированной и стационарной медицинской помощи, а также на создание условий использования современных протоколов в диагностике и лечении. Мероприятия проведены в пределах объемов финансирования деятельности противотуберкулезных медицинских организаций и не потребовали привлечения дополнительных средств.

Были определены основные показатели деятельности медицинских организаций, по которым оценивалась целесообразность проведения реорганизации (табл. 1). По представленным данным, на примере «критерия эффективности использования медицинского оборудования» видно, что ни одно учреждение на момент начала реорганизации не соответствовало минимальным нормативным показателям (60%).

В результате реорганизации службы было отмечено повышение уровня доступности медицинской помощи по профилю «фтизиатрия», так, к 2023 г. общая поликлиническая мощность 3522 посещений в смену.

Одной из важнейших задач реорганизации являлась ликвидация разобщенности амбулаторной службы, которая проявлялась в нарушении преемственности при выписке пациентов из стационара, отрыве от лечения и наблюдения, в среднем до 200 пациентов в год. Для решения этой задачи была

Таблица 1. **Основные показатели деятельности медицинских организаций противотуберкулезной службы Московской области до реорганизации**

Table 1. **Main performance parameters of TB medical units in Moscow Region before reorganization**

Наименование Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области	Обеспеченность узкими специалистами	Посещений в смену (Абс.)	Эффективность использования медицинского оборудования (%)	Экономия средств от сокращения АУП при реорганизации (% от годового ФОТ ЛПУ)	Экономия средств при централизации закупок, (тыс. рублей)	Время в пути между ЛПУ (минут)
МОКПТД	0,07	150	17%	1,27%	27 546	60,6
Мытищинская противо-туберкулезная больница	0,00	–	13%	11,67%	12 118	28
Балашихинский ПТД	0,37	125	32%	10,75%	1 902	35,8
Домодедовский ПТД	0,85	173	32%	5,94%	1 862	48,6
Истринский ПТД	0,53	201	71%	6,05%	2 628	38,1
Клинский ПТД	0,71	136	29%	9,55%	1 148	94,7
Коломенский ПТД	0,79	138	42%	3,94%	4 360	121
Люберецкий ПТД	0,70	190	13%	3,72%	1 846	24,5
Мытищинский ПТД	0,86	265	74%	7,32%	2 926	20
Одинцовский ПТД	0,70	230	29%	6,87%	2 387	27,9
Орехово-Зуевский ПТД	0,93	255	26%	8,03%	4 094	103
Подольская ТБ	0,93	175	80%	8,45%	230	49
Сергиево-Посадский ПТД	0,87	290	51%	5,46%	1 670	72,8
Рекомендуемый показатель	1,0	300	Не менее 60%	Не менее 2%	9-15%	Не более 60
ИТОГО		2 328	36%	6,28%	64 719	55,7 мин.

скоординирована маршрутизация стационарных и амбулаторных больных, обеспечивающая «замкнутый цикл» проведения противотуберкулезных мероприятий, с распределением по уровням и условиям оказания медицинской помощи в рамках одного учреждения. В условиях постоянно изменяющейся структуры заболеваемости в регионе туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, объединенный стационар обладает высокой мобильностью, внутренними резервами для перераспределения средств и сил для оказания специализированной медицинской помощи при соблюдении эпидемиологического режима.

Объединение фтизиатрической службы позволило не только структурировать и упорядочить потоки госпитализации больных туберкулезом из первичного звена и других общесоматических стационаров, но и оптимизировать параклиническую службу, уменьшить численность руководящего состава и других административных служб. Тем самым была обеспечена возможность рационального использования кадровых и материально-технических ресурсов службы с сокращением 118,75 штатных должностей, что высвободило дополнительно финансовые ресурсы в размере 108,46 млн рублей. При этом было обеспечено выравнивание средней заработной платы работников по однотипным должностям за счет единого принципа планирования расходов на оплату труда, укомплектованность медицинских должностей возросла до 87%, немедицинских – до 95%, снизился процент совместительства.

Анализ деятельности стационарной службы выявил проблему нерационального использования коечного фонда. В ходе реорганизации был сформирован единый коечный фонд с перепрофилированием неэффективных коек для обеспечения повышения качества оказания медицинской помощи больным туберкулезом. Централизованное планирование и контроль позволили обеспечить загрузку коечного фонда на 95%, загрузку оборудования на 100%, а также сократить среднюю длительность госпитализации до 62 койко-дней и закрыть избыточные койки. Из раздробленной, маломощной, трудно управляемой фтизиатрической службы была создана система оказания медицинской помощи больным туберкулезом с единым центром управления и рационально используемым коечным фондом. При этом суммарная коечная мощность составила 900 коек круглосуточного стационара (табл. 2).

За счет создания единого центра госпитализации была преодолена и проблема маршрутизации пациентов, до этого госпитализация пациента в профильное отделение затягивалась, а 10-15% пациентов госпитализировались на непрофильные койки. Реорганизация позволила уменьшить срок госпитализации пациента в специализированное отделение до 1 дня.

Серьезной проблемой работы противотуберкулезной службы являлось несоблюдение алгоритмов диагностики и методов лечения. Предварительный анализ показал, что в 30% случаев лечения пациен-

Таблица 2. **Коечная мощность стационарной противотуберкулезной службы Московской области**
Table 2. **Bed capacity of in-patient TB services in Moscow Region**

Наименование государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области	Число коек круглосуточного стационара			
	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2022 г.
Всего	1540	1180	1150	900
МОКПТД*	390	390	390	770
Мытищинская противотуберкулезная больница	415	305	305	реорганизовано
Центр специализированной медицинской помощи больным внелегочными формами туберкулеза	200	100	100	ликвидировано
Балашихинский ПТД**	60	60	60	30
Истринский ПТД	60	60	60	закрыт
Коломенский ПТД**	160	120	120	30
Люберецкий ПТД	60	30	0	0
Мытищинский ПТД**	75	45	45	40
Орехово-Зуевский ПТД**	70	70	70	30
Подольская ТБ	20	0	0	0
Сергиево-Посадский ПТД	30	0	0	0

** в 2022 году 770 коек в 3 клиниках (Клиника 1, Клиника 2, стационар «Сукманиха»)*
*** в 2022 филиалы ГБУЗ МО «МОКПТД»*
** In 2022, 770 beds in 3 clinics (Clinic 1, Clinic 2, Sukmanikha Hospital)*
*** In 2022, branches of Moscow Regional Clinical TB Dispensary*

тов было отмечено нарушение требований действующих клинических рекомендаций. Реорганизация позволила организовать контроль качества оказания медицинской помощи в соответствии с едиными локальными приказами, направленными на внедрение и контроль исполнения федеральных клинических рекомендаций. Централизация работы диагностических служб, прежде всего бактериологической лаборатории, позволила обеспечить высокое качество диагностического процесса и повысить эффективность лечения до 80% при снижении инвалидизации до 20%.

В результате проведенной реорганизации противотуберкулезной службы Московской области удалось в значительной мере улучшить эпидемические показатели по туберкулезу в Московской области [5]. Уровень заболеваемости туберкулезом с 2015 г. снизился на 58,4% и составил 15,4 на 100 тыс. населения (2015 г. – 36,3). В 2023 г. было зарегистрировано 1323 больных с впервые установленным диагнозом туберкулез, что на 1315 человек меньше, чем в 2015 г. (2015 г. – 2638 чел.). Смертность от туберкулеза за 2023 г. снизилась по сравнению с 2015 г. (с 4,6 до 0,9 на 100 тыс. населения). В 2023 г. было зарегистрировано 78 случаев смерти от туберкулеза, что на 258 случаев меньше, чем в 2015 г. (336 чел.). Показатель распространенности туберкулеза за данный период снизился с 91,8 (2015 г.) до 17,9 на 100 тыс. населения. Всего на учете с активным туберкулезом на конец 2023 г. состоит 1534 пациента, а в 2015 г. – 6721 пациентов.

При этом удалось добиться значительного повышения показателей эффективности лечения больных туберкулезом, что в большой степени, чем эпидемиологические показатели, отражает деятельность именно противотуберкулезной службы. Результаты лечения контингента с туберкулезом по критерию «клиническое излечение» за анализируемый период выросли в 3 раза (2015 г. – 28,1%; 2023 г. – 84,6%). Оценка результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом за 7-летний период (2015-2023 гг.) показала рост: по критерию «прекращение бактериовыделения» с 71,5% до 87,2%; по критерию «закрытие полостей распада в легких» – с 62,1% до 83,1%.

Заключение

В результате реорганизации противотуберкулезной службы в Московской области было сформировано крупное специализированное медицинское учреждение, оказывающее медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия» с равномерно распределенной нагрузкой по амбулаторно-поликлиническим и стационарным звеньям, обеспечивающим условия для внедрения современных подходов и методов борьбы с туберкулезом. Эффективная координирующая деятельность и организационно-методическое руководство позволили повысить качество диспансерного наблюдения больных, эффективность оказания стационарной медицинской помощи больным туберкулезом, выполнять единые требования по диагностике и лечению больных туберкулезом, чем и обеспечили достижение целевых индикаторов.

Опыт реорганизации противотуберкулезной службы Московской области показал, что при правильном планировании и профессиональной реализации всех этапов реорганизация может стать одним из самых мощных инструментов преобразований и помощи в реализации стратегии ликвидации туберкулеза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-ru.pdf [Дата обращения 15 марта 2024 г.]
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С.15-24.
3. Постановление Правительства Московской области от 30.01.2014 № 20/2 «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области».
4. Распоряжение Правительства Московской области от 17.01.2019 г. № 5-РП «О реорганизации противотуберкулёзной службы Московской области»
5. Смердин С.В., Унтанова Л.С., Кравченко А.Ф. и др. Организация противотуберкулезной помощи в Московской области: 2018-2022 гг. Аналитический обзор. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2023
6. Фролова О.П., Щукина И.В., Фролов Е.Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 7. – С. 32-36.

REFERENCES

1. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. (Epub. in Russ.) Available: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-ru.pdf Accessed March 15, 2024
2. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
3. Edict no. 20/2 by the Moscow Region Government as of January 30, 2024 On Reorganization of TB Services in Moscow Region. (In Russ.)
4. Order no. 5-RP by the Moscow Region Government as of January 17, 2019 On Reorganization of TB Services in Moscow Region. (In Russ.)
5. Smerdin S.V., Untanova L.S., Kravchenko A.F. et al. *Organizatsiya protivotuberkuleznoy pomoshchi v Moskovskoy oblasti: 2018-2022 gg. Analiticheskiy obzor.* [Organisation of anti-tuberculosis care Moscow Region in 2018-2022. Analytical review]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2023.
6. Frolova O.P., Schukina I.V., Frolov E.G. et al. Analysis of mortality due to tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 7, pp. 32-36. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Фролов Евгений Геннадьевич
Заместитель главного врача по организационно-методической помощи, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: oolpp@mail.ru

Смердин Сергей Викторович
Д.м.н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Вершинина Мария Вячеславовна
Д.м.н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Унтанова Лариса Семеновна
Заведующая организационно-методическим отделом, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: zavomo65@mail.ru

Поступила 18.06.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Evgeniy G. Frolov
Deputy Head Physician for Reporting and Statistics, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: oolpp@mail.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist, Pulmonologist, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

Larisa S. Untanova
Head of Statistics and Reporting Department, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: zavomo65@mail.ru

Submitted as of 18.06.2024

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

В ПЕРЕЧНЕ ЖНВЛП

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МЛУ[1]

- Малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем[1]
- Купирует симптомы интоксикации через 3 месяца у 80% пациентов[2]
- Закрывает полости распада в лёгких в 100% случаев через 6 месяцев[2,3]
- Прекращает бактериовыделение у 96% пациентов через 6 месяцев[2]
- Включён в клинические рекомендации МЗ РФ «Тубёркулез у взрослых» для лечения МЛУ –ТБ; Пре-ШЛУ-ТБ; ШЛУ-ТБ[4]

Реклама. РУ ЛП-№(002816)-(РГ-RU)

Список литературы:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перхлозон® (РУ ЛП – 002816 от 20.07.2023).
2. Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К., Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с МЛУ возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. -- С. 61–67.
3. Айзиков Д. Л., Антонова Н. В., Сергиенко О. Б., Лазебный С.В., Лапырева И. А. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016 - С. 7–12.
4. Клинические рекомендации. Туберкулёз у взрослых. (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2).

ФАРМАСИНТЕЗ

pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 614.2:614.39
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-26-33

Опыт внедрения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Е.В. ГОРБУНОВА[1,2], С.В. СМЕРДИН[1,2], О.С. ИЛЬИНА[1], О.Н. ВАСИНА[1], И.М. ТЕДИКОВ[1], М.В. ВЕРШИНИНА[1,2]

[1] **ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ**

[2] **ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлен опыт внедрения качества и безопасности медицинской деятельности и прохождения этапов добровольной сертификации по системе «Качество и безопасность медицинской деятельности» за период 2020-2022 гг. в 3 клиниках и 12 филиалах ГБУЗ МО «МОКПТД». Получение сертификата о добровольной сертификации «Национального института качества» подтверждает лидерские позиции ГБУЗ МО «МОКПТД» и послужило основанием для создания на его базе регионального Центра по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Ключевые слова: контроль качества медицинской деятельности, добровольная сертификация, Московская область, МОКПТД.

Для цитирования: Горбунова Е.В., Смердин С.В., Ильина О.С., Васина О.Н., Тедиков И.М., Вершинина М.В. Опыт внедрения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 26–33. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-26-33

Experience of Implementing Internal Control over Quality and Safety of Medical Activities in Moscow Regional Clinical TB Dispensary

E.V. GORBUNOVA[1,2], S.V. SMERDIN[1,2], O.S. ILYINA[1], O.N. VASINA[1], I.M. TEDIKOV[1], M.V. VERSHININA[1,2]

[1] **Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia**

[2] **M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The article describes the experience of implementing control over quality and safety of medical activities and passing the stages of voluntary certification under System On Quality and Safety of Medical Activities in 2020-2022 in 3 clinics and 12 branches of Moscow Regional Clinical TB Dispensary. Obtaining a certificate of voluntary certification by National Institute of Quality confirms the leading position of Moscow Regional Clinical TB Dispensary and served as a basis for founding Regional Center for Organization of Internal Control of Quality and Safety of Medical Activities.

Key words: quality control of medical activities, voluntary certification, Moscow Region, Moscow Regional Clinical TB Dispensary.

For citation: Gorbunova E.V., Smerdin S.V., Ilyina O.S., VasinaO.N., Tedikov I.M., VershininaM.V. Experience of implementing internal control over quality and safety of medical activities in Moscow Regional Clinical TB Dispensary. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 4, pp. 26–33. (In Russ.) http:// doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-26-33

Для корреспонденции:
Горбунова Елена Владимировна
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Correspondence:
Elena V. Gorbunova
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Одними из приоритетных направлений реализуемой государством политики являются вопросы обеспечения качества и повышения доступности медицинской помощи. Своевременность ее оказания, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации позволяют обеспечить высокое качество медицинской помощи, главным смыслом которой является сбережение и преумножение человеческого капитала как главного богатства России [4].

В соответствии с государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 294 от 15.04.2014 г., предусмотрено внедрение системы управления качеством медицинских услуг [1]. Для обеспечения

должного уровня качества и безопасности медицинской деятельности в различных медицинских организациях система управления требует стандартизации.

В 2015 г. ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора разработал Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях (стационарах) [2]. Предложения включают некоторые требования стандартов менеджмента качества (ИСО 9001) и другие. Также в Предложениях учтены и адаптированы положения ряда международных стандартов.

Разработанные Предложения легли в основу системы добровольной сертификации медицинских организаций «Качество и безопасность медицинской деятельности», зарегистрированной Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии 6 декабря 2016 г. (№ РОСС RU.B1589.05. ОЧНО).

Процедура сертификации предусматривает проведение оценки деятельности медицинской организации по 11 разделам.

1. Лекарственная безопасность. Фармаконадзор.
2. Контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий.
3. Хирургическая безопасность. Профилактика рисков, связанных с оперативными вмешательствами.
4. Безопасность среды в медицинской организации. Организация ухода за пациентами, профилактика пролежней и падений.
5. Эпидемиологическая безопасность. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.
6. Преемственность медицинской помощи. Передача клинической ответственности за пациента. Организация перевода пациентов в рамках одной медицинской организации и трансфер в другие медицинские организации.
7. Организация экстренной и неотложной помощи в стационаре. Организация работы приемного отделения.
8. Идентификация личности пациентов.
9. Профилактика рисков, связанных с переливанием донорской крови и ее компонентов, препаратов из донорской крови.
10. Система управления персоналом. Медицинские кадры. Компетентность и компетенции.
11. Организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины. Соответствие клиническим рекомендациям (протоколам лечения).

По каждому из направлений определены показатели, которые одновременно являются и целевыми ориентирами для повседневной работы медицинской организации, и критериями для их оценки. Применяются качественные и количественные индикаторы, которые могут быть использованы для формирования системы мониторинга качества и безопасности медицинской деятельности. При оценке соответствия медицинской организации требованиям системы добровольной сертификации по всем разделам используется уровень соответствия не менее 80%. Представленный уровень соответствия подтверждает тот факт, что система обеспечения качества и безопасности деятельности медицинской организации эффективна и соответствует предъявляемым требованиям.

В 2019 г. произошла реорганизация противотуберкулезной службы Московской области – 13 противотуберкулезных учреждений (Распоряжение Правительства Московской области от 17.01.2019 г. № 5-РП «О реорганизации противотуберкулезной службы Московской области») были присоединения к ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезной диспансер» (ГБУЗ МО «МОКПТД»). Таким образом в 2020 г. образовалось одно из крупнейших учреждений здравоохранения Московской области – ГБУЗ МО «МОКПТД», в состав которого входили 3 клиники и 11 филиалов. В 2022 г. присоединился 12-й филиал. Далее встал вопрос о стандартизации и алгоритмизации процессов управления и оказания безопасной и качественной медицинской помощи в ГБУЗ МО «МОКПТД», т.е. о соответствии принятым в Российской Федерации стандартам оказания медицинской помощи.

Перед медицинской организацией были поставлены основные вопросы: «Где мы в настоящее время?», «Куда мы хотим двигаться?», «Как мы собираемся достигать цели?». Добровольная сертификация в ФГБУЗ «Национальный институт качества» Росздравнадзора проходила в ГБУЗ МО «МОКПТД» в течение 2 лет. В 2021 г. ее прошли две ведущие клиники ГБУЗ МО «МОКПТД», а в 2022 г. – еще одна клиника и 12 филиалов. Внедрение Предложений Росздравнадзора в нашей организации проходило в несколько этапов.

После заключения гражданско-правового договора на оказание услуг по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности между ГБУЗ МО «МОКПТД» и «Национальным институтом качества» Росздравнадзора были определены задачи и цели проекта, составлены план и программа мероприятий по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в клиниках и филиалах ГБУЗ МО «МОКПТД» с последующей добровольной сертификацией.

Первый этап являлся вводно-ознакомительным и продолжался около трех месяцев. Тогда был издан приказ главного врача о реализации проекта по ВКК, назначен руководитель проекта (координатор), организован отдел качества и безопасности оказания медицинской деятельности. Проводилось

ознакомление с Предложениями по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности Росздравнадзора (далее Предложения). Была проведена самооценка, которая дала возможность чётко выявить проблемы, разработать детальный план с описанием корректирующих мероприятий, обозначить сроки их устранения и определить ответственных. Были сформированы мультидисциплинарные рабочие группы по основным направлениям Предложений. В состав группы входили не менее трех сотрудников (как правило, заведующий отделением, высококвалифицированный врач и старшая медицинская сестра).

На втором этапе продолжительностью 1 месяц экспертами Росздравнадзора проводился внешний аудит, который позволил ответить на вопрос: «Где мы в настоящее время?». Как следует из рис. 1, соответствие требованиям Предложений в ГБУЗ МО «МОКПТД» составило 48%, то есть организация находилась на начальном уровне.

Третий этап продолжался около 12 месяцев и был предназначен для ответа на вопрос: «Как мы собираемся достигать цели?». Он включал разработку плана по выявленным несоответствиям по результатам внешнего аудита, разработку локальных нормативных актов (стандартные операционные процедуры (СОП), алгоритмы и чек-листы), а также обучение всего коллектива медицинской организации по направлениям базового перечня и проверку полученных знаний. Всего за период внедрения Предложений с декабря 2020 по декабрь 2022 гг. по различным направлениям деятельности ГБУЗ МО «МОКПТД» были разработаны и внедрены 25 приказов по основной деятельности и направлениям внутреннего контроля качества, 128 алгоритмов, 187 СОП.

В процессе работы руководители подразделений сталкивались с сопротивлением персонала организационным изменениям, что было ожидаемо и соответствовало так называемой модели изменений Скотта и Джафи, согласно которой при внедрении изменений коллектив организации проходит стадии отрицания, сопротивления, исследования и согласия [3].

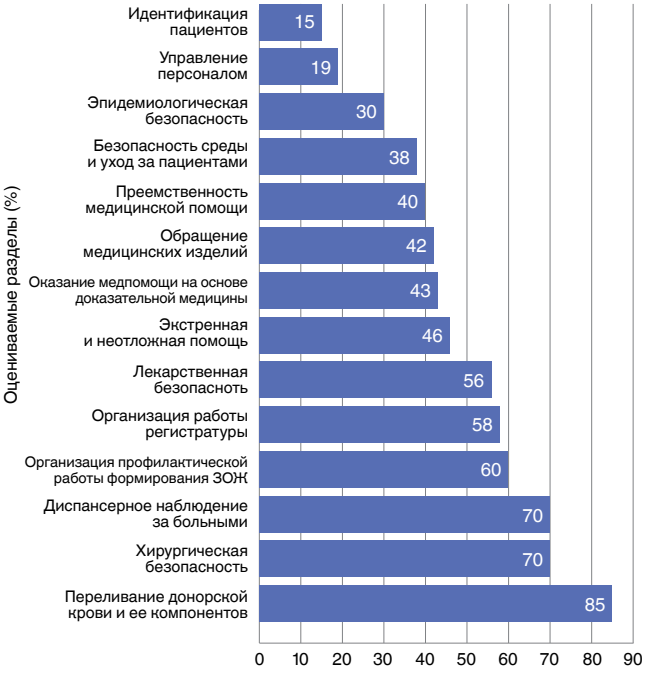


Рис. 1. *Результаты внешнего аудита на 1 этапе добровольной сертификации*

Fig. 1. *Results of external audit at Stage 1 of voluntary certification*

Адаптация сотрудников к изменениям проходила по определенному алгоритму (рис. 2).

В самом начале проекта, когда сотрудники только узнали о грядущих изменениях, была необходима подробная информация, объясняющая суть новых

Рис. 2. *Алгоритм работы с сотрудниками в процессе внедрения изменений*

Fig. 2. *Procedures for working with employees during implementation of changes*

изменений. Для этого использовались любые возможности контакта с сотрудниками: личные встречи с руководителями подразделений, конференции в очном и онлайн-форматах, видео- и текстовые сообщения, мессенджеры. На стадии отрицания принципиально важным было помочь сотрудникам адаптироваться к изменениям, признать их право быть недовольными, отнестись с уважением к людям с разными позициями. Широко использовалась обратная связь, отбирались новые идеи по внедрению улучшений. По мере внедрения изменений на стадии исследования сотрудников информировали о всех этапах развития нововведения, и о достижении промежуточных целей. На стадии согласия сотрудникам напоминали об успехах нового проекта, напоминали о достигнутых преимуществах, поддерживали инициативных работников.

Одним из важнейших направлений внедрения изменений явилась реорганизация системы управления персоналом. Был пересмотрен коллективный договор, доработаны правила внутреннего трудового распорядка, положение об оплате труда, должностные инструкции. Важным нововведением было внедрение в практику психологического тестирования персонала, в том числе оценки удовлетворенности персонала и определения умения сотрудников работать в команде, что позволило более эффективно использовать кадровый потенциал. Был создан ряд новых документов: кодекс профессиональной этики, положение об адаптации молодых специалистов, карты компетенций для молодых специалистов, а также разработаны анкеты по анализу мотивации персонала, анализу факторов стресса на рабочем месте, факторов риска конфликтов, разработаны тесты по проверке знаний персонала при проведении внутренних аудитов по контролю качества и безопасности медицинской деятельности, сформированы папки по разделам внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Существенные изменения были внесены в работу регистратуры: созданы зоны комфортного пребывания, разработаны алгоритмы работы регистратуры, в том числе алгоритм поведения медицинского регистратора во избежание возникновения конфликтных ситуаций, алгоритм ведения диалога, алгоритм контакта медицинского работника с пациентом, алгоритм общения медицинского работника в конфликтной ситуации, алгоритм общения медицинского работника с агрессивно настроенным пациентом, алгоритм общения по телефону, алгоритм уведомления пациента об отмене и переносе записи на прием. Практически заново была организована работа регистратуры в 23 детских отделениях, создан порядок маршрутизации пациентов при обращении в диспансерное отделение и т.д. Все перечисленные выше мероприятия позволили максимально упростить взаимодействие с пациентом, сократить время ожидания приема, что в целом повысило удовлетворенность пациентов медицинской помощью.

Система идентификации личности пациента также была полностью реорганизована: разработана и внедрена маркировка медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь, внедрены браслеты для идентификации пациентов при различных ситуациях, а также памятки для пациентов. Нововведением явилась разработка алгоритма работы с территориальными органами МВД по идентификации личности «неизвестного» пациента.

Московская область является крупнейшим субъектом Российской Федерации после г. Москвы, на ее территории проживает более 8,5 миллионов человек. В связи с этим вопросы преемственности между клиниками и филиалами ГБУЗ МО «МОКПТД» являются приоритетными, и для их решения был разработан целый ряд алгоритмов, обеспечивающих перевод пациентов как внутри диспансера, так и в другие медицинские организации. Существенные изменения произошли в работе информационных систем, с помощью которых стало возможным своевременно и в полном объеме передавать медицинские данные на всех этапах оказаниях медицинской помощи, а также осуществлять дистанционное консультирование и телемедицинские консультации.

Произошли закономерные изменения в системе оказания медицинской помощи больным туберкулезом: созданы алгоритмы динамического наблюдения за больными различных групп диспансерного учета, разработаны критерии оценки эффективности лечения и клинического излечения больных туберкулезом, алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом, больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, алгоритм ведения пациентов с туберкулезом и хронической почечной недостаточностью, алгоритм ведения пациенток с туберкулезом во время беременности, порядок направления на санаторно-курортное лечение и т.д. В работу диспансера был внедрен ряд новых учетных форм, например, форма журнала движения контингентов, реализовано формализованное хранение данных, создана возможность доступа к информации о пациенте специалистам других медицинских организаций.

Важнейшим достижением явилось создание электронных медицинских документов, в том числе электронной медицинской карты амбулаторного больного, шаблонов осмотров врача-фтизиатра, различных видов эпикриза, дневников наблюдения и т.д. Были созданы единая база данных центральной врачебной комиссии (ЦВК) региона и единый архив медицинских изображений с центром второго мнения по фтизиатрии. Все изменения, несомненно, привели к оптимизации рабочего времени персонала и повышению качества оказания медицинской помощи больным фтизиатрического профиля.

Принципиальные изменения были внесены в алгоритмы работы с лекарственными препаратами. Данные изменения нашли отражение в СОП, в частности, были созданы СОПы по работе с лекарственными препаратами, подлежащими предметно-количественному учету; по приемке лекарственных препаратов, медицинских изделий и приемочного контроля; по порядку хранения лекарственных препаратов; по выявлению фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных препаратов; по закупке лекарственных препаратов и медицинских изделий; по мониторингу безопасности лекарственных средств, выявлению и регистрации нежелательных реакций и осложнений фармакотерапии, определению степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство – нежелательная реакция». Был разработан ряд алгоритмов: алгоритм действий персонала при выявлении нежелательных реакций, неблагоприятных ситуаций, особенностей взаимодействия препаратов, алгоритм маркировки флаконов и пакетов с лекарственным препаратом в жидкой форме, алгоритм вербальных назначений лекарственных препаратов и т.д. Были разработаны раздельные листы назначений для парентеральных и пероральных лекарственных препаратов, а также формулярный перечень всех лекарственных средств, используемых в ГБУЗ МО «МОКПТД». Для обеспечения лекарственной безопасности на каждом рабочем месте врача были организованы доступы в информационные системы и нормативно-справочные базы. Интернет-ресурсы также использовались и для внедрения принципов доказательной медицины. В рамках домена организации была сформирована интернет-энциклопедия WiKi-МОКПТД, содержащая ссылки на нормативные документы, клинические рекомендации, медицинские шкалы, опросники и калькуляторы.

До внедрения изменений система оказания экстренной и неотложной медицинской помощи во многом носила формальный характер, в связи с чем не весь персонал обладал необходимыми практическими навыками, не было необходимых укладок, отсутствовала координация действий сотрудников, оказывающих неотложную помощь. В рамках проекта были созданы необходимые локальные нормативные документы, разработаны алгоритмы оказания неотложной помощи, сформированы укладки, проведено обучение персонала с отработкой практических навыков, в том числе при проведении сердечно-легочной реанимации.

Большая работа была проведена для обеспечения хирургической безопасности: внедрен порядок учета и регистрации случаев периоперационных осложнений, созданы алгоритмы и определены сроки предоперационного обследования, проверки операционного оборудования, профилактики тромбоэмболических осложнений, экстренной госпитализации, перевода больных из операционной, перевода пациента внутри стационарного отделения ГБУЗ МО «МОКПТД» и т.д. Особое внимание уделялось купированию послеперационных болевых синдромов, периоперационной антибактериальной профилактике, соблюдению требований асептики и антисептики. Вышеперечисленные мероприятия позволили существенно снизить количество врачебных ошибок и предупредить осложнения, связанные с хирургическими манипуляциями.

Особое внимание в процессе реорганизации уделено созданию безопасной среды, а также организации ухода за пациентами. Были оборудованы доступы для инвалидов (пандусы, ступенькоходы, тактильные дорожки), установлены разнообразные приспособления для лиц с ограниченными возможностями (поручни, вешалки для костылей, коляски, накладки на унитазы, сидения и ступени для ванны и т.д.), а также кнопки экстренного вызова медицинского персонала. При поступлении в стационары и при обращении на амбулаторном этапе оцениваются риски падений пациентов, проводятся мероприятия по их профилактике. Внедрение алгоритмов по профилактике пролежней позволило снизить количество случаев пролежней более чем на 80%.

Реорганизация работы диспансера закономерно коснулась и профилактической работы, направленной на формирование здорового образа жизни. Были подготовлены видеоматериалы для пациентов, наглядно демонстрирующие опасность туберкулезной инфекции и способы ее передачи, а также

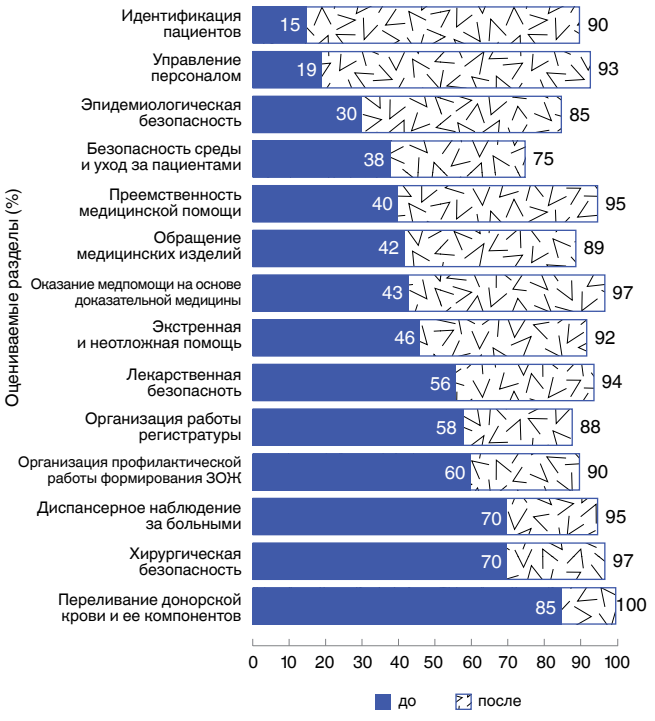


Рис. 3. *Результаты внешнего аудита на 4 этапе добровольной сертификации*

Fig. 3. *Results of external audit at Stage 4 of voluntary certification*

Рис. 4. *Вручение сертификатов руководителям филиалов ГБУЗ МО «МОКПТД»*
Fig. 4. *Presentation of certificates to the heads of branches of Moscow Regional Clinical TB Dispensary*

разнообразные информационные стенды и печатные раздаточные материалы. На печатную продукцию были нанесены QR-коды, с помощью которых ссылка на ресурс может быть передана пользователю. Таким образом, на третьем этапе была проведена большая комплексная работа для достижения должного качества и безопасности медицинской деятельности, предусмотренных системой добровольной сертификации.

На четвертом этапе в течение 1 месяца подводились итоги проделанной работы и проводилась заключительная внешняя оценка (сертификационный аудит) ГБУЗ МО «МОКПТД» независимыми экспертами Национального института качества Росздравнадзора.

По итогам оценки соответствия требованиям системы добровольной сертификации медицинских организаций «Качество и безопасность медицинской деятельности» независимых экспертов Росздравнадзора процент соответствия составил 90% (рис. 3).

Вручение сертификатов о добровольной сертификации по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности проходило в ФГБУЗ «Национальный институт качества» (рис. 4). Необходимо отметить, что ГБУЗ МО «МОКПТД» стал первой медицинской организацией Московской области, прошедшей добровольную сертификацию.

Получение сертификата о добровольной сертификации «Национального института качества» подтверждает, что ГБУЗ МО «МОКПТД» соответствует требованиям системы добровольной сертификации по стандартам, принятым в Российской Федерации, что обеспечивает базовый уровень качества и безопасности медицинской деятельности.

Процессы оказания медицинской помощи пациенту стандартизированы, основаны на принципах доказательной медицины, что снижает риск медицинских ошибок. Помощь пациенту в нашем учреждении будет оказана своевременно, эффективно, максимально безопасно. В организации введен пациентоориентированный подход, что означает соблюдение этических норм, дружелюбие медицинского персонала и уважение интересов пациента. Проделанная нами работа была высоко оценена Общественным советом при Министерстве здравоохранения Московской области. При проведении независимой оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями ГБУЗ МО «МОКПТД» было присуждено 2-е место среди 95 противотуберкулезных организаций Российской Федерации. Изменения в работе диспансера оценили и наши пациенты: число отрицательных отзывов уменьшилось на 47%, при этом число положительных отзывов увеличилось на 87%, а общий рейтинг организации поднялся с 4,08 баллов до 4,75 баллов.

В декабре 2022 г. ГБУЗ МО «МОКПТД» был награжден премией «Медицинская организация –

Рис. 5. *Вручение премии «Медицинская организация – лидер в обеспечении качества и безопасности медицинской деятельности»*
Fig. 5. *Presentation of Award for Medical Organization Being a Leader in Ensuring the Quality and Safety of Medical Activities*

лидер в обеспечении качества и безопасности медицинской деятельности» (рис. 5), а уже в январе 2023 г. на базе ГБУЗ МО «МОКПТД» был организован Центр компетенций по вопросам управления качеством и безопасностью медицинской деятельности в субъектах Российской Федерации и начата масштабная работа по реализации данного проекта.

Таким образом, прохождение добровольной сертификации и внедрение системы внутреннего контроля потребовало внесения существенных изменений во все сферы деятельности медицинской организации и позволило ГБУЗ МО «МОКПТД» занять позиции лидера в обеспечении качества и безопасности медицинской деятельности среди медицинских организаций Московской области.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»
2. Предложения по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 2. – С. 35
3. Самоукина Н.А. Эффективная мотивация персонала при минимальных затратах. Москва: Феникс; 2014.
4. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»

REFERENCES

1. Edict no. 294 by the RF Government as of April 15, 2014 On Approval of the State Program of the Russian Federation On Healthcare Development. (In Russ.)
2. Proposals for organizing internal quality control and safety of medical activities in a medical organization (hospital). *Vestnik Roszdravnadzora*, 2016, no. 2, pp. 35. (In Russ.)
3. Samoukina N.A. *Effektivnaya motivatsiya personala pri minimalnykh zatratakh*. [Effective staff motivation at minimal cost]. Moscow, Feniks Publ., 2014.
4. Edict no. 254 by the RF President as of June 6, 2019 On the Strategy of Healthcare Development in the Russian Federation until 2025. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Горбунова Елена Владимировна
Заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, ассистент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Тел.: +7 (496) 588-41-29
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Смердин Сергей Викторович
Д.м.н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Васина Оксана Николаевна
Заведующая филиалом «Балашихинский»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Elena V. Gorbunova
Deputy Head Physician for Clinical and Expert Activities, Assistant of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Phone: +7 (496) 588-41-29
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Oksana N. Vasina
Head of Balashikhinsky Branch
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Тедиков Илья Михайлович
Начальник отдела информатизации
и защиты информации
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Вершинина Мария Вячеславовна
Д.м.н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор
кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Ilya M. Tedikov
Head of Information Technology and Information Security
Department
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist, Pulmonologist,
Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky
Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-34-40

Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулезной инфекции у детей

М.А. ПЛЕХАНОВА[1,2], Н.И. КЛЕВНО[2,3], Н.В. ГОРДЕЕВА[1], О.А. КАЛИНИНА[4], Р.И. ЛУДАННЫЙ[1,2], А.Д. ПАХЛАВОНОВА[3]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

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

[4] ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка уровня концентрации ДНК TREC/KREC у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. Проведено проспективное, поперечное исследование в 2022-2024 гг. Группу наблюдения составили 115 детей в возрасте 6 (5; 7) лет, из них 25 – с установленным диагнозом туберкулеза, 63 – с латентной туберкулезной инфекцией, 27 – не инфицированных микобактериями туберкулеза (условно здоровых).

Результаты. Установлено: среди детей с ЛТИ и положительной реакцией на АТР только у 18,2% уровень концентрации ДНК TREC был высоким и соответствовал уровню у детей, больных туберкулезом(t=0,971; p=0,342), имелась прямая зависимость между уровнем концентрации ДНК TREC и ДНК KREC у детей с ЛТИ; у 21,2% детей уровень был низким и соответствовал показателю при иммунодефиците. При сохранении у детей положительных реакций на АТР два года и более имелось снижение среднего уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого по сравнению с таковым у детей с АТР+ менее 2 лет. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у детей с ЛТИ может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности туберкулезной инфекции и при дальнейшем изучении быть аргументом для обоснования профилактической противотуберкулезной терапии. Также мы установили прямую взаимосвязь между уровнем концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ r=0,48 (по Спирмену). При сохранении положительных реакций на АТР более двух лет отметили снижение уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого в сравнении с результатами у детей с впервые положительной реакцией на АТР (t=2,965; p=0,005).

Заключение. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности инфекции, что позволит дифференцированно подойти к вопросу профилактического лечения, являясь важным аргументом для обоснования противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, туберкулез, специфический и неспецифический иммунитет, ДНК, TREC, KREC, иммунодиагностика.

Для цитирования: Плеханова М.А., Клевно Н.И., Гордеева Н.В., Калинина О.А., Луданный Р.И., Пахлавонова А.Д. Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 34–40. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-34-40

Possibilities of Immunogenetic Methods in Testing the Activity of Tuberculosis Infection in Children

M.A. PLEKHANOVA[1,2], N.I. KLEVNO[2,3], N.V. GORDEEVA[1], O.A. KALININA[4], R.I. LUDANNY[1,2], A.D. PAKHLAVONOVA[3]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

[4] Malakhovsky Pediatric TB Sanatorium, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to test the TREC/KREC DNA levels in children with various manifestations of tuberculosis infection.

Subjects and Methods. A prospective, cross-sectional study was conducted in 2022-2024. Observation Group consisted of 115 children aged 6 (5; 7) years, of them 25 were diagnosed with tuberculosis, 63 were diagnosed with latent tuberculosis infection, 27 were not infected with *Mycobacterium tuberculosis* (conditionally healthy).

Results. Findings of the study were as follows: among children with LTBI and a positive response to TRA, only 18.2% had the high TREC DNA concentration which corresponded to the level in the children ill with tuberculosis ($t = 0.971$; $p = 0.342$), there was a direct relationship between the TREC DNA and KREC DNA levels in children with LTBI; in 21.2% of children the level was low and indicative of immunodeficiency. If the positive response to TRA persisted in children for two years or more, there was a decrease in the average TREC DNA level, which was statistically significant compared to that in children with TRA+ for less than 2 years. Taking into account the results obtained, the TREC DNA level in children with LTBI can be considered as an additional criterion to assess activity of tuberculosis infection and can be an evidence to justify preventive anti-tuberculosis therapy if studied further. We also found a direct correlation between the TREC and KREC DNA levels in children with LTBI, $r = 0.48$ (by Spearman). When the positive response to TRA persisted for more than two years, a statistically significant decrease in the TREC DNA level was noted versus the results in children with the first positive response to TRA ($t = 2.965$; $p = 0.005$).

Conclusion. Taking into account the results obtained, the TREC DNA level in patients with various manifestations of tuberculosis infection can be considered as an additional criterion of infection activity, which will allow differentiated approach to preventive treatment being an important evidence to justify anti-tuberculosis therapy.

Key words: children, tuberculosis infection, tuberculosis, specific and nonspecific immunity, DNA, TREC, KREC, immunodiagnostics.

For citation: Plekhanova M.A., Klevno N.I., Gordeeva N.V., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Pakhlavonova A.D. Possibilities of immunogenetic methods in testing the activity of tuberculosis infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 4, pp. 34–40. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-34-40

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Профилактика социально значимых инфекционных заболеваний, к которым относится и туберкулез, является одним из приоритетных принципов в сфере охраны здоровья детей. К наиболее эффективным мерам предупреждения заболевания туберкулезом можно отнести выявление и лечение латентной туберкулезной инфекции, в том числе в группах риска. Риск инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) и заболевания туберкулезом особенно высок в очагах инфекции – 15,6% (95% доверительный интервал (ДИ), 8,0-29,2%), несколько ниже он среди мигрантов – 4,7% (95% ДИ 3,0-7,7%) и лиц с ослабленным иммунитетом – 4,8% (95% ДИ 1,5-14,3%) [6].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений заболевания ТБ (практически здоровые дети) [2], поэтому возникает вопрос о целесообразности профилактического лечения, его длительности и кратности курсов. В настоящее время в РФ считается, что наиболее специфичны для выявления ЛТИ пробы на высвобождение интерферона-гамма (ИФН-γ) – кожные с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) или альтернативные тесты *in vitro*, что является аргументом для проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

При назначении профилактического лечения ЛТИ необходимо учитывать не только положительный эффект, но и риск нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов. Вероятно, профилактическое лечение необходимо, когда начинается «активация» ЛТИ – размножение популяции микобактерий, которые до этого только обуславливали стойкий иммунный ответ, однако в настоящее время отсутствуют инструменты, обнаруживающие этот переход [5, 8].

Несмотря на большое число различных исследований по оценке «активации» ЛТИ [7, 9, 10], в том числе с анализом различных антиген-индуцированных цитокинов, а также экспрессией генов лимфоцитов периферической крови человека, проблема остается нерешенной.

Возможно, новым инструментом может стать оценка побочных кольцевых ДНК-продуктов реаранжировки генов антиген-распознающих рецепторов – TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) как отражение функционального состояния клеточного иммунитета в реальном времени. Интерес к мультиплексному анализу TREC и KREC связан с первичными иммунодефицитными состояниями и другими расстройствами иммунной системы, но возможна связь и с инфекциями [4].

Цель исследования

Оценить уровень концентрации ДНК TREC/KREC у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

Исследование проспективное, поперечное, выполнено в 2022-2024 гг. на базе ГБУЗ МО «Москов-

ский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (протокол № 4 от 15.12.2021 г.). Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие.

В исследование включено 115 детей в возрасте от 1 года до 14 лет включительно, средний возраст составил 6 (5; 7) лет. Преобладали дети дошкольного возраста – 95 (82,6%) пациентов: дети раннего возраста (1-3 года) составили 13% (15 человек), 4-7 лет – 69,6% (80 человек) и дети 8-14 лет – 17,4% (20 человек). Мальчиков и девочек было примерно поровну – 60 (52,2%) и 55 (47,8%) человек соответственно.

С впервые установленным диагнозом туберкулеза было 25 (21,7%) детей, поступивших на лечение в детско-подростковое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»; 56 (48,7%) детей находились в специализированном детском санатории для разобщения контакта с больным ТБ и проведения профилактических мероприятий; 34 (29,6%) ребенка обследовались при взятии на учет в VIA группу диспансерного наблюдения (ГДН) в ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Обследование включало стандартные общеклинические, клинико-рентгенологические и лабораторные исследования в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по пробе Манту с 2ТЕ и пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат ДИАСКИНТЕСТ®) проводили на момент включения в исследование. В период забора крови ни один пациент, включенный в исследование, не имел проявлений острой респираторной инфекции или обострения аллергического заболевания. Исследование проводилось до начала противотуберкулезной терапии.

По результатам обследования условно сформировали три группы сравнения: группа ТБ – дети с установленным диагнозом ТБ (n=25); группа ЛТИ – дети с ЛТИ (n=63) с положительной реакцией на ППД-Л и как с положительной, так и отрицательной реакцией на АТР; группа К (контроль) – дети условно здоровые, не имеющие хронических и острых заболеваний, с отрицательной реакцией на пробы ППД-Л и АТР (n=27).

Среди детей с ЛТИ выделили две подгруппы в зависимости от результатов пробы с АТР: ЛТИ АТР- (n=30) и ЛТИ АТР+ (n=33), в подгруппе ЛТИ АТР+ выделили еще две подподгруппы по длительности наблюдения положительной пробы с АТР: менее 2 лет (n=15) и от 2 до 7 лет включительно (n=18).

Всем детям дополнительно провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и определение концентрации TREC и KREC. При молекулярно-генетическом анализе выполняли выделение ДНК из сухого пятна крови (кровь собирали на ДНК-карты, «Алкор Био» РУ РФ №РЗН 2016/4615) согласно инструкции набора для выделения ДНК из сухих пятен «Экстра-ДНК-Био», а определение ДНК TREC и KREC проводили согласно инструкции набора реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест», для количественного определения ДНК TREC и KREC пользовались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017. Контроль качества выделения проводили на стадии амплификации ПЦР в реальном времени в образце по оценке гена альбумина. Постановка теста складывалась из трех этапов: 1) экстракция ДНК из сухих пятен крови; 2) проведение полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной меткой и детекцией в режиме реального времени; 3) интерпретация результата.

Для проведения статистической обработки фактического материала применялись методы статистического анализа с использованием программ OpenEpi, Version 3 и Statistica 6. Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, а также статистическая значимость различий количественных показателей между группами, которая оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (или тест на равенство дисперсий – F) и критерия хи-квадрат (χ^2, Пирсона). Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0{,}05$. Взаимосвязь между переменными рассчитывали, применяя ранговую корреляцию Спирмена (r).

Расчет размера выборки произведен в Results from OpenEpi Version 3. Рассчитанный минимальный размер выборки составил 69 детей, при расчете числа случаев в каждой группе 23 человека. Размер выборки был рассчитан с учетом мощности 80% и уровне значимости 5%.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования мы определили значения показателей уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей групп сравнения: ТБ, ЛТИ и К.

Учитывая, что в исследование входили дети школьного возраста, определили значения показателей уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей группы ЛТИ, разделив их по возрасту 1-7 лет и 8-14 лет (табл. 1).

Таблица 1. **Показатели уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ в зависимости от возраста (TREC/10^5PBMC; KREC/10^5PBMC)***

Table 1. **Rates of the TREC and KREC DNA levels in children with LTBI depending on age (TREC/10^5PBMC; KREC/10^5PBMC)***

Показатели	Группа ЛТИ 1-7 лет *n*=46	Группа ЛТИ 8-14 лет *n*=17	*t*-тест	*p*
TREC/10^5PBMC				
M	476,301	491,964	0,156	0,876
SD	370,44	296,74		
KREC/10^5PBMC				
M	2438,05	605,304	0,922	0,360
SD	1215,009	488,86		

**PBMC – Peripheral blood mononuclear cells (мононуклеарные клетки периферической крови или копий/10^5 лейкоцитов)*

**PBMC – Peripheral blood mononuclear cells (copies/10^5 leukocytes)*

Согласно данным паспорта набора реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC были представлены значения значения в границах копий TREC и KREC на 10^5 клеток в сухих пятнах крови (скрининг новорожденных): TREC на уровне 450; KREC – 250 по нижней границе.

По результатам исследования, в 2022 г. [3] у здоровых детей раннего и дошкольного возраста были установлены референсные значения показателей для TREC – нижняя граница на уровне – 175 TREC/10^5PBMC, верхняя – 760 TREC/10^5PBMC; для KREC: нижняя граница – на уровне 540 KREC/10^5PBMC, верхняя – 2170 KREC/10^5PBMC

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по уровню концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ в зависимости от возраста (табл. 1), возраст, как фактор, влияющий на значения ДНК TREC и KREC, в последующем не учитывали.

Далее было проведено сравнение значений ДНК TREC и KREC у детей в группах ЛТИ, ТБ и К (табл. 2, 3).

По результатам исследования уровня концентрации ДНК TREC установили статистически значимые различия: средний уровень концентрации (M) ДНК TREC у детей группы ЛТИ был в 1,6 раза ниже, чем у детей группы ТБ (t=2,606; p=0,011). Показатели ДНК TREC ниже референсных значений были

Таблица 2. **Показатели уровня концентрации ДНК TREC у детей групп сравнения (TREC/10^5PBMC)**

Table 2. **Rates of the TREC DNA levels in children from comparison groups (TREC/10^5PBMC)**

Показатель	Группы			F, p^1	F, p^2
	ТБ *n* =25	ЛТИ *n* =63	К *n* =27		
TREC/10^5PBMC					
M	780,9	488,473	514,714	1,062; 0,886	3,454; 0,00007
SD	624,15	346,77	643,86		
95% CI	480,08-1081,74	399,66-577,29	260,04-769,44		

Примечание: p^1 – различия M между группами ТБ и К; p^2 – различия M между группами ЛТИ и К.

Note: p^1 – M differences between TB and Comparison Groups; p^2 – M differences between LTBI and Comparison Groups.

Таблица 3. **Показатели уровня концентрации ДНК KREC у детей групп сравнения (KREC/10^5PBMC)**

Table 3. **Rates of the KREC DNA levels in children from comparison groups (KREC/10^5PBMC)**

Показатель	Группы			F, p^1	F, p^2
	ТБ *n* =25	ЛТИ *n* =63	К *n* =27		
KREC/10^5PBMC					
M	1340,45	1967,238	1270,052	1,877; 0,120	1,007; 0,992
SD	1233,46	899,975	1237,76		
95% CI	727,07-1953,83	167,02-3767,46	780,41-1759,69		

Примечание: p^1 – различия между группами ТБ и К; p^2 – различия между группами ЛТИ и К.

Note: p^1 – differences between TB and Comparison Groups; p^2 – differences between LTBI and Comparison Groups.

у 6 (24%) детей в группе ТБ, у 10 (15,9%) – в группе ЛТИ и у 8 (29,6%) – в группе К, χ^2 =2,355; *p*=0,308. Показатели ДНК TREC выше референсных значений были у 7 (28%), у 10 (15,9%) и у 5 (18,5%) детей соответственно, χ^2 =1,71; *p*=0,475.

У детей группы ЛТИ с ДНК TREC выше верхней границы референсных значений составил M=1133,2±216,7 TREC/10^5PBMC, что статистически значимо не отличалось от M=1449,8±528,3 в группе ТБ (*t*=1,718; *p*=0,106).

При оценке уровня концентрации ДНК KREC в группах детей установлено, что показатели были ниже референсных значений у 12 (48%) в группе ТБ, у 28 (44,4%) в группе ЛТИ, у 9 (33,3%) в группе К, различий по частоте встречаемости в группах нет χ^2 =1,334; *p*=0,513. Показатели выше референсных значений были в группах у 4 (16%), у 11 (17,5%) и у 3 (11,1%) пациентов соответственно, различий по частоте встречаемости в группах нет χ^2 =0,58; *p*=0,748. При этом у детей групп ТБ и ЛТИ по результатам сравнения средних показателей статистически значимых различий также не было, *t*=0,375; *p*=0,709.

Далее мы оценили взаимосвязь между уровнем концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ и увидели, что корреляция оказалась прямой, умеренно выраженной, *r*=0,48 (по Спирмену).

На втором этапе исследования мы оценили уровни концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ и его взаимосвязь с результатами внутрикожного теста с АТР и длительностью сохранения положительных реакций на АТР.

Среди детей подгруппы ЛТИ АТР- средний уровень концентрации ДНК TREC/10^5PBMC составил M=534,9±350,5 (95% CI 401,6-668,2), ДНК KREC /10^5PBMC составил M=1620,1±1366,8 (95% CI 1100,2-2140,0). У детей подгруппы ЛТИ показатель АТР+ составил M=446,4±343,4 (95% CI 322,6-570,2) и M=2281,9±1711,4 (95% CI 1208,6-5772,3) соответственно. Различия одинаковых показателей между подгруппами были статистически незначимы (*t*=0,995; *p*=0,324 и *t*=0,364; *p*=0,717) соответственно.

В подгруппе ЛТИ АТР+ показатель ДНК TREC/105PBMC был выше референсных значений только у 6 (18,2%) детей и составил M=1037,6±252,3 (95% CI 772,8-1302,3), что статистически значимо не отличалось от такового в группе ТБ (*t*=0,971; *p*=0,342). В этой подгруппе показатель ниже референсных значений был у 7 (21,2%) детей, M=102,2±14,1 (95% CI 56,8–147,7), что может свидетельствовать о иммунодефицитном состоянии.

В подгруппе ЛТИ АТР+ у 18 (54,5%) детей два года и более сохранялась положительная реакция на АТР, при этом показатель ДНК TREC/10^5PBMC составил M= 306,4±223,8 (95% CI 191,3-421,4), что статистически значимо ниже (*t*=2,691; *p*=0,012), чем среди детей с положительным АТР менее 2 лет M=605,1±391,3 (95% CI 388,4-821,8). Сравнивая M показатели ДНК TREC у детей из подподгрупп ЛТИ АТР+ до 2 лет и ЛТИ АТР+ 2-7 лет с M показателем ДНК TREC у детей из группы ТБ, установили статистически значимые различия только с подподгруппой ЛТИ АТР+ 2-7 лет (*t*=2,965; *p*=0,005). Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о снижении активности туберкулезной инфекции, несмотря на сохранение положительной реакции на АТР, и их следует учитывать при решении о целесообразности повторных курсов профилактического лечения.

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено: среди детей с ЛТИ и положительной реакцией на АТР только у 18,2% уровень концентрации ДНК TREC был высоким и соответствовал уровню показателя у детей с туберкулезом , имелась прямая зависимость между уровнем концентрации ДНК TREC и ДНК KREC у детей с ЛТИ, при сохранении у детей положительных реакций на АТР два года и более, снижение среднего уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого по сравнению с таковым у детей с АТР+ менее 2 лет. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у детей с ЛТИ может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности туберкулезной инфекции и при дальнейшем изучении быть аргументом для обоснования профилактической противотуберкулезной терапии.

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., Баронова О.Д., Барышникова Л.А., Казаков А.В., Клевно Н.И. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2024. – 76 стр.
2. Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. – Копенгаген: Европейское региональное бюро; 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [аутентичным и подлинным является оригинальное издание на английском языке «WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents». – Geneva: World Health Organization; 2022].
3. Смердин С.В., Аксенова В.А., Плеханова М.А., Калинина О.А., Луданный Р.И., Лазебный С.В., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонова А.Д. TREC и KREC – перспективные маркеры активности туберкулезной инфекции // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 73-81. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-73-81
4. Хачирова Л.С., Барычева Л.Ю., Кубанова Л.Т., Гордукова М.А., Голубева М.В., Караулов А.В. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, № 4. – С. 631-635. https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157
5. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G., Ma S., Meermeier E., Lewinsohn D.M., Sherman D.R. Incipient and Subclinical Tuberculosis: Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection // Clin Microbiol Rev. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 00021-00018. https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18
6. Gupta R.K., Calderwood C.J., Yavlinsky A., Krutikov M., Quartagno M., Aichelburg M.C., et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings // Nat Med. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1941-1949. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0
7. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization. 2018. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1. [Accessed date: 18.05.2018].
8. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. // Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. –2016. – № 2. – P.16076. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76
9. Plekhanova M.A. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis in chidren // Bulletinof RSMU. – 2017. – № 5. – P. 34-40. https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-05-03
10. Plekhanova M.A., Tkachuk A.P., Patsula U.I., Smerdin S.V. Polymorphic variant of the IFNG-gene and the level ofrantigen-specific production of interferon-γ in children // Pacific Medical Journal. – 2021. – № 1. – P. 28-33. https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baronova O.D., Baryshnikova L.A., Kazakov A.V., Klevno N.I. *Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Latent tuberculous infection in children. Guidelines]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2024, 76 p.
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. (In Russ.)
3. Smerdin S.V., Aksenova V.A., Plekhanova M.A., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Lazebny S.V., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D. TREC and KREC as promising prognostic markers for the tuberculosis infection activity. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*, 2022, vol. 101, no. 6, pp. 73-81. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-73-81
4. Khachirova L.S., Barycheva L.Yu., Kubanova L.T., Gordukova M.A., Golubeva M.V., Karaulov A.V. Diagnostic significance of excision rings of T- and B-cell receptor gene rearrangement for the diagnosis of immune disorders in newborns. *Medical News of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 631-635. (In Russ.) https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157
5. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G., Ma S., Meermeier E., Lewinsohn D.M., Sherman D.R. Incipient and subclinical tuberculosis: clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.,* 2018, vol. 31, no. 4, pp. 00021-00018. https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18
6. Gupta R.K., Calderwood C.J., Yavlinsky A., Krutikov M., Quartagno M., Aichelburg M.C. et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat. Med.,* 2020, vol. 26, no. 12, pp. 1941-1949. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0
7. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization. 2018. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1. Accessed May 18, 2018.
8. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, no. 2, pp. 16076. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76
9. Plekhanova M.A. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis in chidren. *Bulletin of RSMU,* 2017, no. 5, pp. 34-40. https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-05-03
10. Plekhanova M.A., Tkachuk A.P., Patsula U.I., Smerdin S.V. Polymorphic variant of the IFNG-gene and the level ofrantigen-specific production of interferon-γ in children. *Pacific Medical Journal,* 2021, no. 1, pp. 28-33. https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Гордеева Надежда Викторовна
К. м. н., врач-фтизиатр участковый амбулаторного отделения филиала Орехово-Зуевский
E-mail: nadin25ja@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Nadezhda V. Gordeeva
Candidate of Medical Sciences, District Phthisiologist of Out-Patient Department, Orekhovo-Zuevsky Branch
Email: nadin25ja@mail.ru

Луданный Руслан Игоревич
К. б. н., биолог, старший научный сотрудник лаборатории геномных технологий и персонифицированной медицины ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: ruslan_ludanny@hotmail.com

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

Клевно Надежда Ивановна
Д. м. н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Пахлавонова Азиза Дамировна
К. м. н., младший научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий»
Ступинское санаторное отделение
142800, Московская область, г. Ступино, ул. Больничный городок, д.1
Тел.+7 (495) 501-05-63

Калинина Ольга Александровна
Заведующая Ступинским санаторным отделением
E-mail: maleeva1@yandex.ru

Ruslan I. Ludanny
Candidate of Biological Sciences, Biologist, Senior Researcher, Laboratory of Genomic Technologies and Personalized Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: ruslan_ludanny@hotmail.com

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

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Head Researcher of Children and Adolescents Department,Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: n.i.klevno@mail.ru

Aziza D. Pakhlavonova
Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru

Malakhovsky Pediatric TB Sanatorium
Stupino sanatorium department
1 Bolhichny Gorodok St., Stupino, Moscow Region, 142800
Phone: +7 (495) 501-05-63

Olga A. Kalinina
Head of Stupinsky Sanatorium Department
Email: maleeva1@yandex.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024

Акрихин

Пульмибуд

КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Ингаляционный ГКС для лечения бронхиальной астмы, ХОБЛ и ложного крупа[1]

Препарат Европейского качества, производство Дженетик С.п.А., Италия[1]

Две дозировки: 0,25мг/мл, 0,5мг/мл[1]

Суспензия для ингаляций дозированная. Ампулы полиэтиленовые 2 мл №20[1]

Разрешен к применению у детей с 6 месяцев[1]

Реклама

1. Инструкция по применению лекарственного препа рата Пульмибуд, утвержденная МЗ РФ.

РИМ2023-1150

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:578.834.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-42-46

Оценка риска развития рецидивов туберкулеза в период стабилизации эпидемического процесса при COVID-19

М.В. ВЕРШИНИНА[1,2], А.И. ШЕВЧЕНКО[3,4], Р.И. ЛУДАННЫЙ[1], Т.И. ВОРОБЬЕВА[1], О.Д. БАРОНОВА[1,2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

[3] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, РФ

[4] ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка факторов риска развития рецидива туберкулеза в период стабилизации эпидемической ситуации по COVID-19.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное сравнительное исследование 165 пациентов старше 18 лет , наблюдавшихся по поводу рецидивов туберкулеза органов дыхания в 2021-2023 гг. Проведен анализ факторов риска ранних и поздних рецидивов, возникших в пандемический (2021-2022 гг.) и постпандемический (2023 г.) периоды: возраст, пол, жилищно-бытовые условия, социальный статус, пребывание в местах лишения свободы, курение, злоупотребление алкоголем и потребление наркотических веществ, наличие сопутствующих заболеваний, клинические формы туберкулеза, наличие распада, бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Результаты. Полученные данные подтверждают предположение, что пандемия COVID-19 привела к модификации социальных и медико-биологических факторов риска рецидивов туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, рецидивы туберкулеза, пандемия COVID-19, факторы риска.

Для цитирования: Вершинина М.В., Шевченко А.И., Луданный Р.И., Воробьева Т.И., Баронова О.Д. Оценка риска развития рецидивов туберкулеза в период стабилизации эпидемического процесса при COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 42–46. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-42-46

Assessing the Risk of Tuberculosis Relapse Development during the Period of Stabilization of the COVID-19 Epidemic

M.V. VERSHININA[1,2], A.I. SHEVCHENKO[3,4], R.I. LUDANNY[1], T.I. VOROBIEVA[1], O.D. BARONOVA[1,2]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

[3] Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnodar, Russia

[4] Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate risk factors for tuberculosis relapse development during stabilization of the COVID-19 situation.

Subjects and Methods. 165 patients over 18 years of age were enrolled in the observational comparative study, those patients were followed up due to respiratory tuberculosis relapses in 2021-2023. Risk factors for early and late relapses that occurred during the pandemic (2021-2022) and post-pandemic (2023) periods were analyzed. They included age, gender, accommodation, social status, imprisonment, smoking, alcohol and substances abuse, comorbidities, clinical forms of tuberculosis, presence of cavities, bacterial excretion, and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Results. The data obtained confirmed the assumption that the COVID-19 pandemic had led to changes in social and medical-biological risk factors for tuberculosis relapse.

Key words: tuberculosis infection, tuberculosis relapses , COVID-19 pandemic, risk factors.

For citation: Vershinina M.V., Shevchenko A.I., Ludanny R.I., Vorobieva T.I., Baronova O.D. Assessing the risk of tuberculosis relapse development during the period of stabilization of the COVID-19 epidemic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 4, pp. 42–46. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-42-46

Для корреспонденции:
Вершинина Мария Вячеславовна
E-mail: mver@yandex.ru

Correspondence:
Maria V. Vershinina
Email: mver@yandex.ru

Введение

Понятие о ранних и поздних рецидивах туберкулеза после завершения лечения, возникшее в середине прошлого века, стало одной из важнейших характеристик эпидемиологического процесса. При стабильном снижении заболеваемости туберкулезом в РФ своевременное выявление рецидивов остается актуальной проблемой. Определенные коррективы в своевременность выявления как новых случаев туберкулеза, так и рецидивов, внесла пандемия COVID-19, во время которой для обеспечения охраны здоровья населения было временно приостановлено проведение профилактических медицинских осмотров и диспансеризации [3].

При этом одной из задач профилактической деятельности фтизиатрической службы является постоянный мониторинг и анализ значимости факторов риска рецидивов туберкулеза.

Цель исследования

Оценка факторов риска развития рецидивов туберкулеза в период стабилизации эпидемической ситуации по COVID-19.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» и ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края проведено наблюдательное сравнительное исследование, в которое было включено 165 пациентов старше 18 лет, наблюдавшихся по поводу рецидивов туберкулеза органов дыхания в 2021-2023 гг.

Все пациенты были разделены на две группы наблюдения. В 1 группу были включены 90 пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания, которые были зарегистрированы в период пандемии COVID-19 (2021-2022 гг.). Во 2 группу вошли 75 пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания, которые выявлены в период стабилизации эпидемической ситуации по инфекции COVID-19 (2023 г.). Под рецидивом туберкулеза органов дыхания понимали вновь зарегистрированные случаи активного туберкулеза среди лиц, состоящих в III группе диспансерного наблюдения (ранние рецидивы) или снятых с наблюдения в связи с их выздоровлением (поздние рецидивы).

Проводился анализ следующих возможных факторов риска: возраст, пол, жилищно-бытовые условия, социальный статус, пребывание в местах лишения свободы, курение, злоупотребление алкоголем и потребление наркотических веществ, наличие сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), клинические формы туберкулеза, наличие распада легочной ткани, бактериовыделение, устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, приверженность к противотуберкулезной терапии.

При обработке данных использовали пакеты прикладных программ OpenEpi версия 3, Statistica 6.0. При нормальном распределении показателей рассчитывались средние арифметические величины (M), стандартные отклонения (SD) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ): M±SD (95% DI). В случае характера распределения, отличного от нормального, данные описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение качественных признаков между группами проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли дисперсионный анализ с расчетом F-критерия и его достоверности. Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Пациенты с рецидивами туберкулеза были сопоставимы по возрасту: 44 (38; 54) года в 1 группе и 44 (39; 55) года во 2 группе (F_{1-2} =1,05, p=0,813). Во всех группах преобладали мужчины: в 1 группе – (71) 79%, во второй – (54) 72% ($\chi2$ =1,057, p=0,306).

У пациентов 1 группы в 55,6% случаев (50 чел.) были зарегистрированы ранние рецидивы и в 44,4% случаев (40 чел.) – поздние. Во 2 группе поздние рецидивы встречались в два раза чаще, чем ранние: 66,7% (50 чел.) и 33,3% (25 чел.) соответственно. Выявленные различия были статистически значимыми между группами (χ^2 =8,148, p=0,004). То есть в пандемический период значимо преобладали ранние рецидивы по сравнению с постпандемическим периодом COVID-19. Анализ частоты встречаемости различных клинических форм туберкулеза приведен в табл. 1.

В большинстве случаев у пациентов с рецидивом в 1 и 2 группах был инфильтративный туберкулез, при этом его доля значимо уменьшилась во 2 груп-

Таблица 1. **Частота встречаемости различных клинических форм туберкулеза легких у пациентов с рецидивами**

Table 1. **Frequency of various clinical forms of pulmonary tuberculosis in patients with relapses**

Характеристика	1 группа *n*=90		2 группа *n*=75		χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Инфильтративный туберкулез легких	52	57,8	31	41,3	4,425	0,035
Диссеминированный туберкулез легких	23	25,6	23	30,7	0,531	0,466
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	9	10,0	2	2,7	2,455	0,080^
Туберкулема легких	4	4,4	10	13,3	3,097	0,061^
Наличие полостей распада	40	44,4	33	44,0	0,003	0,954
Наличие бактериовыделения	44	48,9	37	49,3	0,003	0,945
МЛУ*	24	26,7	12	16,0	2,729	0,098
ШЛУ**^	2	2,2	12	16,0	8,001	0,010^

**множественная лекарственная устойчивость;*
***широкая лекарственная устойчивость (дефиниция до 2022 г.); ^ – χ^2 с поправкой Йетса*

**Multiple drug resistance,*
*** Extensive drug resistance M. tuberculosis (as per the definition before 2022), ^ – χ^2 test with Yates correction*

пе по сравнению с 1 группой (χ^2=4,425, *p*=0,035). При этом во 2 группе незначимо увеличилось число пациентов с туберкулемами и диссеминированной формой. Интересным является наблюдение о тенденции снижения числа больных с фиброзно-кавернозной формой во 2 группе. Деструктивный туберкулез (наличие полости распада) встречался в группах одинаково часто (χ^2 =0,003, *p*=0,954), как туберкулез с бактериовыделением (χ^2=0,003, *p*=0,945).

При анализе частоты встречаемости лекарственной устойчивости возбудителя было выявлено значимое увеличение случаев рецидивов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: 2,2% против 16% в 1 и 2 группах соответственно (χ^2=8,0; *p*=0,01). Рецидивы туберкулеза органов дыхания чаще возникали у лиц с неудовлетворительными условиями проживания, не имеющими постоянной работы и пребывавших в местах лишения свободы. Так, значимо реже неудовлетворительные условия проживания были зарегистрированы в 1 группе у 5 чел. (5,6%) пациентов по сравнению со 2 группой – 33 чел. (44%) (χ^2=34,11, p<0,000), что могло быть связано с изоляцией в условиях пандемии.

В 1 группе фактор «наличие работы у лиц трудоспособного возраста» был отмечен у 90%, а во 2 группе только у 73,3% (χ^2 =7,844, p=0,005). У пациентов 1 группы анамнестические данные о пребывании в местах лишения свободы было зафиксированы в 28,8% случаев, у пациентов 2 группы – в 49,9% случаев (χ^2 =7,144, p <0,007).

Традиционными факторами риска развития рецидивов туберкулеза принято считать злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и курение, что и было проанализировано в данном исследовании (табл. 2).

Таблица 2. **Частота встречаемости табакокурения, злоупотребления алкоголем и потребления наркотиков у пациентов с рецидивами туберкулеза органов дыхания по группам**

Table 2. **Frequency of smoking, alcohol and substances abuse in the patients with respiratory tuberculosis relapses by groups**

Характеристика	1 группа (*n*=90)		2 группа (*n*=75)		χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Табакокурение	71	78,8	50	66,7	3,125	0,077
Злоупотребление алкоголем	37	41,1	48	64,0	8,581	0,003
Потребление наркотиков	1	1,1	21	28,0	25,6	0,000

Как видно из табл. 2, во 2 группе частота лиц, злоупотребляющих алкоголем и потребляющих наркотики, значимо выше, чем в группе 1. Также в группах рецидива было проведено сравнение частоты хронических сопутствующих заболеваний, таких, как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и хроническое обструктивное заболевание органов дыхания (ХОБЛ) (табл. 3). В период пандемии

Таблица 3. **Коморбидная патология у пациентов с рецидивами туберкулеза легких**

Table 3. **Comorbidities in the patients with respiratory tuberculosis relapses**

Сопутствующая патология	1 группа *n*=90		2 группа *n*=75		χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
ВИЧ-инфекция	41	45,6	19	25,3	7,22	0,0071
Сахарный диабет 2 типа	1	1,11	24	26,7	30,36	0,0000
ХОБЛ	16	17,8	41	54,7	24,62	0,0000

COVID-19 среди больных 1 группы с рецидивом туберкулеза при сравнении с пациентами из 2 группы значимо чаще встречались ВИЧ-инфекция (45,6%) и значимо реже ХОБЛ (17,8%) и сахарный диабет 2 типа.

Оценка значимости факторов риска рецидивов туберкулеза органов дыхания проводилась с помощью дисперсионного анализа с последующим присвоением рангового значения, где ранг 1 – наименьшая величина F-критерия. Сопоставление проводилось только для факторов риска со статистически значимой величиной F-критерия. Результаты сравнения значимости факторов риска на основании их рангового значения приведены на рис. 1.

В пандемический период (1 группа) наиболее значимыми для возникновения рецидивов туберкулеза органов дыхания являлись наличие лекарственной устойчивости МБТ (F=578,434, *p*=0,000), употребление алкоголя (F=395,712, *p*=0,000), наличие ВИЧ-инфекции (F=263,460, *p*=0,000), наличие полостей распада в легком (F=211,741, *p*=0,000) и бактериовыделение (F=174,267, *p*=0,000) (рис. 1). В 2023 г. (2 группа) все вышеперечисленные факторы сохраняли значимость для риска возникновения рецидивов туберкулеза, но обращало на себя внимание повышение значимости факторов «курение» (F=82,096, *p*=0,000) и «наличие ХОБЛ» (F=40,089, *p*=0,000).

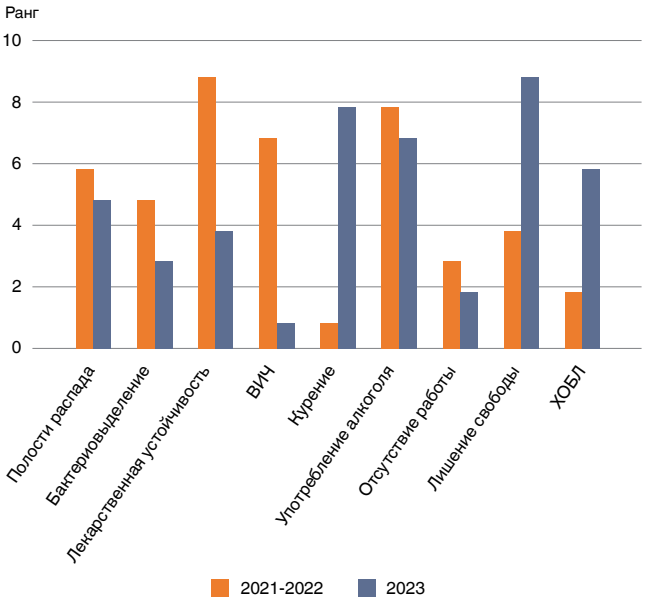


Рис. 1. *Сравнение ранговых значений факторов риска в пандемический (2021-2022 гг.) и постпандемический (2023 г.) периоды*

Fig. 1. *Comparison of rank values of risk factors in the pandemic (2021-2022) and post-pandemic (2023) periods*

Заключение

Определение риска развития рецидива туберкулеза предполагает не только выявление отдельных факторов риска, но и определение их значимости. Сочетание различных факторов риска позволяет отнести пациента к определенной клинической категории и разработать оптимальную тактику профилактических мероприятий. Полученные нами данные позволяют считать, что в 2023 г. мы столкнулись с последствиями пандемии COVID-19, которые привели к модификации социальных и медико-биологических факторов риска рецидивов туберкулеза. Конкретные механизмы этих изменений могут касаться особенностей социального поведения населения в период режима самоизоляции, алгоритмов планового оказания медицинской помощи больным туберкулезом, в частности, снижения оперативной активности выявления случаев рецидива туберкулеза в период пандемии (за два года 2021 – 2022 гг. выявлено 90, а за 2023 г. – 75 случаев).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12.
2. Смердин С.В., Шешелякина Н.Н., Шевченко А.И., Плеханова М.А., Луданный Р.И., Воробьева Т.И. Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 87-93.
3. Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкина Е.М., Кобякова О.С., Деев И.А., Енина Е.Н. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 11. – С. 21 27;
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Availabie at: https://iris.who.int/handle/10665/363752 [Accessed Jul 01, 2024]

REFERENCES

1. 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.)
2. Smerdin S.V., Sheshelyakina N.N., Shevchenko A.I., Plekhanova M.A., Ludanny R.I., Vorobyeva T.I. Stratification of risks of tuberculosis relapses during the pandemic of the novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 87-93. (In Russ.)
3. Stupak V.S., Zubko A.V., Manoshkina E.M., Kobyakova O.S., Deev I.A., Enina E.N. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues, and addressing priorities. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2022, vol. 25, no. 11, pp. 21-27. (In Russ.)
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: https://iris.who.int/handle/10665/363752 Accessed July 01, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Вершинина Мария Вячеславовна
Д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Луданный Руслан Игоревич
К. б. н., биолог
E-mail: ruslan_ludanny@hotmail.com

Воробьева Татьяна Ивановна
Заведующая консультативно-диагностическим отделением
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Баронова Ольга Дмитриевна
Д. м. н., заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: baronova_stav@mail.ru

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4
Тел. + 7 (861) 268-36-84

Шевченко Андрей Иванович
К. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии, главный врач ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края
E-mail: kkptd@miackuban.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist, Pulmonologist, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

Ruslan I. Ludanny
Candidate of Biological Sciences, Biologist
Email: ruslan_ludanny@hotmail.com

Tatiana I. Vorobieva
Head of Consulting and Diagnostic Department
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Olga D. Baronova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Out-Patient Medical Care, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: baronova_stav@mail.ru

Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health,
4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063
Phone: + 7 (861) 268-36-84

Andrey I. Shevchenko
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology Department, Head Physician of Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray
Email: kkptd@miackuban.ru

Поступила 19.06.2024

Submitted as of 19.06.2024

ООО «ФармКонцепт»
Производство лекарственных средств

КЛОФАЗИМИН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ, ДОКАЗАННАЯ ВРЕМЕНЕМ!

Рекомендован в сочетании с другими ПТП в схемах лечения ШЛУ и МЛУ форм туберкулеза

Более высокая скорость конверсии посева

Низкий уровень риска развития нежелательных явлений, безопасный и хорошо переносимый препарат

Реклама

Инструкция по медицинскому применению Клофазимин таблетки Рег. № ЛП-008734 от 24.01.2023
Информация предназначена для специалистов

www.pharmconcept.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616.24-089.87
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-48-55

Влияние методики закрытия культи главного бронха на частоту несостоятельности его культи при пневмонэктомии по поводу туберкулеза

Д.Б. ГИЛЛЕР[1], В.А. БАСАНГОВА[1], А.А. ПОПОВА[1], С.С. САЕНКО[3], И.И. МАРТЕЛЬ[1,2]

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

[2] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[3] ГБУ Ростовской области «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», г. Ростов-на-Дону, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность различных методик обработки культи главного бронха при выполнении пневмонэктомии по поводу деструктивного туберкулеза легких.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты лечения 1211 больных туберкулезом в период с 1958 по 2022 гг. Данные пациенты находились на лечении в трех клинических центрах фтизиопульмонологии. Всем им была выполнена пневмонэктомия с обработкой культи главного бронха по разной методике.

Результаты. Мы изучили результаты применения разных методик ушивания главного бронха при ПЭ. Для этого оценивали частоту формирования ранних свищей культи бронха и летальность от бронхоплевральных осложнений. Худший результат был при использовании механического шва (21,7% и 8,3% соответственно); использование полиспастно-циркулярной лигатуры в комбинации с механическим швом улучшало показатели (2,3% и 4,6% соответственно); наилучший результат продемонстрировала бескультевая методика обработки бронха Д.Б. Гиллера и соавторов (0,3% и 0,1% соответственно).

Ключевые слова: пневмонэктомия, культя бронха, деструктивный туберкулез, бронхоплевральные осложнения.

Для цитирования: Гиллер Д.Б., Басангова В.А., Попова А.А., Саенко С.С., Мартель И.И. Влияние методики закрытия культи главного бронха на частоту несостоятельности его культи при пневмонэктомии по поводу туберкулеза (многоцентровое исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 48–55. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-48-55

The Effect of Main Bronchus Stump Closure Method on the Incidence of Stump Failure during Pneumonectomy for Tuberculosis

D.B. GILLER[1], V.A. BASANGOVA[1], A.A. POPOVA[1], S.S. SAENKO[3], I.I. MARTEL[1,2]

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

[2] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[3] Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of various methods for the main bronchus stump closure when performing pneumonectomy for destructive pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. Treatment results of 1211 tuberculosis patients from 1958 to 2022 were studied. The patients were treated in three clinical phthisiopulmonary centers. All of them underwent pneumonectomy with closure of the main bronchus stump by different methods.

Results. We studied results of using different methods for suturing the main bronchus during pneumonectomy. For this purpose, the incidence of early fistulae of the bronchial stump and mortality from bronchopleural complications were assessed. The worst result was observed when using a mechanical suture (21.7% and 8.3%, respectively), the combination of polyspast-circular ligature with mechanical suture improved the effectiveness (2.3% and 4.6%, respectively), and the best result was demonstrated by the stump-free method of bronchus closure offered by D.B. Giller et al. (0.3% and 0.1%, respectively).

Key words: pneumonectomy, bronchial stump, destructive tuberculosis, bronchopleural complications.

For citation: Giller D.B., Basangova V.A., Popova A.A., Saenko S.S., Martel I.I. The effect of main bronchus stump closure method on the incidence of stump failure during pneumonectomy for tuberculosis (multicenter study). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 48–55. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-48-55

Для корреспонденции:
Мартель Иван Иванович
E-mail: Martel_i_i@staff.sechenov.ru

Correspondence:
Ivan I. Martel
Email: Martel_i_i@staff.sechenov.ru

Введение

Операция пневмонэктомии (ПЭ) продолжает использоваться при различных патологических процессах в легких. Большое количество трудов посвящено совершенствованию техники ее проведения, однако многие вопросы требуют изучения и дальнейшей разработки, так как показатели послеоперационных осложнений и летальности остаются высокими. Основной причиной смерти пациентов после ПЭ являются бронхоплевральные осложнения (БПО), и в первую очередь – свищи культи бронха [2].

Цель исследования

Оценить эффективность различных методик обработки культи главного бронха при выполнении пневмонэктомии по поводу деструктивного туберкулеза легких.

Материалы и методы

Изучены результаты 1211 пневмонэктомий (ПЭ) по поводу туберкулеза, произведенных: в Челябинском ОПТД в период с 1958 по 2003 гг. (476 пациентов); в ЦНИИТ РАМН в период с 2004 по 2010 гг. (444 пациентов); в клинике фтизиопульмонологии Сеченовского университета в период с 2011 по 2017 гг. (225 пациентов); в Московском ОКПТД в период с 2018 по 2022 гг. (66 пациентов). Несмотря на большой временной период и разные учреждения, этот опыт принадлежит одной хирургической школе, возглавляемой профессором Д.Б. Гиллером, который лично выполнил 54% пневмонэктомий из перечисленных. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. **Характеристика больных, которым выполнена ПЭ по поводу туберкулеза легких**

Table 1. **Characteristics of patients who underwent pneumonectomy for pulmonary tuberculosis**

Показатели	Больные туберкулезом *n*=1211
Мужчины/женщины (абс. (%))	756 (62%)/ 455 (38%)
Средний возраст (лет)	35,4
Осложнения легочного процесса эмпиемой (абс. (%))	422 (35%)
Осложнения легочного процесса кровотечением (абс. (%))	297 (24,5%)
Средняя длительность туберкулеза (мес.)	78,9
МБТ+ (абс. (%))	1145 (94,5%)
Лекарственная устойчивость МБТ МЛУ[1]/ШЛУ[2]/Поли/Моно/нет (*n*=717) (абс. (%))	322/ 253/ 84/ 24/ 34 45%/ 35%/ 12%/ 3%/ 5%
Клинические формы: ФКТ[3]/Кавернозная/Казеозная пневмония/ Цирротическая (*n*=1178) (абс. (%))	1028/ 42/ 76/ 32 84,9%/ 3,5%/ 6,3%/ 2,6%
Туберкулез главного бронха по линии резекции (гистология) (абс. (%))	216 (17,8%)
Наличие сопутствующих заболеваний (абс. (%))	1064 (87,86%)
ЖЕЛ[4] и/или ОФВ$_1$[5] <50% (д. в.) – перед операцией (абс. (%))	424 (35,01%)
Заключительная пневмонэктомия[6] (абс. (%))	434 (35,84%)
Плевропневмонэктомия (абс. (%))	394 (32,54%)
Операция выполнена: справа/слева (абс.)	516/695
Послеоперационный койко-день (сут.)	92,4
30-дневная летальность (абс. (%))	51 (4,2%)
Госпитальная летальность (абс. (%))	90 (7,4%)
Наблюдались после операции >1 года (*n*=1121) (абс. (%))	900 (80,09%)
Средняя длительность наблюдения пациентов (мес.)	98,12
5-летняя выживаемость (*n*=1121)	87,5%

Примечание:
1 – множественная лекарственная устойчивость МБТ;
2 – широкая лекарственная устойчивость МБТ (дефиниция до 2022 г.);
3 – фиброзно-кавернозный туберкулез;
4 – жизненная емкость легких;
5 – объем форсированного выдоха за 1 секунду;
6 – до пневмонэктомии пациенту выполнялись другие операции на легких.

Note:
1 – Multiple drug resistance of M. tuberculosis,
2 – Extensive drug resistance of M. tuberculosis (as per the definition before 2022),
3 – Fibrous cavernous tuberculosis,
4 – Vital capacity,
5 – Forced expiratory volume in 1 second,
6 – The patient had undergone other lung surgeries prior to pneumonectomy.

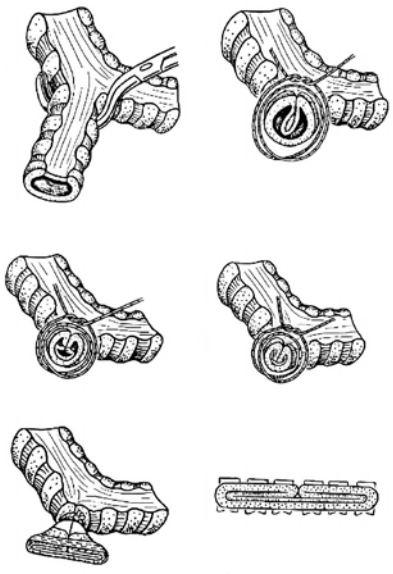


Рис.1. Метод обработки главного бронха методикой Б.М. Гиллера

Fig. 1. *Method of main bronchus closure offered by B.M. Giller*

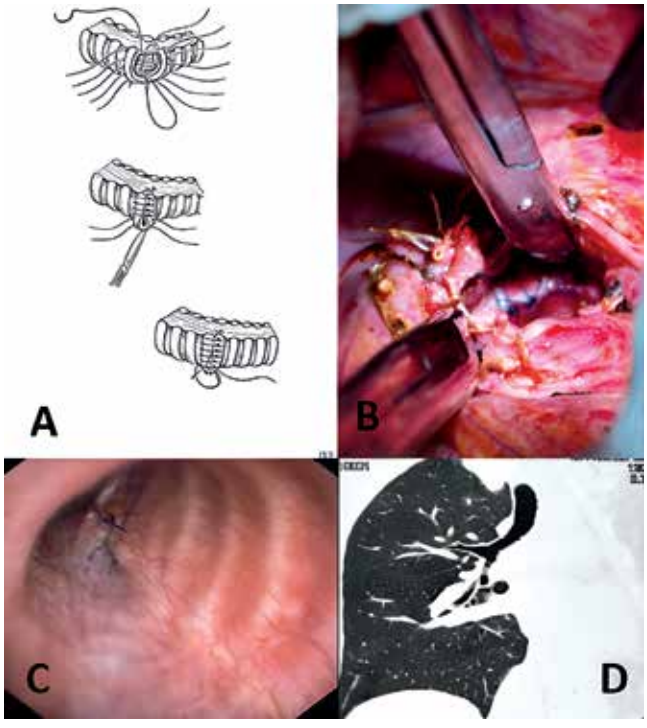


Рис. *2 A, B, C, D. Бескультевая методика ушивания бронха Д.Б. Гиллера*

Fig. *2 A, B, C, D. Stump-free method for suturing the bronchus offered by D.B. Giller*

При обработке главного бронха (ГБ) во время пневмонэктомии у пациентов применялись следующие методики:

1) механический шов главного бронха с помощью многоразовых сшивающих аппаратов УКЛ-40 или УО-40 (336 пациентов);

2) ручное ушивание культи главного бронха по методике Суита (14 пациентов);

3) наложение на главный бронх полиспастно-циркулярной лавсановой лигатуры по методике Б.М. Гиллера с дополнительным прошиванием механическим швом [1] (Рис. 1) (173 пациента);

4) бескультевая ручная методика ушивания главного бронха Д.Б. Гиллера [1] (Рис. 2) (688 пациентов).

При выполнении метода Б.М. Гиллера у самой карины накладывается полиспастно-циркулярная лигатура из шнура лавсана № 8, которая затягивается при одновременной инвагинации каким-либо инструментом мембранозной части бронха в его просвет. Затягивание проводится до встречи и частичной инвагинации концов хрящевых полуколец в просвет бронха, но не до полного герметизма, чтобы сохранить лучшее кровоснабжение по мембранозной части. До герметизма можно затягивать только очень мягкий и неширокий бронх. Периферичнее лигатуры на 0,4-0,5 см бронх прошивается аппаратом УО-40 и пересекается. В области прошивания аппаратом стенка бронха сложена и удерживается лигатурой таким образом, что мембранозная часть полностью укрыта хрящевой от прорезывающего давления швов.

При выполнении методики обработки главного бронха по Д.Б. Гиллеру главный бронх отсекается от бифуркации трахеи по устью (через первый межхрящевой промежуток с кариной и трахеобронхиальный угол). На мембранозную часть дефекта накладывается один 8-образный шов, на хрящевую часть – одиночные провизорные швы, проведенные на нижней полуокружности дефекта через карину, а на верхней через последний трахеальный межхрящевой промежуток (рис. 2A). После завязывания дорсальной половины швов становится видна линия перегиба хрящей в бифуркационной области. По этой линии делается несквозная надсечка дистального хряща (рис. 2B). После этого все швы завязываются, со стороны надсечки накладывается амортизирующий 8-образный шов, фиксирующий деформацию соответствующего бифуркационного хряща (рис. 2C). При этом в дорсальной половине края бифуркационного дефекта соприкасаются раневыми поверхностями, а в вентральной части – слизистой оболочкой (рис. 2D).

Укрытие культи ушитого бронха применено в 1031 (85%) случае, из них в 951 (92%) – выполнена плевризация местными тканями, в 57 (6%) случаях при операциях из стернотомического доступа с укрытием лоскутом тимуса на ножке, и в 23 (2%) – использовалась широчайшая мышца спины на сосудистой ножке по оригинальной методике. У 180 (15%) пациентов укрытия культи бронха не проводилось.

Нами изучена частота ранних (до 21 дня после операции) и поздних (в период от 22 дней до 22 лет)

Таблица 2. **Результаты пневмонэктомии в разные годы**

Table 2. **Pneumonectomy outcomes in different years**

Периоды (годы)	Число ПЭ	Бр. свищ ранний (до 21 дня)	Бр. свищ (ранние + поздние)	Эмпиема без бр. свища	Смерть от БПО	30-дневная летальность	90-дневная летальность
1958-1970	140	19 (13,57)	25 (17,86%)	18 (12,86%)	10 (7,14%)	15 (10,71%)	15 (10,71%)
1971-1980	118	19 (16,10%)	34 (28,81%)	10 (8,47%)	10 (8,47%)	14 (11,86%)	18 (15,25%)
1981-1990	147	9 (6,12%)	21 (14,29%)	15 (10,20%)	15 (10,20%)	7 (4,76%)	11 (7,48%)
1991-2000	97	17 (17,53%)	20 (20,62%)	12 (12,37%)	11 (11,34%)	7 (7,22%)	12 (12,37%)
2001-2010	392	14 (3,57%)	30 (7,65%)	18 (4,59%)	3 (0,77%)	3 (0,77%)	7 (1,79%)
2011-2022	317	1 (0,32%)	5 (1,58%)	20 (6,31%)	1 (0,32%)	5 (1,58%)	5 (1,58%)
Итого	1211	79 (6,52%)	135 *(11,15%)	93 (7,68%)	50 **(4,13%)	51 (4,21%)	68 (5,62%)

* *на стационарном этапе*

** *включает случаи смерти: от бронхиального свища; от аррозионных кровотечений при эмпиеме без бронхиального свища*

* *At the in-patient stage*

** *Including lethal outcomes: from bronchial fistula; from arrosive bleeding with empyema without bronchial fistula*

БПО и летальность при них. Отдаленные результаты в сроки от 1 до 34 лет были изучены у 900 из 1121 (80,1%) выписанных пациентов.

Результаты исследования

При анализе БПО после ПЭ в разные временные периоды мы отметили значительное снижение летальности от них, хотя и в 21 веке они остаются причиной смерти у большинства умерших после ПЭ (табл. 2).

Чаще всего смерть от БПО отмечена при развитии бронхиального свища в сроки до 21 дня (табл. 3). Чем позже появлялись БПО, тем благоприятнее было лечение.

Частота возникновения бронхиальных свищей при разных методиках ушивания главного бронха во время ПЭ по поводу туберкулеза легких представлены в табл. 4. Так, применение механического шва показало частоту возникновения раннего свища культи бронха в 21,7%, а летальность от

Таблица 3. **Сроки развития, частота возникновения бронхиального свища и летальность при нем после пневмонэктомии по поводу туберкулеза**

Table 3. **Time of development and incidence of bronchial fistula and mortality after pneumonectomy for tuberculosis**

Срок формирования свища культи бронха	Число случаев абс. (%)	Смерть при наличии свища культи бронха абс. (%)
До 21 дня	79 (46,5%)	31 (39,2%)
22-30 дней	15 (8,8%)	2 (13,3%)
От 1 до 6 месяцев	45 (26,5%)	4 (8,6%)
6-12 месяцев	16 (9,4%)	–
Позже 12 месяцев	15 (8,8%)	–
Итого	170*	37 (21,8%)

* *включая бронхиальные свищи после выписки из стационара*

* *Including bronchial fistulae after discharge from hospital*

Таблица 4. **Частота осложнений при разных методах обработки бронха при ПЭ**

Table 4. **Frequency of complications of different methods of bronchus closure in pneumonectomy**

Метод закрытия культи главного бронха	Число больных	Ранний бронхиальный свищ	Смерть при наличии бронхоплевральных свищей	
			абс (%)	Р ТКФ*, попарно
1. Бескультевой метод Д.Б. Гиллера	688	2 (0,3%)	1 (0,1%)	1-2 - <0,001; 1-3 - <0,001; 1-4 - <0,001;
2. Механический шов	336	73 (21,7%)	28 (8,3%)	
3. Полиспастно-циркулярная лавсановая лигатура плюс механический шов (метод Б.М. Гиллера)	173	4 (2,3%)	8 (4,6%)	
4. Ручной шов бронха по Суиту	14	0	0	
Итого	1211	79 (6,5%)	37 (3,1%)	

* *ТКФ – точный критерий Фишера.*

* *TKF – Fisher exact test*

БПО – в 8,3%. Использование полиспастно-циркулярной лигатуры в комбинации с механическим швом сопровождалось значительно меньшим риском (ранний бронхиальный свищ 2,3% и смерть от БПО 4,6%). Лучшие результаты получены при использовании ручного шва, причем если применение ручного шва по Суиту было редким (14 случаев без осложнений в виде свища), что не позволяет в достаточной мере оценить его, то бескультевая методика Д.Б. Гиллера и соавторов имела лучшие результаты (частота раннего бронхиального свища 0,3%, летальность от БПО – 0,1%) в сравнении с механическим ушиванием бронхиальной культи и методикой Б.М. Гиллера.

Обсуждение

Для понимания патогенеза БПО после ПЭ и разработки мер их профилактики важно иметь представление о динамике заживления бронхиальной культи. Rienhoff W. с соавторами [22] пришли к выводу, что заживление культи происходит одинаково, несмотря на разные способы ее ушивания, и швы на культе бронха играют временную роль, удерживая стенки в сближенном состоянии, пока происходит развитие грануляций.

Еще Oehlert W. с соавторами [18] сообщали, что соединительнотканная облитерация бронха начинается лишь через 3 недели после операции, а до этого срока просвет остается закрытым за счет герметичности швов. Большинство авторов считают сроком образования фиброзной капсулы культи конец 3 недели, что, по нашему мнению, является морфологическим обоснованием считать несостоятельность культи бронха (НКБ), возникшую позже 21 дня после операции, всегда поздней и вторичной, не зависящей от способа обработки главного бронха и качества его выполнения.

По литературным данным, наибольшим риском сопровождаются операции по удалению ранее резецированного легкого [12], а также пневмон- и плевропневмонэктомии, выполняемые по поводу остропрогрессирующих деструктивных процессов легких туберкулезной (казеозная пневмония) и неспецифической (гангрена легкого) этиологии, а также при наличии туберкулеза бронха по линии резекции [11]. Наш опыт не подтвердил некоторые из перечисленных факторов риска. Так, частота развития бронхиального свища при гистологически подтвержденном туберкулезе бронха по линии резекции была сопоставима с таковой при гистологически подтвержденном отсутствии туберкулеза бронха и составила 10,2% (22/216) и 11,4% (113/995) соответственно.

Для некоторых авторов само туберкулезное поражение легкого, при котором БПО встречаются на порядок чаще, чем после ПЭ по поводу других заболеваний, является важнейшим фактором риска.

Таблица 5. **Частота несостоятельности культи главного бронха после пневмонэктомии при механическом и ручном ушивании главного бронха**

Table 5. **Frequency of main bronchus stump failure after pneumonectomy with mechanical and manual suturing of the main bronchus**

Референт	Год	Механическое ушивание		Ручное ушивание	
		Число пациентов	НКБ* абс (%)	Число пациентов	НКБ абс (%)
Smith D., et al. [24]	1963	17	3 (17,7)	13	2 (15,4)
Кульчинский П.Е. [5]	1964	55	3 (6)	96	10 (10,4)
Колесников И.С., Горелов Ф.И. [3]	1965	441	12 (2,7)	385	32 (8,3)
Тюхтин Н.С. и соавт. [10]	1968	31	6 (19,4)	32	5 (15,6)
Пирогов А.И. и соавт. [7]	1974	624	53 (8,5)	127	17 (13,4)
Peterffy A., Calabrese S. [20]	1979	52	2 (3,8)	45	3 (6,7)
Forrester-Wood C. [14]	1980	225	6 (2,7)	225	25 (11,1)
Королев Б. А. и соавт. [4]	1982	555	71 (12,8)	63	8 (12,7)
Lawrence G., et al. [17]	1982	37	2 (5,4)	45	3 (6,7)
Трахтенберг А. Х. и соавт. [8]	1983	279	22 (7,9)		
Трахтенберг А. Х и соавт. [9]	1990			288	15 (5,2)
Junginger Th., et al. [16]	1989	16	2 (12,5)	19	3 (15,8)
Gugginoa G., et al. [15]*	2004	42	4 (9,5%)	13	3 (23,1%)
Chataigner O., et al. [13]*	2008	23	4 (17,3%)	46	3(6,5%)
Sirmali M., et al. [23]*	2008	11	0	12	2 (16,7%)
Мотус И.Я [6]	2015	1072	110 (10,3%)	1542	136 (8,8%)
Potaris K., et al. [21]	2017	60	1 (1,7%)	78	1 (1,3%)

* *– заключительные ПЭ*

* *НКБ – несостоятельность культи бронха*

* *Final pneumonectomies*

* *NKB – bronchus stump failure*

Так, Шулутко М.Л. (2001) [11], обобщив 40-летний опыт Екатеринбургского НПО «Фтизиопульмонология» Уральского НИИ фтизиопульмонологии, писал: «Мы почти полностью отказались от пульмонэктомии при тотальном поражении легкого туберкулезом. Причинами являются бронхиальный свищ (в 35%), ранняя эмпиема, глубокое нагноение операционной раны. Такие осложнения развиваются не только в раннем послеоперационном периоде, но и через 2-3 месяца после выписки из стационара».

Публикации, сравнивающие эффективность механического шва главного бронха и различных методов его ручного ушивания, появляются в мировой литературе уже более полувека (табл. 5). Несмотря на то, что среднестатистические результаты применения механического шва мало чем отличаются от современных результатов ручного шва, простота и удобство первого делает его методом выбора для большинства хирургов.

Однако частота несостоятельности культи бронха после ПЭ, согласно данным большинства публикаций, во всем мире остается достаточно высокой даже после операций по поводу рака легкого, менее рискованных, чем операции у больных туберкулезом. По данным Pagès P. (2017) [19] согласно сводным данным 103 клиник Франции, после 5318 ПЭ, выполненных в 2005-2014 гг. по поводу рака, бронхиальный свищ развился в 138 (2,6%) случаях, и 30-дневная летальность составила 5,89%.

Нам в течение последних двух десятилетий удалось значительно снизить частоту несостоятельности культи главного бронха после ПЭ, в первую очередь, за счет внедрения бескультевой методики ручного ушивания бронха.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиллер Б.М., Гиллер Д.Б. Эффективность различных методик обработки главного бронха после пневмонэктомии // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 4. С. 31-34.
2. Гиллер Д.Б., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Роменко М.А., Ратобыльский Г.В., Пехтусов В.А., Мартель И.И. Хирургическое лечение осложнений после резекций легкого и плеврэктомий у больных туберкулезом // Хирургия. – Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. № 11. – С. 39–46. https://doi.org/10.17116/hirurgia202111139
3. Колесников И.С., Горелов Ф.И. Комбинированный метод ушивания культи бронха после пневмонэктомии // Грудная хирургия. – 1965. – № 2. – С. 76-80.
4. Королев Б.А., Карпов М.Ф., Тевит Б.М. Послеоперационная эмпиема плевры и бронхиальный свищ у больных первичным раком легкого // Хирургия. – 1982. – № 5. – С. 81-85.
5. Кульчинский П.Е. Применение и результаты резекций легких при туберкулезе // Грудная хирургия. – 1964. – № 3. – С. 78-86.
6. Мотус И.Я., Баженов А.В. Бронхиальные свищи после пневмонэктомии при раке легкого // Хирургия. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 33-38. https://doi.org/10.17116/hirurgia20158233-38
7. Пирогов А.И., Осьмаков Н.А. Пути профилактики бронхиальных свищей после радикальных операций при раке легкого // Грудная хирургия. – 1974. – № 5. – С. 86-90.
8. Трахтенберг А.Х., Попов М.И., Захарченков Л.В., Ким И.К. Методика обработки культи бронха при хирургическом и комбинированном лечении больных раком легкого // Хирургия. – 1990. – № 4. – С. 15-18.
9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Киселева Е.С. и др. Предварительные итоги кооперированного исследования по изучению эффективности комбинированного лечения рака легкого // Вопросы онкологии. – 1983. – Т. 29, № 11. – С. 58-65.
10. Тюхтин Н.С., Карасев Б.Н., Приймак А.А. Сравнительная оценка результатов применения капроновой сетки при ушивании культи главного бронха аппаратом УКБ- 25 // Проблемы туберкулеза. – 1968. – № 10. – С. 37- 49.
11. Шулутко М.Л. Хирургическое лечение туберкулеза легких (Опыт и перспективы) // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 25-28.
12. Cardillo G., Galetta D., van Schil P., et al. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 405-409.

REFERENCES

1. Giller B.M., Giller D.B. The effectiveness of various methods of the main bronchus closure after pneumonectomy. *Problemy Tuberkuleza*, 1995, no. 4, pp. 31-34. (In Russ.)
2. Giller D.B., Kesaev O.Sh., Koroev V.V., Enilenis I.I., Scherbakova G.V., Romenko M.A., Ratobylskiy G.V., Pekhtusov V.A., Martel I.I. Surgical treatment of bronchopleural complications after lung resection and pleurectomy in patients with tuberculosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2021, no. 11, pp. 39-46. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia202111139
3. Kolesnikov I.S., Gorelov F.I. The combination method of suturing the bronchial stump after pneumonectomy. *Grudnaya Khirurgiya*, 1965, no. 2, pp. 76-80. (In Russ.)
4. Korolev B.A., Karpov M.F., Tevit B.M. Post-opreative pleural empyema and bronchial fistula in those suffering from primary lung cancer. *Khirurgiya*, 1982, no. 5, pp. 81-85. (In Russ.)
5. Kulchinskiy P.E. The use and results of pulmonary resections for tuberculosis. *Grudnaya Khirurgiya*, 1964, no. 3, pp. 78-86. (In Russ.)
6. Motus I.Ya., Bazhenov A.V. Bronchial fistulas after pneumonectomy for lung cancer. *Khirurgiya*, 2015, vol. 8, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia20158233-38
7. Pirogov A.I., Osmakov N.A. Ways of bronchial fistulae prevention after radical surgery for lung cancer. *Grudnaya Khirurgiya*, 1974, no. 5, pp. 86-90. (In Russ.)
8. Trakhtenberg A.Kh., Popov M.I., Zakharchenkov L.V., Kim I.K. Management of bronchial stump in surgical and combined treatment of lung cancer patients. *Khirurgiya*, 1990, no. 4, pp. 15-18. (In Russ.)
9. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I., Kiseleva E.S. et al. Preliminary results of a cooperative study investigating the effectiveness of combination treatment for lung cancer. *Voprosy Onkologii*, 1983, vol. 29, no. 11, pp. 58-65. (In Russ.)
10. Tyukhtin N.S., Karasev B.N., Priymak A.A. Comparative assessment of the results of using nylon mesh when suturing the main bronchus stump with the UKB-25 device. *Problemy Tuberkuleza*, 1968, no. 10, pp. 37-49. (In Russ.)
11. Shulutko M.L. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis (experience and prospective). *Problemy Tuberkuleza*, 2001, no. 2, pp. 25-28. (In Russ.)
12. Cardillo G., Galetta D., van Schil P. et al. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery,* 2012, vol. 42, no. 3, pp. 405-409.

13. Chataigner O., Fadel E., Yildizeli B., Achir A., Mussot S., Fabre D., Mercier O., Dartevelle Ph. G. Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 837—843. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.02.006

14. Forrester-Wood C.P., Camborne F.R. Bronchopleural fistula following pneumonectomy for carcinoma of the bronchus. Mechanical stapling versus hand suturing // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 80, № 3. – P. 406-409.

15. Gugginoa G., Doddolia Ch., Barlesib F., et al. Completion pneumonectomy in cancer patients: experience with 55 cases // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2004. – Vol. 25, № 3. – 449–455. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.002

16. Junginger Th., Walgenbach S., Pichlmaier H. Maschineller und manueller Bronchusverschlus – Ergebnisse einer konsekutiven Untersuchungsserie // Langenbecks Arch. für Chir. – 1989. – № 374. – P. 323-328. https://doi.org/10.1007/BF01262810

17. Lawrence G., Ristroph R., Wood J., Starr A. Methods for avoiding a dire surgical complication: Bronchopleural fistula after pulmonary resection //Amer. J. Surg. – 1982. – Vol. 144, № 1. – P. 136- 140. https://doi.org/10.1016/0002-9610(82)90614-6

18. Oehlert W., Brendlein F., Wenig W., Wolfart W. Bronchusheilung nach operative Eingriff. Histologische und autoradiographische Untersuchungen zum zeitlichen Ablauf der Heilung // Prax. Pneum. – 1974. – № 28. – P. 1001-1006.

19. Pagès P. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non–small cell lung cancer. A decade in a nationwide study // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 1. – P. 184-195. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.060

20. Peterffy A., Calabrese E. Mechanical and Conventional Manual Sutures of the Bronchial Stump. A Comparative Study of 298 Surgical Patients // Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1979. – № 13. – P. 87-91.

21. Potaris K., Kapetanakis E., Papamichail K., et al. Major Lung Resections Using Manual Suturing Versus Staplers During Fiscal Crisis // Int. Surg. – 2017. – № 102. – P. 198–204. https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-15-00116.1

22. Rienhoff W., Gannon J., Sherman J. Closure of bronchus stump following total pneumonectomy // Ann. Surg. –1942. – Vol. 116, № 4. – P. 481-531.

23. Sirmali M., Karasu S., Gezer S., Türüt H., Findik G., Oz G., Aydogdu K., Kaya S., Tastepe A.I., Karaoglanoglu N. Completion pneumonectomy for bronchiectasis: morbidity, mortality and management // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 221–225. https://doi.org/10.1055/s-2008-1038349

24. Smith D.E., Karish A.F., Chapman J.P., et al. Healing of the Bronchial Stump after Pulmonary Resection // J. Thoracic and Cardiovas. Surg. – 1963. – Vol. 46, № 4. – P. 548 – 556.

13. Chataigner O., Fadel E., Yildizeli B., Achir A., Mussot S., Fabre D., Mercier O., Dartevelle Ph.G. Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008, vol. 33, no. 5, pp. 837-843. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.02.006

14. Forrester-Wood C.P., Camborne F.R. Bronchopleural fistula following pneumonectomy for carcinoma of the bronchus. Mechanical stapling versus hand suturing. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, vol. 80, no. 3, pp. 406-409.

15. Gugginoa G., Doddolia Ch., Barlesib F. et al. Completion pneumonectomy in cancer patients: experience with 55 cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2004, vol. 25, no. 3, 449-455. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.002

16. Junginger Th., Walgenbach S., Pichlmaier H. Maschineller und manueller Bronchusverschlus – Ergebnisse einer konsekutiven Untersuchungsserie. *Langenbecks Arch. für Chir.*, 1989, no. 374, pp. 323-328. https://doi.org/10.1007/BF01262810

17. Lawrence G., Ristroph R., Wood J., Starr A. Methods for avoiding a dire surgical complication: bronchopleural fistula after pulmonary resection. *Amer. J. Surg.*, 1982, vol. 144, no. 1, pp. 136-140. https://doi.org/10.1016/0002-9610(82)90614-6

18. Oehlert W., Brendlein F., Wenig W., Wolfart W. Bronchusheilung nach operative Eingriff. Histologische und autoradiographische Untersuchungen zum zeitlichen Ablauf der Heilung. *Prax. Pneum.*, 1974, no. 28, pp. 1001-1006.

19. Pagès P. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non–small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017, vol. 153, no. 1, pp. 184-195. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.060

20. Peterffy A., Calabrese E. Mechanical and conventional manual sutures of the bronchial stump. A comparative study of 298 surgical patients. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1979, no. 13, pp. 87-91.

21. Potaris K., Kapetanakis E., Papamichail K. et al. Major Lung Resections Using Manual Suturing Versus Staplers During Fiscal Crisis. *Int. Surg.*, 2017, no. 102, pp. 198-204. https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-15-00116.1

22. Rienhoff W., Gannon J., Sherman J. Closure of bronchus stump following total pneumonectomy. *Ann. Surg.*, 1942, vol. 116, no. 4, pp. 481-531.

23. Sirmali M., Karasu S., Gezer S., Türüt H., Findik G., Oz G., Aydogdu K., Kaya S., Tastepe A.I., Karaoglanoglu N. Completion pneumonectomy for bronchiectasis: morbidity, mortality and management. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, vol. 56, no. 4, pp. 221–225. https://doi.org/10.1055/s-2008-1038349

24. Smith D.E., Karish A.F., Chapman J.P. et al. Healing of the Bronchial Stump after Pulmonary Resection. *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, 1963, vol. 46, no. 4, pp. 548-556.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Гиллер Дмитрий Борисович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана
E-mail: giller_d_b@staff.sechenov.ru

Басангова Валерия Алексеевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана
E-mail: basangova_v_a@staff.sechenov.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian of Health
8 Bd. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991 Russia
Phone: +7 (495) 708-35-76

Dmitry B. Giller
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: giller_d_b@staff.sechenov.ru

Valeriya A. Basangova
Assistant of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: basangova_v_a@staff.sechenov.ru

Попова Анна Андреевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана
E-mail: popova_a_a_2@staff.sechenov.ru

Мартель Иван Иванович
Д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, врач-торакальный хирург ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
E-mail: Martel_i_i@staff.sechenov.ru

ГБУ «Областной клинический центр фтизиопульмонологии»
344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская, д. 24
Тел.: +7 (938) 110-77-77

Саенко Сергей Сергеевич
К.м.н, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением
E-mail: saenkosergey@yandex.ru

Anna A. Popova
Assistant of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: popova_a_a_2@staff.sechenov.ru

Ivan I. Martel
Doctor of Medical Sciences, Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, Thoracic Surgeon of Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Email: Martel_i_i@staff.sechenov.ru

Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology
24 Orskaya St., Rostov-on-Don, 344065
Phone: +7 (938) 110-77-77

Sergey S. Saenko
Candidate of Medical Sciences, Head of Tuberculosis Pulmonary Surgery Department
Email: saenkosergey@yandex.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:615.28:616.08
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-56-62

Применение диспергируемых комбинированных препаратов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: результаты наблюдательного исследования

Е.С. НИКИТИНА[1], О.С. ИЛЬИНА[1], О.Д. БАРОНОВА[1,2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности применения комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) у больных туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы. Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование по изучению эффективности лечения туберкулеза легких у 60 взрослых пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Пациенты основной группы получали комбинированный препарат в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг), пациенты контрольной группы получали противотуберкулезные препараты в виде монопрепаратов.

Результаты. По показателю прекращения бактериовыделения при замене изониазида, рифампицина и пиразинамида на комбинированный препарат в диспергируемой форме к концу интенсивной фазы (60 доз) эффективность составила 76,7%, при стандартном выборе препаратов – 66,7%. Нежелательных реакций при применении исследуемого препарата было отмечено в 7 раз меньше, что и способствовало высокому уровню приверженности и высокой эффективности терапии. Фармакоэкономический анализ убедительно показал преимущество и экономическую выгоду комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг), который по цене превышает стоимость комбинации монопрепаратов.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, изониазид, рифампицин, пиразинамид, противотуберкулезная терапия, нежелательные реакции.

Для цитирования: Никитина Е.С., Ильина О.С., Баронова О.Д. Применение диспергируемых комбинированных препаратов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: результаты наблюдательного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 56–62. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-56-62

Use of Dispersible Fixed-Dose Combinations in Chemotherapy of Drug Susceptible Tuberculosis: Results of the Observational Study

E.S. NIKITINA[1], O.S. ILYINA[1], O.D. BARONOVA[1,2]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess effectiveness, safety and pharmacoeconomic feasibility of using a dispersible fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg) in patients with respiratory tuberculosis and preserved susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. A post-registration observational study was conducted to assess treatment effectiveness of pulmonary tuberculosis in 60 adult patients with drug susceptible tuberculosis. In Main Group, patients received the fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg), while in Control Group, patients were treated with the regimen consisting of single anti-tuberculosis drugs.

Results. Sputum conversion rate made 76.7% by the end of the intensive phase (60 doses) when replacing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide with the dispersible fixed-dose combination, while with the standard choice of drugs, it was 66.7%. The incidence of adverse reactions was 7-fold lower when using the investigational drug which contributed to a high level of adherence and high effectiveness of therapy. Pharmacoeconomic analysis convincingly demonstrated advantages and economic benefits of the dispersible fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg), which was more costly than the combination of single drugs.

Key words: drug susceptible tuberculosis, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, anti-tuberculosis therapy, adverse reactions.

For citation: Nikitina E.S., Ilyina O.S., Baronova O.D. Use of dispersible fixed-dose combinations in chemotherapy of drug susceptible tuberculosis: results of the observational study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 56–62. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-56-62

Для корреспонденции:
Никитина Екатерина Сергеевна
E-mail: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

Correspondence:
Ekaterina S. Nikitina
Email: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

Введение

За последние годы в России, в том числе и в Московской области, наблюдается стабильное снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, однако при этом на лидирующие позиции выходит проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Предупреждение формирования лекарственной устойчивости возбудителя заключается прежде всего в рациональной химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, в том числе за счет формирования высокой приверженности к лечению и выбора наиболее безопасных, высокоэффективных препаратов для химиотерапии [6].

Одним из таких препаратов на Российском фармацевтическом рынке является комбинированный препарат в диспергируемой форме – противотуберкулезный препарат, в состав которого входят изониазид, рифампицин и пиразинамид. Данные о возможностях использования в лечении туберкулеза диспергируемой формы комбинированного противотуберкулезного препарата впервые были представлены международной группой исследователей в 2018 г. [7]. Появился опыт использования диспергируемых противотуберкулезных препаратов в качестве альтернативной модели лечения при отсутствии наблюдения во время приема препаратов [8]. Однако, помимо доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов, необходимо иметь данные, подтверждающие фармакоэкономическую целесообразность применения лекарственного средства в реальной практике. Фармакоэкономический анализ позволяет определить стоимость лечения случая туберкулеза, потенциальную экономию от применения новых лекарственных препаратов, затраты и выгоды по сравнению с текущими затратами, потенциальную экономию ресурсов, уменьшение дней пребывания пациента в стационаре [3, 4].

Цель исследования

Оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности применения комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) у больных туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы

Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование с оценкой эффективности химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза у 60 пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ МО «МОКПТД» в 2022-2023 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет включительно; диагноз туберкулез органов дыхания, не исключая других локализаций; наличие у пациента бактериовыделения, подтвержденного бактериологическими или молекулярно-генетическими методами; сохраненная чувствительность МБТ к рифампицину.

Критерии невключения: наличие у пациента ВИЧ-инфекции; значимого заболевания ЦНС; острых заболеваний печени различного генеза; легочно-сердечной недостаточности II-III ст.; подагры; гиперурикемии; пурпуры; хронической почечной недостаточности; фенилкетонурии; острого тромбофлебита; порфирии; индекс массы тела менее 18,5; невозможность пациента адекватно оценивать свое поведение и выполнять условия протокола исследования.

Участники исследования в соотношении 1:1 были распределены на 2 группы – основную и группу сравнения. Основную группу (ОГ) составили 30 пациентов, из них 25 (83,3%) мужчин и 5 (16,7%) женщин, средний возраст (M±SD) составил 40,65±10,3 года. В группе сравнения (ГС) было также 30 пациентов – 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин, средний возраст 44,95±10,4 года. Группы были сопоставимы по возрасту (t=1,549; p=0,127), но различались по полу (χ^2 =10,33; p=0,001). Для оценки интенсивной фазы (ИФ) лекарственно-чувствительного режима химиотерапии (1 РХТ), согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022 », длительность лечения в обеих группах была не менее двух месяцев.

Лекарственный препарат Фтизамакс® (изониазид (H) 150 мг, рифампицин (R) 150 мг, пиразинамид (Z) 375 мг) назначался пациентам ОГ в рамках 1 РХТ, заменяя H, R, Z. Принимался внутрь за 1-2 ч до еды, один раз в сутки в дозе в зависимости от массы тела (расчет дозы проводили по рифампицину: до 50 кг – 3 таблетки (450 мг), более 50 кг – 4 таблетки (600 мг)). В первую неделю для оценки

возможного развития нежелательных реакций (НР) на препараты начинали лечение с монопрепаратов, далее, при отсутствии НР, переводили на комбинированный препарат в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) – до 2 месяцев (до 60 доз) и более (при сохранении бактериовыделения ИФ продлялась до 90 (до 3 мес.) и 120 доз (до 4 мес.)), лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022». Первичными критериями эффективности являлись исчезновение клинических симптомов интоксикации и отсутствие бактериовыделения. В качестве вторичного критерия эффективности была выбрана положительная рентгенологическая динамика. Отсутствие развития нежелательных реакций рассматривался как критерий безопасности.

Объем обследования регламентировался согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022» при проведении лечения туберкулеза в рамках 1 РХТ.

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 13.0. Размер выборки в 60 пациентов был достаточным для получения доказательных данных и был рассчитан в программе OpenEpi версия 3.

Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость различий количественных показателей, не имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи критерия хи-квадрат (χ^2 Пирсона), для уменьшения числа искажений в случаях с малыми выборками для критерия вводилась поправка Ф. Йетса. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0{,}05$.

Основным методом фармакоэкономического анализа выбран анализ «затраты-эффективность» (CEA) и его вариант анализ «минимизации затрат» (CMA) [5].

Результаты исследования

Основной формой туберкулеза в обеих группах был инфильтративный туберкулез легких – 83,3% случаев (n = 25) в ОГ; 73,3% случаев (n = 22) в ГС (χ^2 = 0,884; p = 0,174).

В ОГ туберкулез был в фазе инфильтрации в 23,3% (n = 7), в фазе распада – в 23,3% (n = 7), в фазе распада и обсеменения – в 43,4% (n = 13) и в фазе обсеменения – в 10% (n = 3). В ГС туберкулез был в фазе инфильтрации в 13,4% (n = 4), в фазе распада – в 23,3% (n = 7), в фазе распада и обсеменения – в 33,3% (n = 10) и в фазе обсеменения – в 30% (n = 9). Таким образом, деструктивный процесс в ОГ регистрировался в 20 случаях, в ГС – в 17 случаях (χ^2 = 0,635; p = 0,213). В 100% случаев (n = 60) выделенная культура МБТ была чувствительна к ПТП. Во всех случаях туберкулез был впервые выявленным.

Хронические неспецифические заболевания органов дыхания (ХОБЛ, хронический бронхит) встретились в ОГ в 1 (3,3%) случае, в ГС – в 2 (6,7%)

Таблица 1. **Интоксикационный и/или бронхолегочный синдромы в группах наблюдения при выявлении туберкулеза**

Table 1. **Intoxication and/or bronchopulmonary syndromes in the observation groups when tuberculosis was detected**

Группы наблюдения	n	Интоксикационный синдром		Бронхолегочный синдром	
		абс. (%)	χ^2; p	абс. (%)	χ^2; p
ОГ	26	21 (80,8)	1,746; 0,093	23 (88,5)	0,950; 0,165
ГС	28	26 (92,9)		22 (78,6)	

Таблица 2. **Изменения в клиническом анализе крови в группах наблюдения до лечения**

Table 2. **Abnormalities in clinical blood tests in the observation groups prior to treatment**

Лабораторные изменения	ОГ, n=27		ГС, n=29		Критерий χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Анемия	1	3,7	5	17,2	1,45*	0,115
Лейкоцитоз	8	29,6	8	27,6	0,029	0,433
Лимфопения	5	18,5	7	24,1	0,262	0,304
Тромбоцитоз	7	25,9	5	17,2	0,626	0,214
Ускорение СОЭ	22	81,4	27	93,1	1,727	0,095

* *критерий χ^2 с поправкой Йетса*

* *χ^2 test with Yates correction*

случаях, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический гепатит) – в ОГ в 6 (20,0%) случаях и в ГС – в 4 (13,3%) случаях, сахарный диабет 2 типа – в ОГ в 2 (6,7%) случаях и в ГС – в 3 (10,0%) случаях, $p > 0,05$ при каждой патологии. Таким образом, по характеристикам туберкулеза и частоте сопутствующей патологии группы были сопоставимы.

При выявлении туберкулеза (ОГ – 26 (86,7%); ГС – 28 (93,3%) пациентов) присутствовали жалобы, связанные с проявлением интоксикационного синдрома (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение аппетита, субфебрильная температура) и/или бронхолегочного синдрома (кашель сухой и/или продуктивный, одышка, кровохарканье, боли в грудной клетке) (табл. 1), значимых различий между группами не было.

Купирование симптомов интоксикации и проявлений бронхолегочного синдрома происходило на этапе проведения интенсивной фазы химиотерапии. При этом уже через месяц отмечали положительную клиническую динамику: в ОГ – у 17 (65,4%) пациентов, в ГС – у 10 (35,7%) пациентов ($\chi^2 = 4,747$; $p = 0,015$). Через два месяца купирование симптомов в ОГ зафиксировали у 22 (84,6%) пациентов, в ГС – у 25 (89,3%) пациентов ($\chi^2 = 0,261$; $p = 0,305$), а к концу 3 месяца у всех пациентов обеих групп.

У большей части больных обеих групп регистрировались изменения гематологических показателей до начала лечения: в ОГ у 27 (90,0%) пациентов, в ГС – у 29 (96,7%) ($\chi^2 = 1,071$; $p = 0,151$), также не было значимых отличий по видам изменений (табл. 2).

Через два месяца противотуберкулезной терапии положительная лабораторная динамика была у 12 (44,4%) пациентов ОГ и у 11 (37,9%) пациентов в ГС ($\chi^2 = 0,245$; $p = 0,310$), через четыре месяца – у 19 (70,4%) и у 16 (55,2%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 1,378$; $p = 0,121$).

Рентгенологические изменения органов грудной клетки до лечения в группах наблюдения представлены в табл. 3.

У всех пациентов наблюдалось сочетание нескольких рентгенологических признаков, характеризующих форму туберкулеза. Через месяц лечения уже отмечено частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в ОГ – у 10 (33,3%), в ГС – у 8 (26,7%) пациентов соответственно. Через два месяца лечения были установлены статистически значимые различия по рассасыванию очагово-инфильтративных изменений: в ОГ – у 23 (76,7%) пациентов, а в ГС – лишь у 14 (46,7%), $\chi^2 = 5,711$; $p = 0,008$.

Сроки закрытия полостей распада на фоне лечения в группах представлены по данным КТ ОГК в табл. 4.

Таблица 4. **Сроки закрытия полости распада (консервативно) при лечении в группах наблюдения (данные КТ ОГК)**

Table 4. **Time of cavity healing (conservatively) in the observation groups during treatment (chest CT data)**

Период контроля	ОГ (*n*=20)		ГС (*n*=17)		критерий χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
2 месяца	12	60,0	3	17,6	6,838	0,004
3 месяца	12	60,0	5	29,4	3,462	0,031
4 месяца	12	60,0	6	35,3	2,245	0,067

Как видно из таблицы, консервативное закрытие полости в ОГ было только в течение 2 первых месяцев терапии и составило 12 (60%) пациентов, затем динамики не было, и 3 (15,0%) пациентам после 3 месяцев лечения была выполнена операция по удалению части легкого, содержащей полость распада, а остальным 5 пациентам была рекомендована такая операция после прекращения бактериовыделения.

В ГС заживление полостей распада происходило медленнее и реже, на четвертом месяце ПТТ это наблюдалось только у 6 (35,3%) пациентов, у остальных 11 (64,7%) пациентов полости сохранялись, и они в связи с отказом от дальнейшего стационарного лечения были выписаны с рекомендациями оперативного лечения.

Таблица 3. **Рентгенологические изменения (Р-признаки) до лечения в группах наблюдения**

Table 3. **Radiologic changes (X-ray signs) in the observation groups prior to treatment**

Р-признаки	ОГ, *n*=30		ГС, *n*=30		Критерий χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Очаги	1	3,3	1	3,3	0,517*	0,236
Диссеминация	7	23,3	11	36,7	1,27	0,130
Ограниченное затемнение (инфильтрат)	2	6,7	1	3,3	*0	0,500
Обширное затемнение (инфильтрат)	20	66,7	21	70	0,077	0,391
Деструкция легочной ткани (распад)	20	66,7	17	56,7	0,635	0,213

* *критерий χ^2 с поправкой Йетса*

* *χ^2 test with Yates correction*

Таблица 5. **Сроки и частота прекращения бактериовыделения при ХТ в группах наблюдения**

Table 5. **Timing and frequency of sputum conversion in the observation groups during chemotherapy**

Период контроля	ОГ, *n*=30		ГС, *n*=30		критерий χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
1 месяц	14	46,7	8	26,7	2,584	0,108
2 месяца	23	76,7	20	66,7	0,739	0,390
3 месяца	30	100	28	93,3	2,069	0,150
4 месяца	30	100	29	96,7	1,017	0,315

Наиболее эпидемически значимым фактором было прекращение и сроки бактериовыделения на фоне ХТ (табл. 5).

По результатам бактериологического исследования, уже к концу второго месяца по результатам всех методов, включая посев на плотные питательные среды, в ОГ констатировали прекращение бактериовыделения у 23 (76,7%) пациентов, а к третьему месяцу – у всех 30 (100%). В ГС результаты были лишь несколько хуже, особенно в первый месяц лечения, без статистически значимой разницы по всем сроках наблюдения. При этом в ГС к началу 4 месяца ХТ у 1 пациента был зарегистрирован случай повышения лекарственной устойчивости с МБТ до МЛУ, что потребовало пересмотра лечения и перерегистрации на 4 РХТ.

В исследовании оценивалась безопасность противотуберкулезных препаратов в группах, для этого учитывали частоту возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов на ПТП и необходимость досрочного прекращения приема препарата (табл. 6).

По результатам биохимического анализа крови до лечения, нарушений, исключающих назначение ПТТ, не было в обеих группах. Для контроля безопасности ПТТ всем пациентам ежемесячно проводили биохимический анализ крови.

За период наблюдения в ОГ только в 1 (3,3%) случае отмечено развитие легкой НР (гепатотоксической) на ПТП, которая не потребовала отмены препарата. Среди пациентов ГС зарегистрировали прерывание ХТ у 8 пациентов, причиной у 7 пациентов было развитие нежелательных реакций (как гепатотоксичных, так и гиперурикемии, артралгии) на пиразинамид (Z), что потребовало отмены этого препарата. Ряд отечественных исследователей также отмечали высокую безопасность препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) [1, 2].

Таким образом, эффективность лечения больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к основным препаратам и включением в схему комбинированного препарата в диспергируемой форме по окончанию интенсивной фазы лечения по показателю «закрытие полости распада» составила 75,0%, а по показателю «прекращение бактериовыделения» составила 76,7% на дозе 60 и 100% – на дозе 90. Нежелательных реакций на ХТ в группе с препаратом комбинированном в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) было отмечено лишь в 3,3% случаев и в легкой форме, что способствовало высокому уровню приверженности и высокой эффективности терапии.

При расчете стоимости 1 койко-дня стационарного этапа лечения, при стандартном режиме химиотерапии (1 РХТ) в ГБУЗ МО «МОКПТД» установили сумму в размере 5153,66 руб., при замене изониазида, пиразинамида и рифампицина на комбинированный препарат в диспергируемой форме стоимость койко-дня увеличилась до 5344,01 руб. (из расчета цены упаковки 84 таблеток). Расчет койко-дня рассматривался как прямые затраты (DC). Несмотря на увеличение стоимости койко-дня, анализ «затраты-эффективность» показал, что стоимость нивелируется затратами при развитии нежелательных реакций. Расчет проведен с учетом развития легкой гепатотоксической реакции, без отмены основных ПТП, стоимость дополнительных расходов для купирования реакции в день составила 732,16 руб., за 10 дней – 7321,6 руб., что рассматривали как непрямые затраты (IC). Учитывая, что прекращение бактериовыделения является основным критерием при оценке эффективности, данный показатель, полученный к концу 2 месяца (60 доз) 1 РХТ, был взят за критерий Ef – эффективность лечения (в выбранных единицах). Так при расчете

Таблица 6. **Досрочное прекращение приема противотуберкулезного препарата в группах наблюдения**

Table 6. **Early discontinuation of anti-tuberculosis drugs in the observation groups**

Критерии	ОГ		χ^2 *p*	ГС	
	абс.	%		абс.	%
Досрочное прекращение приема назначенного этиотропного препарата	0	0	5,192; 0,011	8	26,7
Из них – причина досрочного прекращения приема					
Отсутствие эффективности	0	0	–	1	3,3
Развитие нежелательных реакций, требующих отмены препарата	0	0	9,231 0,001	7	23,3

по формуле CEA=DC+IC / Ef было установлено, что показатель анализа «затраты -эффективность» (CEA) при H, R, Z – 187 ед., а прикомбинированном препарате в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) – 68,7 ед., что меньше в 2,7 раза и свидетельствует о большей эффективности при более низких затратах.

При расчете CMA – показателя разницы затрат койко-дня, по формуле CMA=(DC1+IC1) – (DC2+IC2) установили 541,81 руб., что составило за 10 дней – 5418,1 руб. и увеличивало затраты при сохранении терапии монопрепаратами – изониазидом, пиразинамидом и рифампицином.

При расчете стоимости ИФ 1 РХТ (4 мес.) по результатам настоящего исследования с H, Z, R, E на 1 пациента составила 618439,2 руб. Учитывая, что при замене их накомбинированный препарат в диспергированной форме, к концу 3 месяца ИФ прекращение бактериовыделения зафиксировано у 100% пациентов (по результатам данного исследования), то увеличение длительности ИФ до 120 доз не требуется, тогда стоимость курса составит 480960,9 руб. Разница затрат на ИФ курса терапии по 1 РХТ на 1 пациента составила 137478,3 руб. не в пользу монопрепаратов.

Таким образом, несмотря на высокую стоимость исследуемого препарата, в результате фармакоэкономического анализа показано, что включение его в курс ПТТ вместо монотерапии препаратами изониазид, пиразинамид и рифампицин снижает затраты на лечение, а учитывая его высокую эффективность и безопасность – является оптимальным при выборе.

Заключение

Использование комбинированных форм препаратов с фиксированными дозами лекарств и диспергируемой формой выпуска препарата (диспергируемые таблетки) во многом определяет эффективность противотуберкулезной терапии. Так, оценивая эффективность противотуберкулезной терапиии при включении препарата комбинированного в диспергированной форме, установили: «прекращение бактериовыделения» на 60 дозе у 76,7%, на 90 дозе – у 100% пациентов, а «закрытие полости распада» (консервативно) в те же сроки – у 60,0% и у 60,0% пациентов соответственно. При использовании монопрепаратов (стандартный выбор) «прекращение бактериовыделения» достигнуто в те же сроки у 66,7% и 93,3% пациентов, а «закрытие полостей распада» – у 17,6% и 29,4% соответственно. Высокой эффективности противотуберкулезной терапии, как мы считаем, в первую очередь способствовала высокая приверженность к проводимому лечению на фоне хорошей переносимости препарата комбинированного в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг).

Приведенный фармакоэкономический анализ лечения больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину убедительно показал преимущество и экономическую выгоду применения препарата комбинированного в диспергируемой форме в составе курса противотуберкулезной терапии по сравнению с монопрепаратами изониазидом, рифампицином и пиразинамидом, несмотря на то, что их стоимость ниже.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Мильянкова И.Е., Мадасова В.Г. Приверженность к лечению туберкулеза при применении диспергируемых таблеток у детей и подростков // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 76-79.
2. Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В., Герасимова Н.В. Опыт применения Фтизамакса в лечении больных туберкулезом // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 20-21 октября 2018 года. – Сургут: Сургутский государственный университет; 2018. – С. 146-148.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. – 299 с.
4. Смирнов А.П., Машкина Е.А. Применение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» при выборе одного из альтернативных вариантов лечения в практике врача // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 51, № 9. – С. 85-86.

REFERENCES

1. Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Milyankova I.E., Madasova V.G. Adherence to tuberculosis treatment when using dispersible tablets in children and adolescents. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 3, pp. 76-79. (In Russ.)
2. Kuzmina N.V., Nelidova N.V., Gerasimova N.V. Experience of using Ftizamax in treatment of tuberculosis patients. *Fundamentalnyye i prikladnyye problemy zdorovyesberezheniya cheloveka na Severe: sbornik materialov III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Surgut, 20-21 oktyabrya 2018 goda.* [Fundamental and Applied Problems of Human Health in the North: Abst. Book of the III All-Russian Scientific and Practical Conference, Surgut, October 20-21, 2018]. Surgut, Surgutskiy Gosudarstvennyy Universitet Publ., 2018, pp. 146-148. (In Russ.)
3. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 year. Gosudarstvenny doklad.* [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2019]. Moscow, Federalnaya Sluzhba po Nadzoru v Sfere Zaschity Prav Potrebiteley i Blagopoluchiya Cheloveka Publ., 2020, 299 p.
4. Smirnov A.P., Mashkina E.A. Use of cost-effectiveness pharmacoeconomical analysis at the choice of one of alternative options of treatment in clinical practice *International Research Journal*, 2016, vol. 51, no. 9, pp. 85-86. (In Russ.)

5. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методология клинико-экономического исследования (фармакоэкономический анализ в таблицах и схемах). – Курск: КГМУ; 2005. – 29 с.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Проценко М.В., Голоенко Н.Г. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 3. – С. 56-61.
7. Apis V., Landi M., Graham S.M., et al. Outcomes in children treated for tuberculosis with the new dispersible fixed-dose combinations in Port Moresby // Public Health Action. –2019. – № 9 (Suppl 1). – P. S32-S37. https: // doi.org/10.5588/pha.18.0062
8. Suárez-González J., Santoveña-Estévez A., Soriano M., Fariña J.B. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics // Drug Dev Ind Pharm. – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 309-317.

5. Filippenko N.G., Povetkin S.V. *Metodologiya kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya (farmakoekonomicheskiy analiz v tablitsakh i skhemakh)*. [Methodology of clinical and economic research (pharmacoeconomic analysis in tables and diagrams)]. Kursk, KGMU Publ., 2005, 29 p.
6. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G., Protsenko M.V., Goloenko N.G. Development of pharmacoeconomic analysis according to current requirements of the health care system of the Russian Federation. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*, 2014, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.)
7. Apis V., Landi M., Graham S.M. et al. Outcomes in children treated for tuberculosis with the new dispersible fixed-dose combinations in Port Moresby. *Public Health Action*, 2019, no. 9, suppl. 1, pp. S32-S37. https://doi.org/10.5588/pha.18.0062
8. Suárez-González J., Santoveña-Estévez A., Soriano M., Fariña J.B. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2020, vol. 46, no. 2, pp. 309-317.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Никитина Екатерина Сергеевна
Заместитель заведующего Клиникой № 2
E-mail: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая Клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Баронова Ольга Дмитриевна
Д.м.н., заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Поступила 08.04.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Ekaterina S. Nikitina
Deputy Head of Clinic no. 2
Email: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Olga D. Baronova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Out-Patient Medical Care, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: baronova_stav@mail.ru

Submitted as of 08.04.2024

ADVANCED
ЭДВАНСД
РЕКЛАМА
WWW.ATCL.RU
ФТИЗАМАКС
3 x 28 таблеток
таблетки диспергируемые
РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012
ФТИЗАМАКС®
Диспергируемые таблетки

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:578.828.6:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-64-69

Возможности химиотерапии у больных с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

И.А. ЛАПЫРЕВА[1], О.С. ИЛЬИНА[1], А.С. ГОНЧАРОВ[1], Е.А. ГРИГОРЬЕВА[1], М.А. ПЛЕХАНОВА[1,2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат с препаратом группы гидразид изоникотиновой кислоты при комплексной терапии больных лекарственно-чувствительным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ МО «МОКПТД» за период 2020-2021 гг. в рамках пострегистрационного наблюдательного исследования обследовано 40 пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания, МБТ (+). Участники исследования были рандомизированы в две группы – основную (ОГ) и группу сравнения (ГС). Изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат назначался пациентам ОГ в рамках 1 РХТ (вместо изониазида). Проводилась оценка эффективности и безопасности применения исследуемого и сравниваемого препаратов. Первичными критериями эффективности был выбран факт исчезновения клинических симптомов интоксикации и прекращение бактериовыделения. Вторичным критерием эффективности явилось наличие положительной рентгенологической динамики. Отсутствие развития нежелательных реакций расценивалось как критерий безопасности.

Результаты. За период проводимого исследования при применении изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат не было зарегистрировано нежелательных реакций, также как и при применении изониазида. Была отмечена не только хорошая переносимость препарата, но и высокая приверженность пациентов к проводимой терапии. Таким образом, как по эффективности, так и по безопасности препарат изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат сопоставим с изониазидом в составе ПТ ХТ при лечении больных лекарственно-чувствительным туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, ВИЧ-инфекция, изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат, изониазид, химиотерапия.

Для цитирования: Лапырева И.А., Ильина О.С., Гончаров А.С., Григорьева Е.А., Плеханова М.А. Возможности химиотерапии у больных с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 64–69. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-64-69

Chemotherapy Options in New Patients with Drug Susceptible Tuberculosis and Concurrent HIV Infection

I.A. LAPYREVA[1], O.S. ILYINA[1], A.S. GONCHAROV[1], E.A. GRIGORIEVA[1], M.A. PLEKHANOVA[1,2]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare effectiveness and safety of isonicotinoylhydrazine-O,N' iron (II) sulfate dihydrate with the drug of isonicotinic acid hydrazide group in the complex therapy of patients with drug susceptible tuberculosis and HIV infection.

Subjects and Methods. In 2020-2021, 40 patients with HIV infection and drug susceptible respiratory tuberculosis with a positive sputum test were examined in Moscow Regional Clinical TB Dispensary as a part of the post-registration observational study. The subjects were randomized into two groups – Main Group (MG) and Comparison Group (CG). Isonicotinoylhydrazine-O,N' iron (II) sulfate dihydrate was administered to the patients from MG as a part of regimen 1 of chemotherapy (instead of isoniazid). The effectiveness and safety of the investigational drug and comparator were evaluated. The primary effectiveness criteria included resolution of clinical symptoms of intoxication and sputum conversion. The secondary effectiveness criterion was positive X-ray changes. The safety criterion was the absence of adverse reactions.

Results. During the study period, no adverse reactions were registered when isonicotinoylhydrazine-O,N' iron (II) sulfate dihydrate was used, as well as isoniazid. Good tolerability was noted as well as high compliance to treatment by patients. Thus, both in terms of effectiveness and safety, isonicotinoylhydrazine-O,N' iron (II) sulfate dihydrate is comparable to isoniazid as part of anti-tuberculosis chemotherapy for patients with drug susceptible tuberculosis and concurrent HIV infection.

Key words: drug susceptible tuberculosis, HIV infection, isonicotinoylhydrazine-O,N' iron (II) sulfate dihydrate, isoniazid, chemotherapy.

For citation: Lapyreva I.A., Ilyina O.S., Goncharov A.S., Grigorieva E.A., Plekhanova M.A. Chemotherapy options in new patients with drug susceptible tuberculosis and concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 64–69. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-64-69

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Несмотря на тенденцию к стабилизации в России показателя заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, у них сохраняется низкая эффективность химиотерапии, в основном из-за формирования множественной лекарственной устойчивости туберкулеза (МЛУ-ТБ) на фоне низкой приверженности [1]. Для предупреждения МЛУ-ТБ необходимо уделять особое внимание пациентам с сохраненной чувствительностью микобактерии туберкулеза (МБТ) к препаратам изониазид и рифампицин и формированию эффективных безопасных схем, их содержащих [5].

Одним из препаратов выбора на российском фармацевтическом рынке является изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат, который представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида. Модификация молекулы изониазида путем комплексообразования с железом снижает риск нежелательных реакций из-за потери способности взаимодействия с активными центрами металлосодержащих ферментов. Включение первичной аминогруппы гидразина в хелатный цикл комплекса препятствует взаимодействию с ферментом N-ацетилтрансферазой, благодаря этому в печени не происходит ацетилирование препарата с образованием метаболитов, обладающих гепатототоксическим действием [2]. В отличие от изониазида, основным путем метаболизма изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат является окисление без образования токсичных продуктов, что позволило отнести его к классу малотоксичных веществ [4].

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат с препаратом группы гидразид изоникотиновой кислоты при комплексной терапии больных лекарственно-чувствительным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ МО «МОКПТД» за период 2020-2021 гг. в рамках пострегистрационного наблюдательного исследования обследованы 40 пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания, МБТ (+). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «МОКПТД». Критерии включения: подписанное информированное согласие, пол – мужчины и женщины, возраст 18–60 лет включительно, туберкулез органов дыхания с бактериовыделением, подтвержденная ВИЧ-инфекция, ДНК МБТ без мутаций, характерных для устойчивости к рифампицину (по методу Gene Xpert MTB/RIF), отсутствие противопоказаний к приему изониазида или феназида, способность пациента соблюдать условия протокола исследования.

Критерии невключения: сведения о перенесенном туберкулезе в анамнезе, повышенная чувствительность к изоникотиноилгидразин-O,N' железа(II) сульфат дигидрату или гидразиду изоникотиновой кислоты, наличие в анамнезе случаев легочного кровотечения, острые или декомпенсированные хронические соматические заболевания, онкологические заболевания, в том числе в анамнезе, изменения со стороны свертывающей системы крови.

Участники исследования были рандомизированы в две группы. Основную группу (ОГ) составили 20 пациентов, из них – 11 (55%) мужчин и 9 (45%) женщин, средний возраст составил 42 (min. – 34; max. – 50) года. В группе сравнения (ГС) было также 20 пациентов, мужчин – 15 (75%), женщин – 5 (25%), средний возраст – 40 (min. – 29; max. – 51) лет. Группы были сопоставимы по возрасту (F=1,891; p=0,174) и половому составу (χ^2 =1,759; p=0,185). Длительность лечения в обеих группах была не менее двух месяцев, учитывая рекомендации для пациентов с ВИЧ-инфекцией в рамках интенсивной фазы 1 режима химиотерапии (1 РХТ) для оценки стационарного этапа лечения, общий период наблюдения составил 6 месяцев.

Лекарственный препарат Феназид® производства ОАО «Дальхимфарм» (изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат) назначался пациентам ОГ в рамках 1 РХТ (вместо изониазида) в таблетках по 250 мг через 30-40 минут после еды. В первый день – 250 мг (1 таблетка) утром для определения индивидуальной переносимости, далее, при переносимости – по 500 мг в сутки в течение не менее 2 месяцев интенсивной фазы (ИФ)

химиотерапии. Проводилась оценка эффективности и безопасности применения исследуемого и сравниваемого препаратов. Первичными критериями эффективности был выбран факт исчезновения клинических симптомов интоксикации и прекращения бактериовыделения. Вторичным критерием эффективности явилось наличие положительной рентгенологической динамики. Отсутствие развития нежелательных реакций расценивалось как критерий безопасности.

Объем обследования регламентировался согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [3]. Учитывались клинико-рентгенологические и лабораторные данные, в том числе результаты бактериологического исследования и определение уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Дополнительно уточнялась информация о досрочном прекращении приема препаратов, оценивалась эффективность и безопасность проводимой терапии по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), проводилась субъективная оценка эффективности и переносимости проводимой терапии. Для статистического анализа использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 13.0. Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Статистическая значимость различий показателей по группам проводилась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2-Пирсона или точного критерия Фишера (ТКФ)). Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

Основными формами туберкулеза в обеих группах были диссеминированный туберкулез легких – по 13 (65%) пациентов в ОГ и ГС; инфильтративный туберкулез легких – 7 (35%) в ОГ и 6 (30%) в ГС. У 1 (5%) пациента из ГС был очаговый туберкулез. В ОГ туберкулез установили в фазе инфильтрации у 10 (50%) человек, в фазе распада – у 6 (30%), в фазе распада и обсеменения – у 3 (15%) и в фазе обсеменения – у 1 (5%) пациента. В ГС туберкулез установили в фазе инфильтрации у 13 человек (65%), в фазе распада – у 3 (15%), в фазе распада и обсеменения – у 4 (20%). У всех 40 пациентов выделенная культура МБТ была чувствительна ко всем противотуберкулезным препаратам.

В ОГ стадия 4В была у 11 (55%) человек и стадия 4Б – у 9 человек (45%), в ГС стадия 4В была у 11 (55%) пациентов, стадия 4Б – у 9 (45%). Во всех случаях ВИЧ-инфекция была в фазе прогрессирования. В ОГ ВИЧ-инфекция в фазе прогрессирования была установлена у 12 (60%) пациентов без антиретровирусной терапии (АРТ), у 7 (35%) – на фоне начала АРТ, у 1 (5%) – после года АРТ. В ГС фаза прогрессирования ВИЧ-инфекции была у 13 (65%) пациентов без АРТ , у 7 (35%) – на фоне начала АРТ.

Жалобы пациентов, связанные с проявлением интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов при выявлении туберкулеза, представлены в табл. 1, результаты между группами статистически значимых различий не имели (χ^2 =1,183; p=0,554).

Одним из маркеров хронической интоксикации у пациентов с ВИЧ-инфекцией является дефицит массы тела, который наблюдался в ОГ у 7 (35%) пациентов, в ГС – у 11 (55%), χ^2 =1,616; p=0,204.

Согласно данным анамнеза, туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью в ОГ у 18 (90%) пациентов, в ГС – у 14 (70%). В остальных случаях туберкулез был выявлен при профилактическом осмотре. При этом большинство пациентов считали себя больными уже в течение нескольких месяцев. Контакт с больным туберкулезом был установлен у 2 пациентов в группе сравнения.

При уточнении анамнеза жизни было установлено, что аллергический анамнез был отягощен у 1 (5%) пациента в каждой группе. В ОГ у 1 (5%) пациента была закрытая черепно-мозговая травма, у 2 (10%) в ОГ и у 4 (20%) в ГС имелись хирургические вмешательства, не связанные с туберкулезом. Все пациенты имели вредные привычки (курение,

Таблица 1. **Частота интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов при выявлении туберкулеза в группах наблюдения**

Table 1. **Frequency of intoxication and/or bronchopulmonary syndromes when tuberculosis is detected in the observational groups**

Группы наблюдения	*n*	Интоксикационный синдром		Интоксикационный + бронхолегочный синдромы		Бронхолегочный синдром	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	20	3	15	14	70	1	5
*p**		> 0,05		> 0,05		> 0,05	
Группа сравнения	20	4	20	12	60	0	0

**использовался χ^2 или χ^2 с поправкой Иетса или ТКФ – точный критерий Фишера (здесь и в таблицах 2-5)*

** χ^2 or χ^2 was used with Yates correction or Fisher's exact test (here and in Tables 2-5)*

Таблица 2. **Частота изменения в клиническом анализе крови в группах наблюдения до начала лечения туберкулеза**

Table 2. **Frequency of abnormalities in clinical blood tests in the observational groups prior to tuberculosis treatment**

Лабораторные изменения	ОГ		*p*	ГС	
	абс.	%		абс.	%
Анемия	16	80	> 0,05	13	65
Лейкопения	9	45	> 0,05	2	10
Лимфопения	16	80	> 0,05	15	75
Тромбоцитопения	7	35	> 0,05	5	25
Ускорение СОЭ	17	85	> 0,05	13	65

алкоголь). В ОГ наркотики употребляли 10 (50%) пациентов, в ГС – 7 (35%), χ^2 =0,921; *p*=0,337.

Изменение гематологических показателей до начала лечения туберкулеза по группам представлено в табл. 2.

Изменения, установленные в клиническом анализе крови, были обусловлены прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции.

До проведения противотуберкулезной терапии 9 (45%) пациентов ОГ имели количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл и высокую вирусную нагрузку (ВН) РНК ВИЧ (более 2500000 копий/мл), 5 (25%) пациентов имели количество CD4+ лимфоцитов от 100 до 200 клеток/мкл и высокую вирусную нагрузку, 4 (20%) – количество CD4+ лимфоцитов от 200 до 500 клеток/мкл при вирусной нагрузке 30000 копий/мл. В ГС количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл имели 6 (30%) пациентов, от 100 до 200 – 7 (35%), от 200 до 500 – 4 (20%) с показателями вирусной нагрузки 30000 копий/мл.

При проведении обследования КТ органов грудной клетки (ОГК) были выявлены различные патологические изменения, представленные в табл. 3.

Во всех случаях наблюдалось сочетание нескольких рентгенологических признаков, характеризующих поражение легких.

Таблица 3. **Частота рентгенологических изменений до лечения туберкулеза в группах наблюдения**

Table 3. **Frequency of X-ray changes in the observational groups prior to tuberculosis treatment**

КТ ОГК	ОГ		*p*	ГС	
	абс.	%		абс.	%
Патологии корня и средостения (увеличенных внутригрудных лимфатических узлов)	7	35	> 0,05	1	5
Множественных очагов (диссеминации)	15	75	> 0,05	14	70
Ограниченного затемнения (инфильтрата)	10	50	> 0,05	14	70
Обширного затемнения (плеврального выпота)	4	20	> 0,05	2	10
Деструкции (распада)	9	45	> 0,05	7	35

Таблица 4. **Частота закрытия полости распада в разные сроки ХТ группах наблюдения**

Table 4. **Frequency of cavity healing at different periods of chemotherapy in the observational groups**

Период контроля (мес.)	ОГ (*n*=9)		*p*	ГС (*n*=7)	
	абс.	%		абс.	%
2	2	22,2	0,687	1	14,3
3	4	44,4	0,949	3	42,9
4	5	55,6	0,949	4	57,1

Таблица 5. **Частота прекращения бактериовыделения по срокам контроля при ПТ ХТ в группах наблюдения**

Table 5. **Frequency of sputum conversion by control time points during anti-tuberculosis chemotherapy in the observational groups**

Период контроля (мес.)	ОГ		*p*	ГС	
	абс.	%		абс.	%
2	15	75	0,077	19	95
3	17	85	0,072	20	100
4	17	85	0,072	20	100

При анализе эффективности схем ПТ ХТ было показано, что сроки купирования симптомов интоксикации, включая нормализацию показателей крови, на всех этапах наблюдения в исследуемых группах не отличались. При контроле эффективности интенсивной фазы ПТ ХТ установили положительную динамику по основным показателям, таким, как закрытие полости распада (табл. 4) и прекращение бактериовыделения (табл. 5).

После 2 месяцев лечения у 16 (80%) пациентов ОГ отмечалась выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений. У 3 (15%) пациентов отмечена отрицательная динамика в виде незначительного нарастания очаговых изменений. В ГС у всех пациентов отметили положительную динамику. При оценке результатов интенсивной фазы ПТ ХТ по закрытию полости распада установили сопоставимую динамику в группах наблюдения $p > 0,05$.

Полученные результаты в группах наблюдения к концу 2 месяца лечения значимо не различались (табл. 5), больным требовалось продление ХТ в рамках интенсивной фазы.

Таким образом, эффективность лечения (по показателям прекращения бактериовыделения и рентгенологической динамики) больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП по окончанию интенсивной фазы лечения была сопоставима как при включении в схему I РХТ изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат, так и изониазида.

Для оценки безопасности ПТТ у пациентов сравнивались результаты биохимического анализа

Таблица 6. **Индекс эффективности по шкале общего клинического впечатления (CGI) при контроле лечения в группах наблюдения**

Table 6. **Effectiveness index according to the Clinical Global Impression (CGI) scale when monitoring treatment in the observational groups**

Период контроля	Основная группа (*n*=20)	Группа сравнения (*n*=20)
	M± SD	M± SD
2 месяца (60 доз)	3,6±0,4	3,0±0,6
*p**	*p* > 0,05	*p* > 0,05
4 месяца (120 доз)	3,8±0,6	3,5±0,5

* *t критерий Стьюдента*
* *Student's t-test*

крови до и во время ПТ ХТ. Значимых нарушений обнаружено не было. Также всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование, при этом значимых нарушений в группах наблюдения также не было выявлено.

В период наблюдения ни в одном случае не было зарегистрировано досрочного прекращения противотуберкулезной терапии. При оценке эффективности и безопасности проводимой ПТ ХТ по шкале общего клинического впечатления (CGI) (табл. 6) достоверных различий между группами наблюдения выявлено не было. Рассчитывая индекс эффективности, мы считали, что при оценке следует учитывать субъективное мнение пациента. Несмотря на длительность ПТ ХТ, показатели как в ОГ, так и в ГС соответствовали критериям хорошей переносимости ХТ и положительной клинической динамики.

При анализе субъективной оценки пациентом эффективности и переносимости проводимой ПТ ХТ были выявлены статистически значимые различия (табл. 7).

Как видно из табл. 7, эффективность и переносимость проводимой терапии получили высокую оценку.

Таблица 7. **Оценка эффективности и переносимости ПТ ХТ пациентом в группах наблюдения**

Table 7. **Evaluation of effectiveness and tolerability of anti-tuberculosis chemotherapy by patients in the observational groups**

Критерии оценки	ОГ		ГС	
	абс.	%	абс.	%
Оценка эффективности проводимой терапией				
Отличная	6	30	2	10
Хорошая	14	70	16	80
Удовлетворительная	0	0	2	10
Оценка переносимости проводимой терапии				
Отличная	8	40	1	5
Хорошая	12	60	16	80
Удовлетворительная	0	0	3	15
Отрицательная	0	0	0	0

Заключение

Согласно результатам исследования, в группе больных, у которых изониазид был заменен на изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат в рамках I РХТ, к концу интенсивной фазы (90 доз) прекращение бактериовыделения составило 85%, а при использовании изониазида – 100%, что соответствует целевым показателям, рекомендованным ВОЗ. За период проводимого исследования при применении изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат не было зарегистрировано нежелательных реакций, также как и при применении изониазида. Была отмечена не только хорошая переносимость препарата, но и высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Таким образом, как по эффективности, так и по безопасности изоникотиноилгидразин-O,N' железа (II) сульфат дигидрат сопоставим с изониазидом в составе ПТ ХТ при лечении больных лекарственно-чувствительным туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.Б, Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 3. Динамика распространенности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией // Медицинский альянс – 2023 – Т. 11, № 1. – С. 6-18
2. Инструкция по применению препарата Феназид® [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/fenazid__7200 (дата обращения 03 апреля 2024 г.)
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ (дата обращения 01 апреля 2024 г.)

REFERENCES

1. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K. Tuberculosis burden in the Russian Federation. Part 3. Changes in the prevalence of HIV infection. *Meditsinsky Alyans*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 6-18. (In Russ.)
2. Use guidelines for Fenazid®. (Epub.) Available: https://www.vidal.ru/drugs/fenazid__7200 Accessed April 03, 2024
3. Edict no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Available: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ Accessed April 01, 2024

4. Сельцовский П.П., Иртуганова О.А., Слогоцкая Л.В. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида // Пробл. туб. – 2001. – № 8. – С. 29-31.
5. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Зарбуев А.Н., Унтанова Л.С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2 – С. 5-10.

4. Seltsovsky P.P., Irtuganova O.A., Slogotskaya L.V. et al. Integral research of fenazid efficiency. *Probl. Tub.*, 2001, no. 8, pp. 29-31. (In Russ.)
5. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untanova L.S. Impact of HIV infection on intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Лапырева Ирина Алексеевна
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д.м.н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая Клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Гончаров Андрей Сергеевич
Заведующий стационаром «Сукманиха»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Григорьева Елена Александровна
К.м.н., заведующая отделением Клиники № 1
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Поступила 08.04.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Irina A. Lapyreva
Deputy Head Doctor for Medical Activities
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Andrey S. Goncharov
Head of Sukmanikha Hospital
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Elena A. Grigorieva
Candidate of Medical Sciences,
Head of Department of Clinic no. 1
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Submitted as of 08.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:615.28:615.036.8
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77

Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования

Ю.И. ТИМАКОВА[1], М.А. ПЛЕХАНОВА[1,2], Н.В. ЧИГИНОК[1], Т.Р. БАГДАСАРЯН[1,2], А.А. ГЛОТОВ[1,2]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности сурфактанта в составе комплексной противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ и наличия ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В исследование включено 184 пациента с туберкулезом легких: 130 (70,7%) мужчин и 54 (29,3%) женщины. Все пациенты были рандомизированы в основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). В комплексную терапию туберкулеза у пациентов ОГ была включена сурфактант-терапия. Кроме того, в каждой группе согласно ВИЧ-статусу пациентов сформированы по две подгруппы.

Результаты. Включение в комплексную терапию туберкулеза сурфактант-терапии повышает эффективность лечения по таким показателям, как прекращение бактериовыделения и закрытие полости распада, независимо от чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, в том числе у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Этом препарат, использованный для сурфактант-терапии, показал хорошую переносимость

Ключевые слова: сурфактант, лекарственная устойчивость, микобактерии, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В., Багдасарян Т.Р., Глотов А.А. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 70–77. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77

Possibilities of Adding Pulmonary Surfactant to Comprehensive Therapy of Patients with Respiratory Tuberculosis: Results of a Prospective Comparative Study

YU.I. TIMAKOVA[1], M.A. PLEKHANOVA[1,2], N.V. CHIGINOK[1], T.R. BAGDASARYAN[1,2], A.A. GLOTOV[1,2]

[1] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[2] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess effectiveness and safety of the surfactant as part of comprehensive anti-tuberculosis therapy in pulmonary tuberculosis patients depending on the drug resistance pattern and HIV status.

Subjects and Methods. 184 patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in the study, of them 130 (70.7%) were men and 54 (29.3%) were women. All patients were randomized into Main Group (MG) and Control Group (CG). Surfactant therapy was added to comprehensive anti-tuberculosis therapy of the patients from Main Group. Additionally, each group was divided into subgroups based on HIV status.

Results. The addition of surfactant therapy to comprehensive anti-tuberculosis therapy increases effectiveness of treatment improving such parameters as sputum conversion and cavity healing regardless of drug susceptibility pattern including patients with concomitant HIV infection. At the same time, the agent used for surfactant therapy demonstrated good tolerability.

Key words: surfactant, drug resistance, mycobacteria, pulmonary tuberculosis, HIV infection.

For citation: Timakova Yu.I., Plekhanova M.A., Chiginok N.V., Bagdasaryan T.R., Glotov A.A. Possibilities of adding pulmonary surfactant to comprehensive therapy of patients with respiratory tuberculosis: results of a prospective comparative study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 70–77. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) является одним из основных факторов, ограничивающим эффективность современной химиотерапии туберкулеза. Эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции этот показатель составляет лишь 41% [1]. В сложившейся ситуации особую актуальность приобретает назначение препаратов патогенетической терапии, действие которых направлено на восстановление адаптивных механизмов и реактивности организма, пострадавших в результате патологического процесса.

Изучение состояния сурфактантной системы при туберкулезе легких показало, что легочному сурфактанту, основной функцией которого является обеспечение механики дыхания за счет изменения поверхностного натяжения выстилки альвеол, присущи также защитные и барьерные свойства [3]. Данные экспериментальных исследований подтверждают гипотезу о непосредственном участии легочного сурфактанта в процессах захвата и переработки макрофагами различных объектов фагоцитоза. Установлено, что белковые молекулы сурфактанта избирательно взаимодействуют с рецепторами макрофагов, ускоряя фагоцитоз МБТ [8]. Получены данные, что легочный сурфактант нейтрализует фактор вирулентности микобактерий ESAT-6, препятствуя разрыву фагосом и выходу микобактерии из макрофагов [9]. Перспективным направлением поиска биомаркеров восприимчивости к туберкулезу и его прогрессированию является изучение мутаций генов, кодирующих сурфактантные белки, в частности, белка SFTPC [10]. Активно изучается роль сурфактанта в формировании воспалительного синдрома восстановления иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию [7]. Результаты экспериментальных исследований находят подтверждение в клинических исследованиях эффективности препаратов сурфактанта у пациентов с туберкулезом, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [4].

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности сурфактанта в составе комплексной противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ и наличия ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2021-2023 гг. проведено открытое проспективное когортное пострегистрационное исследование с периодом наблюдения от 3 до 12 месяцев. Отбор пациентов в исследование проводился на основании критериев включения и невключения.

Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании; возраст от 18 до 60 лет включительно (мужчины и женщины); верифицированный диагноз туберкулеза легких, не исключая дополнительного поражения других локализаций; наличие у пациента бактериовыделения, подтвержденного бактериологическими и/или молекулярно-генетическими методами, с любыми результатами по лекарственной чувствительности; способность и готовность пациента выполнять требования протокола исследования. Критерии невключения: острые инфекционные и неинфекционные заболевания; хронические соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; беременность и грудное вскармливание; противопоказания к назначению препаратов сурфактанта; участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последних 3 месяцев.

Всего в исследование было включено 184 пациента с ТОД, из них 130 (70,7%) мужчин, средний возраст (М) 43±9 лет, медиана (Ме) 43 [min -36; max-59 лет] и 54 (29,3%) женщины, М 40±8 лет, Ме 38 [35; 55] лет. Все пациенты были рандомизированы в основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). В комплексную терапию пациентов ОГ была включена сурфактант-терапия. Кроме того, в каждой группе согласно ВИЧ-статусу пациентов сформированы две подгруппы.

В подгруппу (ОГ-1) вошло 45 пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, получающих сурфактант-терапию, из них 28 (62,2%) мужчин и 17(37,8%) женщин, возраст мужчин – М 42±7 лет, Ме 43 [37; 51] лет, возраст женщин М 36±4 лет, Ме 37 [35; 44] лет.

В подгруппу (ОГ – 2) вошло 45 пациентов без ВИЧ-инфекции, получающих сурфактант-терапию, из них 33 (73,3%) мужчины и 12 (26,7%) женщин, возраст мужчин М 46±12 лет, Ме 48 [36; 61] лет, возраст женщин М 42±11 лет, Ме 44 [35; 55] лет.

В подгруппу (КГ -1) входило 48 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, не получавшие сурфактант-терапию, 38 (79,2%) мужчин, М 41±8 лет, Ме 41 [36; 60] лет и 10 (20,8%) женщин, М 41±9 лет, Ме, 39 [38; 65] лет.

В подгруппу (КГ – 2) вошли 46 пациентов без ВИЧ-инфекции, не получавшие сурфактант, из них мужчины – 31 чел. (67,4%), М 45±10 лет, Ме 45 [37; 59] лет и 15 (32,6%) женщин, М 42±9 лет, Ме 41 [34; 58] лет.

Основными формами туберкулеза органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией были диссеминированная (ОГ-1 – 21 (46,7%) пациент; КГ -1 – 22; (45,8%)) и инфильтративная (ОГ-1 – 16 (35,6)%;

КГ-1 – 19 (39,6%)), фазу распада регистрировали в ОГ-1 у 20 (44,4%), в КГ-1 – у 22 (45,8%) пациентов.

Основными формами ТОД у пациентов без ВИЧ-инфекции были инфильтративная (ОГ-2 – 27 (60,0%), КГ-2 – 34 (73,9%) пациентов) и диссеминированная (ОГ-2 – 9 (20,0%), КГ-2 – 9 (19,6%) пациентов). Фаза распада была в ОГ-2 у 26 (57,8%) пациентов, в КГ-2 – у 18 (39,1%).

Подгруппы (ОГ-1 и КГ-1) были сопоставимы по формам туберкулеза (χ^2=9,861; p=0,275), ВИЧ-статусу (χ^2=1,200; p=0,273), проявлению интоксикационного синдрома (χ^2=0,134; p=0,714), но различались по проявлению бронхолегочного синдрома, который чаще регистрировали в ОГ-1 (21 случай (46,7%); χ^2=6,975; p=0,008).

Подгруппы (ОГ-2 и КГ-2) также были сопоставимы по формам туберкулеза (χ^2=10,127; p=0,256), проявлению интоксикационного (χ^2=0,529; p=0,467) и бронхолегочного синдромов (χ^2=0,139; p=0,710).

После получения результатов чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) назначался режим противотуберкулезной химиотерапии (РХТ). Учитывая, что пациенты получали разные РХТ, в подгруппах были сформированы подподгруппы (табл. 1).

Таблица 1. **Подподгруппы наблюдения в зависимости от режима химиотерапии**

Table 1. **Observation subgroups depending on the chemotherapy regimen**

Лечение	ОГ (сурфактант-терапия), n=90		КГ (без сурфактант-терапии), n=94	
	Подгруппы		Подгруппы	
	ОГ-1 (ВИЧ), n = 45	ОГ-2 (без ВИЧ), n = 45	КГ-1 (ВИЧ), n = 48	КГ-2 (без ВИЧ), n = 46
	Подподгруппы		Подподгруппы	
РХТ 1	ОГ-1А, n = 15 M±SD: 39 ± 6 лет	ОГ-2А, n = 15 M±SD: 45 ± 10 лет	КГ-1А, n = 15 M±SD: 42 ± 9 лет	КГ-1А, n = 15 M±SD: 40 ± 8 лет
РХТ 2	ОГ-1Б, n = 15 M±SD: 40 ± 6 лет	ОГ-2Б, n = 15 M±SD: 42 ± 12 лет	КГ-1Б, n = 15 M±SD: 41 ± 5 лет	КГ-1Б, n = 16 M±SD: 48 ± 10 лет
РХТ 4	ОГ-1В, n = 15 M±SD: 40 ± 6 лет	ОГ-2В, n = 15 M±SD: 46 ± 13 лет	КГ-1В, n = 18 M±SD: 41 ± 10 лет	КГ-1В, n = 15 M±SD: 43 ± 8 лет

Длительность наблюдения для оценки эффективности курса сурфактант-терапии в подподгруппах определялась длительностью интенсивной фазы РХТ, была не менее трех месяцев в рамках 1 РХТ и не менее 8 месяцев в рамках 4 РХТ. Противотуберкулезная терапия проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» в редакции 2022 г. [6]. В подгруппе «сурфактант» перед началом сурфактант-терапии пациентам в течение недели назначались ингаляции с мукоактивными средствами.

Для сурфактант-терапии использовался препарат Сурфактант-БЛ®, который назначался в соответствии с инструкцией по применению [5] на курс 700 мг по схеме: первые 2 недели – по 5 раз в неделю, последующие 6 недель – по 3 раза в неделю (через 1-2 дня). Препарат вводился ингаляционно. Для ингаляции использовали разовую дозу 5,0 мл полученной эмульсии (25 мг), которая вводилась через небулайзер. Ингаляции проводили за 1,5-2 часа до или 1,5-2 часа после приема пищи. Для проведения ингаляций использовали ингаляторы компрессорного типа. При возникновении кровохарканья курс сурфактант-терапии прерывался и индивидуально решался вопрос о его возобновлении через 3-5 дней. Анализ эффективности лечения проводился через 1, 2 и 3 месяца от начала терапии по 1, 2, 4 РХТ; через 6 и 9 месяцев от начала терапии по 4 РХТ (при отсутствии бактериовыделения до 6 месяцев, без контроля – в 9 месяцев). Первичными критериями эффективности являлись исчезновение клинических симптомов интоксикации и отсутствие бактериовыделения. В качестве вторичного критерия эффективности оценивалось наличие положительной рентгенологической динамики. Частота развития нежелательных явлений рассматривалась как критерий безопасности. Объем обследования (в том числе осуществляемый в динамике) регламентировался согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» при проведении лечения туберкулеза в рамках 1, 2 и 4 РХТ.

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 13.0. Определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (±SD); медиану (Me), межквартильный размах ([Q1; Q3]). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) (при нормальном типе распределения переменных), в остальных случаях использовали непараметрические критерии: хи-квадрат (χ^2, Пирсона) (при наличии показателя менее 5 применялась поправка Йейтса). Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0,05$ [2].

Результаты исследования

При оценке эффективности лечения туберкулеза в интенсивную фазу было установлено, что в подгруппе КГ-1 интоксикационный и бронхолегочный синдромы купированы в первые 2 месяца комплексной терапии (χ^2=8,727; p=0,068) и (χ^2=12,165; p=0,033) соответственно, в сравнении с ОГ-1, где такой эффект был достигнут уже на 1 месяце (57,1% пациентов). По критерию «прекращение бактериовыделения» у 68,2% пациентов ОГ-1 был достигнут эффект в первые два месяца, а в КГ-1 лишь к третьему месяцу терапии – у 69,7% (χ^2=12,150; p=0,059). Также и по критерию «закрытие полости распада»

Таблица 2. **Интоксикационный и/или бронхолегочный синдромы в подподгруппах лечения при включении в исследование**

Table 2. **Intoxication and/or bronchopulmonary syndromes in treatment subgroups upon inclusion in the study**

Подпод-группы	*n*	Интоксикационный синдром*		Бронхолегочный синдром**		χ^2 (^ - с поправкой Йейтса); *p*
		абс.	%	абс.	%	
ОГ-1А	15	10	66,7	7	46,7	*1,222; 0,269 **^1,35; 0,123
КГ-1А	15	7	46,7	3	20,0	
ОГ-2А	15	8	53,3	14	93,3	*0,136; 0,713 **6,136; 0,013
КГ-2А	15	9	60,0	8	53,3	
ОГ-1Б	15	9	60,0	6	40,0	*2,143; 0,143 **^2,981; 0,042
КГ-1Б	15	5	33,3	1	6,7	
ОГ-2Б	15	6	40,0	7	46,7	*1,569; 0,210 **2,620; 0,106
КГ-2Б	16	10	62,5	12	75,0	
ОГ-1В	15	8	53,3	8	53,3	*3,487; 0,062 **1,340; 0,247
КГ-1В	18	15	83,3	6	33,3	
ОГ-2В	15	11	73,3	10	66,7	*0,159; 0,690 **0; >0,999
КГ-2В	15	10	66,7	10	66,7	

была статистически значимая разница с лучшим результатом в ОГ-1 (χ^2=14,599; *p*=0,042).

В группах ОГ-2 и КГ-2 к концу второго месяца наблюдалась значимая разница по частоте купирования интоксикационного (χ^2=13,017; *p*=0,023) и бронхолегочного синдромов (χ^2=11,039; *p*=0,050). Прекращение бактериовыделения в обеих подгруппах отметили у большинства пациентов к 3-4 месяцу терапии, при этом в ОГ-2 к завершению интенсивной фазы в 100% случаев, а в КГ-2 только в 89,1% случаев (χ^2=5,176; *p*=0,023). Также по закрытию (консервативно) полости распада у пациентов ОГ-2 было 76% случаев, а у пациентов КГ-2 всего 50% случаев (χ^2=35,307; *p* <0,001).

В табл. 2 представлена частота интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов в подподгруппах при включении в исследование.

Как видно из табл. 2, при включении в исследование лишь между некоторыми подподгруппами была статистически значимая разница в частоте интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов. Значимые различия по срокам купирования симптомов интоксикации отметили в подподгруппах ОГ-1А, КГ-1А и ОГ-1В, КГ-1В, которые не отличались по ВИЧ-статусу (имели ВИЧ-инфекцию) и по режиму лечения, при этом у пациентов, прошедших курс сурфактант-терапии, положительная динамика регистрировалась в более ранние сроки (табл. 3).

Оценивая проявления бронхолегочного синдрома, была отмечена тенденция к его купированию в более ранние сроки у пациентов, получивших курс сурфактант-терапии из подгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к ПТП и с МЛУ МБТ,

Таблица 3. **Динамика интоксикационного синдрома в подподгруппах наблюдения**

Table 3. **Changes of the intoxication syndrome in the observation subgroups**

Под-подгруппы	*n*	Интоксикационный синдром купирован					
		через 1 мес. ХТ		через 2 мес. ХТ		к концу интенсивной фазы ХТ	
		абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*
ОГ-1А	10	7 (70,0)	*1,418; 0,117	10 (100)	*4,634; 0,016	10 (100)	3,238; 0,036
КГ-1А	7	2 (28,6)		3 (42,9)		5 (71,4)	
ОГ-2А	8	6 (75)	0,024; 0,438	8 (100)	0,944; 0,331	8 (100)	–
КГ-2А	9	5 (55,6)		8 (88,9)		9 (100)	
ОГ-1Б	9	3 (33,3)	*0,603; 0,219	6 (66,7)	*0,162; 0,344	8 (88,9)	*1,75; 0,093
КГ-1Б	5	0		2 (40)		2 (40)	
ОГ-2Б	6	2 (33,3)	*0,071; 0,395	4 (66,7)	*0,071; 0,395	6 (100)	–
КГ-2Б	10	4 (40,0)		6 (60,0)		10 (100)	
ОГ-1В	8	4 (50,0)	*5,932; 0,007	6 (75,0)	*3,188; 0,037	7 (87,5)	1,864; 0,086
КГ-1В	15	0		4 (26,7)		9 (60,0)	
ОГ-2В	11	5 (45,5)	*0,597; 0,220	7 (63,6)	0,687; 0,204	11 (100)	–
КГ-2В	10	2 (20,0)		8 (80,0)		10 (100)	

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

Таблица 4. **Динамика бронхолегочного синдрома в подподгруппах наблюдения**

Table 4. **Changes of the bronchopulmonary syndrome in the observation subgroups**

Под-подгруппы	*n*	Бронхолегочный синдром купирован				
		через 1 мес.		через 2 мес.		к концу интенсивной фазы
		абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)
ОГ-1А	7	6 (85,7)	*0,816; 0,183	7 (100)	*0,212; 0,323	7 (100)
КГ-1А	3	1 (33,3)		2 (66,7)		3 (100)
ОГ-2А	14	7 (50,0)	*0,196; 0,323	11 (78,6)	0,273; 0,301	14 (100)
КГ-2А	8	4 (50,0)		7 (87,5)		8 (100)
ОГ-1Б	6	3 (50,0)	*0,024; 0,438	6 (100)	0	6 (100)
КГ-1Б	1	0		1 (100)		1 (100)
ОГ-2Б	7	3 (42,9)	*0,031; 0,430	5 (71,4)	0,046; 0,415	7 (100)
КГ-2Б	12	6 (50,0)		8 (66,7)		12 (100)
ОГ-1В	8	3 (37,5)	*1,069; 0,151	4 (50,0)	*0,006; 0,469	8 (100)
КГ-1В	6	0		2 (33,3)		6 (100)
ОГ-2В	10	3 (30,0)	*0,238; 0,313	6 (60,0)	0,220; 0,320	10 (100)
КГ-2В	10	3 (30,0)		7 (70,0)		10 (100)

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

Таблица 5. **Рентгенологическая динамика в интенсивной фазе РХТ в подподгруппах наблюдения**

Table 5. **X-ray changes during the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy in the observation subgroups**

Под-подгруппы	*n*	Рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2; *p*
ОГ-1А	15	9 (60,0)	1,2; 0,137	12 (80,0)	1,429; 0,116	15 (100)	–
КГ-1А	15	6 (40,0)		9 (60,0)		15 (100)	
ОГ-2А	15	12 (80,0)	2,4; 0,061	14 (93,3)	3,333; 0,034	15 (100)	1,034; 1,156
КГ-2А	15	8 (53,3)		10 (66,7)		14 (93,3)	
ОГ-1Б	15	9 (60,0)	*2,172; 0,070	9 (60,0)	0,6; 0,219	15 (100)	2,143; 0,072
КГ-1Б	15	4 (26,7)		11 (73,3)		13 (86,7)	
ОГ-2Б	15	12 (80,0)	7,429; 0,003	13 (86,7)	4,763; 0,015	15 (100)	–
КГ-2Б	16	5 (31,3)		8 (50,0)		16 (100)	
ОГ-1В	15	2 (13,3)	*0,042; 0,418	12 (80,0)	7,187; 0,004	14 (93,3)	0,196; 0,329
КГ-1В	18	4 (22,2)		6 (33,3)		16 (88,9)	
ОГ-2В	15	2 (13,3)	*0,208; 0,324	11 (73,3)	4,821; 0,014	15 (100)	3,333; 0,034
КГ-2В	15	4 (26,7)		5 (33,3)		12 (80,0)	

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

Таблица 6. **Динамика закрытия (консервативно) полости распада легочной ткани в подподгруппах наблюдения**

Table 6. **Changes in cavity healing (conservatively) in the observation subgroups**

Под-подгруппы	*n*	Закрытие деструкции (распада) легочной ткани					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*
ОГ-1А	5	4 (80,0)	*3,982; 0,023	5 (100)	*4,978; 0,013	5 (100)	*2,24; 0,067
КГ-1А	9	1 (11,1)		2 (22,2)		4 (44,4)	
ОГ-2А	6	1 (16,7)	*0,426; 0,257	3 (50,0)	*0,621; 0,215	3 (50,0)	*0,048; 0,413
КГ-2А	7	1 (14,3)		1 (14,3)		2 (28,6)	
ОГ-1Б	6	1 (16,7)	*0; 0,500	2 (33,3)	*0; 0,500	3 (50,0)	*0,333; 0,282
КГ-1Б	6	0		3 (50,0)		3 (50,0)	
ОГ-2Б	7	1 (14,3)	*0,583; 0,223	3 (42,9)	*0,35; 0,277	4 (57,1)	*1,244; 0,133
КГ-2Б	7	1 (14,3)		1 (14,3)		1 (14,3)	
ОГ-1В	9	0	*0,017; 0,448	1 (11,1)	*0,059; 0,404	7 (77,8)	0,085; 0386
КГ-1В	7	1 (14,3)		2 (28,6)		5 (71,4)	
ОГ-2В	13	4 (30,8)	*0,165; 0,342	8 (61,5)	*0,029; 0,432	13 (100)	*3,337; 0,034
КГ-2В	4	1 (25,0)		2 (50,0)		2 (50,0)	

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

Таблица 7. **Динамика бактериовыделения в подподгруппах наблюдения**

Table 7. **Changes in sputum conversion in the observation subgroups**

Под-подгруппы режимов лечения	*n*	Прекращение бактериовыделения					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*	абс. (%)	χ^2, *p*
ОГ-1А	15	10 (66,7)	*3, 348; 0,034	12 (80,0)	2,4; 0,061	15 (100)	3,333; 0,034
КГ-1А	15	4 (26,7)		8 (53,3)		12 (80,0)	
ОГ-2А	15	12 (80,0)	1,429; 0,116	13 (86,7)	0; 0,500	15 (100)	–
КГ-2А	15	9 (60,0)		13 (86,7)		15 (100)	
ОГ-1Б	15	3 (20,0)	*0,171; 0,340	6 (40,0)	0,536; 0,232	12 (80,0)	0,186; 0,333
КГ-1Б	15	5 (33,3)		8 (53,3)		11 (73,3)	
ОГ-2Б	15	9 (60,0)	0,259; 0,305	13 (86,7)	0,833; 0,181	15 (100)	3,114; 0,039
КГ-2Б	16	11 (68,8)		11 (68,8)		13 (81,3)	
ОГ-1В	15	2 (13,3)	*0,028; 0,434	12 (80,0)	7,187; 0,004	14 (93,3)	4,626; 0,016
КГ-1В	18	1 (5,6)		6 (33,3)		11 (61,1)	
ОГ-2В	15	1 (6,7)	*0; 0,500	5 (33,3)	*0,171; 0,340	15 (100)	2,143; 0,071
КГ-2В	15	2 (13,3)		3 (20,0)		13 (86,7)	

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

но статистически значимых различий не получено (табл. 4).

Оценивая рентгенологическую динамику, отметили статистически значимые различия практически во всех подгруппах наблюдения (кроме подподгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией и сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП и ЛУ), при этом у пациентов, получивших курс сурфактант-терапии, положительная динамика наблюдалась в более ранние сроки (табл. 5).

Основным показателем оценки эффективности противотуберкулезной терапии являлось закрытие полости распада. Статистически значимые различия по данному показателю в период интенсивной фазы противотуберкулезной терапии отметили среди подгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной лекарственной чувствительностью. При этом среди пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ закрытие полостей распада отметили в более ранние сроки при включении в комплексное лечение туберкулеза сурфактант-терапии. Также отметили значимые различия в подгруппе без ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ к концу интенсивной фазы. Необходимо подчеркнуть, что оценивались только случаи консервативного закрытия полостей распада легочной ткани (табл. 6).

Еще одним основным показателем оценки эффективности противотуберкулезной терапии является прекращение бактериовыделения (табл. 7).

У основной части пациентов подгрупп наблюдения к концу интенсивной фазы противотуберкулезной терапии отметили прекращение бактериовыделения. Различия были статистически значимыми в подгруппах с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП и МЛУ-туберкулезом, а также в подгруппах без ВИЧ-инфекции, с резистентностью к изониазиду. При этом в подгруппах, где пациенты получили сурфактант-терапию, прекращение бактериовыделения регистрировали в более ранние сроки.

В период наблюдения в ОГ (на фоне сурфактант-терапии) развитие нежелательных явлений отметили в 3 (3,3%) случаях, в 2 из них потребовалась отмена сурфактанта. У 2 пациентов было зарегистрировано кровохарканье на 21 и 22 дозах курса сурфактант-терапии (препарат отменен), у 1 отмечена легкая кожная аллергическая реакция, связь с сурфактант-терапией не доказана, курс продолжен на фоне краткосрочного назначения антигистаминных препаратов.

Таким образом, по показателю прекращения бактериовыделения при включении в комплексную терапию туберкулеза сурфактанта к концу интенсивной фазы в подгруппах с ВИЧ-инфекцией и без нее в рамках 1 РХТ эффективность составила 100% –100% соответственно, в рамках 2 РХТ– 80,0% – 100%, в рамках 4 РХТ – 93,3% – 100%. По показателю закрытия полости распада (консервативно): 1РХТ – 100%-50,0%; 2 РХТ – 50,0%-57,1%; 4 РХТ – 77,8%-100% соответственно.

Заключение

Включение в комплексную терапию туберкулеза сурфактант-терапии повышает эффективность лечения как по показателю прекращение бактериовыделения, так и по закрытию полости распада у больных туберкулезом, в том числе с сочетанной ВИЧ-инфекцией, независимо от чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Учитывая хорошую переносимость препарата, использованного при сурфактант-терапии, в сочетании с высокой эффективностью, он может рассматриваться как основное патогенетическое средство в комплексной терапии туберкулеза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. – 2023 – Т. 101, № 2. – С. 8-12.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с анг. – М., Практика; 1998.
3. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система легких при туберкулезе. Москва: Нью-терра; 2013.
4. Жукова Е.М., Ставицкая Н.В., Пушкарева Е.Ю., Смоленцева О.А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 32–38.
5. Сурфактант-БЛ URL: https://www.rlsnet.ru/drugs/surfaktant-bl-14675 [Дата обращения: 20.06.24]
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Российское Общество Фтизиатров URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf [Дата обращения: 20.06.24]
7. Gopal R., Rapaka R.R., Kolls J.K. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens // Eur Respir Rev. – 2017. – Vol. 26, №. 143. – P.160042.
8. Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G., Jones L.A., Salvador-Morales C., Khan H.A., Ten Haken B., Stenbeck G., Kishore U. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response // Nanoscale. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 1097-1109.
9. Raffetseder J., Iakobachvili N., Loitto V., Peters P.J., Lerm M. Retention of EsxA in the Capsule-Like Layer of Mycobacterium tuberculosis Is Associated with Cytotoxicity and Is Counteracted by Lung Surfactant // Infect Immun. – 2019. – Vol. 87, №. 3. – P. e00803-18.
10. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.W., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population // Exp Ther Med. – 2020. – Vol. 20, №.5. – P.100.

REFERENCES

1. 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.)
2. *Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika.* [Medical biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1998.
3. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Erokhin M.V., Lovacheva O.V. *Surfaktantnaya sistema legkikh pri tuberkuleze.* [Lung surfactant system in tuberculosis]. Moscow, New Terra Publ., 2013.
4. Zhukova E.M., Stavitskaya N.V., Pushkareva E.Yu., Smolentseva O.A. Inhalation surfactant therapy within comprehensive treatment of HIV-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1S, pp. 32-38. (In Russ.)
5. *Surfaktant-BL.* [Surfactant-BL]. Available: https://www.rlsnet.ru/drugs/surfaktant-bl-14675 Accessed June 20, 2024
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstennoy ustoichivostyu vozbuditelya.* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf Accessed June 20, 2024
7. Gopal R., Rapaka R.R., Kolls J.K. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *Eur. Respir. Rev.*, 2017, vol. 26, no. 143, pp. 160042.
8. Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G., Jones L.A., Salvador-Morales C., Khan H.A., Ten Haken B., Stenbeck G., Kishore U. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response. *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 1097-1109.
9. Raffetseder J., Iakobachvili N., Loitto V., Peters P.J., Lerm M. Retention of EsxA in the capsule-like layer of mycobacterium tuberculosis is associated with cytotoxicity and is counteracted by lung surfactant. *Infect. Immun.*, 2019, vol. 87, no. 3, pp. e00803-18.
10. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.W., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. *Exp. Ther. Med.*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 100.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Тимакова Юлия Игоревна
Заместитель заведующей по медицинской части Клиники № 1
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Yulia I. Timakova
Deputy Head of Medical Department, Clinic no. 1
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Чигинок Наталья Валерьевна
Заведующая терапевтическим отделением стационара «Сукманиха»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна
К. м. н., заведующая Клиникой № 1, доцент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Глотов Алексей Александрович
Д. м. н., заведующий эндоскопическим отделением Клиники № 1, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Natalia V. Chiginok
Head of Therapy Department, Sukmanikha Hospital
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Tatevik R. Bagdasaryan
Candidate of Medical Sciences, Head of Clinic no. 1, Associate of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Aleksey A. Glotov
Doctor of Medical Sciences, Head of the Endoscopy Department, Clinic no. 1, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Поступила 21.06.2024

Submitted as of 21.06.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:615.28:615.036.8
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82

Опыт применения деламанида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью

Т.Р. БАГДАСАРЯН[1,2], М.А. ПЛЕХАНОВА[1,2], В.Ю. СМИРНОВ[1], Е.А. ГРИГОРЬЕВА[1], Ю.И. ТИМАКОВА[1], А.С. ГОНЧАРОВ[1]

[1] **ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ**

[2] **ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить результаты лечения больных МЛУ-ТБ с включением в схемы химиотерапии препарата деламанид.

Материалы и методы. Для исследования отобрали 91 больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, из них 36 человек (39,6%) имели положительный ВИЧ-статус. Было сформировано 4 группы сравнения: в зависимости от ВИЧ-статуса и включения в схему ХТ препарата деламанид. В группы с деламанидом входили только те пациенты, у которых бедаквилин или линезолид были отменены из-за нежелательных реакций.

Результаты. Результаты лечения МЛУ-ТБ с включением в схему химиотерапии в интенсивной фазе препарата деламанид свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности, в том числе среди пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, деламанид, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Багдасарян Т.Р., Плеханова М.А.,Смирнов В.Ю., Григорьева Е.А., Тимакова Ю.И., Гончаров А.С. Опыт применения деламанида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 78–82. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82

Experience of Using Delamanid in the Treatment of Multiple Drug Resistant Tuberculosis

T.R. BAGDASARYAN[1,2], M.A. PLEKHANOVA[1,2], V.YU. SMIRNOV[1], E.A. GRIGORIEVA[1], YU.I. TIMAKOVA[1], A.S. GONCHAROV[1]

[1] **Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia**

[2] **M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to evaluate treatment results in MDR TB patients when delamanid is added to the treatment regimen.

Subjects and Methods. 91 patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis were included in the study, of which 36 people (39.6%) were HIV positive. Patients were divided into four comparison groups depending on HIV status and inclusion of delamanid in the treatment regimen. Groups receiving delamanid included only patients in whom bedaquiline or linezolid had been discontinued due to adverse reactions.

Results. The results of treatment of MDR TB when delamanid is added to the chemotherapy regimen during the intensive phase, indicate its high effectiveness and safety including HIV positive patients.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, delamanid, HIV infection.

For citation: Bagdasaryan T.R., Plekhanova M.A., Smirnov V.Yu., Grigorieva E.A., Timakova Yu.I., Goncharov A.S. Experience of using delamanid in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 78–82. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-78-82

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

По оценкам экспертов ВОЗ, в 2022 г. туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) или устойчивостью к рифампицину развился у 410 тыс. человек, однако необходимое лечение смогли получить лишь 2 из 5 заболевших [11]. В России каждый четвертый пациент болен туберкулезом с устойчивостью возбудителя (*M. tuberculosis*) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [6], что снижает эффективность лечения. Низкая эффективность лечения [5] также связана

с сохраняющейся высокой заболеваемостью туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией [4].

Согласно глобальному плану по ликвидации туберкулеза к 2035 г., активно разрабатываются и внедряются новые препараты с новыми механизмами действия для лечения туберкулеза, включая МЛУ-ТБ [10]. Для лечения МЛУ-ТБ с 2022 г. в России был рекомендован для введения в широкую практику деламанид, новый препарат, относящийся к классу производных нитро-дигидро-имидазооксазола. Препарат деламанид на стадии доклинической разработки продемонстрировал высокую активность *in vitro* и *in vivo* как против чувствительных, так и обладающих лекарственной устойчивостью штаммов *M. tuberculosis* [7, 12]. Первые клинические исследования по эффективности и безопасности препарата, в том числе и по данным российских авторов [1, 2], показали, что схемы, его включающие, эффективны и безопасны для лечения пациентов с МЛУ-ТБ [3, 8, 9].

Цель исследования

Оценить результаты лечения больных МЛУ-ТБ с включением в схемы химиотерапии (ХТ) препарата деламанид.

Материалы и методы

Исследование проспективное, сравнительное. Проводилось на клинической базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в период с 2023 по 2024 гг. В исследование был включен 91 пациент с диагнозом туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Из них у 36 (39,6%) участников был положительный ВИЧ-статус. Было сформировано 4 группы сравнения в зависимости от ВИЧ-статуса и включения в схему ХТ препарата деламанид. Группы ДЛ+/ВИЧ+ и ДЛ+/ВИЧ- получали в схемах препарат деламанид, группы ДЛ-/ВИЧ+ и ДЛ-/ВИЧ- деламанид не получали. В группы с включением деламанида по решению врачебной комиссии отбирались только те пациенты, у которых были зафиксированы нежелательные реакции на бедаквилин или линезолид.

Препарат деламанид включался в схему химиотерапии по режиму МЛУ-ТБ, в интенсивной фазе – на 24 недели (180 доз), режим дозирования – ежедневно по 100 мг (2 табл.) 2 раза в день, с приемом пищи. По завершению интенсивной фазы проводились оценка эффективности терапии и анализ безопасности применения препарата деламанид. Оценка проводилась в 3, 6 и 9 месяцев (контроль бактериовыделения (метод посева – ежемесячно)). Дополнительно на четвертом месяце терапии проводилась оценка рентгенологической динамики. Первичным критерием эффективности были положительная клиническая динамика и прекращение бактериовыделения (использовали бактериоскопический метод). Вторичным критерием эффективности было наличие положительной рентгенологической динамики. Отсутствие развития нежелательных явлений расценивалось как критерий безопасности.

Группа ДЛ+/ВИЧ+ ($n = 18$) включала 13 (72,2%) мужчин и 5 (27,8%) женщин, средний возраст составил 40 ± 5 лет, группа ДЛ-/ВИЧ+ ($n = 18$) включала 12 (66,7%) мужчин и 6 (33,3%) женщин, средний возраст составил 42 ± 9 лет. Группы были сопоставимы по полу (F = 0,735; $p>0,05$) и возрасту (U = 160, при критическом значении = 99; $p = 0,949$). Основными клиническими формами у пациентов группы ДЛ+/ВИЧ+ были инфильтративная (7; 38,9%) и диссеминированная (11; 61,1%), также как и в группе ДЛ-/ВИЧ+ (8; 44,4% и 7; 38,9% соответственно), $\chi^2 = 3,956$; $p = 0,267$. Полости распада (CV+) были в группе ДЛ+/ВИЧ+ у 13 (72,2%) пациентов, в группе ДЛ-/ВИЧ+ – у 18 (100%). Бактериовыделение (определялось бактериологическими методами) у пациентов групп сравнения было установлено в 14 (77,8%) случаях и в 13 (72,2%) случаях соответственно, $\chi^2 = 0,148$; $p = 0,700$.

Группа ДЛ+/ВИЧ- ($n = 25$), включала 20 (80,0%) мужчин и 5 (20,0%) женщин, средний возраст составил 38 ± 10 лет, группа ДЛ-/ВИЧ- ($n = 30$) включала 26 (86,7%) мужчин и 4 (13,3%) женщины, средний возраст – 43 ± 10 лет. Группы были сопоставимы по полу (F = 0,716; $p>0,05$) и возрасту (U = 269; $p = 0,073$). Основными клиническими формами у пациентов группы ДЛ+/ВИЧ- были инфильтративная (11; 44,0%) и диссеминированная (9; 36,0%), также как и в группе ДЛ-/ВИЧ- (21; 70,0% и 7; 23,3% соответственно), $\chi^2 = 6,978$; $p = 0,222$. Полости распада зарегистрированы в группе ДЛ+/ВИЧ- у 24 (96,0%) пациентов, в группе ДЛ-/ВИЧ- – у 21 (70,0%). Бактериовыделение (бактериологическими методами) у пациентов групп сравнения было установлено в 24 случаях (96,0%) и в 30 случаях (100%) соответственно, $\chi^2 = 1,222$; $p = 0,269$. Во всех случаях также регистрировали множественную лекарственную устойчивость МБТ как молекулярно-генетическими методами, так и бактериологическими.

Для проведения статистической обработки фактического материала применялись методы статистического анализа с использованием программ: OpenEpi, Version 3 и Statistica 6. Проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Статистическая значимость различий количественных показателей между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа, использовали непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. При оценке качественных показателей применялся критерий хи-квадрат (χ^2, Пирсона), при показателе менее 5 – χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0,05$.

Таблица 1. **Рентгенологическая динамика в интенсивной фазе ХТ в группах наблюдения**

Table 1. **X-ray changes during the intensive phase of chemotherapy in the observation groups**

Группы	*n*	Рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани					
		через 3 мес.		через 4 мес.		через 6 мес.	
		абс (%)	χ^2; *p*	абс (%)	χ^2; *p*	абс (%)	χ^2; *p*
ДЛ+/ВИЧ+	18	6 (33,3)	*0,136; 0,355	15 (83,3)	11,25; 0,0008	18 (100)	13,85; 0,0002
ДЛ-/ВИЧ+	18	4 (22,2)		5 (27,8)		8 (44,4)	
ДЛ+/ВИЧ-	25	15 (60,0)	*15,75; 0,00004	23 (92,0)	7,359; 0,007	25 (100)	0,849; 0,357
ДЛ-/ВИЧ-	30	2 (6,7)		18 (60,0)		29 (96,7)	

* χ^2 *с поправкой Йейтса*

* χ^2 *test with Yates correction*

Результаты и их обсуждение

Оценивая динамику клинических симптомов на фоне проводимой противотуберкулезной терапии (ПТТ), установили, что в группе ДЛ+/ВИЧ+ симптомы интоксикации *n* = 10 (такие, как слабость, повышенная утомляемость, субфебрильная температура) были купированы к третьему месяцу лечения (10; 100%), в отличие от группы ДЛ-/ВИЧ+ (*n* = 16), где такой результат был лишь у 4 (25,0%) пациентов, χ^2 = 17,547; *p* = 0,002. К 6 месяцу ПТТ симптомы интоксикации были устранены в группе ДЛ+/ВИЧ- (*n* = 17) у всех (17; 100%), а в группе ДЛ-/ВИЧ- (*n* = 24) только у 23 (83,3%) пациентов, χ^2 = 14,059; *p* = 0,015.

Купирование проявления бронхолегочного синдрома также было в более ранние сроки у пациентов группы ДЛ+/ВИЧ+ (*n* = 12) по сравнению с группой ДЛ-/ВИЧ+ (*n* = 7): к третьему месяцу лечения – у 8/12 (66,7%) и у 2/7 (28,6%) соответственно, к шестому месяцу – у 11/12 (91,7%) и у 4/7 (57,1%) случаев соответственно [11]. К концу интенсивной фазы ХТ бронхолегочный синдром сохранялся у 1/12 (8,3%) пациентов группы ДЛ+/ВИЧ+ и у 3/7 (42,9%) в группе ДЛ-/ВИЧ+, χ^2 = 15,919; *p* = 0,007.

Среди пациентов группы ДЛ+/ВИЧ- бронхолегочный синдром (*n* = 16) купирован к 6 месяцу ПТТ (16; 100%), также как и у пациентов ДЛ-/ВИЧ- (*n* = 25) в (25; 100%) случаях.

Одним из основных критериев эффективности, помимо положительной клинической динамики, является прекращение бактериовыделения (метод посева). У пациентов с МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, по данным Mohr E. (2018) [13], конверсия мокроты при включении деламанида в схему ХТ регистрировалась у 81,0% через 6 месяцев. По результатам нашего исследования, в группе ДЛ+/ВИЧ+ уже к 4 месяцу лечения таких случаев было 12 (85,7%), к концу интенсивной фазы бактериовыделение сохранялось только в 2 случаях (14,3%), в группе ДЛ-/ВИЧ+ в этот же период только в 9 случаях (50,0%) отметили прекращение бактериовыделения, к шестому месяцу – в 10 случаях (55,6%), к завершению интенсивной фазы сохранялось бактериовыделение в 8 случаях (44,4%), χ^2 = 5,723; *p* = 0,017. Необходимо отметить, что к концу интенсивной фазы 3 пациента (16,7%) из группы ДЛ-/ВИЧ+ умерли, причиной смерти являлась ВИЧ-инфекция. Среди пациентов ДЛ+/ВИЧ- и ДЛ-/ВИЧ- прекращение бактериовыделения к шестому месяцу ПТТ отметили у 22/25 (91,7%) и у 30/30 (100%) соответственно, χ^2 = 2,596; *p* = 0,107. К концу интенсивной фазы среди пациентов группы ДЛ+/ВИЧ- сохранялось бактериовыделение в 2 случаях 8,3%.

Среди критериев эффективности мы оценивали наличие положительной рентгенологической динамики в период интенсивной фазы. Была отмечена положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений, а также по закрытию полости распада во всех группах (табл. 1, 2). Учитывая результаты на третьем месяце ПТТ, мы провели дополнительное рентгенологическое исследование на четвертом месяце ПТТ.

К концу интенсивной фазы ПТТ (оценка проводилась на 9 месяце) сохранялись инфильтративно-очаговые изменения легочной ткани у пациентов группы ДЛ-/ВИЧ+ в 10 случаях (55,6%) и в одном случае (3,3%) в группе ДЛ-/ВИЧ-. В группах пациентов без ВИЧ-инфекции результаты сопоставимы к шестому месяцу ПТТ, при этом включение деламанида в схему режима МЛУ-ТБ позволило достичь положительную рентгенологическую динамику в более ранние сроки.

К концу интенсивной фазы ПТТ в группе ДЛ+/ВИЧ+ сохранялись полости распада в 3 (23,1%) случаях и в группе ДЛ-/ВИЧ+ в 16 (88,9%) случаях (χ^2 с поправкой Йейтса= 11,15; *p* = 0,0004), среди пациентов группы ДЛ+/ВИЧ- – в 13 (54,2%) случаях и в группе ДЛ-/ВИЧ- – в 12 (57,1%) случаях (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,01; *p* = 0,460).

По результатам исследования, среди пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией при включении деламанида в схему режима МЛУ-ТБ к концу интенсивной фазы отметили консервативное закрытие полости распада у 10 (76,9%) пациентов, что при сочетании со значительной положительной клини-

Таблица 2. **Динамика закрытия деструкции легочной ткани (консервативно) в интенсивной фазе ХТ в группах наблюдения**

Table 2. **Changes in cavity healing (when no surgery is performed) during the intensive phase of chemotherapy in the observation groups**

Группы	*n*	Закрытие деструкции легочной ткани (распад)					
		через 3 мес.		через 4 мес.		через 6 мес.	
		абс (%)	χ^2; *p*	абс (%)	χ^2; *p*	абс (%)	χ^2; *p*
ДЛ+/ВИЧ+	13	1 (7,7)	*0,252; 0,308	2 (15,4)	*0,089; 0,383	9 (69,2)	*11,14; 0,0008
ДЛ-/ВИЧ+	18	1 (5,6)		1 (5,6)		2 (11,1)	
ДЛ+/ВИЧ-	24	3 (12,5)	*0,025; 0,437	5 (20,8)	1,625; 0,203	11 (45,8)	0,040; 0,841
ДЛ-/ВИЧ-	21	2 (9,5)		8 (38,1)		9 (42,9)	

* *χ^2 с поправкой Йейтса*

* *χ^2 test with Yates correction*

ко-рентгенологической динамикой и прекращением бактериовыделения свидетельствует о высокой эффективности этой схемы лечения. В группах пациентов без ВИЧ-инфекции результаты были сопоставимы между собой.

Проводилась оценка развития нежелательных реакций как критерия безопасности препарата деламанид. По данным различных авторов отмечается, что в среднем удлинение QT на ЭКГ наблюдается у 10% пациентов, получавших деламанид и, как правило, оно не превышает 500 мс [3]. По результатам нашего исследования нежелательных реакций на деламанид, в том числе кардиотоксических, у пациентов не было.

Заключение

Оценка результатов лечения МЛУ-ТБ с включением в схему химиотерапии в интенсивной фазе препарата деламанид свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности, в том числе среди пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.
Источник финансирования: Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.
The funding: The authors declare that their own resources were used for funding of this study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимина В.Н., Викторова И.Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66.
2. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Гайда А.И., Привольнев В.В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 67-68.
3. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Абрамченко А.В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 6. –С.102-110. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110
4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С.15-24.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2017–2018 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ; 2019.
6. Федеральная служба государственной статистики. URL: http:www.gks.ru. [Дата обращения 12.05.2018].
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease // Curr Med Chem. – 2007. – № 14. – P. 2000-2008.
8. Deltyba EPAR Product Information, Annex I summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use; 2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf [Accessed Oct 03, 2023].

REFERENCES

1. Zimina V.N., Viktorova I.B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58-66. (In Russ.)
2. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.)
3. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: safety and efficacy analysis *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 102-110. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
5. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2017-2018 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Sectoral and economic rates for TB control in 2017-2018. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2019,
6. Federal Service of State Statistics. Available: http:www.gks.ru. Accessed May 12, 2018
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease. *Curr. Med. Chem.*, 2007, no. 14, pp. 2000-2008.
8. Deltyba EPAR Product Information, Annex I, Summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2014. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf Accessed October 03, 2023

9. Deltyba, INN-Delamanid-European Medicines Agency-Europa. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba [Accessed Oct 01, 2023].

10. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // N Engl J Med. – 2012. – № 366. – P. 2151–2160.

11. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 [Accessed Oct 5, 2023].

12. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // PLoS Med. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. e466.

13. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // Eur Respir J. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P.1800017.

9. Deltyba, INN-Delamanid-European Medicines Agency-Europa. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba Accessed October 01, 2023

10. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med*., 2012, no. 366, pp. 2151-2160.

11. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 Accessed October 5, 2023

12. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T. et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLos Med*., 2006, vol. 11, no. 3, pp. e466.

13. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J. et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Багдасарян Татевик Рафиковна
К. м. н., заведующая Клиникой № 1, доцент кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Смирнов Вячеслав Юрьевич
Заместитель заведующего стационаром «Сукманиха»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Григорьева Елена Александровна
К. м. н., заведующая отделением Клиники № 1
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Тимакова Юлия Игоревна
Заместитель заведующей по медицинской части Клиники № 1
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Гончаров Андрей Сергеевич
Заведующий стационаром «Сукманиха»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Поступила 01.07.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Tatevik R. Bagdasaryan
Candidate of Medical Sciences, Head of Clinic no. 1, Associate Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Vyacheslav Yu. Smirnov
Deputy Head of Sukmanikha Hospital
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Elena A. Grigorieva
Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Clinic no. 1
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Yulia I. Timakova
Deputy Head of Medical Department, Clinic no. 1
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Andrey S. Goncharov
Head of Sukmanikha Hospital
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Submitted as of 01.07.2024

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

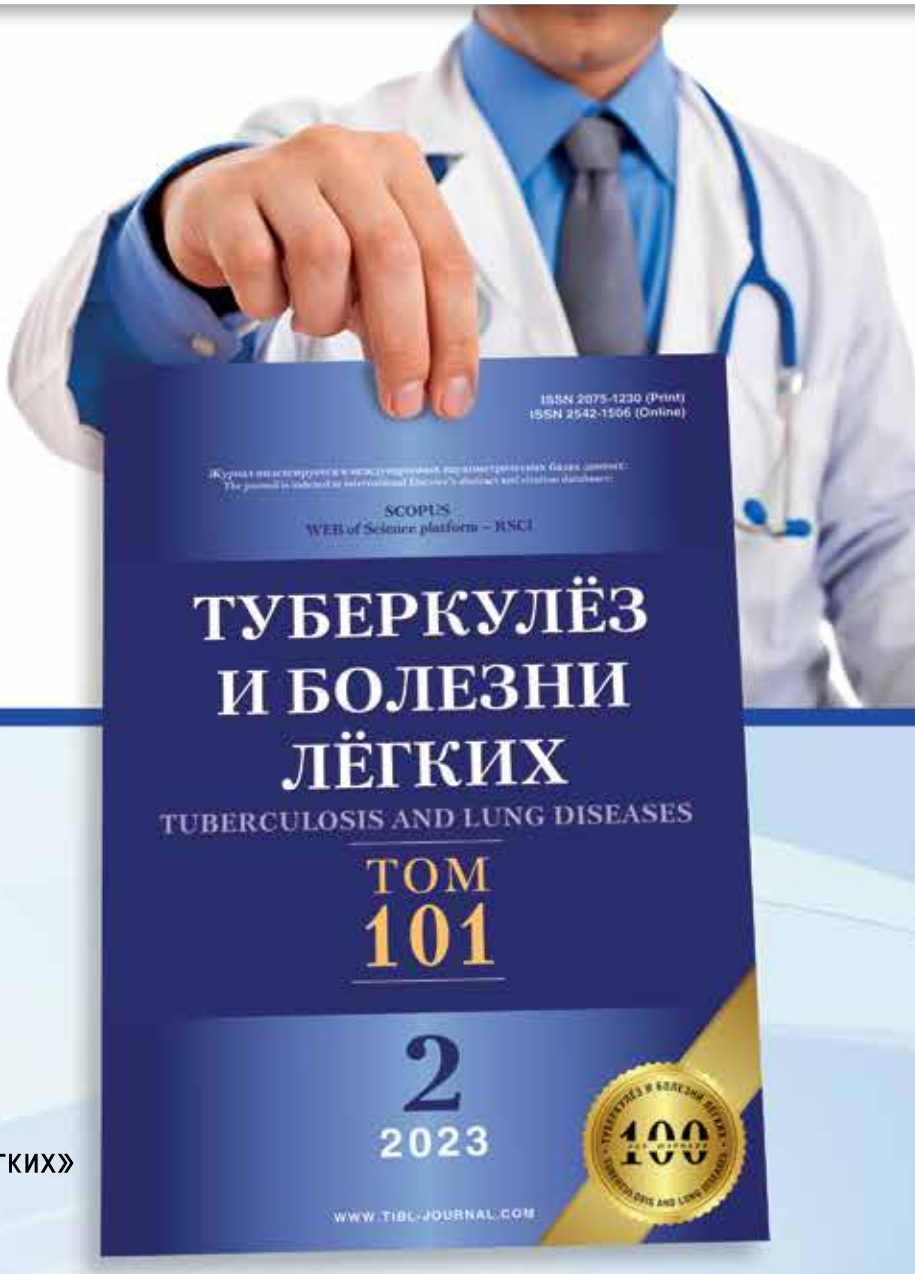
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ

Scopus

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.
«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.
«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.
«Проблемы туберкулёза»

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

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.248-085:576.31
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-4-84-92

Особенности состояния внутриклеточного матрикса при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ

Т.В. ТАЮТИНА[1], С.В. ШЛЫК[1], Д.А. КУДЛАЙ [2,3,4], С.В. СМЕРДИН[6,7], Л.А. ШОВКУН[1], Е.А. КИЖЕВАТОВА[1], Н.Ю. НИКОЛЕНКО[5], Е.Д. КАМПОС[1]

[1] **ФГБО ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, РФ**

[2] **ФГАУО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 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 «МНПЦ Борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ**

[6] **ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ**

[7] **ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса и их тканевых ингибиторов при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ у пациентов с высоким риском развития обострений.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных ХОБЛ (73 % мужчины и 27 % женщины). Сформированы группы исследования: 1 группа – 40 больных ХОБЛ с бронхитическим фенотипом; 2 группа – 38 больных с эмфизематозным фенотипом, группу контроля составили 18 человек, практически здоровых. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, а также определялся уровень показателей матриксных металлопротеиназ (общей ММП-9 и ММП-2) и их тканевых ингибиторов ТИММП1 и ТИММП2 методом ИФА.

Результаты. Развитие ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа заболевания сопровождается выраженной экспрессией маркеров экстрацеллюлярного матрикса ММП-9 и ММП-2. Увеличение активности металлопротеиназ вне зависимости от клинического фенотипа ХОБЛ сопровождается угнетением выработки тканевого ингибитора ТИММП2 и дисфункцией антипротеазной системы ММП-9/ТИММП1. У пациентов с ХОБЛ при значении ММП-2 214 нг/мл можно прогнозировать формирование бронхитического фенотипа, при 214 нг/мл и более – эмфизематозного.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры экстрацеллюлярного матрикса, эмфизематозный фенотип ХОБЛ, бронхитический фенотип ХОБЛ, система протеазы-антипротеазы.

Для цитирования: Таютина Т.В., Шлык С.В., Кудлай Д.А., Смердин С.В., Шовкун Л.А., Кижеватова Е.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Особенности состояния внутриклеточного матрикса при развитии и формировании клинических фенотипов ХОБЛ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 84–92. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-84-92

Features of Intracellular Matrix State during Development and Formation of COPD Clinical Phenotypes

T.V. TAYUTINA[1], S.V. SHLYK[1], D.A. KUDLAY[2,3,4], S.V. SMERDIN[6,7], L.A. SHOVKUN[1], E.A. KIZHEVATOVA[1], N.YU. NIKOLENKO[5], E.D. KAMPOS[1]

[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 Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

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

[6] **Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia**

[7] **M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to evaluate state of extracellular matrix markers and their tissue inhibitors during development and formation of clinical phenotypes of COPD, in patients facing the high risk of developing exacerbations.

Subjects and Methods. 96 COPD patients (73% men and 27% women) were examined. Patients were randomized into the following groups: Group 1 included 40 COPD patients with bronchitis phenotype; Group 2 included 38 patients with emphysema phenotype; and Control Group consisted of 18 practically healthy subjects. All patients underwent a comprehensive clinical and

laboratory examination. Levels of matrix metalloproteinases (total MMP-9 and MMP-2) and their tissue inhibitors TIMMP1 and TIMMP2 were determined by ELISA.

Results. The development of COPD, regardless of the clinical phenotype of the disease, is accompanied by pronounced expression of extracellular matrix markers MMP-9 and MMP-2. Regardless of the COPD clinical phenotype, elevated activity of metalloproteinases is accompanied by inhibition of production of TIMMP2 and dysfunction of the MMP-9/TIMMP1 antiprotease system. In COPD patients with MMP-2 level of 214 ng/ml, the formation of bronchitis phenotype can be predicted, while with MMP-2 level of 214 ng/ml or more, the formation of emphysema phenotype can be predicted.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, extracellular matrix markers, emphysema COPD phenotype, bronchitis COPD phenotype, protease-antiprotease system.

For citation: Tayutina T.V., Shlyk S.V., Kudlay D.A., Smerdin S.V., Shovkun L.A., Kizhevatova E.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Features of intracellular matrix state during development and formation of COPD clinical phenotypes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 84–92. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-84-92

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

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

Введение

По данным Росстата, на сегодняшний день в Российской Федерации ХОБЛ находится на первом месте в структуре смертности по причине болезней органов дыхания [8, 9]. При анализе пятилетних данных, представленных в 2021 г., более чем у 20 человек на 100 тыс. населения официальной причиной смерти являлся ХОБЛ [6]. Важными особенностями российской популяции больных с диагностированной ХОБЛ являются: преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания; высокая частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, связанных с обострениями [8].

Обострения связаны с быстрым ухудшением функции легких. Из тех пациентов, которые впервые госпитализированы с обострением, более 20% умирают в течение 1 года после выписки. Кроме того, пациенты с ХОБЛ считают обострения или связанную с ними госпитализацию наиболее важным событием, оказывающим большое влияние на повседневную жизнь [7, 8]. Таким образом, снижение риска обострений является ключевой целью лечения ХОБЛ. Данные, полученные в результате ряда исследований, позволяют предположить, что матриксные металлопротеиназы (ММП) в значительной степени вовлечены в патогенез ХОБЛ [1, 2, 3]. ММП в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах, однако под действием оксидативного стресса, эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, цитокинов – ФНО-α, β, ИЛ-1, ИЛ-6, мелатонина, гормонов и нейропептидов происходит их чрезмерная экспрессия [4, 5, 9, 15].

Все ММП обладают сходными свойствами: разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие, как коллаген и эластин; секретируются как проферменты и для активации нуждаются в протеолитическом расщеплении; активны в нейтральной среде. ММП считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу ряда причин: эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза; секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях; их экспрессия тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки [7, 10, 11]. ММП ингибируются в организме α_2-макроглобулином, а также семейством тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИММП) [17]. ТИММП представляют собой семейство из четырех ферментов и не специфичны для каждого типа ММП, хотя наблюдается определенная предпочтительность связывания ТИММП-1 с ММП-9, а ТИММП-2 с ММП-2. ТИММП связываются с активным центром ММП в соотношении 1:1, блокируя доступ к субстрату [3, 19, 20, 21].

Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов в межклеточном матриксе является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию, а также определять интенсивность и характер фиброза в легких [12, 18, 22]. В последние годы уделяется большое внимание изучению системы металлопротеиназы/тканевые ингибиторы, поскольку сами металлопротеиназы способны стимулировать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса с вовлечением в процесс ремоделирования и восстановления любых тканей, в том числе ткани легкого как при воспалительных, так и других поражениях [13, 14, 23]. Несмотря на большое число исследований каскада системы протеолиз-антипротеолиз, полученные данные в отношении ХОБЛ являются неоднозначными и противоречивыми.

Цель исследования

Оценка состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса и их тканевых ингибиторов при развитии

и формировании клинических фенотипов ХОБЛ у пациентов с высоким риском развития обострений.

Материалы и методы

В исследование включили 96 больных ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с глобальной инициативой GOLD и клиническими рекомендациями МЗ РФ на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, объективного статуса, спирометрии [3].

Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании; пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет; установленный диагноз не менее, чем за 12 месяцев до включения в исследование; высокий риск развития обострений и наличие выраженных клинических симптомов основного заболевания. Критерии невключения: крайне тяжелая степень бронхиальной обструкции в связи с невозможностью исключить наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии; острые и хронические формы ИБС; спонтанная стенокардия; артериальная гипертензия 2-3 стадии; пороки сердца; фибрилляция предсердий (постоянная форма); некоронарогенные заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардиты); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше I стадии, диффузные болезни соединительной ткани; патология щитовидной железы; сахарный диабет; ожирение (ИМТ > 30 кг/м²); ИМТ менее 18,5 кг/м²; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ.

Для реализации поставленной цели были сформированы группы исследования по клиническим фенотипам, установленным согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных ХОБЛ - 2021–2023. [3]. Группа 1 – 40 больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, группа 2 – 38 больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Группа 1 состояла из 32 (81%) мужчин и 8 (19%) женщин в возрасте от 44 до 72 лет (M±SD 64,0 ± 7,8 лет); группа 2 – из 29 (77%) мужчин и 9 (23%) женщин в возрасте от 54 до 72 лет (M±SD - 64,4 ± 6,7 лет). Группа контроля состояла из 18 человек (практически здоровых). Группы были сопоставимы по полу (p=0,25) и возрасту (p=0,37). Группы 1 и 2 также были сопоставимы по компонентам медикаментозной терапии ХОБЛ, используемыми в соответствии с клиническим рекомендациям МЗ РФ [3]: длительно действующие антихолинергические препараты (p=0,56); длительно действующие β2-агонисты (p=0,58); комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов и β2-агонистов (p=0,31); коротко действующие β2-агонисты или антихолинергические препараты или их комбинация (p=0,45); ингаляционные глюкокортикостероиды (p=0,56); комбинация длительно действующих антихолинергических препаратов (β2-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (p=0,36)).

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза, общий осмотр, общий анализ крови, мокроты, биохимический анализ крови, спирометрическое исследование. Выраженность клинических симптомов ХОБЛ определялась с использованием Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [16].

Уровень показателей общей ММП-9 и ММП-2 и их тканевых ингибиторов ТИММП1 и ТИММП2 определяли методом ИФА с использованием наборов реактивов Quantikine™ ELISA Human Immunoassay (R&D Systems Inc., США).

Формирование базы данных осуществлялось при помощи программы «Microsoft Excel 2007 (MS Office, Microsoft, США), обработка проводилась при помощи программного пакета «SPSS Statistic 26.0» (IBM Statistic, США). Характер распределения количественных данных оценивали согласно критериям Шапиро-Уилка (для выборок, объем которых менее 50 человек). Так как в большинстве случаев выборка не подчинялась нормальному закону распределения, то в описании использовали медиану (Me) и квартили (Q1:Q3), представляя данные в виде: Me (Q1; Q3), при этом для описательной статистики использовался показатель среднего и стандартного отклонения – M±SD.

При проведении попарного сравнительного анализа независимых данных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leqslant 0{,}05$. Для проведения классификационного анализа и оценки диагностической эффективности прогностической модели применяли метод ROC-анализа, с помощью которого для количественных данных рассчитывали порог классификации (точку cut-off), позволяющий отнести пациента к той или иной категории. Для каждого значения порога отсечения программа рассчитывала значения чувствительности и специфичности.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с высоким риском развития обострений (табл. 1) статистически значимых различий клинических проявлений заболевания практически не было, кроме показателей «выраженность кашля в дневное время» и «отхождение мокроты», по всем параметрам группы 1 и 2 равнозначные и не зависят от вида фенотипа (p>0,05), что демонстрирует нивелирование разницы между клиническими проявлениями фенотипов в связи с выраженным системным воспалением и воспалением дыхательных путей на

Таблица 1. **Результаты сравнительного анализа клинических данных у пациентов групп 1 и 2**

Table 1. **Results of comparative analysis of clinical data in patients of Groups 1 and 2**

Параметр	Группа 1, *n*=40 Me [Q1; Q3]	Группа 2, *n*=38 Me [Q1; Q3]	*p*
mMRc, баллы	3 [1; 3]	3 [2; 3]	0,050
CAT, баллы	20 [10; 32]	24 [15; 30,7]	0,789
Количество обострений с госпитализацией, абс.	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,521
Количество обострений в течение года, абс.	3 [3; 4]	3 [2; 4]	0,896
Индекс BODE, баллы	6 [4; 6]	5 [4; 6]	0,339
Абсолютный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE2/SCORE2-OP	13,5 [8; 17,2]	12,5 [5; 16,7]	0,495
Индекс коморбидности	3 [1; 5]	4 [2; 5]	0,024
ЧДД	20 [19; 22]	20 [18; 22]	0,247
Выраженность кашля днем (ВАШ, балл)	6 [5; 7]	5 [4; 6]	<0,001
Выраженность кашля ночью (ВАШ, балл)	3 [2; 5]	3 [2; 5]	0,246
Интенсивность отхождения мокроты (ВАШ, балл)	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,003
Физическая слабость (ВАШ, балл)	7 [6; 8]	6,5 [5; 8]	0,279
Чувство стеснения в груди (ВАШ, балл)	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,341
ТШХ (фактические данные), метры	232 [171; 300]	211,5 [180; 250]	0,160
ТШХ (расчетные данные), метры	506,8 [418; 565]	486,7 [438; 537,8]	0,777
Переносимость физической нагрузки (шкала Borge), баллы	6 [5; 7]	6 [4,25; 7]	0,619

фоне развития динамической гиперинфляции легких и повышенной восприимчивости к инфекции на фоне частых обострений.

Статистически значимо большая выраженность кашля в дневное время и отхождения мокроты в группе 1 связаны с закономерным преобладанием респираторной симптоматики у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, на основании которого сформирована группа. Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы. Анализ полученных результатов показал, что вне зависимости от клинического фенотипа у больных ХОБЛ в сравнении с группой контроля отмечалась статистически значимая экспрессия ММП-9 (табл. 2, 3).

Таблица 2. **Сравнительный анализ маркеров экстрацеллюлярного матрикса в группе 1 и группе контроля**

Table 2. **Comparative analysis of extracellular matrix markers in Group 1 and Control Group**

Маркер	Группа контроля		Группа 1			*p*
	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Min-max нг/мл	
ММП-9	173 [169; 188,5]	185,5±34,2	1264,5 [966; 1606,3]	1307±419	557-2200	0,001
ТИММП1	211 [105,5; 291,5]	209,65	352,5 [256; 406,5]	342,3±104	189-505	0,001
ММП-2	144 [139; 161,5]	157,5±38,2	218 [200; 254,5]	233,5±49	175-348	0,001
ТИММП2	109 [87; 127,5]	113,6±39,2	83,3 [75; 100,2]	86,1±15,7	57,5-109	0,005

Таблица 3. **Сравнительный анализ маркеров экстрацеллюлярного матрикса в группе 2 и группе контроля**

Table 3. **Comparative analysis of extracellular matrix markers in Group 2 and Control Group**

Маркер	Группа контроля		Группа 2			*p*
	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Me [Q1; Q3] нг/мл	M±SD нг/мл	Min-max нг/мл	
ММП-9	173 [169; 188,5]	185,5±34,2	1526,5 [1389; 2072]	1721,5±436	1150-2500	0,001
ТИММП1	211 [105,5; 291,5]	209,65±87,7	383,5 [339; 483,5]	399,5±97,9	198-580	0,001
ММП-2	144 [139; 161,5]	157,5±38,2	239 [226,8; 258,8]	233,5±49	175-348	0,001
ТИММП2	109 [87; 127,5]	113,6±39,2	91,5 [81,5; 100,3]	90,1±13,7	57,5-110,5	0,032

Среднее значение ММП-9 в группе контроля составило 185,5±34,2 нг/мл (минимум – 165, максимум – 320) против 1307,8±419 (минимум – 557 максимум – 2200) при формировании бронхитического (p=0,001) и 1721,5±436 (минимум – 1150 максимум – 2500) – эмфизематозного фенотипов, что связано с увеличением численности нейтрофилов и макрофагов в ткани легких при развитии заболевания и высвобождением на этом фоне протеолитических ферментов. Полученные данные совпадают с проведенными ранее исследованиями, свидетельствующими о том, что количество ММП-9 повышено в альвеолярных макрофагах у курильщиков и лиц, страдающих ХОБЛ [14, 16, 18, 23]. Участие ММП9 в формировании бронхитического фенотипа осуществляется за счет притока нейтрофилов в ответ на действие повреждающих факторов, при этом при ее выраженной экспрессии развивается и прогрессирует фиброз.

Известно, что оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких, а именно на соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [4, 7, 10, 15], приводя к разрушению эластического каркаса и нарушая архитектонику легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфизематозного фенотипа ХОБЛ.

Анализ полученных результатов показал, что среднее значение тканевого ингибитора ММП-9 – ТИММП1 в группе контроля составило 209,65±87,7 нг/мл (минимум – 90, максимум – 328), против 342,3±104 (минимум – 189, максимум – 505) в группе 1 (p=0,01) и 399,5±97,9 (минимум – 198, максимум – 580) – в группе 2 (p=0,01), следовательно, можно говорить о том, что увеличение ММП-9 сопровождалось экспрессией его тканевого ингибитора. При этом необходимо отметить недостаточную для связывания с активным центром ММП-9 выработку ТИММП1, при формировании бронхитического фенотипа уровень экспрессии ММП-9 в 3,9 раза превышал количество тканевого ингибитора, при формировании эмфизематозного – в 4,3 раза. Таким образом, при развитии ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа имелся выраженный дисбаланс в системе ММП-9 -ТИММП1.

ММП-9 относится к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов: цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др. В отличие от других ферментов, ММП-2 может активироваться самостоятельно [11, 15]. Среднее значение ММП-2 в группе контроля составило 157,5±38,2 (минимум – 130, максимум – 301) против 233,5±49 (минимум – 175, максимум – 348) при формировании бронхитического фенотипа (p=0,01), и – 246,9±30,2 (минимум – 214, максимум – 323) при формировании эмфизематозного фенотипа (p=0,01) в группе 1. Повышенная экспрессия ММП-2 имеет прямую связь с обменом соединительно-тканного матрикса, активизируя гидролиз белков группы коллагена базальных мембран (IV типа) и обеспечивая инициацию и развитие инвазивных процессов [3, 10].

В нашем исследовании рост уровня ММП-2 сопровождался угнетением выработки специфического тканевого ингибитора. Среднее значение ТИММП2 в контрольной группе составило 113,6±39,2 (минимум – 55 максимум – 192) против 86,1±15,7 (минимум – 57,5, максимум – 109) при формировании бронхитического фенотипа (p=0,005) (группа 1) и 90,1±13,7 (минимум – 57,5, максимум – 110,5) – при эмфизематозном фенотипе (p=0,005) (группа 2).

При проведении сравнительного анализа состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса у больных ХОБЛ с высоким риском развития обострений в зависимости от клинического фенотипа было установлено, что статистически значимые различия зарегистрированы по уровням ММП-9: медиана в группе 1 составила 1264,5 нг/мл (966; 1606,3) против 1526,5 нг/мл (1389; 2072) – в груп-

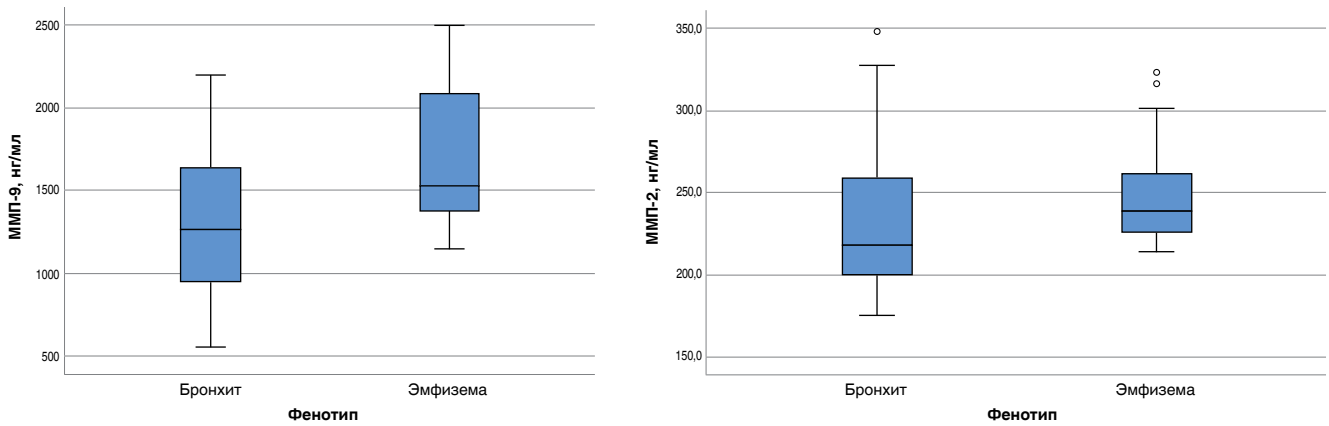


Рис. 1. *Сравнительный анализ уровня ММП-9 и ММП-2 у пациентов группы 1 и группы 2 (обозначены на графике как бронхит и эмфизема соответственно)*

Fig. 1. *Comparative analysis of MMP-9 and MMP-2 levels in patients of Group 1 and Group 2 (indicated on the curve as bronchitis and emphysema, respectively)*

пе 2, p=0,002; и ММП-2: медиана в группе 1 составила 218 (200; 254,5) против 239 (226,8; 258,8) – в группе 2, (p=0,04) (рис. 1).

Необходимо также отметить наличие статистически значимой разницы при формировании бронхитического и эмфизематозного фенотипов по уровню ТИММП1 (p=0,05), при этом показатель ТИМПП2 в группах такого различия не имел (табл. 4).

***Таблица 4*. Сравнительный анализ состояния маркеров экстрацеллюлярного матрикса у пациентов групп 1 и 2**

***Table 4*. Comparative analysis of the level of MMP-9 and MMP-2 in patients of Group 1 and Group 2 (indicated on the curve as bronchitis and emphysema, respectively)**

Маркер	Группа 1 Me [Q1; Q3] нг/мл	Группа 2 Me [Q1; Q3] нг/мл	*p*
ММП-9	1264,5 [966; 1606,3]	1526,5 [1389; 2072]	0,002
ТИМП1	352,5 [256; 406,5]	383,5 [339; 483,5]	0,050
ММП-2	218 [200; 254,5]	239 [226,8; 258,8]	0,040
ТИМП2	83,3 [75; 100,2]	91,5 [81,5; 100,3]	0,349

При оценке зависимости вероятности формирования бронхитического фенотипа от уровня ММП-9 с помощью ROC-анализа были получены следующие данные: площадь под ROC-кривой составила 0,7±0,07 с 95% ДИ 0,6 – 0,9. Полученная модель была статистически значимой (p=0,002). Пороговое значение ММП-9 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1356 нг/мл. Бронхитический фенотип прогнозировался при значении ММП-9 ниже данной величины, эмфизематозный – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 70,8% и 79,2% соответственно.

При прогнозировании формирования фенотипа при высоком риске обострений от уровня ТИММП1 при помощи ROC-анализа получили, что площадь под ROC-кривой составила 0,7±0,08 с 95% ДИ 0,5 – 0,8. Полученная модель была статистически значимой (p=0,009). Пороговое значение ТИМР1 в точке cut-off составило 319 нг/мл. Формирование бронхитического фенотипа прогнозировалось при значении ТИММП1 ниже данной величины, эмфизематозного – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 81,7% и 87,5% соответственно.

Анализируя влияние уровня ММП-2 на формирование фенотипа при высоком риске развития обострений, при помощи ROC-анализа установили, что площадь под ROC-кривой составила 0,7±0,08 с 95% ДИ 0,5 – 0,85. Полученная модель была статистически значимой (p=0,04). Пороговое значение ММП-2 в точке cut-off составило 214 нг/мл. У пациента прогнозировался бронхитический фенотип при значении ММП-2 ниже данной величины эмфизематозного фенотипа – при значениях равных и выше. Чувствительность и специфичность модели составили 86% и 92% соответственно.

Полученные данные демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность прогностической модели влияния ММП-2 на формирование фенотипа ХОБЛ в сравнении с ММП-9 и ТИММП1, что позволяет отдать предпочтение для использования в качестве прогностического критерия формирования клинического фенотипа ХОБЛ уровень данного биомаркера.

Выводы

1. Развитие ХОБЛ вне зависимости от клинического фенотипа заболевания сопровождается выраженной экспрессией маркеров экстрацеллюлярного матрикса ММП-9 и ММП-2.
2. Увеличение активности металлопротеиназ вне зависимости от клинического фенотипа ХОБЛ сопровождается угнетением выработки тканевого ингибитора ТИММП2 и дисфункцией антипротеазной системы ММП-9/ТИММП1.
3. При пороговом значении ММП-2 у пациентов с ХОБЛ менее 214 нг/мл можно прогнозировать формирование бронхитического фенотипа, более 214 нг/мл – эмфизематозного.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 29–34.
2. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3-16.
3. Клинические рекомендации – ХОБЛ - 2021-2022-2023 (23.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: https://spulmo.ru/ [Дата обращения 03.07.24]

REFERENCES

1. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A. et al. Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma. *Therapeutic Archive*, 2014, vol. 86, no. 8, pp. 29-34. (In Russ.)
2. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2019, no. 2, pp. 3-16. (In Russ.)
3. *Klinicheskiye rekomendatsii – KHOBL - 2021-2022-2023 (23.06.2021)*. [Guidelines on COPD management - 2021-2022-2023 (23.06.2021)]. Approved by the Russian Ministry of Health. Available: https://spulmo.ru/ Accessed July 03, 2024

4. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11-22. https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11

5. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 106–115.

6. Росстат, 2021. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [Дата обращения 03.07.24]

7. Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Каспаров Э.В., Головкин А.С., Продеус А.П., Борисов А.Г. Технология иммунометаболической терапии. Клиническая иммунология для практических врачей. Красноярск: АС-КИТ; 2023.

8. Смертность населения от ХОБЛ. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, 2021. URL: https://urniif.ru/ [Дата обращения 01.09.23]

9. Старшинова А.А., Вишневский Б.И., Гращенков А.С., Маслянский А.Л., Кудлай Д.А., Труфанов Г.Е. Принципы дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких: учебное пособие. Красноярск: АС-КИТ; 2024.

10. Таютина Т.В., Шлык С.В., Водопьянов А.С., Казарян Т.М. Использование метода искусственных нейронных сетей для интегрирования в систему поддержки принятия решений как инструмент оптимизации амбулаторного ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский вестник юга России. – 2024. – Т.15, № 1. – Р.126-140. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140

11. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О. Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2023. – Т.33, № 1. –С. 36–43. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354

12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356–392. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

13. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 266–279. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

14. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Гаврилов П.В., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Соколович Е.Г. Прогностическая роль показателей системы матриксные металлопротеиназы/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С.38-44. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44

15. Юдина Н.Ю., Назаркина И.М., Кудлай Д.А. Оксидантно-антиоксидантная система эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких. В сборнике: ГБУЗ СО "Самарская городская клиническая поликлиника № 15" г.о. Самара: 70 лет созидания и развития - к новым достижениям Сборник научных работ научно-практической конференции. Под ред. Т.А. Лариной, И.М. Назаркиной. – 2018. – С. 532-534.

16. Gelinas C., Puntillo K.A., Levin P., et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically illadults: A validation study in 28 countries. – Pain. – 2017. – № 158. – P. 811-821.

17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 Report. – Available at: https://gold-copd.org/ [Accessed 10.06.24]

18. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 1. – P. 173–180. https://doi.org/10.1378/chest.08-1419

19. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1\\proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic systematic review and meta-analysis // J. Res. Med. Sci. –2016. – № 21. – P. 12. https://doi.org/10.4103/1735-1995.178737

20. McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 21. https://doi.org/10.3390/jcm6020021

4. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology,* 2016, no. 2, pp. 11-22. (In Russ.) https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11

5. Mikheev A.V., Baskevich M.A. The role of matrix metalloproteinases in the development of lung diseases. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2015, no. 1, pp. 106-115. (In Russ.)

6. Rosstat, 2021. (In Russ.) Available: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ Accessed July 03, 2024

7. Savchenko A.A., Kudlay D.A., Kudryavtsev I.V., Kasparov E.V., Golovkin A.S., Prodeus A.P., Borisov A.G. T*ekhnologiya immunometabolicheskoy terapii. Klinicheskaya immunologiya dlya prakticheskikh vrachey.* [Technology of immunometabolic therapy. Clinical immunology for practitioners]. Krasnoyarsk, AS-KIT Publ., 2023.

8. *Smertnost naseleniya ot KHOBL. Statisticheskiye materialy.* [COPD mortality rate. Statistical materials]. FGBU TNIIOIZ Publ., Moscow, 2021. Available: https://urniif.ru/Accessed September 01, 2023

9. Starshinova A.A., Vishnevsky B.I., Graschenkov A.S., Maslyanskiy A.L., Kudlay D.A., Trufanov G.E. *Printsipy differentsialnoy diagnostiki tuberkuleza organov dykhaniya i drugikh zabolevaniy legkikh: uchebnoye posobiye.* [Principles of differential diagnosis of respiratory tuberculosis and other lung diseases: textbook]. Krasnoyarsk, AS-KIT Publ., 2024.

10. Tayutina T.V., Shlyk S.V., Vodopyanov A.S., Kazaryan T.M. Using the method of artificial neural networks for integration into the decision support system as a tool for optimizing outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024, vol. 15, no. 1, pp. 126-140. (In Russ.) https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-126-140

11. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E., Dubinin A.O. Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 1, pp. 36-43. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-2354

12. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 3, pp. 356-392. (In Russ.)https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

13. Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 266-279. (In Russ.) https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

14. Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Gavrilov P.V., Pavlova M.V., Dyakova M.E., Sokolovich E.G. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 38-44. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44

15. Yudina N.Yu., Nazarkina I.M., Kudlay D.A. *Oksidantno-antioksidantnaya sistema eritrotsitov pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. V sbornike: GBUZ SO Samarskaya gorodskaya klinicheskaya poliklinika № 15 g.o. Samara: 70 let sozidaniya i razvitiya - k novym dostizheniyam Sbornik nauchnykh rabot nauchno-prakticheskoy konferentsii.* [Oxidant-antioxidant system of erythrocytes in chronic obstructive pulmonary disease. In Abst. Book: Samara City Clinical Clinic no. 15: 70 years of Creation and Progress – to New Achievements]. T.A. Larina, I.M. Nazarkina, eds., 2018, pp. 532-534.

16. Gelinas C., Puntillo K.A., Levin P. et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically illadults: A validation study in 28 countries. *Pain*, 2017, no. 158, pp. 811-821.

17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 Report. Available: https://gold-copd.org/ Accessed June 10, 2024

18. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*, 2009, vol. 135, no. 1, pp. 173-180. https://doi.org/10.1378/chest.08-1419

19. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1\\proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.*, 2016, no. 21, pp. 12. https://doi.org/10.4103/1735-1995.178737

20. McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 21. https://doi.org/10.3390/jcm6020021

21. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L., et al. Genegene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians // COPD. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 581–589. https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1369022

22. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C., et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis // Ann. Am. Thorac. Soc. –2015. – Vol. 12, № 5. – P. 701–707. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-513OC

23. Wang Y., Xu J., Meng Y., et al. Role of inflammatory cells in airway in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – № 13. – P. 3341–3348. https://doi.org/10.2147/COPD.S176122

21. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L. et al. Genegene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 581-589. https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1369022

22. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 701-707. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-513OC

23. Wang Y., Xu J., Meng Y., et al. Role of inflammatory cells in airway in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, no. 13, pp. 3341-3348. https://doi.org/10.2147/COPD.S176122

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ
344022, г. Ростов-на-Дону,
Нахичеванский переулок, д. 29
Тел. +7 (863) 250-41-16

Таютина Татьяна Владимировна
К. м. н, доцент, зав. кафедрой поликлинической и неотложной терапии
E-mail: tarus76@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович
Д. м. н., ректор, профессор, зав. кафедрой медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения
E-mail: tarus76@mail.ru

Шовкун Людмила Анатольевна
Д. м. н., профессор, зав. кафедрой туберкулеза
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кижеватова Елена Александровна
Старший преподаватель кафедры медицинской физики, математики и информационных технологий
E-mail: alyonatim@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
К. м. н., доцент кафедры туберкулеза
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

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ
E-mail: D624254@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
Russian Ministry of Health
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022
Phone: +7 (863) 250-41-16

Tatiana V. Tayutina
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Polyclinic and Emergency Therapy Department
Email: tarus76@mail.ru

Sergey V. Shlyk
Doctor of Medical Sciences, Provost, Professor, Head of Department of Medical Law, Public Health and Healthcare
Email: tarus76@mail.ru

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis Department
Email: lshovkun@mail.ru

Elena A. Kizhevatova
Senior Lecturer at Department of Medical Physics, Mathematics and Information Technologies
Email: alyonatim@mail.ru

Elena D. Kampos
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Tuberculosis Department
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

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71., Immunology Research Institute by Federal Medical Biological Agency, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Russia
Email: D624254@gmail.com

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы, 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

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

Николенко Николай Юрьевич
Канд. фарм. наук, научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

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

Nikolay Yu. Nikolenko
Candidate of Pharmacological Sciences, Researcher of Research Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Поступила 11.06.2024

Submitted as of 11.06.2024

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, чтобы СПАСАТЬ

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

АБВ тест

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

Generium

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

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

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

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

Реклама

ЛП-002281-221013

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policyguidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация Здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022

Реклама

Sirturo™

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

Generium

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

phs Фармстандарт

Реклама