

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

9
2017

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

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

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
9
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АНСЕНОВА Валентина Александровна

д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА
России, Москва, Россия

ЛОВACHEVA Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый
МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва,
Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимирович

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

САФАРИЯН 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

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Сеницын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации.....	8
Решетников М. Н., Скопин М. С., Сеницын М. В., Плоткин Д. В., Зубань О. Н. Выбор хирургической тактики при перфоративных туберкулезных язвах кишечника у больных ВИЧ-инфекцией	19
Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом	25
Малик А. М. Характеристика и эффективность лечения больных туберкулезом в зависимости от результатов теста Xpert MTB/RIF	30
Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Клевню Н. И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков	34
Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом	40
Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией	49
Поркулевич Н. И., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области	55

Клиническое наблюдение

Ловачева О. В., Багиров М. А., Багдасарян Т. Р., Красникова Е. В., Шергина Е. А., Грицай И. Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя	60
--	----

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95

9

2017

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology 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 Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Original Articles

- Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A., Sinitsyn M. V.**
Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. **8**
- Reshetnikov M. N., Skopin M. S., Sinitsyn M. V., Plotkin D. V., Zuban O. N.**
The choice of surgical tactics in perforated tuberculous intestinal ulcers
in HIV patients **19**
- Salina T. Yu., Morozova T. I.**
Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering
from TB/HIV co-infection and hepatitis **25**
- Malik A. M.**
Characteristics and efficiency of treatment in tuberculosis patients depending
on the XPERT MTB/RIF results. **30**
- Baryshnikova L. A., Aksenova V. A., Klevno N. I.**
Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents **34**
- Ivanova D. A., Borisov S. E.**
Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. **40**
- Balasanyants G. S.**
Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients
with concurrent HIV infection **49**
- Porkulevich N. I., Mordyk A. V., Tsygankova E. A.**
The changes in the structure of localizations, prevalence and clinical forms
of tuberculosis in children from 1985 to 2015 in Omsk Region. **55**

Clinical case

- Lovacheva O. V., Bagirov M. A., Bagdasaryan T. R., Krasnikova E. V., Shergina E. A.,
Gritsay I. Yu.**
Use of endobronchial valves and extrapleural sealing for treatment of bilateral massive
cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis **60**



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



НИИ фтизиопульмонологии



**14-15
НОЯБРЯ 2017**

Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с международным участием
**«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА»**

All-Russian scientific-practical conference of phthisiologists with international participation
«AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO SOLVE THE PROBLEM OF TUBERCULOSIS»

Уважаемые коллеги!

Информируем вас, что 14-15 ноября 2017 г.
состоится Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с междуна-
родным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза».

Место проведения:

г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, Холидей Инн Сокольники.

Цель конференции:

поиск путей решения проблем оказания качественной противотуберкулезной
помощи с использованием перспективных медицинских технологий.

Основные вопросы конференции:

1. Актуальные проблемы оказания качественной противотуберкулезной помощи на современном этапе.
2. Обсуждение вопросов преподавания фтизиатрии.
3. Планирование и проведение фундаментальных научных исследований.
4. Обсуждение кооперации стран БРИКС по вопросам туберкулеза, консолидация позиций их профессиональных сообществ по основным проблемам борьбы с туберкулезом.

В рамках конференции запланировано проведение заседания
Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Всемирная
организация здравоохранения

Первая глобальная министерская конференция ВОЗ **Остановить туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход**

16 - 17 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Сегодня туберкулез (ТБ) является опасным инфекционным заболеванием, уносящим жизни людей во всем мире. С ним связаны значительные экономические и социальные последствия. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) вызывает кризисную ситуацию в здравоохранении. Благодаря усилиям во всем мире с 2000 года удалось спасти 49 миллионов человек, однако проводимых мероприятий и инвестиций пока недостаточно для ликвидации эпидемии ТБ. Требуется принятие многосекторальных мер на высоком уровне, причем эти мероприятия могут служить показателями осуществления планов в области Устойчивого Развития.

ВИДЕНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Глобальная Министерская конференция “**Остановить туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход**” призвана ускорить осуществление странами Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза с целью достижения показателей по ТБ, установленных Всемирной ассамблеей здравоохранения и Целями в области Устойчивого Развития (ЦУР) Организации Объединенных Наций (ООН). Итоги Конференции на уровне министров будут приняты к сведению Советом высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 году.

ОЖИДАЕМЫЕ ИТОГИ ПРИ МНОГОСЕКТОРАЛЬНОМ ПОДХОДЕ в преддверии Совещания высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН 2018г., достижению которых привержена Министерская конференция:



1. ВСЕОБЩИЙ ОХВАТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И ПРОФИЛАКТИКОЙ В СВЯЗИ С ТБ

Реформы систем и использование в полной мере инновационных инструментов с целью оптимизации качества комплексных, пациент-ориентированных подходов оказания медицинской помощи и профилактики, а также обеспечения доступа к ним, чтобы никто не остался без внимания.



2. УСТОЙЧИВОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ, СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И РАЗВИТИЯ

Устойчивое финансирование, особенно из внутренних источников, для обеспечения доступа к медицинской помощи и профилактике в рамках комплексных систем здравоохранения и социальной защиты, что позволит нивелировать факторы риска и последствия болезни.



3. СОБЛЮДЕНИЕ СПРАВЕДЛИВОСТИ, ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И ПРАВ ЧЕЛОВЕКА

Справедливые и основанные на соблюдении прав человека меры, предоставляющие приоритет бедным слоям населения, лицам, затронутым болезнями, стигматизацией и маргинализацией, в том числе глобальные усилия в отношении мигрантов и особых рисков, которым подвергаются другие уязвимые группы населения, например, заключенные.



4. НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИННОВАЦИИ

Увеличение объемов и обеспечение адресности финансирования, повышение интенсивности мероприятий по укреплению потенциала для содействия быстрым достижениям в научных исследованиях и инновациях.



5. МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ПРОГРЕССА

Отслеживание прогресса по достижению задачи 3.3 ЦУР и других задач в рамках ЦУР, влияющих на эпидемию ТБ, и создание или усовершенствование электронных систем для сбора, хранения и анализа больших объемов дезагрегированных данных.



6. МЕРОПРИЯТИЯ ПО УПП, БЕЗОПАСНОСТИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЛУ-ТБ

Подход к решению проблемы МЛУ-ТБ как к чрезвычайной ситуации в области общественного здоровья, в том числе в рамках глобального плана по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП).



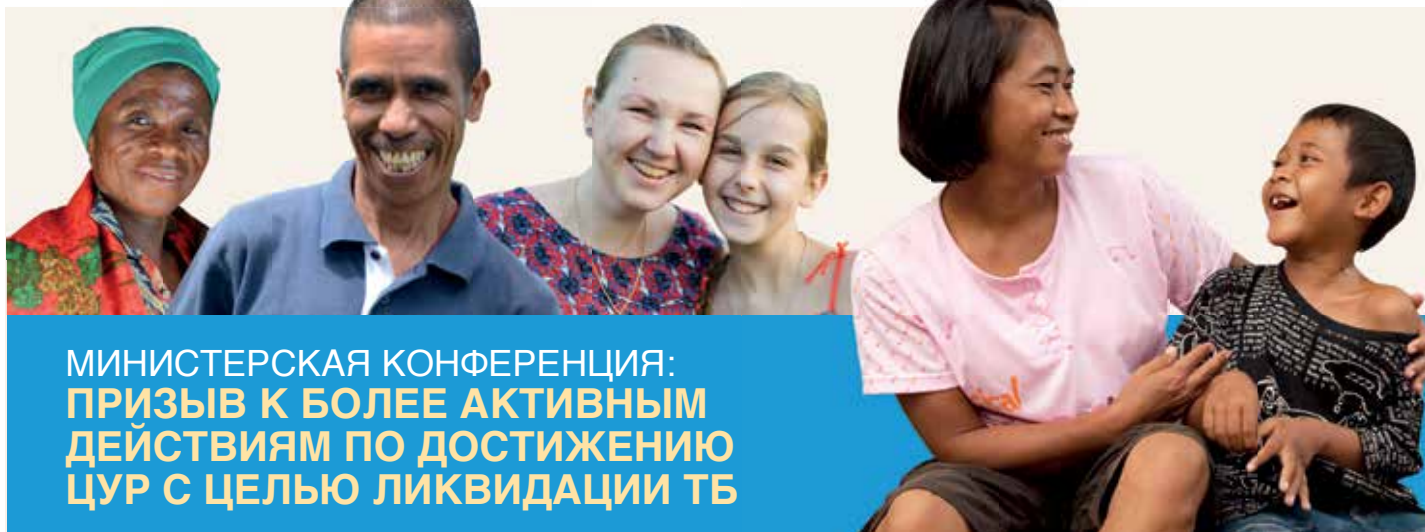
7. УСИЛЕНИЕ МЕР В ОТНОШЕНИИ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Оказание комплексной медицинской помощи всем людям с ТБ и ВИЧ, с особым вниманием к элиминации случаев смерти от туберкулеза среди лиц с ВИЧ.



8. СИНЕРГИЯ МЕЖДУ МЕРАМИ В ОТНОШЕНИИ ТБ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синергия совместных действий по борьбе с ТБ, неинфекционными заболеваниями и соответствующими факторами риска.



МИНИСТЕРСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ: ПРИЗЫВ К БОЛЕЕ АКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМ ПО ДОСТИЖЕНИЮ ЦУР С ЦЕЛЬЮ ЛИКВИДАЦИИ ТБ

УЧАСТНИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министры здравоохранения и министры других ведомств (например, финансов, социального развития, юстиции), в том числе от 40 стран с наибольшим бременем ТБ и МЛУ-ТБ;
- Руководители организаций ООН, агентств по вопросам развития и региональных организаций;
- Неправительственные организации, в том числе конфессиональные, представители институтов гражданского общества, люди, которые сталкивались с проблемой ТБ, представители общественности, а также научные и исследовательские учреждения, благотворительные фонды и частные организации.



МОСКОВСКАЯ МИНИСТЕРСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ПО ТБ

На конференции будет подписана Министерская Декларация с четкими обязательствами стран ускорить действия по ликвидации ТБ и достижению целевых ориентиров ЦУР к 2030 году. Эта декларация будет принята к сведению Совещанием высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 г.

РЕШЕНИЕ ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ ООН О ПРОВЕДЕНИИ СОВЕЩАНИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПО ТБ В 2018 ГОДУ

Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/71/159 от 15 декабря 2016 г. Здоровье населения мира и внешняя политика: занятость в области здравоохранения и экономический рост.

Генеральная Ассамблея, (...)

21. Отмечает инициативу о проведении в Москве в ноябре 2017 года глобальной конференции на уровне министров по вопросам борьбы с туберкулезом в контексте общественного здравоохранения и целей в области устойчивого развития;

22. Постановляет провести в 2018 году заседание высокого уровня по вопросам борьбы с туберкулезом и просит Генерального Секретаря в тесном взаимодействии с Генеральным Директором Всемирной Организации Здравоохранения и в консультации с Государствами-Членами, по мере необходимости, предлагать варианты и способы проведения такого заседания, включая возможные результаты, основываясь на уже принятых в этой связи усилиях; (...)

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТЫ по ТБ Источник: Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу 2016 г.



**1,8 МЛН.
СМЕРТЕЙ ОТ ТБ**
ВКЛЮЧАЯ 0,4 МЛН.
СМЕРТЕЙ СРЕДИ ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ

ТБ – 1 ИЗ 10 ведущих причин смерти во всем мире
ТБ – причина большего количества смертей, чем ВИЧ и малярия



Критический рост МЛУ-ТБ с проблемами в выявлении и лечении
Только 1 из 5 нуждающихся в лечении больных МЛУ-ТБ были взяты на лечение



**РАЗРЫВ В 2
МИЛЛИАРДА
ДОЛЛАРОВ
США**

Недостаток финансирования для внедрения противотуберкулезных программ
Нехватка более 1 млрд. долларов США в год для исследований по ТБ

ИНВЕСТИЦИИ В ЛИКВИДАЦИЮ ТБ СТОЯТ ТОГО:

На каждый вложенный доллар США возврат составляет 43 доллара США.

Источник: Копенгагенский консенсус



ВЕБ-САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ:

<http://www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/>

©World Health Organization 2017

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-002.5:616.98:578.828HIV

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18

ТУБЕРКУЛЕЗ, СОЧЕТАННЫЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В СТРАНАХ МИРА И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ¹

И. А. ВАСИЛЬЕВА^{1,4}, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ², С. Е. БОРИСОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ³, М. В. СИНИЦЫН¹¹НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия²ТБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», Москва, Россия³ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия⁴Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

В статье представлены сведения о формировании мировой статистики ВОЗ по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), которая приведена в глобальных отчетах по туберкулезу. Информация, публикуемая по данному вопросу в глобальных отчетах ВОЗ для регионов ВОЗ и стран мира, сравнивается с данными, приводимыми в соответствующих отчетных формах Российской Федерации.

Рассматриваются вопросы оценки основных показателей распространения ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом и смертности больных ТБ/ВИЧ-и в странах мира и регистрации случаев заболевания ТБ/ВИЧ-и и смерти больных ТБ/ВИЧ-и от проявлений туберкулезной инфекции. Данные, приводимые в статье, включают сравнение значений оценки ВОЗ показателей, необходимых при организации контроля распространения ТБ/ВИЧ-и, и их регистрируемых значений, полученных для РФ, различных стран мира и стран Европейского региона ВОЗ.

Проводится анализ данных глобальных отчетов ВОЗ по охвату систематическим скринингом для выявления туберкулеза и превентивной терапией туберкулеза лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, и охвату антиретровирусной терапией больных ТБ/ВИЧ-и.

При изучении сведений об исходах лечения больных ТБ/ВИЧ-и в регионах ВОЗ и странах мира выдвинуто предположение о существенной зависимости полученных результатов от способа формирования изучаемых когорт в разных странах.

Ключевые слова: туберкулез, бремя туберкулеза, ВИЧ-инфекция, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, глобальный отчет ВОЗ, оценка ВОЗ эпидемиологических показателей

Для цитирования: Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18

TUBERCULOSIS WITH CONCURRENT HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE WORLD¹

I. A. VASILYEVA^{1,4}, E. M. BELILOVSKY², S. E. BORISOV², S. A. STERLIKOV³, M. V. SINITSYN¹¹Research Institute of Phthisiopulmonology of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia³Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia⁴National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The article presents the data on the formation of the WHO global statistics on tuberculosis with concurrent HIV infection, which is given in the Global TB Reports. The information published on this issue in the WHO Global Reports for the WHO regions and countries of the world is compared to the data in the relevant reporting forms in the Russian Federation.

The article contemplates the estimate of the main rates reflecting HIV infection prevalence among TB patients and mortality in TB/HIV patients in the countries of the world and registration of cases of TB/HIV co-infection and deaths of TB/HIV patients due to manifestations of tuberculous infection. The data presented in this article include the comparison of the values estimated by WHO, which are needed for organization of control over TB/HIV transmission, and their registered values in the Russian Federation, various countries of the world and countries of the WHO European Region.

The article analyzes the data of the WHO Global Reports on the coverage with regular screening and preventive TB treatment of the people living with HIV and coverage of TB/HIV patients with antiretroviral therapy.

When studying the data on treatment outcomes in TB/HIV patients in the WHO regions and the world, it was supposed that obtained results greatly depended on the way of the cohort formation in different countries of the world.

Key words: tuberculosis, tuberculosis burden, HIV infection, TB/HIV co-infection, WHO global report, WHO estimate of epidemiological rates

For citations: Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 8-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18

¹ Эта статья – продолжение серии, посвященной формированию мировой статистики ВОЗ по туберкулезу, ранее были опубликованы:

• Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16. DOI:10.21

• Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.

• Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8-16.

Показатели, используемые ВОЗ для контроля распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Последние десятилетия ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на распространение туберкулеза в мире. Показатели заболеваемости, смертности, эффективность лечения больных туберкулезом в значительной мере связаны с распространенностью ВИЧ-инфекции как среди населения в целом, так и среди больных туберкулезом [5-9].

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди 10,4 млн заболевших туберкулезом в 2015 г. в мире 1,2 млн – лица, живущие с ВИЧ-инфекцией. К 1,4 млн смертей от туберкулеза, произошедших в мире в том же году, согласно оценке ВОЗ, добавляется 400 тыс. смертей больных ВИЧ-инфекцией, связанных с туберкулезом.

Последний выпуск глобального отчета ВОЗ [9] рассматривает проблему коинфекции туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) по трем направлениям:

- влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологию туберкулеза, включая вопросы выявления сочетанной инфекции и учета случаев смерти больных туберкулезом,

- оценка эффективности лечения больных ТБ/ВИЧ-и,

- оценка распространения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди лиц с ВИЧ-инфекцией и превентивное ее лечение (химиопрофилактика).

Взаимодействие служб по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией является необходимым звеном в организации выявления и адекватного лечения больных сочетанной инфекцией и предупреждения распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией [5, 7, 8]. Сотрудничество между программами контроля за туберкулезом и за ВИЧ-инфекцией должно осуществляться по следующим направлениям [2]:

- развитие мер инфекционного контроля,
- обследование больных туберкулезом на ВИЧ-инфекцию,

- проведение антиретровирусной терапии (АРТ) больным ТБ/ВИЧ-и,

- организация интенсивных осмотров и активного выявления туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией,

- профилактика изониазидом туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

В мировой практике для изучения распространения в странах мира туберкулеза, в частности распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, применяют расчетные (оценочные, или estimated) и регистрируемые (notified) показатели.

Наиболее широко используются [5-9]:

- показатели, связанные с **оценкой** числа (абсолютного и рассчитанного на 100 тыс. населения) и доли больных ВИЧ-инфекцией среди новых слу-

чаев туберкулеза и рецидивов, т. е. среди так называемых вновь возникших случаев туберкулеза или «инцидентных» случаев заболевания. В англоязычной литературе эти показатели обозначаются соответственно как "HIV positive incident TB cases", "Incidence of TB cases who are HIV-positive" и "HIV prevalence in incident TB cases";

- отчеты о количестве и доле **зарегистрированных больных туберкулезом**, имеющих известный результат теста на ВИЧ, и о числе имеющих среди них положительный тест (больные ТБ/ВИЧ-и). В последнем глобальном отчете ВОЗ [9] эти показатели были впервые приведены для новых случаев и рецидивов, т. е. для инцидентных случаев (за 2015 г.);

- общее число **зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией**, вне зависимости от года регистрации, и число вновь зарегистрированных больных ВИЧ-инфекций в текущем году;

- число **больных ВИЧ-инфекцией, обследованных на туберкулез** во время их последнего визита к врачу, с регистрацией результата обследования (сведения публикуются, начиная с глобального отчета ВОЗ 2009 г. [6]);

- число **зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией, охваченных химиопрофилактикой** изониазидом, которая рассматривается как лечение ЛТИ;

- число **больных ТБ/ВИЧ-и, начавших получать или получающих АРТ и профилактическое лечение** котримоксазолом (ПЛК). В последнем глобальном отчете ВОЗ [9] впервые приводятся сведения об **охвате АРТ новых случаев и рецидивов туберкулеза** (инцидентных случаев);

- исходы **лечения случаев сочетанной инфекции**, причем в глобальных отчетах ВОЗ после 2011 г. приводится показатель успешного лечения в сумме для новых случаев и рецидивов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (см. далее).

Оценка ВОЗ распространения ВИЧ-инфекции среди впервые регистрируемых случаев туберкулеза проводится на основе: а) оценки UNAIDS² распространенности ВИЧ-инфекции в стране и б) оценки параметра, отражающего, насколько заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией больше заболеваемости туберкулезом населения, не пораженного ВИЧ-инфекцией. Другими словами, определяется соотношение заболеваемости туберкулезом среди этих двух групп населения (incidence rate ratio, или IRR). Считается (по оценке 2013 г. [8]), что заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией больше заболеваемости туберкулезом населения, не пораженного ею, в 29 раз (разброс значений: 26-31).

Оценка ВОЗ распространения в мире ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом

Значения **оценки распространения ВИЧ-инфекции** среди больных туберкулезом по данным 2015 г. для некоторых стран мира, России и отдельных регионов ВОЗ приведены на рис. 1 и 2, в табл. 1.

² Объединенная программа ООН по ВИЧ-и/СПИДу.

Таблица 1. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в мире, 2015 г. [9, 10]

Table 1. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the world, 2015 [9, 10]

Регион / страна	Оценка ВОЗ числа новых случаев и рецидивов ТБ, сочетанных с ВИЧ-инфекцией (тыс.) ¹	Оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов ТБ (инцидентных случаев ТБ), %	Новые случаи и рецидивы туберкулеза с известным результатом обследования на ВИЧ ²		Число инцидентных случаев ТБ, имеющих положительный результат обследования на ВИЧ (тыс.)	Доля положит. результатов среди обследованных на ВИЧ-инцидентных случаев ТБ, %	Доля охваченных АРТ среди всех инцидентных случаев сочетанной инфекции, %	Охват профилактическим лечением лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, тыс., 2014 г. ⁷	
			абс. (тыс.)	%				абс. (тыс.)	%
Весь мир	1 170 (1 020; 1 320)	11 (9,1; 14)	3 386	55	500,7	14,8	78	932	8,4
Африка	834 (710; 969)	31 (25; 37)	1 051	81	380,0	36,2	82	877	9,8
ЮАР	258 (165; 370)	57 (52; 61)	278	97	157,5	56,7	85	552	19,1
Индия	113 (58; 186)	4,0 (3,6; 4,4)	1 125	67	44,6	4,0	92	н/д	н/д
Бразилия	13 (11; 15)	15 (14; 16)	60	82	9,1	15,1	31	н/д	н/д
США	0,58 (0,49; 0,67)	5,6 (5,3; 5,8)	8,4	93	0,5	5,5	н/д	н/д	н/д
Европейский регион ВОЗ	27 (23; 31)	8,4 (7,0; 9,9)	182	69	16,2	8,9	36	21	35,5
Российская Федерация	11,0 (9,3; 13)	9,9 (8,8; 11)	66 ³	95,3 ³	6,4 ⁴	9,7 ⁴	93 ⁵	28 ⁶	35 ⁶

Примечание: ¹ Для оценки ВОЗ дана «наилучшая оценка», а в скобках – ее наименьшее и наибольшее возможное значения.
² “Known HIV status”.
³ Число больных туберкулезом, обследованных на ВИЧ-инфекцию, для Российской Федерации в глобальном отчете приводится только для новых случаев (впервые выявленных больных туберкулезом) без учета рецидивов, т. к. в российской отчетности отсутствуют соответствующие данные. Поэтому доля охвата дана в таблице только для новых случаев на основе данных формы № 33.
⁴ Сведения, поданные от России в ВОЗ, отражали только информацию для новых случаев (впервые выявленных больных туберкулезом), не включая рецидивы туберкулеза.
⁵ В РФ в 2015 г., согласно форме № 61, АРТ получал 26 821 больной ТБ/ВИЧ-и, или 93% от общего числа больных сочетанной инфекцией из постоянного населения, состоящих на учете. В 2014 г. это доля равнялась 70% [4]. Сведения об охвате АРТ именно впервые выявленных больных и рецидивов туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, отсутствуют.
⁶ По данным формы № 61 за 2014 г. [4].
⁷ Сведения за 2015 г. в базе данных ВОЗ [10] на момент написания статьи отсутствовали.

н/д – нет данных.

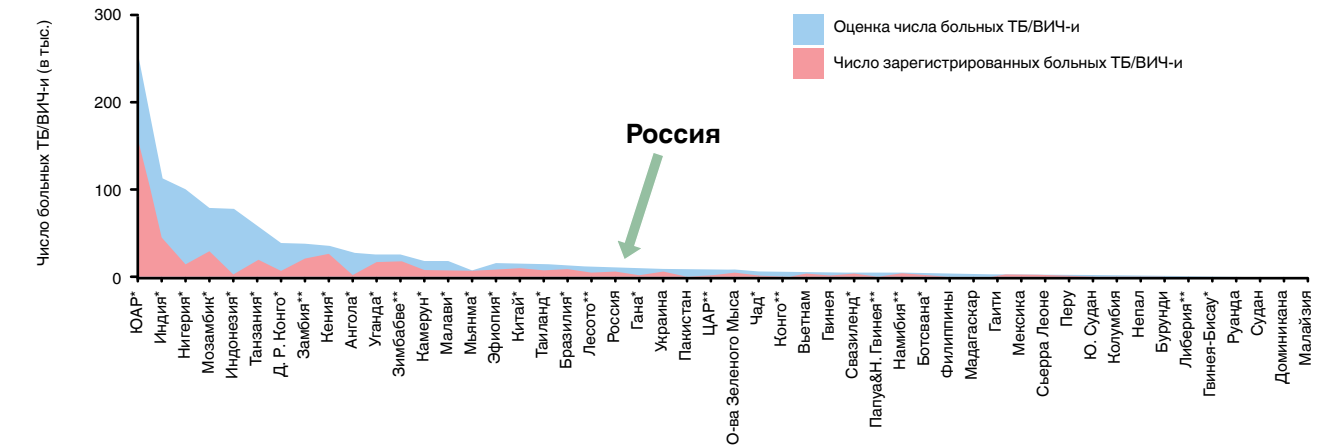


Рис. 1. Оценка и число зарегистрированных больных ТБ/ВИЧ-и в 108 странах мира, где оцениваемое число зарегистрированных больных не менее 100 пациентов. 2015 г. Страны, обозначенные знаком *, входят в число 20 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены по абсолютному числу заболевших [9]. Страны, обозначенные знаком **, входят в число 10 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены из-за высоких значений заболеваемости, рассчитываемой на 100 тыс. населения [9]

Fig. 1. Estimate and number of notified TB/HIV patients in 108 countries of the world where the estimated number of notified cases is less than 100 patients. 2015. Countries marked by * are among those 20 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the absolute number of patients [9]. Countries marked by ** are among those 10 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the high level of incidence, calculated as per 100,000 population [9]

Согласно оценке ВОЗ, в 2015 г. в мире 1,1 млн (1,0-1,3), или 11% (9,1-14%)³ новых случаев и случаев рецидивов туберкулеза сочетаются с ВИЧ-инфекцией. Наибольшее значение показате-

ля было получено для стран Африканского региона ВОЗ – 31% (25-37%). Для стран Европейского региона ВОЗ значение показателя было равно 8,4% (7,0-9,9%). В число стран данного региона ВОЗ

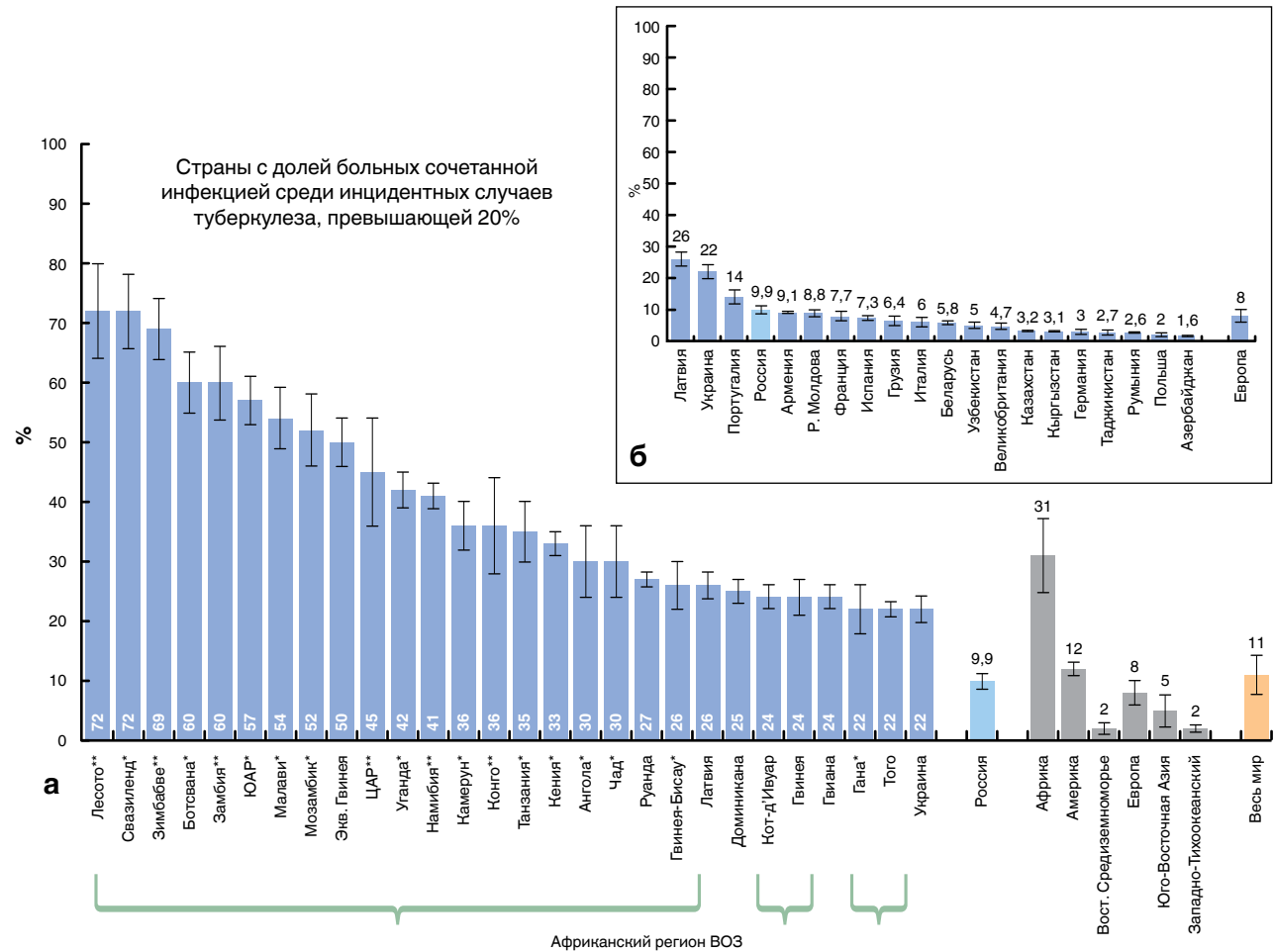


Рис. 2. Оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов туберкулеза в странах мира, 2015 г.

Рассматриваются страны мира, где оцениваемое число зарегистрированных больных ТБ/ВИЧ-и в течение года было не менее 100 пациентов. Страны, обозначенные знаком *, входят в число 20 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены по абсолютному числу заболевших [9]. Страны, обозначенные знаком **, входят в число 10 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены из-за высоких значений заболеваемости, рассчитываемой на 100 тыс. населения. Линии разброса показывают наибольшее и наименьшее возможное значение оценки (степень «неопределенности» оценки)

а) оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов туберкулеза в странах мира со значением показателя более 20%, в регионах ВОЗ и в мире в целом;

б) оценка распространения ВИЧ

Fig. 2. Estimate of HIV infection prevalence among new TB cases and relapses in the countries of the world, 2015.

The countries are considered where the estimated number of the notified TB/HIV patients was more than 100 during a year. Countries marked by * are among those 20 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the absolute number of patients [9]. Countries, marked **, are among those 10 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the high level of incidence, calculated as per 100,000 population. Scatter lines show the highest and lowest potential estimate (the degree of uncertainty)

а) The estimate of HIV infection prevalence among new TB cases and relapses in the countries of the world with the value of this rate exceeding 20% in the WHO regions and the whole world,

б) Estimated HIV prevalence

³ Здесь и далее при указании оценки показателей приводится т. н. «наилучшая» оценка ("best estimate"), а в скобках указывается т. н. степень неопределенности оценки – наименьшее и наибольшее возможные значения оценки, или "uncertainty of estimate".

входит Российская Федерация, для которой значения рассматриваемых показателей были равны 9,9% (8,8-11,0%), или 11,0 (9,3-13,0) тыс. больных сочетанной патологией.

На основе оценок ВОЗ в 2015 г. был определен список 30 стран с наибольшим бременем ТБ/ВИЧ-и (СНБ ТБ/ВИЧ-и), которые являются приоритетными странами с точки зрения борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [9]⁴. Двадцать из них были включены в число стран СНБ ТБ/ВИЧ-и ввиду значительного числа случаев сочетанной инфекции, определенного в результате оценки ВОЗ, а 10 стран – в связи с высокими значениями оценки заболеваемости сочетанной инфекцией из расчета на 100 тыс. населения.

В странах СНБ ТБ/ВИЧ-и, согласно оценке, сосредоточено подавляющее большинство инцидентных случаев ТБ/ВИЧ-и в мире: около 1,0 млн, или 86% от всех больных ТБ/ВИЧ-и. В соответствии с новым определением ТБ/ВИЧ-и, введенном в 2015 г., Российская Федерация с оценкой числа больных, равной 11 тыс. (6,8-9,4 тыс.), не входит в их число, как это было ранее до 2015 г.

Из 30 стран СНБ ТБ/ВИЧ-и 23 – из Африканского региона ВОЗ, в которых сосредоточено почти 72% всех больных сочетанной инфекцией. Наибольшее число больных ТБ/ВИЧ-и, согласно оценке (рис. 1), проживают в ЮАР – 258 тыс. (240-350 тыс.), Индии – 113 тыс. (75-160 тыс.), Нигерии – 100 тыс. (53-110 тыс.), Мозамбике – 79 тыс. (47-76 тыс.) и Индонезии – 78 тыс. (25-87 тыс.).

Из 27 стран с наибольшими значениями заболеваемости ТБ/ВИЧ-и из расчета на 100 тыс. оценочного населения – 26 стран из Африканского региона ВОЗ. Наибольшее значение показателя приведено для Лесото – 566 (359-820), ЮАР – 473 (303-680) и Свазиленда – 408 (261-586).

Особое практическое значение имеет оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов туберкулеза, или доля ВИЧ-инфекции среди указанных больных (рис. 2а).

Согласно оценке ВОЗ, более половины инцидентных случаев туберкулеза имеют сочетанную ВИЧ-инфекцию в Лесото (72%), Свазиленде (72%), Зимбабве (69%), Ботсване (60%), Замбии (60%), ЮАР (57%), Малави (54%), Мозамбике (52%) и Экваториальной Гвинее (50%). В России оценка свидетельствует о 9,9% больных ВИЧ-инфекцией среди новых случаев и рецидивов туберкулеза, что является четвертым значением в Европейском регионе ВОЗ после Латвии (26%), Украины (22%) и Португалии (14%) (рис. 2б).

Регистрация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в странах мира

В глобальном отчете ВОЗ приводятся сведения о числе регистрируемых случаев заболевания ТБ/ВИЧ-и среди инцидентных случаев туберкулеза⁵ и числе инцидентных случаев, имеющих «документированный результат теста на ВИЧ-инфекцию», т. е. не просто охваченных обследованиями на ВИЧ-инфекцию, но тех, у которых результат этого обследования документально известен. Это позволяет рассчитать долю регистрируемых новых случаев и рецидивов туберкулеза, у которых имеет место ВИЧ-инфекция.

К 2015 г. в мире значительно возросли число и доля новых случаев и рецидивов туберкулеза, которые имеют известный результат обследования на ВИЧ – около 3,4 млн, или 55% от всех зарегистрированных больных туберкулезом (рис. 3). Заметим, что это число включает как больных туберкулезом, обследованных на ВИЧ, так и больных ВИЧ-инфекцией, обследованных на туберкулез.

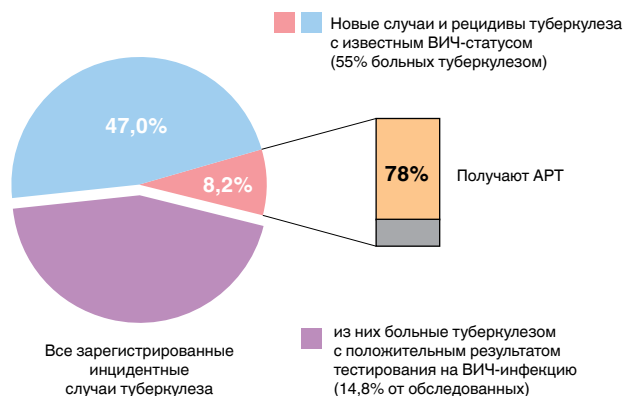


Рис. 3. Доля инцидентных случаев туберкулеза (новых случаев и рецидивов) обследованных на ВИЧ, зарегистрированных среди них случаев ВИЧ-инфекции и их охват АРТ. Все страны мира, 2015 г. Источник: [9].

Fig. 3. The part of incident TB cases (new cases and relapses) who had a test for HIV, and HIV cases registered among them and their coverage with ART. All countries of the world, 2015. Source: [9]

Наиболее высокая доля больных туберкулезом, обследованных на ВИЧ (с «известным ВИЧ-статусом»), отмечена в Африканском, Американском и Европейском регионах ВОЗ – 81; 82; 72% соответственно.

Среди обследованных больных туберкулезом 14,8% (или 501 тыс.) имели положительный результат теста на ВИЧ. В Африканском регионе таких

⁴ Ранее в этот список входило 41 государство [5, 9-12].

⁵ В последнем глобальном отчете ВОЗ [13] указанные сведения приводятся именно для инцидентных случаев, а не для всех больных туберкулезом, как это было в предыдущих выпусках (в 2014 г. и ранее). В то же время в тексте соответствующего раздела отчета (4.1.2) это не уточняется, хотя приводятся данные именно для инцидентных случаев, что видно из таблицы 4.1 и информации из базы данных глобального отчета, опубликованной на сайте ВОЗ [14].

больных было 36,2%, в Американском регионе – 12,3%, а в Европе – 9,4% (рис. 4).

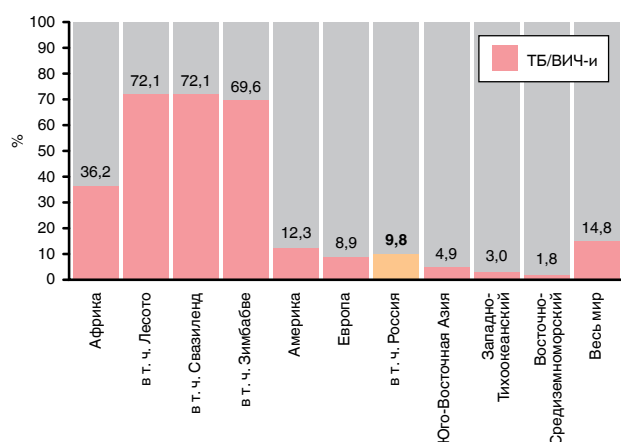


Рис. 4. Доля зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией среди новых случаев и рецидивов туберкулеза, обследованных на ВИЧ-инфекцию, в регионах ВОЗ, в некоторых странах мира, Российской Федерации и в мире в целом, 2015 г. Данные по РФ не включают сведения о распространении ВИЧ-инфекции среди рецидивов, только среди новых случаев (впервые выявленных больных туберкулезом, см. текст).
Источники: [9, 10]

Fig. 4. The part of registered HIV patients among new TB cases and relapses, who had an HIV test, in the WHO regions and some countries of the world, Russian Federation and in the whole world, 2015. Data for RF do not include the information on HIV prevalence among relapses, but only in new cases (newly detected TB cases, Rf. the text).
Sources: [9, 10]

Отметим, что ввиду особенностей и ограничений статистической системы в РФ расчет как охвата обследованиями на ВИЧ, так и доли больных с положительным результатом обследования на ВИЧ возможен только для впервые выявленных больных (новых случаев) туберкулезом без учета рецидивов. Эти значения для нашей страны равны 95,3 и 9,8% соответственно. В то же время российская статистика позволяет получить общее число больных туберкулезом, которые имеют информацию о «ВИЧ-статусе», и число пациентов, которые среди них имеют положительный тест на ВИЧ. Согласно данным за рассматриваемый в статье 2015 г. (форма № 33), 84,3% больных туберкулезом, состоящих на учете, были обследованы на ВИЧ (около 160 тыс.), среди которых 8,5% имели положительный результат теста (13,5 тыс.).

Во многих странах мира наблюдается существенная разница между оценкой и числом регистрируемых случаев сочетанной инфекции. При оценке 1,17 млн новых случаев и рецидивов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в мире было зарегистрировано только 500,6 тыс. таких больных. Таким образом, число зарегистрированных случаев сочетанной инфекции составляет не более 43% от оценки.

Необходимо отметить, что регистрируемое в странах мира число случаев сочетанной инфекции отражает, как правило, информацию, формируемую только через национальные программы борьбы с туберкулезом [2]. Это оказывает значительное влияние на качество надзора, снижая его полноту и информативность. В свое время в России была создана система, позволяющая объединить движение информации о случаях сочетанной инфекции от фтизиатров, инфекционистов, патоморфологов, врачей из медучреждений ФСИН России в единый банк данных [4]. В то же время для обеспечения эффективной работы статистического учета и отчетности по ТБ/ВИЧ-и в стране еще требуется предпринять определенные усилия.

В настоящее время в ряде субъектов РФ уже действует эффективная система мониторинга выявления, диагностики и лечения больных ТБ/ВИЧ-и. В частности, в г. Москве существуют многоуровневая система мониторинга больных сочетанной инфекцией и система мониторинга распространения латентной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, которая действует в рамках совместной работы городского Центра СПИД и Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

Выявление туберкулеза и превентивная терапия туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией

В мире, согласно данным 2015 г., среди 501 тыс. зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, около 391 тыс. (78%) получали АРТ (рис. 3). Значение этого показателя существенно выросло по сравнению с предыдущими годами, так, например, он был равен 36% в 2005 г. и 46% в 2010 г. В 30 странах СНБ ТБ/ВИЧ-и 80% больных туберкулезом, которые знали о положительном результате проведенного им теста на ВИЧ, получали АРТ.

Согласно данным 2014 г. [4], в Российской Федерации АРТ было охвачено 70,1% больных ТБ/ВИЧ-и из постоянного населения, состоящих на учете.

Систематический скрининг для выявления туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, является существенным компонентом рекомендаций ВОЗ по контролю ВИЧ-инфекции и туберкулеза. По данным 2014 г., из 76 стран около 63% больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых по поводу данного заболевания ("enrolled in HIV care"), были осмотрены на туберкулез. В Российской Федерации доля охвата больных ВИЧ-инфекцией осмотрами на туберкулез достигла в 2014 г. 81,7% [4].

Данные 2015 г. по охвату превентивной терапией туберкулеза лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, были предоставлены 57 странами, которые включают 61% оцениваемого глобального бремени туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [9]. Согласно этим сведениям, в целом 38% (или 910 тыс.) всех впервые

взятых под наблюдение случаев ВИЧ-инфекции ("newly enrolled in HIV care") были охвачены превентивной терапией при ЛТИ. Этот показатель был наиболее высок в странах Западно-Тихоокеанского региона – около 50%, а также в странах Американского континента – 42%. Несмотря на относительный прогресс в этом направлении, сведения о проведении превентивной терапии были представлены лишь девятью из 30 стран СНБ ТБ/ВИЧ-и. Наибольшая доля лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, охваченных превентивной терапией, была отмечена в Малави – 79%.

В РФ в настоящее время все большее и большее внимание начинают уделять вопросу превентивной терапии туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Так, по данным, собираемым в рамках федерального мониторинга по снижению смертности от туберкулеза, охват в 2016 г. превентивной терапией туберкулеза лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, и у которых была выявлена ЛТИ, в г. Москве достиг 50,4% (рассматривается доля охваченных химиопрофилактикой среди тех больных ВИЧ-инфекцией, которым, согласно российским нормативным документам, показана химиопрофилактика). Согласно данным 2014 г., по Российской Федерации [4] химиопрофилактикой туберкулеза было охвачено 35,5% больных ВИЧ-инфекцией стадий 4Б, 4В и 5.

Смертность больных коинфекцией ТБ/ВИЧ-и, вызванная проявлением туберкулезной инфекции

Смертность больных коинфекцией ТБ/ВИЧ-и, вызванная проявлением туберкулезной инфекции, оказывает все большее влияние на общую смертность больных туберкулезом [1, 4]. Это связано с ростом числа больных ВИЧ-инфекцией, среди которых проявление туберкулезной инфекции является ведущей причиной смерти (шифруемой, согласно МКБ-10, как B20.0 или B20.7).

Так, согласно оценочным данным, публикуемым в глобальном отчете (рис. 5), туберкулез, который входит в десятку ведущих причин смерти населения Земли, с учетом числа смертей больных ВИЧ-инфекцией от проявления туберкулезной инфекции, становится уже пятым по значимости. Смерти, причина которых обозначается кодом B20.0 (или B20.7), увеличивают число смертей, связанных с туберкулезом, почти на треть.

В РФ число зарегистрированных смертей больных ТБ/ВИЧ-и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (B20.0 / B20.7) стало составлять в 2015 г. почти половину числа зарегистрированных смертей, причиной которых был туберкулез [1, 4].

Согласно оценке ВОЗ 2015 г., среди 388 тыс. умерших от проявления туберкулезной инфекции больных ВИЧ-инфекцией 76% смертей происходят в странах Африканского региона ВОЗ, причем в мире треть всех смертей больных ТБ/ВИЧ-и от данной причины (33,5%) происходят в ЮАР и Намибии (73 и 57 тыс. соответственно).

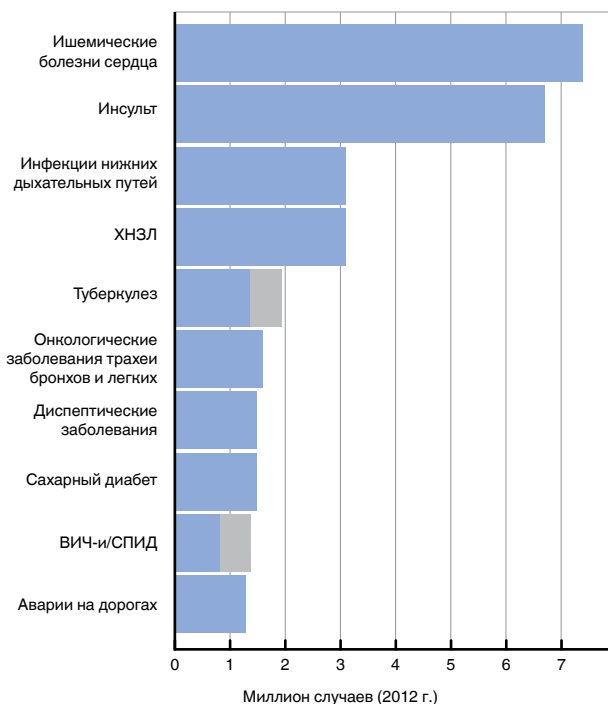


Рис. 5. Десять ведущих причин смерти в мире, 2012 г. Цитирование по [9]. Смерти больных ВИЧ-инфекцией от проявления туберкулезной инфекции показаны серым цветом

Fig. 5. Ten leading causes of death in the world, 2012. Cited as per [9]. Deaths in HIV patients due to manifestations of TB infection are marked by gray color

Если рассмотреть все смерти, связанные с туберкулезом, то в Африканском регионе 40% от этих случаев – это умершие больные ТБ/ВИЧ-и, т. е. случаи, когда причина смерти шифруется как смерть от ВИЧ-инфекции (рис. 6).

На рис. 6 видно, что, согласно оценке ВОЗ, в большинстве стран СВБ ТБ/ВИЧ-и «вклад» ВИЧ-инфекции в смертность, связанную с туберкулезом, достигает до 80%. Преимущественно это страны Африки: все 26 стран с наибольшими значениями показателя смертности больных ВИЧ-инфекцией, связанной с туберкулезом, из расчета на 100 тыс. населения, расположены в Африканском регионе ВОЗ. Данный показатель среди этих государств принимает значения от 11 до 223 (в Лесото) на 100 тыс. населения.

Таким образом, в зарубежных публикациях показатели, связанные со смертностью больных ВИЧ-инфекцией, как правило, основываются на **оценках ВОЗ**. Сведения по **регистрации** случаев смерти от туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией на уровне ВОЗ и на уровне большинства государств мира практически недоступны.

Это связано с тем, что в статистических системах большинства стран мира, как и в базе данных ВОЗ по смертности (WHO Mortality Database, http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/), публикуются данные о смертности от ВИЧ-ин-

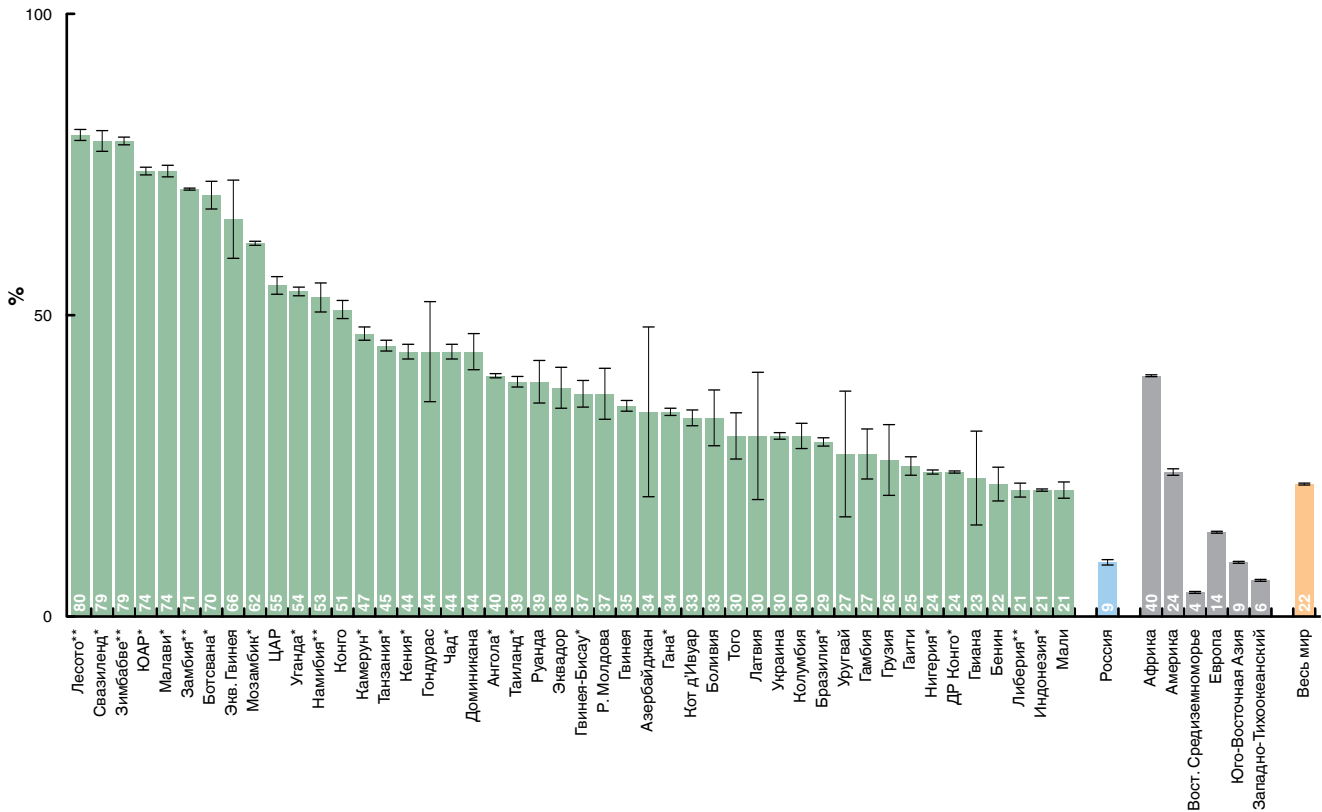


Рис. 6. Доля умерших от сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ-и (B20.0) среди всех умерших, у которых причина смерти была связана с туберкулезом, 2015 г.

Рассчитано на основе оценок ВОЗ числа умерших от туберкулеза и числа умерших больных ТБ/ВИЧ-и, чья смерть была связана с туберкулезом [13, 14]. Рассматриваются страны мира, где оцениваемое число зарегистрированных больных ТБ/ВИЧ-и в течение года было не менее 100 пациентов и в которых рассматриваемая доля превышает 20%. Страны, обозначенные знаком *, входят в число 20 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены по абсолютному числу заболевших [1, 13]. Страны, обозначенные знаком **, входят в число 10 государств СНБ ТБ/ВИЧ-и, куда они были включены из-за высоких значений заболеваемости, рассчитанной на 100 тыс. населения. Линии разброса обозначают 95%-ный ДИ

Fig. 6. The part of those died of TB/HIV co-infection (B20.0) among all lethal cases in whom the cause of death was associated with TB, 2015.

It was calculated based on the WHO estimate of a number of TB deaths and number of those died of TB/HIV co-infection whose death was associated with tuberculosis [13, 14]. The countries under consideration are those where the estimated number of the notified TB/HIV patients exceeds 100 during a year and where the considered part is above 20%. Countries marked by * are among those 20 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the absolute number of patients [1, 13]. Countries, marked **, are among 10 countries with the highest burden of TB/HIV, where they were included based on the high level of incidence, calculated as per 100,000 population. The scatter lines mark 95% CI

фекции в целом ("Human immunodeficiency virus disease"), что обозначается кодами МКБ-10 как B20-B24, не выделяя составляющую, связанную с наличием туберкулезной инфекции. В то же время смерть больных ВИЧ-инфекцией от проявления микобактериальной инфекции, которая в основном определяется туберкулезной инфекцией, шифруется как B20.0 и частично B20.7. Так, например, в российской форме С51/С52 также не выделяют эти причины смерти из числа умерших от ВИЧ-инфекции.

Заметим, что в вышеуказанной базе данных ВОЗ по смертности в разделе умерших от ВИЧ-инфекции (B20-B24) отсутствуют сведения о числе умерших для всех стран Африканского региона, входящих в СНБ ТБ/ВИЧ-и, за исключением ЮАР.

Т. е. оценить в целом для всех стран мира влияние ВИЧ-инфекции на смертность, связанную с туберкулезом, на основе данных регистрации не представляется возможным.

Таким образом, оценить вклад ВИЧ-инфекции в общую смертность, связанную с туберкулезом, возможно только на основе оценки ВОЗ, отдельных популяционных исследований и на основе информации из стран, где имеются соответствующие полицейские регистры или отчетные формы. В Российской Федерации сведения о числе смертей больных ВИЧ-инфекцией от проявления микобактериальной инфекции приводятся в отчетной форме № 61. Это позволяет достаточно точно оценить влияние ВИЧ-инфекции на общую смертность, связанную с туберкулезом в стране [4].

Результаты лечения больных ТБ/ВИЧ-и

В последних глобальных отчетах ВОЗ приводятся сведения об **эффективности лечения больных ТБ/ВИЧ-и**. ВОЗ рекомендует для оценки эффективности лечения вести отдельную отчетность для больных туберкулезом с положительными и отрицательными результатами обследования на ВИЧ.

Такую отчетность к 2016 г. для когорты 2014 г. предоставили 106 стран, в которых в 2014 г. было сосредоточено 80% всех больных ТБ/ВИЧ-и, зарегистрированных национальными программами борьбы с туберкулезом в мире. В число этих стран входило 19 из 30 стран СНБ ТБ/ВИЧ-и. Сведения об исходах лечения больных ТБ/ВИЧ-и для регионов ВОЗ и некоторых стран мира приведены в табл. 2.

Согласно полученным данным для когорт 2014 г., доля успешного лечения и доля умерших (летальность в когорте) для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией были равны 75 и 11% соответственно, в то время как для больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 83 и 3%. Таким образом, эффективность лечения больных ТБ/ВИЧ-и была заведомо ниже. Прежде всего это было обусловлено тем, что летальность больных в когорте ТБ/ВИЧ-и была почти в 4 раза выше, чем в когорте больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

В свою очередь, это определяется поздним выявлением случаев ТБ/ВИЧ-и и задержкой начала АРТ или лечения противотуберкулезными препаратами. В связи с этим ВОЗ рекомендует осуществлять ру-

тинные обследования на ВИЧ среди лиц с подозрением на туберкулез и среди больных туберкулезом, осуществлять систематический скрининг на ВИЧ для своевременного выявления туберкулеза, осуществлять своевременное начало АРТ и проведение превентивного лечения туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Российская Федерация была одной из тех стран, которые не предоставили отдельные сведения об исходах лечения больных ТБ/ВИЧ-и и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в 2014 г. В то же время все большее число субъектов страны уже имеют возможность предоставлять такую информацию. Так, например, в г. Москве уже три года осуществляется отдельный анализ когорт больных туберкулезом с различным статусом по ВИЧ-инфекции. По данным когорт 2013-2014 гг. эффективность лечения впервые выявленных больных без и с ВИЧ-инфекцией равна 84,2 и 56% соответственно, а смертность – 4,8 и 23,4% соответственно. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза без и с ВИЧ-инфекцией равна 68,4 и 47,4%, соответственно, а смертность – 10,8 и 22,8% соответственно [3].

В следующий глобальный отчет ВОЗ 2017 г. от РФ подготовлены и переданы результаты лечения когорт больных ТБ/ВИЧ-и 2015 г., полученные из 13 субъектов страны.

Отметим, что если до 2012 г. ВОЗ собирала сведения отдельно для когорт новых случаев и когорт случаев повторного лечения, то в настоящее время сбор данных по исходам лечения ТБ/ВИЧ-и ведет-

Таблица 2. Исходы лечения больных ТБ/ВИЧ-и из когорты 2014 г., все типы пациентов [9, 10]

Table 2. Treatment outcomes in TB/HIV patients in the cohort of 2014, all types of patients [9, 10]

Регионы ВОЗ / страны	Размер когорты	Успешное лечение	Неудача	Умерло	Потеряно для наблюдения	Доля оценки умерших к оценке заболевших больных ТБ/ВИЧ-и
	чел.	%	%	%	%	%
Все страны мира, предоставившие отчет	424 274	74,6%	1,1%	10,8%	6,0%	33,3%
Африка	288 297	76,4%	0,5%	9,7%	5,9%	35,3%
Америка	15 740	54,8%	0,6%	19,4%	13,1%	18,6%
Восточное Средиземноморье	401	53,4%	0,5%	21,9%	19,2%	22,5%
Европа	7 923	41,4%	27,7%	21,0%	7,2%	18,2%
Юго-Восточная Азия	65 183	73,8%	1,3%	13,5%	6,3%	32,7%
Западно-Тихоокеанский регион	4 181	70,3%	0,3%	16,0%	4,8%	17,2%
Бразилия	6 891	49,2%	0,0%	22,0%	15,0%	16,9%
США	467	80,1%	1,5%	7,1%	1,1%	13,3%
Индия	44 257	76,2%	1,1%	13,1%	5,8%	32,7%
Ботсвана	3 537	76,6%	1,1%	10,1%	3,3%	29,2%
Зимбабве	19 290	67,9%	0,6%	9,1%	3,4%	24,2%
Украина	6 104	35,2%	35,2%	22,3%	7,2%	23,3%
Казахстан	381	70,6%	3,7%	19,9%	3,1%	13,8%
Беларусь	135	74,1%	7,4%	15,6%	1,5%	24,0%
Р. Молдова	241	52,7%	6,2%	30,3%	10,8%	32,7%

ся в сумме для новых случаев и случаев рецидива туберкулеза⁶.

Необходимо отметить, что состав сравниваемых когорт в разных странах может значительно различаться друг от друга и не включать все возможные случаи сочетанной инфекции. Приведенные в глобальном отчете сведения косвенно подтверждают это предположение.

Так, например, из табл. 2 видно, что во многих странах и регионах ВОЗ при доле умерших в когорте, примерно равной 10-15%, отношение оценки смертей среди больных ТБ/ВИЧ-и к оценке числа заболевших ТБ/ВИЧ-и составляет 30-35%. Так, например, для Африканского региона ВОЗ эти показатели равны 10,8 и 33,3% соответственно, для Ботсваны – 10,1 и 29,2%, для Индии – 13,1 и 32,7% соответственно. При этом в большинстве стран Европы эти показатели коррелируют друг с другом.

Приведенные данные показывают, что анализируемые когорты могут охватывать лишь ограниченную выборку пациентов, причем, судя по всему, далеко не репрезентативную, и полученные сведе-

ния могут плохо отражать реальную ситуацию с лечением пациентов с ТБ/ВИЧ-и.

Заключение

Контроль туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, является существенным компонентом национальных программ борьбы с туберкулезом. Все более значительную роль в мире играет учет распространения ЛТИ среди больных ВИЧ-инфекцией, ее выявление и лечение.

Отмечается рост числа стран, собирающих необходимую отчетность по выявлению, лечению и случаям смерти больных ТБ/ВИЧ-и, по вопросам химиопрофилактики туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ.

Подавляющее число заболеваний и смертей от ТБ/ВИЧ-и отмечается в странах Африканского региона ВОЗ.

РФ не входит в число стран с высоким бременем ТБ/ВИЧ-и, но, тем не менее, показатели, связанные с данным явлением, требуют в РФ организации более тщательного контроля ситуации.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8-16.
2. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ, Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон, ВОЗ, 2012, 36С, WHO/HTM/TB/2012.1
3. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Рыбка Л. Н., Данилова И. Д., Котова Е. А. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции // Туб. и социально значимые заболевания. – М., 2016. – № 5. – С. 18-25.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
5. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
6. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2009.411).
7. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB 2013.11.
8. Global Tuberculosis Report 2014, WHO/HTM/TB 2014.11.
9. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13.
10. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Дата обращения: 01.03.2017 г.).

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 2. Tuberculosis mortality Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 7, pp. 8-16.
2. Politika VOZ v otnoshenii sotrudnichestva v oblasti TB/VICH. Rukovodyashhie printsipy dlya natsional'nykh programm i drugikh zainteresovannykh storon. (Russ. Ed.: WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders). WHO, 2012, 36C, WHO/HTM/TB/2012.1
3. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Rybka L.N., Danilova I.D., Kotova E.A. Comparative estimation of efficiency of TB patients treatment depending on the HIV status. Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya, Moscow, 2016, no. 5, pp. 18-25. (In Russ.)
4. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
5. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
6. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2009.411).
7. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB 2013.11.
8. Global Tuberculosis Report 2014, WHO/HTM/TB 2014.11.
9. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13.
10. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Accesses as of 01.03.2017).

⁶ В словаре базы данных ВОЗ [14] указывается, что после 2011 г. идет сбор данных для "Outcomes for HIV-positive TB cases, all types", т. е. для «исходов лечения больных туберкулезом с положительным ВИЧ-статусом, все типы», в отличие от собираемых до 2011 г. данных отдельно для когорт новых случаев и для случаев повторного лечения (см. словарь базы данных). Этот же текст приводится для данного показателя в профилях стран [13]. В то же время на рис. 4.21 и 4.22 в тексте обзора [13] указывается, что эти когорты включают только новые случаи рецидивов, что противоречит исходной информации базы данных ВОЗ [14].

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
127030, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Васильева Ирина Анатольевна

директор института, главный внештатный
специалист-фтизиатр МЗ РФ.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры.

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-50-10.

Белиловский Евгений Михайлович

заведующий отделом эпидемиологического мониторинга
туберкулеза.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Борисов Сергей Евгеньевич

заместитель директора по научно-клинической работе.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «Центральный НИИ организации и
информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
заместитель руководителя Федерального Центра
противодействия распространению туберкулеза в РФ.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел.: 8 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Research Institute of Phthiopulmonology by I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127030

Irina A. Vasilyeva

Director of the Institute,
Chief TB Expert.
Phone: +7 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department.

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
10, Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: 8 (499) 268-50-10.

Evgeny M. Belilovsky

Head of Tuberculosis Epidemiological
Monitoring Department.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Sergey E. Borisov

Deputy Director for Research and Clinical Activities.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Public Health Organization and
Informatization,
Deputy Head of Federal Center for Tuberculosis Control in the
Russian Federation.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone: +7 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 10.06.2017

Submitted as of 10.06.2017

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПЕРФОРАТИВНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЯЗВАХ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М. Н. РЕШЕТНИКОВ, М. С. СКОПИН, М. В. СИНИЦЫН, Д. В. ПЛОТКИН, О. Н. ЗУБАНЬ

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Клиника № 2, Москва, Россия

Цель исследования: поиск наилучших подходов к хирургическому лечению перфоративных туберкулезных язв кишечника у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Проанализирован опыт хирургического лечения 136 пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезными язвами кишечника. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства и послеоперационной тактики.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и перфоративными туберкулезными язвами кишечника выполнение резекции участка кишки с язвами и наложение отсроченного анастомоза (после стиханий явлений перитонита) или ушивание перфоративных язв, назоинтестинальная интубация и программная санация брюшной полости являются наиболее оптимальным способом хирургического лечения, что в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией позволяет снизить процент послеоперационных осложнений и уменьшить летальность.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез кишечника, резекция кишки, межкишечный анастомоз, перитонит, назоинтестинальная интубация

Для цитирования: Решетников М. Н., Скопин М. С., Синицын М. В., Плоткин Д. В., Зубань О. Н. Выбор хирургической тактики при перфоративных туберкулезных язвах кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 19-24. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-19-24

THE CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN PERFORATED TUBERCULOUS INTESTINAL ULCERS IN HIV PATIENTS

M. N. RESHETNIKOV, M. S. SKOPIN, M. V. SINITSYN, D. V. PLOTKIN, O. N. ZUBAN

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Clinic no. 2, Moscow, Russia

The goal of the study: to find the best approaches to surgical treatment of perforated tuberculous intestinal ulcers in those at the advanced stage of HIV infection. Surgeries in 136 patients suffering from HIV infection and tuberculous intestinal ulcers were analyzed. Patients were divided into four groups depending on the type of surgery and post-operative tactics.

In patients with HIV infection and perforated tuberculous intestinal ulcers, resection of the part of intestine with ulcers and delayed anastomosis (after remitting of peritonitis manifestations) or suturing of perforated ulcers, nasointestinal tube placement and programmatic sanitation of abdomen are the best options of surgical treatment, and when they are combined anti-tuberculosis therapy it reduces the number of post-operative complications and mortality.

Key words: HIV infection, intestinal tuberculosis, intestinal resection, enteroenteroanastomosis, peritonitis, nasointestinal tube placement

For citations: Reshetnikov M.N., Skopin M.S., Sinitsyn M.V., Plotkin D.V., Zuban O.N. The choice of surgical tactics in perforated tuberculous intestinal ulcers in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 19-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-19-24

За последние годы в РФ отмечено увеличение числа случаев туберкулеза органов брюшной полости (ТОБП), частота которого колеблется от 3 до 16% среди других внелегочных локализаций туберкулеза [2, 3, 5]. ТОБП составляет около четверти среди внелегочных локализаций туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Наиболее грозным осложнением ТОБП является перфорация специфических язв кишечника с летальностью до 80%. Трудности лечения больных этой категории обусловлены поздним выявлением ТОБП, протекающего с выраженной интоксикацией, легочно-сердечной недостаточностью, иммунодефицитом и недостаточностью нутритивного статуса. Это приводит к быстрому прогрессированию перитонита и развитию полиорганной недостаточности [1, 4, 6-9].

Цель исследования: поиск наилучших подходов к хирургическому лечению перфоративных туберкулезных язв кишечника у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Хирургическое лечение проведено 136 пациентам с перфоративными туберкулезными язвами кишечника, находившимся на лечении в хирургическом отделении Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом в 2003-2013 гг. Мужчин было 103 (75,7%), женщин – 33 (24,3%), возраст больных – от 21 до 51 года, у всех пациентов была ВИЧ-инфекция 4В стадии. В комплекс обследования пациентов входили рентгенологические (обзорная рентгенография и КТ органов

грудной клетки и брюшной полости), эндоскопические (лапароскопия), лабораторные и патоморфологические методы. Исследовали иммунный статус и вирусную нагрузку, проводили гистологическое, микробиологическое (бактериологические, культуральные, включая жидкие питательные среды), молекулярно-генетические исследования операционного материала. Для оценки тяжести перитонита использовали Мангеймский перитонеальный индекс. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы "BIOSTAT Primer for Windows McGraw-Hill".

Все пациенты поступали в тяжелом состоянии и оперированы в экстренном порядке после проведения кратковременной предоперационной подготовки. В зависимости от локализации язв производили их ушивание, резекцию тонкой кишки или правостороннюю гемиколэктомию, операции завершали назоинтестинальной интубацией (НИИ), санацией и дренированием брюшной полости. Проводили инфузионную, антибактериальную, противотуберкулезную терапию, нутритивную поддержку – парентеральное питание смесью аминокислот и жировых эмульсий, энтеральное зондовое питание комбинированными смесями, антиретровирусную терапию.

Пациенты разделены на 4 группы:

- 1-ю группу составили 47 (34,6%) пациентов с перфорацией туберкулезных язв кишечника, которым выполняли резекцию пораженного отдела кишки или правостороннюю гемиколэктомию с резекцией дистального отдела подвздошной кишки. Первичный анастомоз не накладывали, оставляя сформированные культы приводящего и отводящего отделов кишечника в брюшной полости, осуществляя декомпрессию приводящего отдела кишечника посредством назоинтестинального зонда. Санационные релапаротомии выполняли с интервалом 48 ч, после стихания перитонита накладывали двухрядный анастомоз «бок в бок» непрерывным атравматическим швом;

- во 2-ю группу включено 34 (25,0%) пациента, которым резекцию пораженного отдела кишки завершали наложением первичного двухрядного анастомоза «бок в бок» непрерывным швом на атравматичной игле, НИИ; программные санации брюшной полости не выполняли;

- 3-ю группу составил 31 (22,8%) пациент. Больным выполнены ушивание перфоративных туберкулезных язв, НИИ, санация и дренирование брюшной полости. Спустя 48 ч проводили программные санации брюшной полости до полного стихания явлений перитонита. При этом оценивали состояние ранее ушитых перфоративных язв, в случае прорезывания швов накладывали дополнительные швы. В случае выявления новых перфораций производили их ушивание;

- у пациентов 4-й группы – 24 (17,6%) – выполняли ушивание перфоративных язв, НИИ, санацию

и дренирование брюшной полости, программные санации не производили.

Сроки с момента перфорации во всех группах до момента операции варьировали в пределах 12-24 ч, поздняя госпитализация больных зачастую была связана со стертостью клинической картины и поздним обращением пациентов. Давность заболевания ВИЧ-инфекцией во всех наблюдениях составляла в среднем 7-8 лет, туберкулез носил генерализованный характер, продолжительность заболевания туберкулезом – от 0,1 до 1,1 года. При выборе объема оперативного вмешательства руководствовались локализацией язв в кишечнике и тяжестью перитонита.

Туберкулезное язвенное поражение кишечника носило локальный характер, язвы были как одиночные, так и множественные, располагались в тощей, подвздошной или слепой кишке, наиболее часто поражался илеоцекальный отдел кишечника (рис. 1, 2). Выбор метода операции определялся стремлением к радикальному удалению участка кишки, пораженного туберкулезными язвами и вовлеченного в специфический процесс. Мезентериальные лимфатические узлы удаляли лишь в том случае, если они располагались вдали от корня брыжейки тонкой кишки. При казеозном расплавлении лимфатических узлов корня брыжейки ограничивались их вскрытием, содержимое лимфатических узлов исследовали на предмет микобактерии туберкулеза. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали полное парентеральное питание из расчета 1 упаковка в сутки.

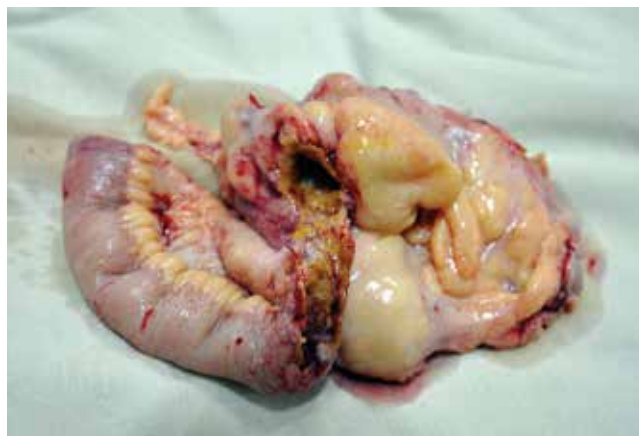


Рис 1. Перфоративная туберкулезная язва илеоцекального угла (макропрепарат)

Fig. 1 Perforated tuberculous ulcer of ileocecal flexura (gross specimen)

При программных санациях фиксировали стихание явлений перитонита: нормализацию цвета петель кишечника, исчезновение гнойного экссудата, выпадение фибрина, появление вялой перистальтики. Обычно для стихания явлений перитонита и появления условий для безопасного наложения анастомоза требовалось 2-4 программные санации

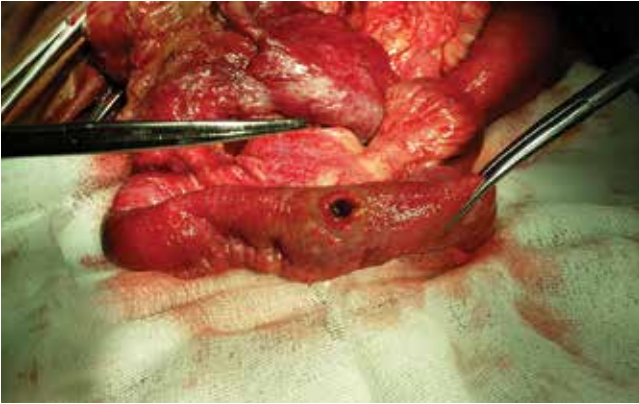


Рис 2. Перфоративная туберкулезная язва подвздошной кишки, в брыжейке определяются увеличенные мезентериальные лимфоузлы (фото во время операции)

Fig. 2 *Perforated tuberculous ulcer of twisted intestine, there are enlarged mesenteric lymph nodes in the mesentrium (photo during the surgery)*

брюшной полости, однако у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции их число доходило до 6-7 из-за торпидного течения перитонита. Накладывали энтероэнтеро- или илеотрансверзоанастомоз двухрядным швом на атравматической игле или при помощи линейных сшивающих аппаратов, применение линейных сшивающих аппаратов с тремя рядами титановых скрепок наиболее предпочтительно, так как создается одинаковое давление на стенки кишки на протяжении всего анастомоза. Противотуберкулезную химиотерапию в предоперационном периоде проводили по назначению фтизиатра с учетом спектра лекарственной устойчивости и переносимости пациентом. В послеоперационном периоде использовали парентеральные формы противотуберкулезных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, линезолид, карбапенемы, рифампицин, изониазид, амикацин). После удаления назоинтестинального зонда и восстановления возможности перорального приема добавляли таблетированные противотуберкулезные препараты.

Результаты исследования

Клинико-рентгенологические формы туберкулеза легких у оперированных пациентов представлены в табл. 1.

У всех пациентов диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, что характерно для больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулезный процесс носил распространенный генерализованный характер, включающий поражение легких, внутригрудных лимфатических узлов, кишечника, мезентериальных лимфатических узлов, печени и селезенки, ЦНС, почек. В легких преобладали тяжелые двусторонние процессы, самую многочисленную группу – 105 (77,2%) человек – составили

Таблица 1. Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза легких и его локализациям
Table 1. Distribution of patients as per clinical forms of pulmonary tuberculosis and its localizations

Клиническая форма	Число больных	
	абс.	%
Диссеминированная	63	46,3
Инфильтративная	42	30,9
Казеозная пневмония	12	8,8
Милиарная	11	8,1
Фиброзно-кавернозная	8	5,9
Итого	136	100,0

больные инфильтративным и диссеминированным туберкулезом. Помимо туберкулезного процесса в легких и кишечнике, у пациентов выявлены и другие внелегочные локализации (табл. 2).

Таблица 2. Виды и частота внелегочных форм туберкулеза
Table 2. Types and frequency of extrapulmonary forms of tuberculosis

Экстрапульмонарные локализации туберкулеза	Число больных (n = 136)	
	абс.	%
Брюшина	82	60,3
Периферические лимфоузлы	62	45,6
Печень и селезенка	34	25,0
ЦНС	30	22,1
Почки	10	7,4
Гортань, трахея, бронхи	7	5,1

У 120 (88,2%) пациентов имело место общее истощение (снижение индекса массы тела ниже 18,5), у 127 (93,4%) – хроническая анемия (гемоглобин ниже 90 г/л), у 123 (90,4%) – гипопроteinемия (уровень общего белка крови ниже 45 г/л). В иммунограмме всех 136 пациентов отмечено снижение числа CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, при этом у 89 (65,4%) число CD4-лимфоцитов составляло менее 50 кл/мкл. У пациентов имелись различные сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С – у 121 (88,9%), а также вторичные ВИЧ-ассоциированные заболевания: орофарингеальный кандидоз – у 90 (66,2%), активная цитомегаловирусная инфекция – у 17 (12,5%).

Туберкулез кишечника выявлен во время операции у всех 136 пациентов и представлен инфильтративно-язвенной формой. Наряду с перфоративными язвами, у 54 (37,5%) обнаружены также язвы с частичным стенозированием просвета тонкой кишки. Во время операции установлено, что превалировало распространенное язвенное поражение тонкой и толстой кишок, преимущественно правой половины последней, с множественными перфорациями язв, казеозным расплавлением мезентериальных лимфатических узлов и перитонитом. Перитонит у всех пациентов был распространенным, экссудат –

фибринозно-гнойным или каловым, Мангеймский перитонеальный индекс колебался в пределах 25-30 баллов.

Перитонит у больных с ВИЧ-инфекцией отличался торпидным течением с длительным сохранением серозно-гнойной экссудации и вялым восстановлением перистальтики кишечника. В перитонеальном экссудате у всех пациентов присутствовал рост *Escherichia coli*, в 35% – в ассоциации с *Enterococcus faecium*. В 25% в экссудате, полученном из брюшной полости, методом люминесцентной микроскопии выявили наличие кислотоустойчивых микобактерий. Выделенная из брюшной полости неспецифическая микрофлора была чувствительна преимущественно к аминогликозидам, карбапенемам и фторхинолонам.

При гистологическом исследовании операционного материала у пациентов с ВИЧ-инфекцией морфологическая картина туберкулеза кишечника была нетипичной: характер, туберкулезные гранулемы выявляли редко, что не позволяло однозначно трактовать выявленные изменения как проявление туберкулезного процесса; отмечались слабая тенденция к отграничению воспалительного процесса и преобладание альтеративно-экссудативных тканевых реакций над пролиферативными. При люминесцентной микроскопии краев язв выявляли наличие кислотоустойчивых микобактерий. Результаты хирургического лечения больных представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты хирургического лечения в группах больных с перфоративными туберкулезными язвами кишечника

Table 3. Results of surgical treatment in the groups of patients with perforated tuberculous intestinal ulcers

Группы больных	Число больных	Осложнения в послеоперационном периоде		Умерло	
		абс.	%	абс.	%
1	47	6*	12,8	22	46,8
2	34	21	61,8	21	61,8
3	31	18	58,0	11**	35,5
4	24	16	66,7	17	70,8
Итого	136			71	

Примечание: * $p < 0,01$ между группами 1-2; 1-3; 1-4;

** $p < 0,05$ при сравнение с группой 2 и $p < 0,01$ при сравнении с группой 4

У 6 (12,8%) пациентов 1-й группы во время программных санаций брюшной полости выявлены и ушиты новые перфорации туберкулезных язв кишечника, несостоятельности анастомозов не наблюдалось. Умерли 22 (46,8%) пациента в течение 1-3 сут после операции, эти больные поступали в сроки более 1 сут от момента перфорации язв, с прогрессирующим течением генерализованного туберкулеза, с глубоким иммунодефицитом

(CD4-лимфоциты менее 10 мл/мкл). При патолого-анатомическом исследовании умерших обнаружено туберкулезное поражение не только легких, кишечника, внутригрудных и мезентериальных лимфатических узлов, но также почек, надпочечников, селезенки, печени, головного мозга, периферических лимфатических узлов.

Во 2-й группе осложнения в послеоперационном периоде в виде несостоятельности анастомоза отмечены у 21 (61,8%) больного. У 5 больных в послеоперационном периоде несостоятельность анастомоза привела к возникновению неполных тонкокишечных свищей, которые закрылись самостоятельно в процессе проведения комплексной консервативной терапии. У 16 пациентов на 4-6-е сут зарегистрировано прогрессирование перитонита или возникновение новых перфоративных туберкулезных язв кишечника, что послужило поводом для повторных оперативных вмешательств в объеме релапаротомии, резекции участка кишки с анастомозом, ушивания новых перфораций. Из этих пациентов умерло 8 (23,5%). Еще от прогрессирующего туберкулеза легких и нарастающей полиорганной недостаточности скончались 13 (38,3%) больных этой группы, на вскрытии выявлено распространенное туберкулезное поражение различных органов.

У пациентов 3-й группы язвенное поражение кишечника носило тотальный характер, поэтому ввиду невозможности удаления всех язв им выполняли лишь ушивание перфоративных язв. При программных санациях брюшной полости с интервалом 48 ч у 13 (41,9%) больных выявлены и ушиты новые перфоративные язвы. У 5 (16,1%) пациентов в послеоперационном периоде наблюдалось кишечное кровотечение, которое остановлено консервативным путем. Стихание явлений перитонита на 3-6-е сут после операции при отсутствии новых перфораций и несостоятельности ранее ушитых язв служило показанием к прекращению программных санаций и окончательному ушиванию раны передней брюшной стенки. В этой группе умерло 11 (35,5%) пациентов из-за легочно-сердечной недостаточности, связанной с прогрессированием туберкулеза легких и туберкулезного менингоэнцефалита.

В 4-й группе у пациентов программных санаций брюшной полости не выполняли. В послеоперационном периоде у 16 (66,7%) больных наблюдались появление новых перфораций кишечника и прогрессирование перитонита, что потребовало повторных оперативных вмешательств у 12 (50,0%), у 4 (16,7%) пациентов были кишечные кровотечения и свищи вследствие перфорации петель кишки, прилежащих к ране передней брюшной стенки, которые сопровождалась выраженным дерматитом, усугубляя состояние больного и усложняя уход за ним. От развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде умерло 17 (70,8%) больных, из них у 7 (29,2%) смерть наступила спустя 1-2 нед. после операции от прогресси-

рования туберкулеза легких или туберкулезного менингоэнцефалита.

Анализ результатов лечения показал, что у пациентов 1-й и 3-й групп процент осложнений (30,8%) был в 2 раза ниже, чем у пациентов 2-й и 4-й групп (63,8%) – $p < 0,01$. Это связано с радикальным удалением участка кишки, пораженного туберкулезными язвами, отказом от наложения первичного анастомоза в условиях активного перитонита, визуальным контролем лечения перитонита с возможностью своевременного выявления и устранения новых перфораций. Летальность у пациентов 1-й и 3-й групп (42,3%) была ниже, чем у пациентов 2-й и 4-й групп (65,5%) – $p < 0,01$, это связано с уменьшением числа послеоперационных осложнений при хирургически контролируемом лечении

перитонита и перфоративных туберкулезных язв кишечника.

Заключение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и перфоративными туберкулезными язвами кишечника выполнение резекции участка кишки с язвами и наложение отсроченного анастомоза (после стиханий явлений перитонита) или ушивание перфоративных язв, НИИ и программная санация брюшной полости являются наиболее оптимальным способом хирургического лечения, что в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией позволяет снизить процент послеоперационных осложнений и уменьшить летальность.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е. А., Маткина Т. Н., Вдоушкина Е. С. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 44-45.
2. Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления и клиники туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20-28.
3. Корнилова З. Х., Зюзя Ю. Р., Алексеева Л. П., Пархоменко Ю. Г., Ерохин В. В. Клинико-морфологические особенности туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Пробл. туб. – 2008. – № 10. – С. 13-20.
4. Савоненкова Л. М., Арямкина О. Л. Осложнения и исходы абдоминального туберкулеза // Анналы хирургии. – 2006. – № 4. – С. 52-55.
5. Скопин М. С., Батыров Ф. А., Корнилова З. Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
6. Фролова О. П., Шукина И. В., Фролов Е. Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32-36.
7. Badri M., Ehrlich R, Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area // J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – № 5. – P. 225-232.
8. Sabooni K., Khosravi M. H., Pirmohammad H. et al. Tuberculosis peritonitis with features of acute abdomen in HIV infection // Int. J. Mycobacteriol. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 151-153. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.004. Epub 2015 Apr 1.
9. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 188, № 8. – P. 1146-1155.

REFERENCES

1. Borodulina E.A., Matkina T.N., Vdoushkina E.S. Causes of death of patients suffering from HIV infection and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2015, no. 5, pp. 44-45. (In Russ.)
2. Erokhin V.V., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P. Specifics of tuberculosis detection and manifestations in HIV patients. Probl. Tub., 2005, no. 10, pp. 20-28. (In Russ.)
3. Kornilova Z.Kh., Zyuzya Yu.R., Alekseeva L.P., Parkhomenko Yu.G., Erokhin V.V. Clinical and morphological features of tuberculosis with concurrent HIV infection. Probl. Tub., 2008, no. 10, pp. 13-20. (In Russ.)
4. Savonenkova L.M., Aryamkina O.L. Complications and outcomes of abdominal tuberculosis. Annaly Khirurgii, 2006, no. 4, pp. 52-55. (In Russ.)
5. Skopin M.S., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. Prevalence of abdomen tuberculosis and specific parameters of its detection. Probl. Tub., 2007, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.)
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, no. 7, pp. 32-36. (In Russ.)
7. Badri M., Ehrlich R, Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. J. Tuberc. Lung Dis., 2001, no. 5, pp. 225-232.
8. Sabooni K, Khosravi M.H., Pirmohammad H. et al. Tuberculosis peritonitis with features of acute abdomen in HIV infection. Int. J. Mycobacteriol., 2015, vol. 4, no. 2, pp. 151-153. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.004. Epub 2015 Apr 1.
9. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J. Infect. Dis., 2003, vol. 188, no. 8, pp. 1146-1155.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Клиника № 2.
107014, Москва, ул. Барболина, д. 3.

Решетников Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук,
заведующий туберкулезным хирургическим отделением.
Тел.: 8 (499) 268-66-00.
E-mail: taxol@bk.ru

Скопин Михаил Сергеевич

кандидат медицинских наук, врач-хирург.
E-mail: scopin.ms@mail.ru

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части для работы с больными сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ-инфекция.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

Плоткин Дмитрий Владимирович

кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
E-mail: kn13@list.ru

Зубань Олег Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (499) 268-25-45.
E-mail: pan_zuban@msn.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical
Center of Tuberculosis Control, Clinic no. 2.
3, Barbolina St.,
Moscow, 107014

Mikhail N. Reshetnikov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Tuberculosis Surgery Department.
Phone: +7 (499) 268-66-00.
E-mail: taxol@bk.ru

Mikhail S. Skopin

Candidate of Medical Sciences, Surgeon.
E-mail: scopin.ms@mail.ru

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor for Medical Activities
for Management of Patients with TB/HIV co-infection.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

Dmitry V. Plotkin

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
E-mail: kn13@list.ru

Oleg N. Zuban

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Chief Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (499) 268-25-45.
E-mail: pan_zuban@msn.com

Поступила 09.06.2017

Submitted as of 09.06.2017

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ГЕПАТИТОМ

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

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

Цель: проанализировать клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных коинфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) и хроническими гепатитами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 129 больных ТБ/ВИЧ-и, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области. Пациенты разделены на 2 группы: группу 1 составили 27 больных ТБ/ВИЧ-и и хроническими гепатитами В, С и др., группу 2 – 102 пациента с ТБ/ВИЧ-и без гепатита.

Результаты. Установлено, что коинфекция ТБ/ВИЧ-и и гепатит чаще регистрируется у людей в возрасте от 41 года до 55 лет, в то время как пик заболеваемости пациентов с ТБ/ВИЧ-и приходится на молодой возраст – от 21 года до 40 лет. По клиническим формам туберкулеза, наличию бактериовыделения и деструкций в легочной ткани существенных различий в обеих группах не получено. Однако у пациентов обеих групп частота бактериовыделения значительно превышала число деструктивных изменений в легких. У пациентов с ТБ/ВИЧ-и и гепатитом регистрировался достоверно более высокий уровень МЛУ – 64,3% против 17,3% у пациентов с ТБ/ВИЧ-и, особенно выраженный у лиц, получающих одновременно противотуберкулезную терапию и антиретровирусную терапию (АРВТ). В группе пациентов с ТБ/ВИЧ-и и гепатитом у лиц, не получающих АРВТ, наблюдался самый высокий процент летальности, связанной с ВИЧ-инфекцией, в 4 раза превышающий аналогичный показатель у пациентов с ТБ/ВИЧ-и без гепатита.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, гепатит, клинические проявления, эффективность лечения

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29

CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT EFFICIENCY OF THOSE SUFFERING FROM TB/HIV CO-INFECTION AND HEPATITIS

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Goal: to analyze clinical manifestations and treatment efficiency in those suffering from TB/HIV co-infection and chronic hepatitis.

Materials and methods. Medical cards of 129 patients with TB/HIV co-infection treated in TB units of Saratov Region were retrospectively analyzed. Patients were divided into 2 groups: Group 1 included 27 patients with TB/HIV co-infection and chronic hepatitis B, C and others, Group 2 included 102 patients with TB/HIV co-infection and without hepatitis.

Results. It was found out that TB/HIV co-infection and hepatitis were the most often registered in the people from 41 to 55 years old, while the highest incidence of TB/HIV co-infection was observed in the younger people – from 21 to 40 years old. There was no significant difference in the clinical forms of tuberculosis, bacillary excretion and destruction of the lung tissue between the Groups. However, bacillary excretion was much more frequent compared to the level of destructive changes in the lungs in patients of both Groups. The patients with TB/HIV co-infection and hepatitis had a confidently higher level of MDR – 64.3% versus 17.3% in the patient with TB/HIV co-infection, which was especially high in the patients concurrently receiving anti-tuberculosis treatment and antiretroviral therapy (ART). The mortality related to HIV was the highest in the Group of patients with TB/HIV co-infection and hepatitis receiving no ART, which was 4 times higher than the same rate in TB/HIV patients without hepatitis.

Key words: tuberculosis, HIV, hepatitis, clinical manifestations, treatment efficiency

For citations: Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 25-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, которая усугубляется высоким процентом среди этих пациентов лиц, имеющих хронические гепатиты В, С, Д и/или их сочетания. Это требует дифференцированного подхода и осторожности при проведении лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами, так как побочные эффекты у пациентов данной категории протекают тяжелее и регистрируются значительно чаще [1-3, 5].

Цель исследования: проанализировать клинические проявления и эффективность лечения тубер-

кулеза у больных коинфекцией ТБ/ВИЧ-и и хроническими гепатитами, проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации [амбулаторные карты, истории болезни, карты персонального учета больных ТБ/ВИЧ-и (приложение № 1 к приказу МЗ РФ № 547 от 13.11.2003 г.)] 129 больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области

в 2014 г. Из них мужчин – 92 (71,3%), женщин – 37 (28,7%). Возраст обследованных – от 21 года до 65 лет. У всех пациентов был впервые выявлен туберкулез легких и внелегочных локализаций, который в большинстве случаев развился на фоне ранее существующей ВИЧ-инфекции. Диагностированы поздние стадии ВИЧ-инфекции: IV Б – у 108 (83,7%), IV В – у 14 (10,9%), V – у 7 (5,4%) человек. В зависимости от наличия или отсутствия хронического гепатита пациенты были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 27 человек с туберкулезом легких, ВИЧ-инфекцией и хроническими гепатитами. Среди пациентов данной категории гепатит С был диагностирован у 17 (63%) человек, сочетание гепатита В и С – у 4 (14,8%), гепатит неуточненной этиологии – у 6 (22,2%) больных. В группу 2 включено 102 пациента больных ТБ/ВИЧ-и без гепатита. В обеих группах анализировали возрастную-половую структуру заболевших, клинические формы туберкулеза, наличие или отсутствие деструкций и бактериовыделения, спектр выявленной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). Дополнительно оценивали уровень CD4-клеток до и после лечения и эффективность противотуберкулезной терапии у пациентов, получающих и не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ).

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерные программы Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Применяли методики описательной статистики, в том числе вычисление среднего арифметического ($\bar{M}$), ошибки среднего арифметического (m), медианы, моды, интервала наименьших и наибольших значений. Сравнение двух групп, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, а не подчиняющихся нормальному распределению – теста Вилкоксона, для оценки достоверности рассчитывали величину *p*, указывающую вероятность безошибочного прогноза. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты исследования

Среди пациентов группы 1 преобладали люди среднего возраста (от 41 года до 55 лет) – 14 (51,9%) против 26 (25,5%) в группе 2, $p = 0,0140$. В группе 2 заболевание регистрировали чаще у пациентов молодого возраста (от 21 года до 40 лет) – 72 (70,6%) против 13 (48,2%) в группе 1, $p = 0,0264$. По соотношению мужчин и женщин в обеих группах существенных различий не выявлено. В группе 1 мужчин было 20 (74,1%), женщин – 7 (26%), в группе 2 мужчин – 72 (70,6%), женщин – 30 (29,4%), $p = 0,7990$ и $p = 0,7590$ соответственно. Данные представлены в табл. 1.

Клинические формы туберкулеза, диагностированные у больных обеих групп, были представлены преимущественно инфильтративным туберкулезом легких – у 14 (51,9%) человек в группе 1 и 53 (52%) –

Таблица 1. Возрастно-половая структура пациентов групп 1 и 2

Table 1. Age and sex structure in the patients from Groups 1 and 2

Возраст	Группа 1 (n = 27) абс. (%)	Группа 2 (n = 102) абс. (%)	<i>p</i>
21-40	13 (48,2)	72 (70,6)	0,0264
41-55	14 (51,9)	26 (25,5)	0,0140
> 55	0	4 (3,92)	-
Пол			
мужчины	20 (74,1)	72 (70,6)	0,7990
женщины	7 (26)	30 (29,4)	0,7590

в группе 2 и диссеминированным туберкулезом легких – у 8 (29,6%) и 27 (26,5%) пациентов соответственно. Другие клинические формы туберкулеза (очаговый, туберкулемы, кавернозный, экссудативный плеврит, формы первичного и внелегочного туберкулеза) регистрировали в единичных случаях. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза, диагностированные у больных групп 1 и 2

Table 2. Clinical forms of tuberculosis diagnosed in the patients from Groups 1 and 2

Клинические формы туберкулеза	Группа 1 (n = 27) абс. (%)	Группа 2 (n = 102) абс. (%)	<i>p</i>
Очаговая	2 (7,4)	5 (4,9)	0,5486
Инфильтративная	14 (51,9)	53 (52)	0,9265
Диссеминированная	8 (29,6)	27 (26,5)	0,7571
Кавернозная	1 (3,7)	1 (0,98)	0,2482
Казеозная пневмония	1 (3,7)	1 (0,98)	0,2482
Туберкулемы	1 (3,7)	0	-
Первичный туберкулез	0	2 (2)	-
Экссудативный плеврит	0	4 (3,9)	-
Туберкулез костей и суставов	0	2 (2)	-
Генерализованный туберкулез	0	7 (6,9)	-

Достоверных различий по наличию бактериовыделения и деструктивных изменений в легких у больных в обеих группах не установлено. Бактериовыделение методом микроскопии мокроты и методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды выявлено у 15 (55,6%) больных группы 1 и у 52 (50,9%) группы 2, $p = 0,6446$. Полости распада в легких были обнаружены у 10 (37%) больных группы 1 и 33 (32,4%) пациентов группы 2, $p = 0,6967$.

Обращает на себя внимание, что в обеих группах пациентов с сочетанием ТБ/ВИЧ-и частота бактериовыделения значительно превышала число деструктивных изменений в легких. Так, у пациентов группы 1 в 5 (18,5%) случаях, а в группе 2 – у 19 (18,6%) больных отмечалось бактериовыделение при отсутствии деструктивных изменений в легких. Спектр лекарственной устойчивости МБТ удалось определить методом абсолютных концен-

траций у 65 пациентов, из них – у 14 (51,9%) больных группы 1 и 52 (51%) группы 2. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у пациентов групп 1 и 2

Table 3. The profile of drug resistance of *M. tuberculosis* in the patients from Groups 1 and 2

Результаты лекарственной чувствительности МБТ	Число положительных культур (n = 65)		p
	Группа 1 (n = 14) абс. (%)	Группа 2 (n = 52) абс. (%)	
Чувствительность сохранена ко всем препаратам	3 (21,4)	33 (63,5)	0,0067
МЛУ	9 (64,3)	9 (17,3)	0,0008
Из них: в сочетании с 3 препаратами и более	6 (66,7)	2 (22,2)	
Моноустойчивость к H	0	0	0
Моноустойчивость к R	0	2 (3,9)	0
Моноустойчивость к аминогликозидам	0	1(1,9)	0
Полирезистентность	2 (14,3)	7 (13,5)	0

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, т. е. устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R), полирезистентность – устойчивость к 2 препаратам и более, кроме H и R, монорезистентность – устойчивость только к одному препарату

Как следует из табл. 3, у больных группы 1 отмечается значительно более высокий процент МЛУ МБТ (включая первичную и вторичную) – 64,3% – по сравнению с группой 2 – 17,3%, $p = 0,0008$. В группе 1 МЛУ сочеталась с устойчивостью еще к 3 препаратам и более – у 6 (66,7%) человек, а в группе 2 – у 2 (22,2%) человек, $p = 0,0020$.

В дальнейшем анализировали эффективность завершеного курса (включая интенсивную фазу и фазу продолжения) лечения туберкулеза у пациентов обеих групп. Лечение проводили по стандартным (I, II, III, IV, V) режимам химиотерапии с учетом выявленной лекарственной устойчивости МБТ [4]. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией оценивали по прекращению бактериовыделения и динамике клинико-рентгенологической картины. Данные представлены в табл. 4.

Эффективность лечения туберкулеза в обеих группах существенно не различалась (25,9% в группе 1 и 45,1% в группе 2) и в целом была невысокой, особенно в группе 1. В обеих группах отмечалась высокая летальность, не связанная с заболеванием туберкулезом, – 10 (37%) в группе 1 и 38 (37,3%) в группе 2. В группе 1 достоверно чаще выявлялась вторичная МЛУ – 5 (18,5%) против 7 (6,9%) в группе 2, $p = 0,0610$, потребовавшая перерегистрации пациентов на IV режим лечения туберкулеза.

Далее провели анализ эффективности завершеного курса химиотерапии туберкулеза отдельно у

Таблица 4. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза у больных групп 1 и 2, получающих противотуберкулезную терапию

Table 4. Comparative tuberculosis treatment efficiency in the patients from Groups 1 and 2 receiving anti-tuberculosis treatment

Исходы лечения больных ТБ/ВИЧ-и	Группа 1 (n = 27) абс. (%)	Группа 2 (n = 102) абс. (%)	p
Эффективный курс	7 (25,9)	46 (45,1)	0,0767
Прервали лечение	3 (11,1)	4 (3,9)	0,1572
Умерли от туберкулеза	0 (0)	0 (0)	–
Умерли от других причин	6 (22,2)	32 (31,4)	0,3148
Умерли от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией	4 (14,8)	6 (5,9)	0,1253
Неэффективное лечение по микроскопии и посеву	2 (7,4)	7 (6,9)	0,8585
Перерегистрированы на IV режим в связи с МЛУ	5 (18,5)	7 (6,9)	0,0610

пациентов обеих групп среди получавших (табл. 5) и не получавших по разным причинам вместе с противотуберкулезными препаратами АРВТ (табл. 6).

Таблица 5. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза у больных групп 1 и 2, получающих противотуберкулезную и антиретровирусную терапию

Table 5. Comparative tuberculosis treatment efficiency in the patients from Groups 1 and 2 receiving anti-tuberculosis treatment and antiretroviral therapy

Исходы лечения больных ТБ/ВИЧ-и	Группа 1 (n = 18) абс. (%)	Группа 2 (n = 57) абс. (%)	p
Эффективный курс	7 (38,9)	30 (52,6)	0,3038
Прервали лечение	1 (5,5)	3 (5,3)	0,8686
Умерли от туберкулеза	0 (0)	0 (0)	–
Умерли от других причин	4 (22,2)	18 (31,6)	0,4204
Умерли от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией	0 (0)	1 (1,8)	–
Неэффективное лечение	2 (11,1)	2 (3,5)	0,2670
Перерегистрированы на IV режим в связи с МЛУ	4 (22,2)	3 (5,3)	0,0318

Таблица 6. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза у больных групп 1 и 2, получающих только противотуберкулезную терапию

Table 6. Comparative tuberculosis treatment efficiency in the patients from Groups 1 and 2 receiving only anti-tuberculosis treatment

Исходы лечения больных ТБ/ВИЧ-и	Группа 1 (n = 9) абс. (%)	Группа 2 (n = 45) абс. (%)	p
Эффективный курс	0 (0)	16 (35,6)	–
Прервали лечение	2 (22,2)	1 (2,2)	0,0182
Умерли от туберкулеза	0 (0)	0 (0)	–
Умерли от других причин	2 (22,2)	14 (31,1)	0,5635
Умерли от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией	4 (44,5)	5 (11,1)	0,0157
Неэффективное лечение	–	5 (11,1)	–
Перерегистрированы на IV режим в связи с МЛУ	1 (11,1)	4 (8,9)	0,8514

В группе 1 вместе с противотуберкулезными препаратами АРВТ получали 18 (66,7%) пациентов, в группе 2 – 57 (55,9%) человек, пациенты выделены из общего числа обследованных обеих групп.

При анализе эффективности проводимой терапии (табл. 5) установлено, что у пациентов группы 1 на фоне комбинированной противотуберкулезной терапии и АРВТ значительно чаще формировалась вторичная МЛУ МБТ (22,2%) по сравнению с группой 2 (ТБ/ВИЧ-и) – 5,3%, приведшая к перерегистрации на IV режим химиотерапии туберкулеза. Результаты можно объяснить частой отменой препаратов у пациентов с хроническими гепатитами в связи развитием нежелательных реакций, в том числе гепатотоксических, возникающих при сочетанной противотуберкулезной терапии и АРВТ. Среди пациентов с ТБ/ВИЧ-и, не получающих АРВТ (табл. 6), в группе 1 отмечался достоверно больший процент летальных исходов (44,5%) от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с группой 2 (11,1%), что может быть обусловлено более агрессивным течением ВИЧ-инфекции у пациентов с хроническими гепатитами при отсутствии противовирусной терапии.

Дополнительно проанализирован уровень CD4-клеток у пациентов обеих групп до и после завершения курса противотуберкулезной терапии (табл. 7).

Как следует из табл. 7 исходно в обеих группах отмечался достаточно низкий уровень CD4-клеток – $235,2 \pm 40,0$ кл/мкл в группе 1 и $253,8 \pm 34,0$ кл/мкл в группе 2, который существенно не различался, $p = 0,6844$. После завершения курса противотуберкулезной терапии в группе 2 появилась тенденция к повышению числа CD4-клеток 316 ± 47 против $253,8 \pm 34,0$ кл/мкл, но различия не достигают достоверных величин. В целом в группе 2 число CD4-клеток после лечения было выше, чем в группе 1 и составило 316 ± 47 кл/мкл против 176 ± 31 кл/мкл соответственно, $p = 0,0064$.

Выводы

1. Коинфекция ТБ/ВИЧ-и и гепатит (группа 1) чаще регистрируется у людей в возрасте от 41 года до 55 лет по сравнению с пациентами с ТБ/ВИЧ-и без сопутствующего гепатита (группа 2), пик заболеваемости которых приходится на молодой возраст (от 21 года до 40 лет).

Таблица 7. Динамика числа CD4-клеток в периферической крови больных ТБ/ВИЧ-и на фоне противотуберкулезной терапии

Table 7. Changes in CD4 count in the peripheral blood of TB/HIV patients receiving anti-tuberculosis treatment

Группы наблюдения	Показатели	Число CD4-клеток/мкл		p
		исходно	после лечения	
Группа 1 (n = 27)	M ± m (клеток/мкл)	235,2 ± 40,0	176 ± 31	0,2627
	медиана	154,5	136	
	мода	–	60	
	Интервал колебаний	2-823	60-477	
Группа 2 (n = 102)	M ± m (клеток/мкл)	253,8 ± 34,0 $p_{1-2} = 0,6844$	316 ± 47 $p_{1-2} = 0,0064$	0,6765
	медиана	167	212	
	мода	18	18	
	Интервал колебаний	1-2 021	1-2 000	

2. По клиническим формам туберкулеза, наличию бактериовыделения и деструкций в легочной ткани существенных различий в обеих группах не получено. У пациентов обеих групп частота бактериовыделения значительно превышала число деструктивных изменений в легких.

3. У пациентов с ТБ/ВИЧ-и и гепатитом регистрируется достоверно более высокий уровень МЛУ (включая первичную и вторичную) – 64,3% против 17,3% у пациентов ТБ/ВИЧ-и, $p = 0,0008$.

4. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с ТБ/ВИЧ-и была выше, чем у пациентов с ТБ/ВИЧ-и и гепатитом, – 45,1 и 25,9% соответственно.

5. В группе пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и и гепатитом отмечался более высокий процент формирования вторичной МЛУ, особенно выраженный у лиц, получающих одновременно противотуберкулезную и АРВТ. Это может быть обусловлено частой отменой противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных реакций, в том числе гепатотоксического характера.

6. В группе пациентов с ТБ/ВИЧ-и и гепатитом у лиц, не получающих АРВТ, наблюдался самый высокий процент летальности, связанной с ВИЧ-инфекцией, в 4 раза превышающий аналогичный показатель у пациентов с ТБ/ВИЧ-и без гепатита.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н., Кра́вченко А. В., Ба́тыров Ф. А., Само́йлова А. Г., Ти́тюхина М. В., Васи́льева И. А. Комбини́рованная противо́туберкуле́зная и анти́ретрови́русная те́рапия у больны́х туберкуле́зом в сочета́нии с ВИЧ-инфе́кцией: эффе́ктивность и пере́носимость // Туб. и болез́ни леѓких. – 2012. – № 2. – С. 37-45.
2. Иванова О. Г., Кондря А. В., Лукашова С. С. Частота и характер неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / Межд. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции»: сб. матер. – СПб.: «Человек и лекарство». – 2016. – С. 74-77.
3. Ковалев В. М., Журавкова О. Л. Особенности диагностики и лечения ко-инфекции ВИЧ/ТВ и ТВ/Вирусные гепатиты в Магаданской области // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 13. – С. 75-77.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 56 с.
5. Ungo J. R., Jones D., Ashkin D., Hollender E., Bernstein D., Albanese A., Pitchemik A. Antituberculosis Drug – induced Hepatotoxicity the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // Am. J. Respirator. Crit. Care Medicine – 1998. – Vol. 157, № 6. – P. 1871-1876.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., Samoylova A.G., Tityukhina M.V., Vasilyeva I.A. Combination of anti-tuberculosis treatment and antiretroviral therapy in tuberculosis patients with concurrent HIV infection: efficiency and tolerability. Tuberculosis and Lung Diseases, 2012, no. 2, pp. 37-45. (In Russ.)
2. Ivanova O.G., Kondrya A.V., Lukashova S.S. Chastota i kharakter neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy na protivotuberkuleznye preparaty u bolnykh VICH-assotsirovannym tuberkulezom. Mezhd. nauchno-prakt. konf. "Aktualnye voprosy VICH-infektsii": sb. mater. [Frequency and type of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in those suffering from HIV-associated tuberculosis. International Scientific Practical Conference on Actual Issues of HIV infection. Coll. of articles]. St. Petersburg, Chelovek I Lekarstvo Publ., 2016, pp. 74-77.
3. Kovalev V.M., Zhuravkova O.L. Specific diagnostics and treatment of co-infections of TB/HIV and TB/viral hepatitis in Magadan Region. Dalnevostochny Journal Infektsionnoy Patologii, 2008, no. 13, pp. 75-77. (In Russ.)
4. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
5. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., Hollender E., Bernstein D., Albanese A., Pitchemik A. Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am. J. Respirator. Crit. Care Medicine, 1998, vol. 157, no. 6, pp. 1871-1876.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент.

Тел.: 8 (8452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.

Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112, B. Kazachya St.,
Saratov, 410012

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.

Phone: +7 (8452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of FPK and PPS Tuberculosis Control Department.

Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.

Email: dispans@san.ru

Поступила 15.02.2017

Submitted as of 15.02.2017

ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА ХPERT MTB/RIF

А. М. МАЛИК

Государственный университет медицины и фармации «Николай Тестемицану», г. Кишинев, Республика Молдова

Цель исследования: изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к рифампицину при назначении лечения по результатам ее определения тестом Xpert MTB/RIF.

Ретроспективно проанализирована социальная и клиническая структура 165 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Муниципальной клинической больнице фтизиопульмонологии (мун. Кишинэу). Пациенты разделены на 2 группы: основная группа – 85 больных, анализ мокроты которых показал положительный результат теста Xpert MTB/RIF с устойчивостью к рифампицину, контрольная группа – 80 пациентов, у которых при положительном результате теста Xpert MTB/RIF чувствительность к рифампицину была сохранена, проведено сравнение параметров по группам. Полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные в основном выбыли из под наблюдения. Оценка результатов полного курса химиотерапии показала, что они достоверно не отличаются у больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя и с наличием лекарственной устойчивости к рифампицину при условии назначения лечения с учетом данных Xpert MTB/RIF.

Ключевые слова: тест Xpert MTB/RIF, туберкулез с чувствительностью возбудителя, туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя

Для цитирования: Малик А. М. Характеристика и эффективность лечения больных туберкулезом в зависимости от результатов теста Xpert MTB/RIF // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 30-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-30-33

CHARACTERISTICS AND EFFICIENCY OF TREATMENT IN TUBERCULOSIS PATIENTS DEPENDING ON THE XPERT MTB/RIF RESULTS

A. M. MALIK

State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu", Kishinev, Moldova Republic

The goal of the study: to evaluate treatment efficiency of pulmonary tuberculosis patients resistant to rifampicin when treatment was prescribed based on the results of Xpert MBT/RIF.

The social and clinical structure was retrospectively analyzed in 165 new pulmonary tuberculosis patients, treated in the in-patient unit of Municipal Clinical Phthisiopulmonary Hospital (Kishineu Mun.). Patients were divided into 2 groups: the main group included 85 patients, in whom the result of Xpert MTB/RIF was positive and resistant to rifampicin, the control group included 80 patients in whom the result of Xpert MTB/RIF was positive and susceptible to rifampicin; certain parameters of the groups were compared. Only 65/80 (81.2%) patients of the control group had a complete treatment course, and 61/85 (71.8%) of the main group, the rest of the patients was lost to follow-up. Evaluation of the outcomes of the complete treatment course showed no confident difference between drug susceptible tuberculosis patients and those resistant to rifampicin, provided that treatment was prescribed with the consideration of Xpert MBT/RIF data.

Key words: Xpert MTB/RIF, drug susceptible tuberculosis, drug resistant tuberculosis

For citations: Malik A.M. Characteristics and efficiency of treatment in tuberculosis patients depending on the XPERT MTB/RIF results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 30-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-30-33

Эпидемическая ситуация в Республике Молдова (РМ) по туберкулезу остается напряженной. РМ находится в числе 18 стран с высоким бременем туберкулеза и среди 27 стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [5]. В 2015 г. заболеваемость туберкулезом в РМ составила 88 на 100 тыс. населения, смертность – 10 случаев на 100 тыс. Среди впервые выявленных больных уровень МЛУ-ТБ – 26%, среди случаев повторного лечения – 69%. По данным за 2013 г., показатель успешного лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя достиг 79%, успех лечения МЛУ-ТБ – 57%, у ВИЧ-положительных лиц – 53% [4]. С 2010 г. тест Xpert MTB/RIF был рекомендован ВОЗ для ранней диагностики легочного или внелегочного туберкулеза у взрослых, детей,

ВИЧ-положительных лиц с преимущественным внедрением в странах с эндемией туберкулеза [2]. С 2012 г. данная методика доступна в РМ. В настоящее время около 85% случаев заболевания туберкулезом тестируются посредством молекулярно-генетических методов [4]. Одной из наиболее актуальных мер по борьбе с туберкулезом является раннее выявление, особенно случаев МЛУ-ТБ [3]. Обычная микроскопия, используемая для идентификации кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), – наиболее распространенный метод выявления туберкулеза и первый шаг в алгоритме диагностики. Но низкая чувствительность метода не может коренным образом повлиять на улучшение эпидемической ситуации в целом. Золотым стандартом в диагностике туберкулеза легких остаются культуральные методы [1]. Использование быстрых молекуляр-

но-генетических тестов для выявления туберкулеза и устойчивости к лекарственным средствам, таких как Xpert MBT/RIF, имеет большое значение для раннего начала соответствующего лечения и ограничения дальнейшего распространения как туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя, так и МЛУ-ТБ [3]. Тест Xpert MBT/RIF обеспечивает быструю диагностику туберкулеза и выявление устойчивости к рифампицину, одному из самых эффективных противотуберкулезных препаратов, что является маркером МЛУ-ТБ.

Цель исследования: изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к рифампицину при назначении лечения по результатам ее определения тестом Xpert MBT/RIF.

Материалы и методы

Обследованы впервые выявленные больные туберкулезом легких, находившиеся на лечении в Муниципальной клинической больнице фтизиопульмологии (мун. Кишинэу) с 01.01.2014 г. по 31.12.2014 г. В исследование включено 165 клинических случаев, соответствовавших критериям включения и исключения. Для описания, анализа и проведения сравнения клинических и параклинических показателей туберкулеза легких пациенты распределены на две группы в зависимости от результатов молекулярно-генетических методов:

- основная группа – 85 впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, которые начали лечение по результатам молекулярно-генетического метода (тест Xpert MTB положительный/RIF-устойчивый);

- контрольная группа – 80 впервые выявленных больных с чувствительными к противотуберкулезным препаратам МБТ, включенные в лечение туберкулеза по результату теста Xpert MTB положительный/Xpert MBT/RIF-чувствительный.

Статистический анализ заключался в сравнении параметров пациентов основной и контрольной групп. Статистическую достоверность различий ($p < 0,05$) по точному критерию Фишера определяли с использованием программного обеспечения Statistica для Windows, Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования

В контрольной группе пациентов преобладали мужчины – 53/80 (66,0%), соотношение мужчины/женщины составило 1,96/1. В основной группе также преобладали представители мужского пола (60/80 (70,6%) пациентов), соотношение мужчины/женщины составило 2,4/1.

Пациенты исследуемых групп распределены по возрасту в соответствии с рекомендованной ВОЗ классификацией возрастных групп. В основной

группе большинство пациентов (23/85; 27,1%) было в возрасте 35-44 лет, что составило ¼ часть группы, последующие возрастные группы указаны в порядке убывания численности: 25-34 года – 21 (24,7%), группа 45-54 года – 20 (23,5%) случаев и 12 (14,1%) пациентов в возрасте 18-24 лет. Возраст больных в этой группе колебался от 18 до 69 лет. Контрольная группа в большинстве представлена пациентами в возрасте от 25 до 34 лет – 24 (30,0%), за ними следовали 23 (28,8%) больных в возрасте 35-44 лет и возрастная группа 45-54 лет – 15 (18,7%) случаев, в возрастной группе 18-24 лет – 9 (11,2%) пациентов и 5 (6,3%) больных в возрасте 55-64 лет.

Анализируя данные о месте проживания пациентов, включенных в исследование, отмечалось преобладание городского населения в обеих группах. В контрольной группе в городе проживал 61 (76,2%) пациент, в сельской местности – 16 (20,0%) человек и 3 (3,8%) были лицами без определенного места жительства. В основной группе было обнаружено, что из городских районов было 67 (78,8%) больных, из сельской местности – 12 (14,1%), без определенного места жительства – 6 (7,1%) человек.

Среди пациентов основной группы преобладали безработные – 64/85 (75,3%) случая, работал 21 (24,7%) пациент. В контрольной группе безработных было 49/80 (61,2%).

Среди пациентов контрольной группы преобладали квалифицированные рабочие – 25/80 (31,2%) случаев, за ними следовал неквалифицированный персонал – 14 (17,5%), служащие – 15 (18,7%), 12 (15,0%) – безработных, 6 (7,5%) – студентов, 5 (6,3%) – пенсионеров и 3 (3,8%) – инвалида. В основной группе большинство (23/85; 27,1%) было неквалифицированных работников, квалифицированных кадров – 20 (23,5%), безработных – 11 (12,9%), по 8 (9,4%) было служащих и пенсионеров, 7 (8,2%) – инвалидов и 5 (5,9%) – студентов. Квалифицированные рабочие и служащие достоверно преобладали ($p < 0,05$) в контрольной группе по сравнению с основной.

Социально-экономическое положение напрямую влияет на уровень жизни, который классифицируется как удовлетворительный, если имеются постоянное место жительства, центральное отопление, и неудовлетворительный – отсутствие постоянного места жительства, переполненность жилых помещений, общая кухня для нескольких семей, недостаточно освещенные жилые помещения с повышенной влажностью. Неудовлетворительный уровень материального благосостояния главным образом преобладал у пациентов основной группы – у 69 (81,2%) пациентов. В контрольной группе пациенты с неудовлетворительными условиями жизни встречались достоверно реже – 30/80 (37,5%), ($p < 0,05$).

В контрольной группе 33 (41,2%) пациента состояли в браке, 20 (25,0%) – были одиноки, разведены – 15 (18,8%) и 12 (15,0%) – вдовы. В основной груп-

пе распределение по семейному положению было идентично таковому в контрольной группе: состояли в браке 48 (56,5%), были разведены – 16 (18,8%), одиноки – 15 (17,6%) и 6 (7,1%) – вдовы.

В основной группе было 22/85 (25,9%) мигранта, в контрольной группе – 4/80 (0,5%), ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости неблагоприятных факторов среди пациентов исследуемых групп

Table 1. Frequency of unfavorable factors among the patients within the studied groups

Неблагоприятные факторы	Хpert МТВ положительный/ RIF-чувствительный		Хpert МТВ положительный/ RIF-устойчивый		p^*
	$n = 80$	%	$n = 85$	%	
Мигранты	4	0,5	22	25,9	$< 0,05$
Бывшие в заключении	11	1,2	13	15,3	$> 0,05$
Курильщики	68	85,0	63	74,1	$< 0,05$
Злоупотребляющие алкоголем	32	40,0	38	44,7	$> 0,05$
Алкоголики	–	–	9	10,6	$> 0,05$
Потребители в/в наркотиков	1	1,25	4	4,7	$> 0,05$

Примечание: * здесь и далее – точный критерий Фишера

Как видно из табл. 1, у пациентов основной группы чаще встречались все неблагоприятные факторы, но достоверная разница была по числу мигрантов и курильщиков.

Основным эпидемическим фактором риска заболевания туберкулезом является контакт с больным туберкулезом. Среди пациентов основной группы контакт с больными туберкулезом установлен у 25/85 (29,4%) пациентов, из них внутрисемейный контакт – у 11 (44,0%) больных, 14 (56,0%) человек находились в близком контакте с родственниками, знакомыми, друзьями, на работе. В контрольной группе контакт был зафиксирован у 39/80 (45,9%) лиц, преобладал близкий контакт по отношению к внутрисемейному.

Путь выявления больных туберкулезом по обращению (пассивный метод выявления) является основным в РМ. Пассивный метод выявления туберкулеза преобладал среди пациентов основной группы. Среди пациентов с результатом теста Хpert МТВ положительный/RIF-устойчивый по обращению были выявлены 68/85 (80,0%) больных, на долю профилактических осмотров на туберкулез пришлось только 20% (17/85 пациентов). В контрольной группе при обращении выявлен 41 (51,2%) пациент и 39 (48,8%) – при профилактических осмотрах. Между основной и контрольной группами был достигнут порог статистической достоверности, $p < 0,05$.

Общее состояние больного является критерием, определяющим качество жизни. В основной группе при выявлении число пациентов в удовлетвори-

тельном и среднетяжелом общем состоянии было одинаковым – по 38 (44,7%) случаев, в тяжелом состоянии находилось 6 (7,1%) больных и 3 (3,5%) пациента были в крайне тяжелом состоянии. В контрольной группе большинство (49; 61,2%) пациентов были в удовлетворительном состоянии, состояние средней тяжести отмечалось у 26 (32,5%) пациентов, 4 (5,0%) больных были в тяжелом состоянии.

В обеих группах наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез, вторым по частоте был диссеминированный. Клинические формы туберкулеза представлены в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза легких

Table 2. Clinical forms of pulmonary tuberculosis

Клинические формы	Хpert МТВ положительный/ RIF-чувствительный		Хpert МТВ положительный/ RIF-устойчивый		p^*
	$n = 80$	%	$n = 85$	%	
Инфильтративная	74	92,5	75	88,2	$> 0,05$
Диссеминированная	5	6,3	6	7,2	$> 0,05$
Очаговая	–	–	2	2,3	$> 0,05$
Фиброзно-кавернозная	1	1,2	2	2,3	$> 0,05$

Изучение рентгенологической картины туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, выявило, что фаза распада в основной группе была зарегистрирована у 67/85 (78,8%) пациентов, а в контрольной группе – у 58/80 (72,5%), $p < 0,05$. В основной группе преобладали двусторонние процессы – 133/85 (88,7%) случая, распространенные процессы – у 136/85 (90,7%) пациентов. У пациентов контрольной группы также было больше распространенных (50; 62,5%) и двусторонних процессов (51; 63,8%).

На момент выявления туберкулеза в основной группе положительные результаты микроскопии мокроты были у 58 (68,2%), а в контрольной группе – у 47 (58,7%) пациентов, свидетельствующие о том, что тест Хpert МТВ/RIF обладает более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопией по выявлению МБТ.

Оценка результатов лечения проведена по завершении полного курса химиотерапии, в основной группе пациенты получали лечение туберкулеза с учетом лекарственной устойчивости возбудителя препаратами первого и второго рядов, пациенты контрольной группы лечились противотуберкулезными препаратами первого ряда (табл. 3). Полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные пациенты выбыли из исследования (потеряны из-под наблюдения, умерли от разных причин). Как видно из табл. 3, в обеих группах достигнута высокая эффективность лечения среди прошедших весь курс, и достоверных различий в зависимости от наличия/отсутствия лекарственной

Таблица 3. Результаты лечения больных в группах (только закончившие весь курс лечения)

Table 3. Treatment outcomes in the patients (only those with complete treatment course)

Результаты лечения	Хpert MTB положительный/ RIF-чувствительный		Хpert MTB положительный/ RIF-устойчивый		p*
	n = 65	%	n = 61	%	
Успех лечения	63	96,9	55	90,2	< 0,05
Неудача лечения	2	3,1	6	9,8	> 0,05

устойчивости возбудителя к рифампицину нет при условии назначения лечения с учетом данных Хpert MBT/RIF.

Закключение

Чувствительность теста Хpert MTB/RIF выше, чем микроскопии, это позволило увеличить выяв-

ление возбудителя на 31,8% в основной группе и на 41,3% в контрольной (группы формировались при 100%-ном положительном результате Хpert MTB/RIF), а также определить лекарственную чувствительность к рифампицину.

Неблагоприятные факторы, имевшиеся у пациентов в обеих группах, вероятно, повлияли на приверженность лечению, и это привело к тому, что полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные в основном выбыли из-под наблюдения.

Оценка результатов лечения по завершении полного курса химиотерапии показала, что результаты достоверно не отличаются у больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя и с наличием лекарственной устойчивости к рифампицину при условии назначения лечения с учетом данных Хpert MBT/RIF.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серегина В. А., Будрицкий А. М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестн. Витебского гос. мед. университета. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 7-17.

2. Bates M., O'Grady J., Maeurer M. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 36-42.

3. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 11. – P. 1005-1015.

4. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF. // Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale. – 2016. – Vol. 1, № 50. – P. 59-62.

5. WHO/ Global tuberculosis report 2016.

REFERENCES

1. Seregina V.A., Budritskiy A.M. Current opportunities of pulmonary tuberculosis diagnostics. Vestn. Vitebskogo. Gos. Med. Universiteta, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 7-17. (In Russ.)

2. Bates M., O'Grady J., Maeurer M. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study . Lancet Infect. Dis., 2013, vol. 13, no. 1, pp. 36-42.

3. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N. Engl. J. Med., 2010, vol. 363, no. 11, pp. 1005-1015.

4. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF. . Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale, 2016, vol. 1, no. 50, pp. 59-62.

5. WHO/ Global tuberculosis report 2016.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Малик Алина Михайловна

Государственный университет медицины и фармации
им. Николае Тестемицану,
ассистент кафедры пневмофтизиологии.
MD-2004, Кишинёв, Республика Молдова,
просп. Штефан чел Маре ши Сфынт, 165.
Тел./факс:(373 22) 24-34-08; (373 22) 24-23-44.
E-mail: alina.malic@usmf.md

FOR CORRESPONDENCE:

Anna M. Malik

State University of Medicine and Pharmaceutics
"Nicolae Testemitanu"
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
165, Stefan cel Mare si Sfint, Bd., MD-2004, Chişinău,
Republic of Moldova
Phone/Fax: (373 22) 24-34-08; (373 22) 24-23-44.
E-mail: alina.malic@usmf.md

Поступила 10.04.2017

Submitted as of 10.04.2017

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Л. А. БАРЫШНИКОВА², В. А. АКСЕНОВА¹, Н. И. КЛЕВНО¹

¹НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

²ТБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова», г. Самара, Россия

По данным скрининга с использованием кожной пробы с АТР (препарат диаскинтест) 2,2% всего детско-подросткового населения 29 субъектов РФ в 2012-2013 гг. ($n = 810\ 107$) относилось к группе повышенного риска заболевания туберкулезом.

Отмечено увеличение частоты малых форм туберкулеза в виде очагового туберкулеза (58,3%) среди подростков, выявленных при помощи пробы с АТР, по сравнению с остальными методами: при пробе Манту (16,7%), при флюорографии (13,0%) и при обращении за медицинской помощью (10,0%). Скрининг при помощи пробы с АТР позволяет наиболее точно сформировать VI группу диспансерного учета. Результаты пробы Манту и пробы с АТР у больных туберкулезом сопоставимы. Однако при дифференциальной диагностике туберкулеза отмечена более высокая специфичность пробы с АТР по сравнению с пробой Манту.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, заболеваемость, аллерген туберкулезный рекомбинантный, иммунопрофилактика, проба Манту

Для цитирования: Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Клевно Н. И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 34-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

DETECTION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

L. A. BARYSHNIKOVA², V. A. AKSENOVA¹, N. I. KLEVNO¹

¹Research Institute of Phthisiopulmonology of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

According to the data of screening with tuberculous recombinant allergen (Diaskintest), 2.2% of children and adolescents in 29 regions of the Russian Federation in 2012-2013 ($n = 810,107$) belonged to the group facing a higher risk to develop tuberculosis.

The frequency of minor forms such as focal tuberculosis (58.3%) increased in adolescents, detected by the test with TRA compared to the other methods: by Mantoux test (16.7%), by fluorography (13.0%) and by self-referral for medical help (10.0%). Screening with TRA allows forming Group VI of dispensary follow-up with the maximum accuracy. Results of Mantoux test and the test with TRA in tuberculosis patients were equitable. However, the test with TRA is more specific versus Mantoux test when used for differential diagnostics of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, incidence, tuberculous recombinant allergen, vaccination, Mantoux test

For citations: Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I. Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 34-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

Наиболее частой формой первичного туберкулеза в детском возрасте является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов [6]. Данная локализация патологического процесса представляет объективные трудности не только при выявлении заболевания, но и при дальнейшей диагностике этиологии поражения внутригрудных лимфатических узлов. Применяемая многие годы в России методика скрининга детского населения на туберкулез с использованием кожной туберкулиновой пробы – пробы Манту (ПМ) – в условиях обязательной в стране вакцинации БЦЖ имела относительное значение для определения факта инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ) в связи со сложностью, а иногда и невозможностью дифференцирования инфекционной и поствакцинальной аллергии сразу по результату пробы. Инфицированность детей МБТ часто устанавливают ретроспективно по сопоставлению результатов туберкулиновых проб на протяжении ряда лет с учетом ревакцинации БЦЖ [13]. Данный подход не

отвечает современным требованиям. В литературе имеются многочисленные сведения, подтверждающие наличие гипердиагностики инфекционной аллергии при интерпретации чувствительности к туберкулину [2, 5]. Дальнейшая диагностика заболевания также затруднена, что нашло отражение в существовании такого определения, как «гипердиагностика» туберкулеза у детей. Важным показателем наличия недостатков массовой туберкулинодиагностики является ежегодное обнаружение у значительного числа детей (до 3 тыс.) впервые установленных посттуберкулезных изменений – свидетельство несвоевременного выявления при скрининге. Доля таких детей ежегодно составляла до 25-30% от всех впервые выявленных детей с активными формами туберкулеза [12]. Разработка в 2008 г. отечественного препарата для проведения кожных проб – диаскинтеста, представляющего собой аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), в состав которого вошли антигены, отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ [4], открыла

новые возможности организационных решений по выявлению и диагностике туберкулеза у детей. Широкое использование внутрикожной пробы с АТР в условиях противотуберкулезных учреждений доказало свою эффективность [11] и было утверждено изданием нормативного документа [7]. В дальнейшем были продолжены наблюдения по использованию АТР для скрининга детского населения, что показало высокую эффективность [1, 3]. После изменений кратности ревакцинаций против туберкулеза [8] стало возможным регламентировать новый метод скрининга на туберкулез детского населения старше 8 лет федеральным нормативным документом [9].

Цель исследования: изучить характеристики туберкулеза у детей и подростков и проанализировать результаты скрининга детей и подростков на туберкулез при помощи пробы с АТР.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сплошное исследование из трех этапов. На первом этапе изучены все случаи впервые выявленного туберкулеза у детей и подростков в 13 субъектах Приволжского федерального округа (ПФО) в 2013-2014 гг. (n = 1 251). Проанализированы возрастной состав больных, клинические формы туберкулеза, характеристики

туберкулезного процесса. На втором этапе изучены результаты внедрения скрининга на туберкулез при помощи пробы с АТР у детей и подростков 29 субъектов РФ в 2012-2013 гг. (n = 810 107).

В Самарской области в 2012 г. начато внедрение скрининга подростков на туберкулез при помощи пробы с АТР [10], поэтому проанализированы клинические формы туберкулеза у подростков (15-17 лет) Самарской области в 2013-2014 гг. (n = 51). На третьем этапе изучено соотношение результатов ПМ и пробы с АТР у всех впервые выявленных больных детей и подростков (0-17 лет) на территории Самарской области в 2013-2014 гг. (n = 166).

Результаты исследования

Первый этап. Возрастной состав заболевших туберкулезом детей и подростков в ПФО представлен в табл. 1. В 2014 г. изменение числа заболевших в разных возрастных группах по сравнению с 2013 г. было недостоверным (p > 0,05).

Формы туберкулеза у детей и подростков представлены в табл. 2 и 3 соответственно. У детей наиболее частой формой заболевания по-прежнему оставался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Тяжелые формы туберкулеза – милиарный туберкулез и туберкулез центральной

Таблица 1. Возрастной состав детей и подростков, заболевших туберкулезом (ПФО, 2013-2014 гг.)

Table 1. Age of children and adolescents, ill with tuberculosis (Volga Federal District, 2013-2014)

Год	Возраст (лет)								Всего
	0-2		3-6		7-14		15-17		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2013	90	13,8	150	22,9	222	33,9	192	29,4	654
2014	77	12,9	151	25,3	200	33,5	169	28,3	597
P (χ²)	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05		

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза у детей (ПФО, 2013-2014 гг.)

Table 2. Clinical forms of tuberculosis in children (Volga Federal District, 2013-2014)

Клиническая форма туберкулеза	2013 г.	2014 г.
	абс./%	абс./%
Туберкулезная интоксикация	8 / 1,7	2 / 0,5
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	285 / 61,8	263 / 61,4
Первичный туберкулезный комплекс	65 / 14,1	65 / 15,2
Туберкулезный плеврит	14 / 3,0	18 / 4,2
Инфильтративный туберкулез	19 / 4,1	26 / 6,1
Очаговый туберкулез	25 / 5,4	27 / 6,3
Другие формы туберкулеза органов дыхания	7 / 1,5	5 / 1,2
Милиарный туберкулез	4 / 0,9	2 / 0,5
Туберкулез ЦНС	2 / 0,4	1 / 0,2
Другие формы внеторакального туберкулеза	33 / 7,1	19 / 4,4
Итого	462 / 100	428 / 100
Туберкулез/ВИЧ-инфекция	16 / 3,5	14 / 3,3

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза у подростков (ПФО, 2013-2014 гг.)

Table 3. Clinical forms of tuberculosis in adolescents (Volga Federal District, 2013-2014)

Клиническая форма туберкулеза	2013 г.	2014 г.
	абс./%	абс./%
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	10 / 5,2	8 / 4,7
Первичный туберкулезный комплекс	2 / 1,0	3 / 1,8
Туберкулезный плеврит	7 / 3,7	10 / 5,9
Инфильтративный туберкулез	120 / 62,5*	87 / 51,5*
Очаговый туберкулез	38 / 19,8*	51 / 30,2 *
Другие формы ТОД	11 / 5,7	5 / 3,0
Милиарный туберкулез	0	1 / 0,6
Туберкулез ЦНС	0	0
Другие формы внеторакального туберкулеза	4 / 2,1	4 / 2,3
Итого	192 / 100	169 / 100
Туберкулез/ВИЧ-инфекция	0	1 / 0,6

Примечание: * – разница между годами достоверна p < 0,05 (χ^2)

нервной системы (ЦНС) – встречались у детей в 1,3 и 0,7% случаев в 2013 и 2014 г. соответственно. Туберкулез органов дыхания в подростковом возрасте наиболее часто выявляется при инфильтративной форме, хотя в 2014 г. отмечено достоверное увеличение частоты очаговой (до 51/169 (30,2%) с 38/192 (19,8%), $p < 0,05$, χ^2) по сравнению с 2013 г., что может быть следствием более раннего выявления туберкулеза, связанного с началом внедрения в 2012-2014 гг. в субъектах ПФО скрининга подростков на туберкулез с использованием пробы с АТР.

В табл. 4 представлены характеристики туберкулезного процесса. От 11,0 до 17,2% детей и подростков выявляются при обращении за медицинской помощью, от 1,6% (у детей) до 24,0% (у подростков) имеют распад легочной ткани, от 6,5% (у детей) до 30,2% (у подростков) являются бактериовыделителями, из которых у 17,9-37,9% установлена множе-

Таблица 4. Характеристика туберкулеза у детей и подростков (ПФО, 2013-2014 гг.)

Table 4. Characteristics of tuberculosis in children and adolescents (Volga Federal District, 2013-2014)

Характеристика туберкулеза	Дети, абс./%		Подростки, абс./%	
	2013 г.	2014 г.	2013 г.	2014 г.
Выявление при обращении	62 / 13,4	47 / 11,0	28 / 14,6	29 / 17,2
Распад легочной ткани	9 / 1,9	7 / 1,6	46 / 24,0	38 / 22,5
Бактериовыделение/ Из них	35 / 7,6	28 / 6,5	58 / 30,2	39 / 23,1
Множественная лекарственная устойчивость	9 / 25,7	5 / 17,9	22 / 37,9	11 / 28,2

ственная лекарственная устойчивость возбудителя.

У заболевших детей и подростков изучены результаты пробы с АТР (800 детей и 311 подростков). Наличие реакции зафиксировано у детей в 761 (95,1%) случае: положительная – в 744 (93%), сомнительная – в 17 (2,1%); у подростков – в 296 (95,2%) случаях: положительная – в 287 (92,3%), сомнительная – в 9 (2,9%).

Число детей с посттуберкулезными изменениями, взятых впервые в III А группу диспансерного учета (ДУ), составило в 2013 г. 410 человек, в 2014 г. – 340 человек. Подростков впервые взято в III А группу ДУ в 2013 г. 120 человек, в 2014 г. – 94 человека. Соотношение числа впервые выявленных пациентов (дети и подростки) с посттуберкулезными изменениями и с активным туберкулезом составило в 2013 г. 0,8; в 2014 г. – 0,7. Фактическое общее число детей и подростков с локальными формами туберкулеза (как с активными формами, так и с остаточными изменениями) более чем в 1,5 раза ежегодно превышает число выявляемых больных активным туберкулезом. Регистрируемый показатель заболеваемости детей туберкулезом не отражает реальное число пациентов, имеющих специфические изменения.

Второй этап. Изучение результатов скрининга детей и подростков на туберкулез при помощи

пробы с АТР в 29 субъектах Российской Федерации показало наличие положительных реакций у 18 122 человек, что составило 2,2% от численности обследованного детско-подросткового населения. При этом было выявлено 402/18 122 (2,2%) случая локального туберкулеза.

По данным Самарской области за 2013-2014 гг. изучены клинические формы заболевания при разных методах выявления туберкулеза у подростков (табл. 5). Методами выявления являлись: флюорография, ПМ, проба с АТР, обращение с жалобами. Всего в Самарской области в 2013-2014 гг. был выявлен 51 подросток с активным туберкулезом, как видно из таблицы проба с АТР в эти годы была на втором месте (23,5%) после флюорографии (45,1%) по частоте выявления туберкулеза. Из 51 подростка у 12 (23,5%) была очаговая форма, из них 7/12 (58,3%) выявлены при скрининге по пробе с АТР. Частота очагового туберкулеза среди подростков, выявленных другими методами, была ниже: при флюорографии – 3/23 (13,0%), при ПМ – 1/6 (16,7%), при обращении с жалобами – у 1/10 (10,0%). Полученные данные могут свидетельствовать о хороших возможностях пробы с АТР по выявлению ограниченных форм туберкулеза в виде очагового туберкулеза у подростков.

Таблица 5. Выявление туберкулеза у подростков в Самарской области в 2013-2014 гг.

Table 5. Detection of tuberculosis in adolescent in Samara Region in 2013-2014

Метод выявления	Выявлено больных	
	абс.	%
Флюорография	23	45,1
Проба Манту	6	11,8
Проба с АТР	12	23,5
Обращение с жалобами	10	19,6
Всего	51	100

Третий этап. Диагноз туберкулеза у детей и подростков в Самарской области в 2013-2014 гг. впервые установлен в 166 случаях. Дальнейшее обследование и наблюдение не подтвердили диагноз туберкулеза у 3 человек (был установлен саркоидоз – 1, остеомиелит – 1 и осложненное течение вакцинации БЦЖ-1), все они имели отрицательные результаты пробы с АТР и положительные результаты ПМ (размер папулы ПМ составил 10, 12 и 15 мм).

Сравнение результатов ПМ и пробы с АТР у 163 больных туберкулезом (табл. 6) показало совпадение положительных результатов у 138 (84,7%) человек, совпадение отрицательных результатов у 18 (11,0%). Таким образом, результаты обеих проб совпали в 95,7% случаев. Из 18 человек с отрицательными результатами обеих проб в 7 случаях туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией, возраст больных составил от 1 года до 10 лет. В одном случае заболевание протекало в виде милиарного туберку-

Таблица 6. Сравнение результатов двух кожных проб у впервые выявленных детей и подростков с туберкулезом в Самарской области в 2013-2014 гг.

Table 6. Comparison of results of two skin tests in new tuberculosis cases in children and adolescents in Samara Region in 2013-2014

Годы (г.) / число больных детей (абс.)		Результаты проб (абс./%)							
		ПМ+ АРТ-		ПМ+ АРТ +		ПМ- АРТ -		ПМ- АРТ +	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2013	81	1	1,2	71	87,7	9	11,1	-	-
2014	82	2	2,4	67	81,7	9	11,0	4	4,9
Итого	163	3	1,8	138	84,7	18	11,0	4	2,4

леза (у ребенка 7 лет), в остальных случаях – в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Один ребенок в возрасте 2 лет получал лечение цитостатическими препаратами по поводу сопутствующего онкологического заболевания. Таким образом, в 44,4% случаев отрицательные реакции наблюдались на фоне иммуносупрессии различного генеза. Из остальных 10 больных с отрицательными результатами обеих проб у 2 выявлены внелегочные формы заболевания (туберкулез костей и туберкулез периферических лимфатических узлов), у 3 – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 2 – очаговый туберкулез, у 2 – инфильтративный, у 1 – туберкулезный плеврит. Младше одного года было 4 (40,0%) детей, от 15 до 16 лет – 5 (50,0%) пациентов, 1 ребенок был в возрасте 5 лет. В обоих случаях внелегочной локализации специфический процесс подтвержден морфологически, бактериологическое исследование диагностического материала не выявило данных за БЦЖ-этиологию заболевания. Таким образом, в 9 случаях из 10 отрицательные результаты обеих кожных проб сопровождали туберкулез у детей младшего и подросткового возраста. Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что дети младшего возраста и подростки относятся к группам повышенного риска заболевания туберкулезом, сопровождающимся анергией к аллергенам туберкулезным в связи с особенностями иммунной системы в данных возрастных периодах [13].

Несовпадение результатов проб отмечено у 7 пациентов. У 3 (1,8%) человек результат ПМ был положительным или сомнительным, а пробы с АТР – отрицательным (ребенок в возрасте 5 месяцев с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, ПМ – 5-мм папула; ребенок в возрасте 5 лет с осложненным течением туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, ПМ – 5-мм гиперемия; ребенок в возрасте 10 лет с туберкулезным плевритом, выявленным при обращении за медицинской помощью, ПМ – 16-мм папула). Таким образом, отрицательные результаты пробы с АТР в двух случаях сопровождалась низкой чувствительностью и к туберкулину, что не позволило обеспечить своевременное выявление заболевания при массовой туберкулинодиагностике. Все три пациента были выявлены при обращении за медицинской помощью.

У 4 (2,4%) детей результат ПМ был отрицательным, а пробы с АТР – положительным или сомнительным (ребенок в возрасте 8 лет с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в сочетании с ВИЧ-инфекцией, проба с АТР – 4-мм гиперемия; ребенок в возрасте 5 лет с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, проба с АТР – 12-мм папула; двое подростков 15 и 17 лет с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и инфильтративным туберкулезом, проба с АТР в обоих случаях – 15-мм папула).

Полученные данные позволяют считать, что результаты ПМ и пробы с АТР у больных туберкулезом сопоставимы. Однако пример трех больных, у которых диагноз туберкулеза не подтвердился, продемонстрировал более высокую специфичность пробы с АТР (отрицательна в 3 случаях) по сравнению с ПМ (положительна в 3 случаях).

Заключение

В ПФО среди клинических форм туберкулеза у детей в 2013-2014 гг. преобладало поражение внутригрудных лимфатических узлов, в единичных случаях встречались милиарный туберкулез и поражение ЦНС, около 3% детей имели сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. У подростков туберкулез характеризовался в 2014 г. (в сравнении с 2013 г.) достоверным увеличением частоты очаговых форм, недостоверным уменьшением частоты бактериовыделения и выявления множественной лекарственной устойчивости возбудителя, сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией было в 1 случае только в 2014 г. Однако на фоне благоприятных тенденций сохраняется высокой доля выявления детей с посттуберкулезными изменениями, что сохраняет актуальность раннего выявления заболевания.

Первые результаты использования внутрикожной пробы с АТР в качестве скрининга на туберкулезную инфекцию позволяют сделать вывод о том, что 2,2% всего детско-подросткового населения 29 субъектов РФ в 2012-2013 гг. ($n = 810\ 107$) относились к группе повышенного риска заболевания туберкулезом. Согласно официальным отчетным данным, в РФ примерно 2,2% детско-подросткового населения состоят в VI группе ДУ под наблюдением врача-фтизиатра [14]. Таким образом, скрининг

по пробе с АТР позволяет наиболее точно сформировать VI группу ДУ, исключая необходимость проведения дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. Кроме того, проба с АТР может использоваться при дифференциальной диагностике туберкулеза у детей и подростков, уменьшая возможность гипердиа-

гностики туберкулеза. При трактовке пробы с АТР необходимо учитывать факторы, способствующие снижению клеточного звена иммунитета (наличие ВИЧ-инфекции, лечение сопутствующей патологии цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами), которые снижают чувствительность этого метода.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 358-362.
2. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е., Докторова Н. П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туб. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
3. Белова Е. В., Стаханов В. А. Диагностика туберкулезной инфекции у подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в учреждениях первичной медико-санитарной помощи // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 42.
4. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
5. Лебедева Л. В., Грачева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 5-9.
6. Перельман М. И. Фтизиатрия. Национальное руководство. – М., 2007. – 506 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 855 от 29.10.2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03».
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
10. Приказ Министерства здравоохранения Самарской области от 27.12.2012 г. № 777 «Об организации оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Самарской области».
11. Слогодкая Л. В., Кочетков А. Я., Сенчихина О. Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 70-75.
12. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 г. – М., 2009. – С. 42.
13. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулез у детей и подростков // Руководство для врачей. – СПб., 1999.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. Efficiency of tuberculous recombinant allergen for early detection of tuberculous infection in children and adolescents in general medical services. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 358-362. (In Russ.)
2. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P. Interpretation of complex cohort evaluation of tuberculin test results. *Probl. Tub.*, 2008, no. 7, pp. 23-26. (In Russ.)
3. Belova E.V., Stakhanov V.A. Diagnostics of tuberculous infection in adolescents basing on recombinant proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in primary medical care units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 42. (In Russ.)
4. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshov S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
5. Lebedeva L.V., Gracheva S.G. Susceptibility to tuberculin and infection with tuberculosis mycobacteria in children. *Probl. Tub.*, 2007, no. 1, pp. 5-9. (In Russ.)
6. Perelman M.I. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National guidelines]. Moscow, 2007, 506 p.
7. Edict no. 855 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of 29.10.2009 on the Introduction of Changes to Annex no. 4 to Edict no. 109 by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2003. (In Russ.)
8. Edict no. 125n by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2014 On Approval the National Vaccination Calendar and Vaccination Calendar Based on Epidemic Indications. (In Russ.)
9. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
10. Edict no. 777 by the Ministry of Health of Samara Region as of 27.12.2012 On the Organization of Medical Care for Tuberculosis Patients in Samara Region.
11. Slogotskaya L.V., Kochetkov A.Ya., Senchikhina O.Yu. Efficiency of the new skin test (Diaskintest) when detecting active and latent tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 70-75. (In Russ.)
12. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2008 g.* [Tuberculosis in Russia in 2008]. Moscow, 2009, pp. 42.
13. Yanchenko E.N., Greymer M.S. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors]. St. Petersburg, 1999.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Барышникова Лада Анатольевна

ГБУЗ «Самарский областной клинический
противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова»,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по медицинской части.
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.
Тел.: 8 (846) 975-29-25, 8 (846) 975-29-18.
E-mail: barishnikoval@gmail.com

НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (499) 681-92-36.

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Клевко Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела туберкулеза у детей и подростков.
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Lada A. Baryshnikova

N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor for Medical Activities.
154, Novo-Sadovaya St.,
Samara, 443068
Phone: +7 (846) 975-29-25; +7 (846) 975-29-18.
Email: barishnikoval@gmail.com

Research Institute of Phthiopulmonology by I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (499) 681-92-36.

Valentina A. Aksenova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis
Children and Adolescent Tuberculosis Department.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Tuberculosis
Children and Adolescent Tuberculosis Department.
Email: n.i.klevno@mail.ru

Поступила 15.04.2017

Submitted as of 15.04.2017

© Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ, 2017

УДК 616-002.5-085.28:616.36-06:615-06

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48

ОЦЕНКА РИСКА И МОНИТОРИНГ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

С целью выявления групп риска лекарственного поражения печени (ЛПП) и разработки схемы дифференцированного мониторинга печеночных тестов при проведении противотуберкулезной химиотерапии выполнено проспективное исследование, включившее 435 впервые выявленных больных туберкулезом. С помощью одномерного и регрессионного анализа выделены факторы риска ЛПП (женский пол, дефицит питания, отсутствие курения, лекарственная аллергия в анамнезе), на их основе построена и валидирована шкала балльной оценки риска ЛПП до начала химиотерапии. Развитие ЛПП отмечено у 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6%), из них у 45 (40,9%) пациентов на сроке до 14 дней от начала химиотерапии. В группе высокого риска ЛПП развивалось раньше; доля случаев «раннего» ЛПП (до 14 дней) в группе высокого риска составила 18,5%, в группе низкого риска – 6,6% ($p = 0,02$). С целью ранней диагностики ЛПП предложена схема лабораторного мониторинга в зависимости от степени риска.

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, лекарственное поражение печени, факторы риска, мониторинг

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 40-48. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48

RISK ASSESSMENT AND MONITORING OF HEPATOTOXIC REACTIONS IN TUBERCULOSIS PATIENTS

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

In order to detect risk groups for drug-induced liver lesions and to develop the procedure for differential monitoring of liver tests during tuberculosis chemotherapy, a prospective study was performed including 435 new tuberculosis patients. The one-dimensional and regression analysis helped to identify risk factors of drug-induced liver lesions (female sex, poor nutrition, abstinence from smoking, history of medicamentous allergy), and based on them scores for risk assessment before the start of chemotherapy were worked out and validated. Drug-induced liver lesions developed in 110 patients (25.3%, 95% CI 21.4-29.6%), of them 45 (40.9%) developed liver lesion during first 14 days after the start of chemotherapy. The group facing a higher risk of drug-induced liver lesions developed them after a longer period of time; the number of early liver lesions made 18.5% in the high-risk group, and 6.6% ($p = 0.02$) in the low-risk group. The procedure of laboratory monitoring depending on the degree of risk was offered for early diagnostics of drug-induced liver lesions.

Key words: tuberculosis treatment, drug-induced liver lesions, risk factors, monitoring

For citations: Ivanova D.A., Borisov S.E. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 40-48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48

Лекарственное поражение печени (ЛПП), по словам К. Ambreen, автора крупного обзора 2014 г., – «самое катастрофическое последствие среди разнообразных побочных реакций противотуберкулезных препаратов, жизненно важная проблема для пациентов, врачей, регуляторных органов и фармацевтов, которая в итоге приводит к прерыванию химиотерапии, развитию лекарственной устойчивости, тяжелому повреждению печени и даже смерти больных туберкулезом» [6]. Это одна из наиболее частых побочных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ). По данным разных авторов, она развивается у 5,4-67,7% больных туберкулезом [6, 15, 16]. В последние годы имеет место нарастание частоты ЛПП [14]. Именно ЛПП служит частой причиной для прерывания ПТХ, ведет к увеличению сроков интенсивной фазы лечения, ассоциируется с высоким риском неудачи лечения и повышением летальности [6, 15].

Известно, что вероятность развития ЛПП ассоциируется с определенными особенностями пациентов [6, 11, 15, 16, 18]. Эти особенности были выделены в

качестве факторов риска: фенотипических (оцениваемых при рутинном клиническом исследовании) и генотипических (по результатам генетического тестирования). Наиболее важная роль принадлежит фенотипическим факторам: доступность генетического тестирования для фтизиатрических учреждений ограничена.

К фенотипическим факторам риска ЛПП на фоне терапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) первого ряда у больных туберкулезом, по данным разных исследователей, относят: женский пол [15, 16]; возраст выше определенного порога (35-65 лет) [11, 16]; вирусные гепатиты В и С [11, 16, 18]; ВИЧ-инфекцию, особенно при снижении уровня CD4 менее 350 клеток в 1 мкл [16, 18]; гипоальбуминемию менее 35 г/л, дефицит питания [11, 16]. Относительно роли еще двух факторов – принадлежности к азиатской расе и алкогольной зависимости – мнения авторов расходятся [11, 16]. При анализе этих работ создается впечатление, что каждый последующий автор противоречит предыдущему, приводя данные о новых

факторах риска и свидетельствуя, что ранее указанные в его популяции «не работают». Различия дизайна исследований, подходов к определению случая ЛПП, вариабельность полученных статистических показателей не позволяют однозначно выделить наиболее важные факторы риска. Каким образом определять риск ЛПП перед началом химиотерапии у конкретного больного, остается неясным.

Между тем выделение групп риска открывает возможности дифференцированного подхода к профилактике и ранней диагностике ЛПП. По данным S. Agal et al. (2005), при выявлении ЛПП по факту развития клинических симптомов летальность составила 16,6%, в то время как при выявлении на доклинической стадии летальных случаев вообще не отмечено [4]. Приоритетным методом доклинической диагностики ЛПП у больных туберкулезом остается мониторинг рутинных печеночных тестов. Основная проблема касается кратности проведения этого мониторинга. Варианты, представленные в современных рекомендациях, включают:

1) определение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ) и билирубина ежемесячно в ходе интенсивной фазы у всех больных независимо от наличия факторов риска [1, 2];

2) определение уровня АЛТ и АСТ раз в 1-3 мес. у больных, получающих пиразинамид, или с повышенным риском развития гепатита [8];

3) ежемесячный контроль уровня трансаминаз у всех больных, контроль раз в 2 нед. при наличии факторов риска [16];

4) еженедельное проведение печеночных тестов в течение первых двух недель, далее раз в 2 нед. в течение первых двух месяцев лечения для пациентов с факторами риска ЛПП [7].

Таким образом, согласно большинству международных рекомендаций, частота контроля печеночных тестов определяется наличием вариабельного перечня факторов риска.

Эффективность трех первых вариантов в целях своевременной диагностики ЛПП сомнительна. Так, A. Singanayagam et al. (2012) показали, что чувствительность и специфичность стратегии ATS в отношении диагностики «раннего» ЛПП (в первые 2 нед. ПТХ) составляет 66,7 и 65,6% соответственно, в отношении «позднего» ЛПП (позже 2 нед.) – 22,2 и 63,7% [17]. По данным С. М. Lee et al. (2016), 25,9% ЛПП на фоне ПТХ препаратами первого ряда развиваются в первые 7 дней лечения; эта цифра выше (37,6%) у больных с факторами риска (HCV-инфекцией, внелегочным туберкулезом) [13]. Для российской популяции больных туберкулезом подобные данные отсутствуют, эффективность отечественной схемы мониторинга и оптимальные сроки контроля печеночных тестов не определены. Предполагается, что выделение групп риска позволит сузить показания к более частому лабораторному контролю, что будет способствовать

своевременной диагностике ЛПП без существенных экономических затрат.

Цель исследования: разработка схемы дифференцированного мониторинга печеночных тестов при проведении ПТХ с учетом оценки индивидуального риска ЛПП.

Материалы и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ». В исследование включено 435 больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных для проведения интенсивной фазы ПТХ в период с июля 2009 г. по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и более, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями невключения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование*

*Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study**

Показатель	Значение*
Мужской пол	215 (49,4%)
Возраст, лет	30,0 (23,0-45,0%)
Лица европеоидной расы	396 (91,0%)
Инфильтративный туберкулез	299 (68,7%)
Наличие деструкции легочной ткани	189 (43,4%)
Поражение обоих легких	84 (19,3%)
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242 (55,6%)
Лекарственная устойчивость (любого спектра)	89 (20,5%)
- множественная лекарственная устойчивость	37 (8,5%)
Наличие симптомов интоксикации	259 (59,6%)
Дефицит питания**	219 (50,3%)
Избыточное потребление алкоголя***	63 (14,5%)
Сопутствующие заболевания	362 (83,2%)
Заболевания печени	64 (14,7%)
- вирусные гепатиты	35 (8,0%)
- любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40 (9,2%)
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	82 (18,9%)

Примечание: * – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей),

** – ИМТ < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 мес.,

*** – потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года.

У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I/III режиму. ПТХ по II Б режиму получали 112 (25,7%) больных, по IV, или индивидуальному, – 29 (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 (80,0%) больных; у 262 (75,3% от всех случаев коррекции) человек – в связи с развитием побочных реакций.

В ходе интенсивной фазы ПТХ проводили мониторинг жалоб и физикальных симптомов. Показатели клинического и биохимического анализов крови, включая уровни АЛТ и АСТ, общего билирубина (ОБ) и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли с интервалом 2 нед. в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. У всех пациентов до начала лечения определяли наличие в крови HBs-Ag, антител к вирусу гепатита С и ВИЧ; проводили ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей. Анализировали все случаи патологии печеночных тестов, развившейся в ходе ПТХ. Для определения случая ЛПП пользовались критериями The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по ЛПП (2011): 1) повышение уровня АЛТ в 3 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 3N$) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или повышении уровня ОБ $\geq 2N$; 2) повышение АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов и уровня билирубина; 3) повышение ЩФ $\geq 2N$, особенно в сочетании с повышением уровня ГГТ [5, 16]. В каждом случае исключали другие причины нарушений (острые вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем и наркотиками, патологию желчевыводящих путей и т. д.), проводили мониторинг показателей гепатодепрессии (протромбинового времени, альбумина). Тип и степень тяжести ЛПП оценивали согласно рекомендациям Международной группы экспертов по изучению ЛПП. Связь ЛПП с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method [9]) и экспертной оценки. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах (ИКР) 111 – 201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Использовали описательный (дескриптивный) анализ. С целью выделения факторов риска оценивали взаимосвязь развития ЛПП с рядом клинико-демографических характеристик пациентов и составом схемы лечения. В анализ включали все переменные с потенциальным влиянием на частоту ЛПП. Вычисления проводили на обучающей выборке (250 впервые выявленных больных туберкулезом), включенной в исследование до 1 января 2013 г. Оставшиеся 185 из 435 больных составили тестовую выборку, предназначенную для валидации полученных результатов. Использовали одномерный анализ факторов с последую-

щим применением метода бинарной логистической регрессии. Для разработки шкалы риска ЛПП использовали методику Д. А. Чичеватова [3], модифицированную по образцу исследования С. Glümer et al. [12]. Контроль качества прогноза осуществляли с помощью “bootstrap”-метода [10] и ROC-анализа в обучающей и тестовой выборках. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Нарушения печеночных тестов на фоне ПТХ отмечены у 262 (60,2%) больных. У 101 из этих 262 (23,2% от общего числа больных) эти нарушения были расценены в рамках феномена печеночной адаптации; еще у 47 (10,8%) пациентов при умеренном бессимптомном повышении уровня трансаминаз (до 4,9 N) ПТП отменен, после чего ферменты быстро нормализовались. Было ли это повышение проявлением печеночной адаптации либо во время остановленного ЛПП – осталось неясным. Еще у 4 пациентов нарушения печеночных тестов отнесены к симптомам другой патологии (синдрома Жильбера, гепатита С, интоксикационной гепатопатии). У оставшихся 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6) клинико-лабораторные симптомы полностью соответствовали критериям ЛПП. Клинические симптомы присутствовали у 71 (64,5%) больного, чаще в виде тошноты и рвоты. Преобладал цитолитический вариант поражения печени (100 больных, 90,9%); холестатический отмечен у 4 (3,6%) больных, смешанный – у 7 (6,4%). У 28 (25,5%) больных уровень АЛТ превышал 10 N; у трех пациентов с тяжелым ЛПП отмечены признаки гепатодепрессии (гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени). Как минимум один ПТП отменяли в 100 из 110 случаев гепатита (90,9%); полное прекращение ПТХ потребовалось у 41 (37,3%) пациента.

Доля больных с ЛПП в обучающей выборке составила 63 из 250 больных (25,2%, 95%-ный ДИ 20,2-30,9). Одномерный анализ позволил выявить пять переменных, связанных с развитием ЛПП: женский пол, европеоидная раса, дефицит питания, наличие в анамнезе аллергии к любым лекарственным препаратам и курение. Наличие любого из первых четырех факторов увеличивало шансы развития ЛПП, последнего, пятого, – уменьшало эти шансы. В связи с этим в качестве фактора риска ЛПП рассматривали не наличие курения, а его отсутствие. Кроме того, выявлен факт влияния на частоту ЛПП еще одной переменной, которая не могла быть учтена до начала ПТХ. ЛПП реже развивалось у пациентов, которые получали любой гепатопротектор с профилактической целью начиная со старта ПТХ (21,3% против 33,3%, $p = 0,04$ по точному критерию Фишера). Для исключения данного вмешивающегося фактора дальнейшие расчеты производили в группе пациентов, не получав-

ших гепатопротекторы с профилактической целью (85 из 250 человек); ЛПП развилось у 27 (31,8%) из них. В этой выборке по данным одномерного анализа исключена взаимосвязь ЛПП с наличием европеоидной расы, остальные факторы сохранили свое значение. Все они были протестированы на взаимосвязь и включены в модель логистической регрессии.

В табл. 2 представлены результаты одномерного и регрессионного анализа в виде отношения шансов (ОШ), его 95%-ного ДИ и статистической значимости, а также коэффициенты В уравнения бинарной логистической регрессии для факторов риска. Эти коэффициенты были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы риска. Для каждого из факторов определен его балл с помощью умножения соответствующего коэффициента

регрессии на 10 и округления до целых. Таким образом была создана основа для шкалы риска (табл. 3).

В зависимости от наличия каждого из факторов риска и соответствующих этим факторам баллов каждый пациент набирал индивидуальный суммарный балл. В качестве порогового определено значение 35 баллов; фактическая частота ЛПП у больных с суммой баллов до 35 и более 35 (включительно) составила соответственно 12,0 и 67,7%. Таким образом, пороговый балл позволял разделить пациентов на две группы – с высоким (≥ 35 баллов) и низким (< 35 баллов) риском развития ЛПП, что представлялось удобным для принятия решения в клинической практике. Использование шкалы в об- учающей выборке позволяло правильно прогнозировать развитие ЛПП у 80,2% пациентов (95%-ный ДИ 70,2-87,6).

Таблица 2. Факторы риска лекарственного поражения печени у впервые выявленных больных туберкулезом (85 чел.)
Table 2. Risk factors of drug-induced liver lesions in new tuberculosis patients (85 persons)

Фактор	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	ОШ	95%ДИ	p	В	ОШ	95%ДИ	p
Женский пол	4,49	1,62-12,45	0,004	1,07	2,92	0,86-9,93	0,087
Лекарственная аллергия в анамнезе	8,39	2,80-25,18	0,000	2,79	16,30	3,45-77,10	0,000
Дефицит питания	3,10	1,15-8,33	0,022	1,48	4,41	1,16-16,76	0,030
Отсутствие курения	4,40	1,45-13,32	0,008	2,04	7,72	1,65-36,20	0,010

Примечание: серым цветом выделены значения регрессионных коэффициентов (В). ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал

Таблица 3. Шкала суммарной балльной оценки риска лекарственного поражения печени
Table 3. Scores for assessment of the risk of drug-induced liver lesions

№ п/п	Фактор	Значение	Баллы
1	Пол пациента	женский	+ 11
2	Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	Есть	+ 28
3	Курение	Не курит	+ 20
4	Дефицит питания: - любая потеря массы тела в течение последних 6 мес. - и/или индекс массы тела $< 18,5$ кг/м ² , - и/или альбумин менее 35 г/л	Есть	+ 15

Площадь под ROC-кривой (рис. 1а) составила 0,796 (95%-ный ДИ 0,69-0,91), что соответствовало хорошему качеству прогноза. Валидацию шкалы с использованием данного порогового балла проводили с помощью двух методов: на тестовых наборах данных, полученных с помощью технологии 1000-кратного повторения процедуры выборки (кросс-валидация методом “bootstrap”), и на тестовой выборке, с отбором пациентов, не получавших гепатопротекторы (30 человек). При использовании кросс-валидации расхождение результатов, полученных при расчетах на основе исходного и тестовых наборов данных, было минимальным.

При проверке модели в тестовой выборке эффективность прогноза (доля правильно предсказанных случаев) составила 76,7%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 75,0%, прогностическая ценность положительного результата – 61,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2%, площадь под ROC-кривой – 0,775 (рис. 1б).

Таким образом, шкала балльной оценки риска ЛПП подтвердила свою эффективность и может быть предложена для применения в клинической практике.

Следующим этапом стало определение оптимальной схемы мониторинга гепатотоксических реакций. С этой целью детально проанализированы сроки появления изменений в печеночных тестах (рис. 2). Выявлено, что ЛПП и близкие к нему варианты неидентифицированного повышения уровня трансаминаз развивались в течение первых двух месяцев ПТХ с тремя основными пиками – «периодами риска»: 1) максимальный – в первые 2 нед. ПТХ, 2) к концу 1-го мес. ПТХ, 3) в середине 2-го мес. ПТХ. Еще один пик отмечали на сроке 18-20 нед., что могло соответствовать позднему развитию гепатотоксической реакции, характерному для изониазида.

Между тем адаптивные реакции регистрировали регулярно на протяжении всей интенсивной фазы

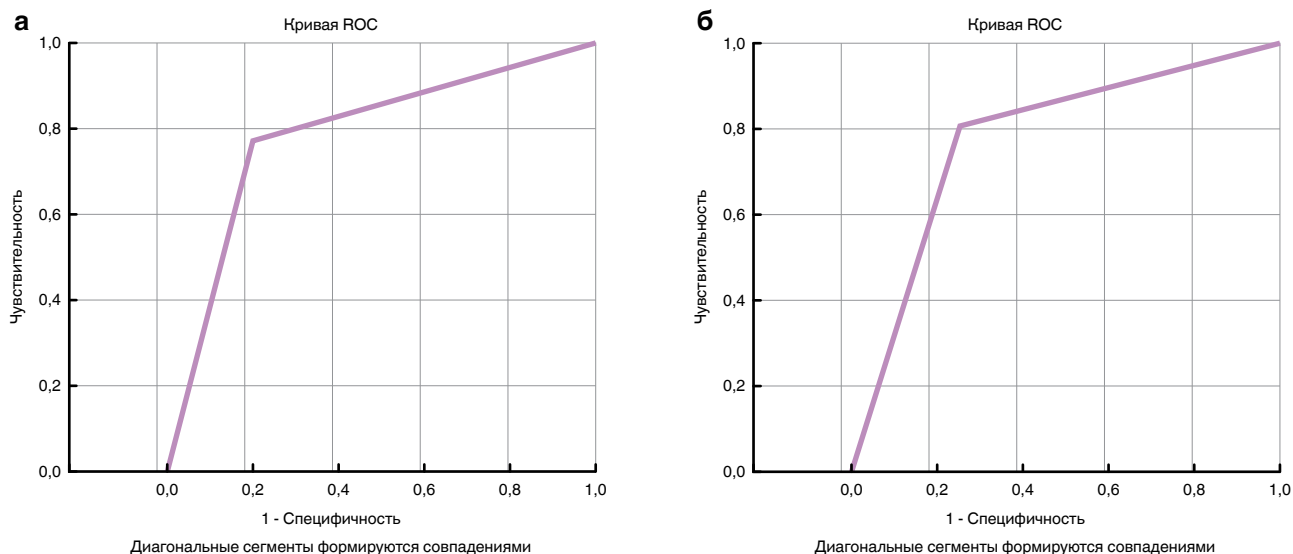


Рис. 1. ROC-кривые прогностической способности шкалы балльной оценки риска лекарственного поражения печени у больных туберкулезом: а – в обучающей выборке; б – в тестовой выборке

Fig. 1. ROC-curve for prognostic value of scores for assessment of the risk of drug-induced liver lesions in tuberculosis patients: a) for educational sample; b) for pilot sample.

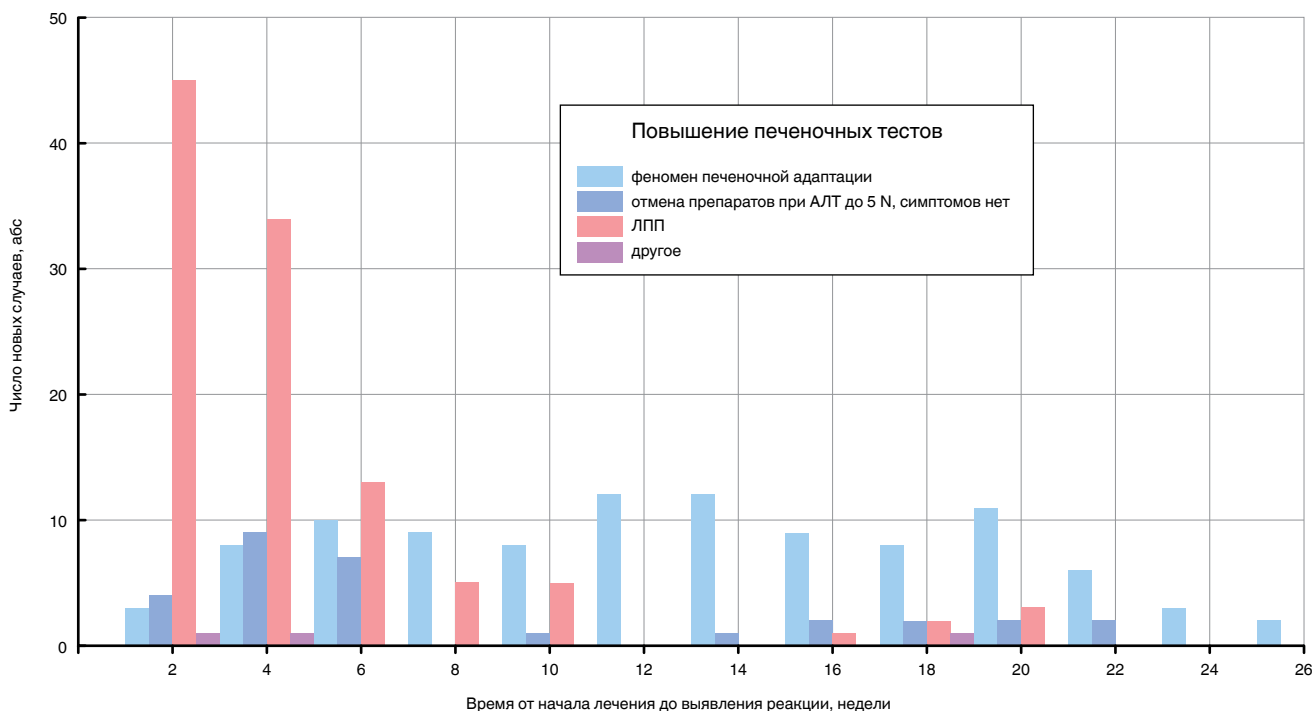


Рис. 2. Сроки появления патологии печеночных тестов различного генеза при лечении впервые выявленных больных туберкулезом (первые 6 месяцев химиотерапии)

Fig. 2. The time period for the development of abnormality in liver tests of various genesis during treatment of new tuberculosis patients (first 6 months of chemotherapy).

(на фоне увеличения сроков лечения, введения новых ПТП, коррекции терапии сопровождения). При выявлении бессимптомного повышения уровня трансаминаз на сроке до 30 дней ПТХ шансы того, что это повышение служит дебютом ЛПП, были в 14,8 раза больше таковых для феномена печеночной адаптации (95%-ный ДИ для ОШ 6,2-35,1).

Развитие ЛПП на сроке до 14 дней от начала ПТХ отмечено у 45 из 110 пациентов (40,9%, 95%-ный ДИ

33,2-50,3%, рис. 3). «Раннее» ЛПП отличалось рядом неблагоприятных характеристик: более тяжелым течением, большей частотой манифестных форм, почти 100%-ной потребностью в отмене препаратов. Так, доля случаев ЛПП с повышением трансаминаз в 10 раз и выше от верхней границы нормы в группе «раннего» ЛПП составила 62,2%, при более позднем развитии – 36,9% (ОШ 2,8, 95%-ный ДИ 1,28-6,17, $p = 0,012$ по точному критерию Фишера).

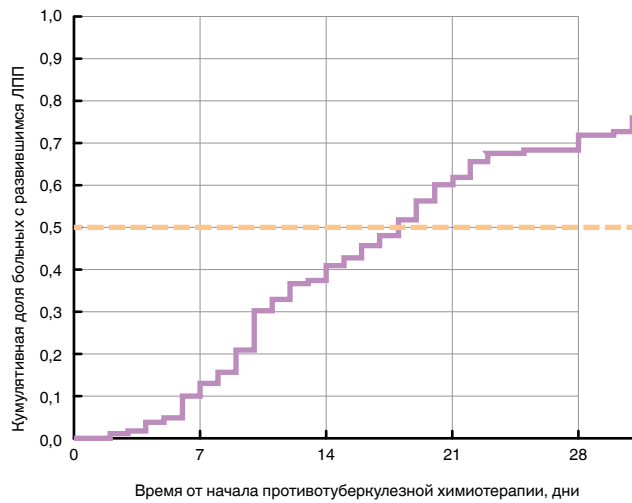


Рис. 3. Темпы появления новых случаев ЛПП в течение первых месяцев химиотерапии. Пунктирной линией показан порог достижения 50% всех случаев ЛПП

Fig. 3. Time for development of new drug-induced liver lesions during the first months of chemotherapy.

The dotted line points at the threshold achieving 50% of all cases of drug-induced liver lesions

Синдром острой печеночной недостаточности зарегистрирован только в группе «раннего» ЛПП. Частота клинических симптомов при развитии ЛПП до 14 дней составила 77,8%, после 14 дней – 55,4% (ОШ 2,82, 95%-ный ДИ 1,20-6,64, $p = 0,025$). ПТП отменяли у 95,6% больных в группе «раннего» ЛПП, у 84,6% – при ЛПП, развившемся на более поздних сроках ($p = 0,118$). Полное прекращение ПТХ потребовалось у 40% больных с «ранним» ЛПП по сравнению с 20% среди оставшихся более поздних случаев (ОШ = 2,67, 95%-ный ДИ 1,14-6,25, $p = 0,031$).

Очевидно, что столь неблагоприятные последствия требуют усилий, направленных на своевременную диагностику в первую очередь «раннего» ЛПП. В связи с этим возникает вопрос об оптимальных сроках первого контроля печеночных тестов после начала ПТХ. Для ответа на этот вопрос проведено детальное изучение «заболеваемости» ЛПП в период первых месяцев ПТХ (рис. 4).

Обращает на себя внимание резкое увеличение числа новых случаев ЛПП (с возрастанием доли манифестных) на 1-й и 2-й нед. ПТХ. Из 39 пациентов с «бессимптомным» ЛПП у 21 (53,8%) пациента изменения печеночных тестов были выявлены на сроке до 30 дней, т. е. раньше первого лабораторного контроля согласно нормативным документам. Таким образом, при стандартном подходе к мониторингу более чем в половине случаев мы имели бы дело с запоздавшей диагностикой, с непредсказуемыми последствиями для здоровья пациента и исходов лечения.

Следующим актуальным вопросом стала зависимость сроков манифестации ЛПП (и, соответственно, схемы мониторинга) от степени индивидуального риска.

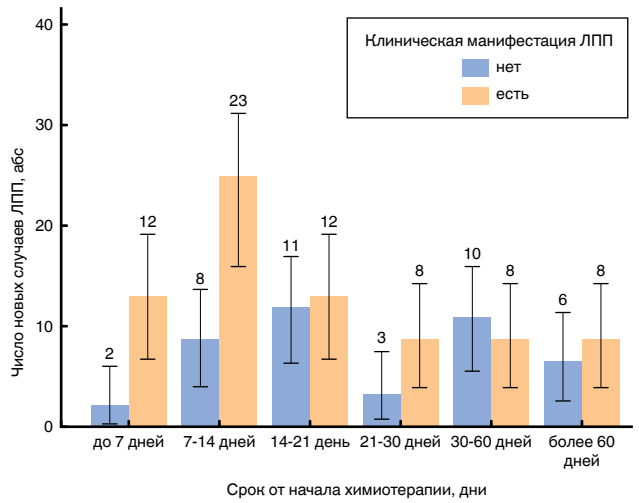


Рис. 4. Число новых случаев ЛПП с наличием и отсутствием клинической манифестации на разных сроках химиотерапии. Указан 95%-ный ДИ числа случаев

Fig. 4. The number of new cases of drug-induced liver lesions and lack of clinical manifestations at different periods of chemotherapy.

95% CI is given for this number

На рис. 5. показано, что такая зависимость существует: пациенты с высоким индивидуальным риском ЛПП (≥ 35 баллов) демонстрируют более быстрое развитие ЛПП, тогда как в группе низкого риска преобладают отсроченные случаи ($p < 0,0001$ по лог-ранговому тесту). Доля случаев «раннего» ЛПП (до 14 дней) в группе высокого риска составила 18,5%, в группе низкого риска – 6,6% ($p = 0,021$ по точному критерию Фишера). Характер и тяжесть течения ЛПП у пациентов с высоким и низким ри-

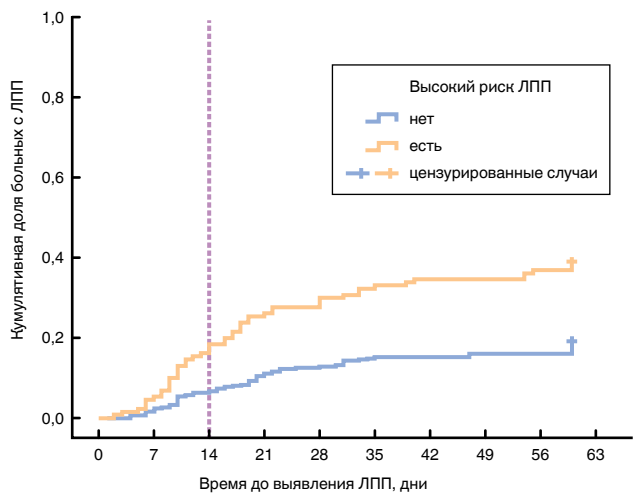


Рис. 5. Темпы появления новых случаев ЛПП в течение первых месяцев химиотерапии в зависимости от степени риска. Пунктирной линией показан срок 14 дней от начала лечения.

Fig. 5. Chemotherapy depending on the degree of risk. The dotted line points the time period of 14 days from the start of treatment

ском значимо не отличались. В группе высокого риска отмечена тенденция к большей частоте манифестных форм ЛПП в период от 7 до 14 дней от начала ПТХ (35,7% по сравнению с 27,6% в группе низкого риска, $p > 0,05$, рис. 6). Данный факт предполагает необходимость опережающей лабораторной диагностики, с оптимальным первым контролем через неделю от начала ПТХ.

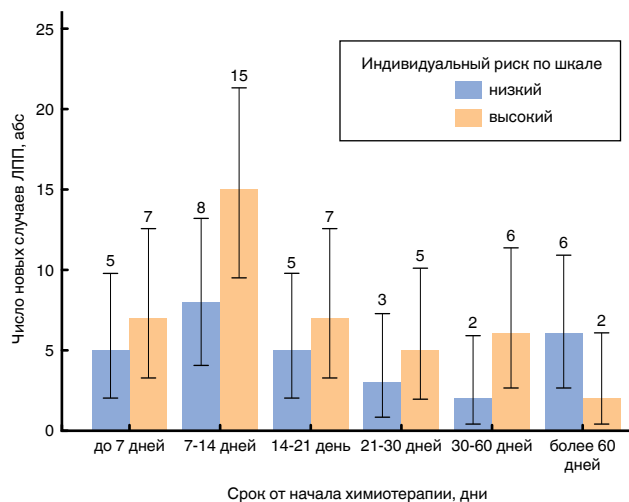


Рис. 6. Число новых случаев ЛПП с клинической манифестацией в группах высокого и низкого риска на разных сроках химиотерапии. Указан 95%-ный ДИ числа случаев

Fig. 6. The number of new cases of drug-induced liver lesions with clinical manifestations in the high and low-risk groups at different periods of chemotherapy. 95% CI is given for this number

Таким образом, для своевременной (доклинической) диагностики ЛПП в группе высокого риска представляется целесообразным еженедельный контроль печеночных тестов в течение 1-го мес. ПТХ, раз в 2 нед. в течение 2-го месяца, далее ежемесячно. В группе низкого риска проведение первых контрольных анализов может быть отложено до 14-го дня от начала приема ПТХ; в дальнейшем печеночные тесты желательно проводить с интервалом 2 нед. в течение первых двух месяцев ПТХ, затем ежемесячно. Эти сроки относятся к плановому мониторингу, подразумевая отсутствие клинической симптоматики ЛПП как основного повода для лабораторного контроля.

Заключение

Высокая частота гепатотоксических реакций в исследуемой группе: повышение печеночных тестов более чем у половины пациентов, у каждого четвертого – в рамках клинико-лабораторной картины острого лекарственного гепатита, свидетельствует об актуальности проблемы ЛПП как наиболее ча-

стой побочной реакции на ПТХ. Аналогичные данные получены другими авторами, использующими сходные критерии диагностики ЛПП [15, 16]. Согласно полученным данным, шансы развития ЛПП выше у женщин, пациентов с дефицитом питания, без никотиновой зависимости и с отягощенным анамнезом по лекарственной аллергии. Каждый из этих факторов риска имеет логическое обоснование, в том числе учитывающее особенности фармакокинетики ПТХ. На их основе предложена валидированная шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП; ее особенностью является использование всего четырех показателей, доступных врачу после проведения рутинного первичного обследования.

В связи с малым числом пациентов с хронической патологией печени фактор наличия таковой не попал в шкалу риска. Тем не менее, по данным ряда других исследователей, рекомендациям ВОЗ и ATS [8, 11, 13, 15, 16, 18], пациенты с заболеванием печени также относятся к группе риска (и нуждаются в более тщательном мониторинге). В связи с этим наличие заболевания печени может быть рассмотрено как дополнительный критерий высокого риска.

Анализ сроков развития ЛПП свидетельствует о несостоятельности общепринятой схемы мониторинга [1] для выявления данного осложнения. Преобладающее развитие ЛПП наблюдается в течение первых двух месяцев химиотерапии, первые 2 нед. ПТХ являются периодом риска для развития наиболее неблагоприятных вариантов ЛПП, что требует тщательного клинико-лабораторного контроля в эти сроки. Полученные данные согласуются с результатами других авторов (С. М. Lee et al.) и служат основанием для обновления схемы мониторинга печеночных тестов на фоне ПТХ. Показано, что чем выше риск по разработанной шкале, тем короче латентный период и неблагоприятнее сценарий ЛПП. Этот факт открывает дополнительные возможности шкалы и служит показанием к более частому лабораторному контролю в группе риска (в частности, к проведению печеночных тестов через 1 нед. от начала ПТХ). На основе ожидаемого риска ЛПП по шкале балльной оценки может быть легко определена детальная схема мониторинга до начала ПТХ. Интервал между контрольными исследованиями зависит от индивидуального риска гепатотоксичности: при высоком риске (сумма 35 баллов и более), а также при наличии фоновой патологии печени оптимален еженедельный контроль печеночных тестов в течение 1-го мес. ПТХ, раз в 2 нед. в течение 2-го мес., далее ежемесячно; в группе низкого риска (менее 35 баллов) и отсутствии требующей контроля хронической патологии печени лабораторный мониторинг целесообразно проводить раз в 2 нед. в течение первых двух месяцев ПТХ, далее ежемесячно.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МАИ, 2003. – 347 с.
2. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [ГАРАНТ.РУ] –URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 07.07.2017.)
3. Чичеватов Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2007. – № 4. – С. 110-117.
4. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1745-1752.
5. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – № 89. – P. 806-815.
6. Ambreen K., Sharma R., Singh K. P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review // Int. J. Adv. Biotechn. Res. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 423-437.
7. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998 // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 536-548.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: WHO; 2014. – P. 464.
9. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – № 46. – P. 1323-1330.
10. Efron B., Tibshirani R. J. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993. – 435 p.
11. Fernández-Villar A., Sopena B., Fernández-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 12. – P. 1499-1505.
12. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A. et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 727-733.
13. Lee C. M., Lee S. S., Lee J. M. et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity // Korean J. Intern. Med. – 2016. – Vol. 31. – P. 65-72.
14. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // Kekkaku. – 2003. – Vol. 78, № 4. – P. 339-346.
15. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 37-49.
16. Saukkonen J. J., Cohn D.L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935-952.
17. Singanayagam A., Sridhar S., Dhariwal J. et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – P. 653-659.
18. Vilarica A. S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors // Rev. Port. Pneumol. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 431-451.

REFERENCES

1. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, MAI Publ., 2003, 347 p.
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. [GARANT.RU] –URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Accesses as of 07.07.2017.)
3. Chichevatov D.A. The model of scores for predicting binary variables in medical studies. Vestn. Sankt-Peterburgskogo Universiteta, 2007, no. 4, pp. 110-117. (In Russ.)
4. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. J. Gastroenterol. Hepatol., 2005, vol. 20, pp. 1745-1752.
5. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin. Pharmacol. Ther., 2011, no. 89, pp. 806-815.
6. Ambreen K., Sharma R., Singh K.P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. Int. J. Adv. Biotechnol. Res., 2014, vol. 5, no. 3, pp. 423-437.
7. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax, 1998, vol. 53, pp. 536-548.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, WHO; 2014. pp. 464.
9. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J. Clin. Epidemiol., 1993, no. 46, pp. 1323-1330.
10. Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. New York, Chapman & Hall, 1993, 435 p.
11. Fernández-Villar A., Sopena B., Fernández-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2004, vol. 8, no. 12, pp. 1499-1505.
12. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A. et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. Diabetes Care, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 727-733.
13. Lee C.M., Lee S.S., Lee J.M. et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity. Korean J. Intern. Med., 2016, vol. 31, pp. 65-72.
14. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin. Kekkaku, 2003, vol. 78, no. 4, pp. 339-346.
15. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. J. Clin. Experimental Hepatology, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
16. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006, vol. 174, pp. 935-952.
17. Singanayagam A., Sridhar S., Dhariwal J. et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2012, vol. 185, pp. 653-659.
18. Vilarica A.S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors. Rev. Port. Pneumol., 2010, vol. 16, no. 3, pp. 431-451.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
107014, Москва,
ул. Стромьнка, д. 10.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (495) 964-86-37.

Иванова Диана Александровна

ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.

Борисов Сергей Евгеньевич

заместитель директора по научно-клинической работе.
E-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru

Поступила 23.06.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
10, Stronymka St., Moscow, 107014
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (495) 964-86-37.

Diana A. Ivanova

Researcher of Research Clinical Department.

Sergey E. Borisov

Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Email: info@cbt.mosgorzdrav.ru

Submitted as of 23.06.2017

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕДАКВИЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата бедаквилина в комплексном лечении пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. С применением бедаквилина в схеме терапии туберкулеза пролечено 14 больных. Большинство пациентов (12; 85,7%) получали антиретровирусную терапию. В 11 (78,6%) случаях пациентам был выставлен диагноз генерализованного туберкулеза с поражением двух органов и более. Все 14 пациентов выделяли микобактерии туберкулеза (МБТ): у 2 – МЛУ МБТ, у 12 – ШЛУ МБТ, из них у 11 – ШЛУ МБТ с устойчивостью к 8-10 противотуберкулезным препаратам.

Результаты. Шестимесячный курс интенсивной фазы с назначением бедаквилина закончили 12 из 14 пациентов. К концу 1-го мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 50,0% пациентов, в конце 2-го – не определялись у 83,5%. Положительная рентгенологическая динамика, зафиксированная у 50% пациентов, характеризовалась частичным рассасыванием очагово-инфильтративных изменений в легких. Прекращение бактериовыделения зафиксировано к концу 2-го мес. лечения у 6, в конце 3-го – у 1, к концу 6-го мес. – у 3 пациентов, всего у 10 из 12 пациентов (83,3%). В ходе лечения всем пациентам один раз в 2 нед. выполняли электрокардиографическое обследование, ни у одного пациента не выявлено удлинения интервала QT.

Ключевые слова: туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, бедаквилин, прекращение бактериовыделения, эффективность лечения

Для цитирования: Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54

EXPERIENCE OF USING BEDAQUILINE IN THE MULTIMODALITY THERAPY OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

G. S. BALASANYANTS

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The goal of the study: to evaluate efficiency and safety of the anti-tuberculosis drug of bedaquiline in the multimodality therapy of patients with HIV-associated tuberculosis with multiple/extensive drug resistance (MDR/XDR).

Materials and methods. 14 patients were treated with the regimens containing bedaquiline. The majority of patients (12; 85.7%) received antiretroviral therapy. 11 (78.6%) patients were diagnosed with the generalized form of tuberculosis affecting two organs and more. All 14 patients were infectious: 2 had MDR TB and 12 had XDR TB, and of them, 11 had XDR TB with resistance to 8-10 anti-tuberculosis drugs.

Results. 12 out of 14 patients completed the intensive phase with administration of bedaquiline. By the end of the first month of treatment intoxication symptoms disappeared in 50.0% of patients, and by the end of the second month, they remitted in 83.5%. The positive X-ray changes were observed in 50% of patients, and they manifested through the partial resolution of focal infiltrate changes in the lungs. Cessation of bacillary excretion was documented by the end of the second month in 6 patients, by the end of the 3rd month in 1 patient, by the end of the 6th month in 3 patients, totally in 10 out of 12 patients (83.3%). During treatment, all patients had an electrocardiogram, and none of them had prolongation of QT interval.

Key words: tuberculosis with concurrent HIV infection, multiple drug resistant tuberculosis, bedaquiline, cessation of bacillary excretion, treatment efficiency

For citations: Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 49-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54

Лечение туберкулеза с множественной и, особенно, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ) остается сложной задачей [12, 14]. Трудности обусловлены как особенностями социального статуса таких пациентов, так и тяжестью клинического течения самого туберкулезного процесса, широким спектром резистентности МБТ и ограниченностью набора противотуберкулезных препаратов, что не позволяет полноценно выполнить принцип комплексности химиотерапии. Особенно сложно лечить пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), так как в этой группе скон-

центрированы все негативные эпидемические и социальные риски туберкулеза, помноженные на очень сложную иммунную и метаболическую перестройку организма и высокий уровень МЛУ/ШЛУ МБТ. Появление новых противотуберкулезных препаратов, в частности бедаквилина, стало важным этапом в лечении туберкулеза [4, 13], однако в инструкции по применению препарата упомянуто «данные о применении препарата... у ВИЧ-позитивных пациентов ограничены» [1]. Это создает двойственную ситуацию: оснований для включения бедаквилина в схему лечения нет, однако и запретов тоже нет.

Результаты

За последние годы стали появляться зарубежные описания случаев лечения пациентов с ТБ/ВИЧ-и с применением бедаквилина [5, 6, 8, 10]. Это и, главное, настоятельная необходимость оказания качественной помощи пациентам с ТБ/ВИЧ-и стали основанием для включения препарата в схему лечения при определении у таких пациентов МЛУ/ШЛУ МБТ.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата бедаквилин в комплексном лечении пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Проанализированы результаты интенсивной фазы химиотерапии у 14 пациентов с ТБ/ВИЧ-и, выделявших лекарственно-устойчивые МБТ, которым в схему лечения был включен бедаквилин.

Данное исследование является квазиэкспериментальным и может быть отнесено только к разряду «описание случаев», так как все пациенты, получавшие бедаквилин, были отобраны решением врачебной комиссии. Основным критерием отбора, помимо клинических данных (МЛУ и ШЛУ МБТ и тяжесть течения туберкулезного процесса), было сохранение приверженности к лечению.

Распределение по полу было равномерным: 50% – мужчин, 50% – женщин. Возраст – от 19 до 47 лет, медиана – 36 лет (95%-ный ДИ 29,8-42,5). Впервые выявленных пациентов было 6 (42,9%), у остальных 8 (57,1%) пациентов туберкулезный анамнез имел сроки давности от 3 до 20 лет.

Из 6 впервые выявленных пациентов 4 не проходили флюорографическое обследование два года и более. Выявлены в общесоматических стационарах 5 пациентов. Среди 8 пациентов с рецидивами сроки наблюдения по туберкулезу составляли от 3 до 20 лет, на протяжении которых 4 пациента получали лечение по I режиму химиотерапии, 2 – по IV режиму; у 3 пациентов на различных сроках наблюдения были выполнены операции на легких по поводу туберкулеза.

Контакт с больными туберкулезом признавали 78,9% пациентов, причем у 64,3% контакт был в местах лишения свободы. Все пациенты были курильщиками, систематически употребляли алкоголь – 21,4%, наркотики – 57,1% пациентов.

Прожили в удовлетворительных условиях 71,4% пациентов, 57,1% – были в браке, 85,7% – имели среднее или среднее специальное образование. При этом 35,5% из них не работали, а 28,6% – имели инвалидность по туберкулезу. Большинство пациентов (10; 71,4%) состояли на учете в Центре СПИДа.

В ходе исследования применены методы описательной статистики, вычисляли частоту показателей, медиану и доверительные интервалы.

У всех пациентов ВИЧ-инфекция была в далеко зашедших стадиях: В23 4Б (28,6%) и В23 4В (71,4%). Сопутствующие заболевания – чаще всего вирусные гепатиты В и С – отмечены в 12 (85,7%) случаях, в 35,7% – были зафиксированы оппортунистические инфекции. В подавляющем большинстве ВИЧ-инфекция предшествовала туберкулезу (85,7%), у 1 пациентки туберкулез и ВИЧ-инфекция выявлены одновременно, однако очень низкий иммунный статус и высокая вирусная нагрузка указывали на длительный анамнез по ВИЧ-инфекции. В 1 случае ВИЧ-инфекция была выявлена через 7 лет после развития туберкулезного заболевания.

Большинство пациентов (12; 85,7%) получали антиретровирусную терапию (АРВТ) на момент назначения бедаквилина: лишь 1 пациент отказался от АРВТ, еще в 1 случае терапию не назначали вследствие высоких иммунных показателей. Уровень CD4⁺-клеток до начала лечения бедаквилином варьировал в широком диапазоне: от 1 869 до 71 клетки, медиана – 186 (95%-ный ДИ 70,7-301,3). Вирусная нагрузка у 42,8% пациентов к моменту назначения бедаквилина была менее 150 копий/мл, в остальных случаях также варьировала в широком диапазоне – от 676 до 52 7111 копий/мл.

Анализ данных показал, что при поступлении в стационар на лечение все пациенты предъявляли интоксикационные и респираторные жалобы. Среди интоксикационных симптомов чаще всего отмечали слабость (85,7%), похудение (57,1%), снижение массы тела (57,1%), медиана – 58 кг (95%-ный ДИ 48,75-67,24), повышение температуры (71,4%), часто до гектических значений.

Кроме того, пациенты предъявляли респираторные жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера (50%) и одышку при физической нагрузке и в покое (42,9%).

В 11 (78,6%) случаях был выставлен диагноз генерализованного туберкулеза с поражением двух органов и более, чаще всего печени, селезенки, развитием менингоэнцефалита (4; 28,6%). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован в 1 случае; у 2 пациентов имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Рентгеносемиотика изменений в органах грудной клетки была весьма разнообразна. Только увеличение внутригрудных лимфатических узлов при рентгенологическом обследовании зафиксировано у 3 (21,4%) пациентов. Поражение в пределах одной доли легких отмечено у 1 пациента, в пределах одного легкого – у 3 (21,4%). Половина пациентов имела двустороннее поражение легочной ткани. Деструкции документированы у 8 (57,1%) пациентов, осложнение в виде экссудативного плеврита – у 6 (42,9%). Подавляющее большинство пациентов с ТБ/ВИЧ-и (12; 85,7%) имели неспецифические изменения в бронхах, выявленные при бронхоскопии.

Все пациенты выделяли МБТ, идентифицированные микроскопическими (85,7%) и культуральными (100%) методами. Следует отметить, что, помимо выделения МБТ в мокроте, у ряда пациентов МБТ определяли одновременно в моче, выделениях из свища, результаты лекарственной чувствительности МБТ в этих случаях совпадали. Молекулярно-генетические исследования выполняли не всем пациентам: идентификация ДНК МБТ методом Gene-Xpert проведена только в 21,4% случаев, во всех случаях результат был положительным, выявлена устойчивость к рифампицину, методом Hain – в 21,4% (результат положительный, выявлена устойчивость к изониазиду, рифампицину, офлоксацину).

Всем пациентам выполнены тесты на лекарственную чувствительность МБТ: в 2 (14,3%) случаях идентифицирована МЛУ, в 1 – ШЛУ только к 4 противотуберкулезным препаратам, в 11 (78,6%) случаях идентифицировали ШЛУ МБТ с устойчивостью к 8-10 противотуберкулезным препаратам.

Все пациенты получали лечение по IV-V режиму химиотерапии, включавшее как обязательную составную часть бедаквилин, линезолид в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями [2]. В качестве третьего препарата назначали левофлоксацин (2 пациента) или моксифлоксацин. Следует сразу отметить, что усиление кардиотоксического эффекта при сочетании бедаквилина и моксифлоксацина, описанное в международных публикациях [3, 9], не зафиксировано. Обязательным препаратом в схеме лечения был пиразинамид, однако при получении результатов о лекарственной устойчивости МБТ к данному химиопрепарату его отменяли. Далее схему лечения дополняли противотуберкулезными препаратами, к которым была сохранена чувствительность до положенных по режиму 6 лекарственных средств. Справедливости ради следует отметить, что высокая частота субтотальной и тотальной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам не всегда позволяла составить полную схему, тогда выполнялся принцип режима химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ – минимум 4 противотуберкулезных препарата (бедаквилин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин и пиразинамид) [11, 12].

Шестимесячный курс интенсивной фазы с назначением бедаквилина закончили 12 из 14 пациентов; 2 – прервали лечение по разным причинам.

Динамику процесса оценивали по исчезновению признаков интоксикации, рентгенологической картине, а, главное, по результатам микробиологического обследования пациентов. Следует также отметить, что сочетание бедаквилина и АРВТ в данном исследовании не сопровождалось взаимным отягощением и развитием нежелательных реакций, описанных в литературе [8, 10].

Из 12 пациентов к концу 1-го мес. лечения симптомы интоксикации исчезли в половине случа-

ев. В конце 2-го мес. интоксикационные признаки перестали определять еще у 4 пациентов, всего у 83,5% пациентов отмечена положительная динамика по данному показателю. В двух случаях сохранялась субфебрильная температура.

У пациентов практически не изменилась масса тела, медиана 60,5 кг (95%-ный ДИ 51,89-69,11). При этом течение самой ВИЧ-инфекции можно считать благоприятным, так как у всех вирусная нагрузка либо не определялась вовсе, либо была минимальной – менее 40 копий/мл. В то же время следует отметить, что иммунный статус пациентов на протяжении 6 мес. АРВТ улучшился незначительно, варьировал в диапазоне 97-972 клеток, медиана – 299 клеток.

Положительная рентгенологическая динамика, зафиксированная у 50% пациентов, характеризовалась в основном частичным рассасыванием очагово-инфильтративных изменений в легких. Деструкции закрылись только у 2 (16,7%) пациентов, у 4 была выполнена резекция легких с удалением полости(ей). Одна пациентка умерла.

Прекращение бактериовыделения по данным микробиологических исследований (микроскопия мокроты и посев на плотные питательные среды) зафиксировано к концу 2-го мес. лечения у 6 пациентов, концу 3-го мес. – у 1, к концу 6-го мес. – у 3 пациентов, всего у 10 из 12 пациентов (83,3%), что совпадало с данными других исследователей [3, 5]. У 1 пациента бактериовыделение сохранялось на всем протяжении наблюдения, у 1 – бактериовыделение возобновилось после проведения хирургического вмешательства.

В ходе лечения всем пациентам 1 раз в 2 нед. выполняли электрокардиографическое обследование, ни у одного из них не выявлено удлинения интервала QT, что позволяло продолжать совместное назначение бедаквилина и моксифлоксацина.

Для иллюстрации полученных данных приводим два случая лечения пациентов: удачный с эффективным окончанием интенсивной фазы лечения и неудачный, закончившийся смертью пациентки.

Клинический пример 1

Пациент Т. (43 года) находился в туберкулезном стационаре с 01.03.2016 г. по 09.01.2017 г.

Клинический диагноз: В23 4Б, начало высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Генерализованный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ(+). Туберкулез периферических лимфатических узлов в фазе инфильтрации и распада КУМ(+). Манифестная ЦМВ-инфекция. Сопутствующий хронический вирусный гепатит В + С вне обострения. Анемия.

Пациент ранее туберкулезом не болел, возможный контакт с инфекцией был в местах лишения свободы (освободился в 2015 г.). Ухудшение самочувствия с октября 2015 г.: появление лихорадки,

потливости, похудение. При рентгенологическом обследовании выявлена внутригрудная лимфаденопатия, госпитализирован в инфекционную больницу, где находился 11.12.2015 – 01.03.2016. Там же был выявлен туберкулез, начато лечение по I режиму, на фоне которого развился токсический гепатит. Одновременно начата ВААРТ, на фоне которой отмечены ухудшение состояния, нарастание внутригрудной лимфаденопатии, появление увеличенных периферических лимфатических узлов, развилась анемия, появились изменения в моче. В связи с подозрением на сочетание туберкулеза с лимфопролиферативным процессом 01.03.2016 г. пациент был переведен в хирургическое отделение туберкулезного стационара для гистологической верификации диагноза. Выполнена биопсия лимфатического узла, подтвердившая туберкулезную природу заболевания, при микроскопии биоптата обнаружены КУМ(+). CD4 – 130 клеток/мл, вирусная нагрузка – 100 копий/мл.

Одновременно в мокроте методом микроскопии, а затем посева выявлены МБТ, определена устойчивость к S, H, R, Z, Pt, Ras. При посеве содержимого лимфоузла также обнаружены МБТ с аналогичным спектром лекарственной устойчивости, при ПЦР-диагностике выявлена ДНК МБТ, характерная для устойчивости к H.

При рентгенологическом обследовании выявлена следующая картина: расширена тень центрального и верхнего средостения за счет резко увеличенных паратрахеальных лимфоузлов. Легочный рисунок усилен с обеих сторон в прикорневых зонах. На томограммах – с обеих сторон мелкоочаговая диссеминация (рис. 1а).

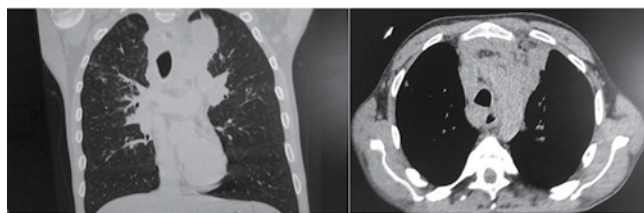


Рис. 1а. Рентгенологическая картина органов грудной клетки пациента Т. до лечения бедаквилином
Fig. 1a. Chest X-ray of Patient T. prior to treatment with bedaquiline

Лечение в туберкулезном стационаре (01.03-19.04) начато по индивидуализированному режиму H, K, E, Z. При получении устойчивости к изониазиду методом ПЦР лечение изменено на IV режим – Z, E, R, A, Lfx. И только после получения результатов культуральных исследований с 20.06.2016 г. – V режим – Bq, Lzd, Lfx, Cam, E.

За время лечения по V режиму у пациента отмечены регрессия симптомов интоксикации и прекращение бактериовыделения: в 10 анализах микроскопии мокроты КУМ(-), в 6 последовательных посевах – МБТ(-).

К окончанию курса бедаквилина (18.11.2016 г.) зафиксированы уменьшение внутригрудных лимфатических узлов и рассасывание диссеминации в легких (рис. 1б).

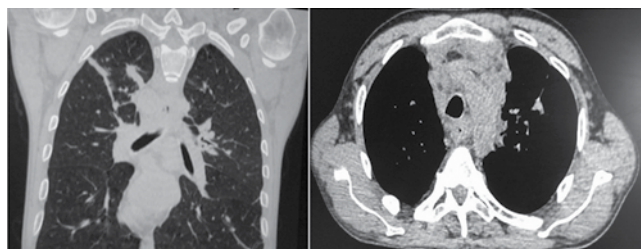


Рис. 1б. Рентгенологическая картина органов грудной клетки пациента Т. после лечения бедаквилином
Fig. 1b. Chest X-ray of Patient T. after treatment with bedaquiline

Fig. 1b. Chest X-ray of Patient T. after treatment with bedaquiline

Клинический пример 2

Пациентка Г. (37 лет) находилась на лечении в туберкулезном стационаре с 27.06.2016 г. по 22.12.2016 г.

Клинический диагноз: В23 4Б ст., ремиссия на ВААРТ. Генерализованный туберкулез: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ (S, H, R, E, K, OfI, Pt, Ras). Туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, туберкулез кишечника, язвенная форма МБТ(-), туберкулезный папиллит МБТ(-). Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В, сенсорная тугоухость.

Туберкулезом болела с 2006 г., исходная форма – инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. Прошла курс лечения, который был нерегулярным из-за запоев. В 2013 г. выявлена ВИЧ-инфекция. Последняя госпитализация в туберкулезный стационар в 2015 г., диагноз был изменен на фиброзно-кавернозный туберкулез легких, осложненный двусторонним экссудативным плевритом, химиотерапия проводилась по IV режиму, неэффективно, сохранялось бактериовыделение.

При госпитализации в туберкулезный стационар в июне 2016 г. изначально получала лечение по IV режиму. При получении результатов посевов мокроты на жидкие питательные среды была идентифицирована ШЛУ МБТ, с 26.08.2016 г. начата терапия по V режиму – Bq, Lzd, Mfx, Cs, Cam.

На СКТ от 01.09.2016 г. – в верхней доле левого легкого определяется деструкция размером 66 × 30 × 50 мм с неравномерно утолщенной стенкой с множественными включениями, дренирующими ее бронхами на фоне массивных плевроапикальных напластований. Вокруг множественные очаги и фокусы. Увеличены внутригрудные лимфоузлы: бифуркационные – 17 мм, парааортальные – 13 мм (рис. 2). СКТ от 14.11.2016 г. – без динамики.

Микроскопия мокроты 28.06., 04.06, 27.07, 18.08 – КУМ(+), далее КУМ(-) № 5. Культуральные иссле-



Рис. 2. Рентгенограмма пациентки Г. при поступлении в стационар в 2016 г.

Fig. 2. Chest X-ray of Patient G. by the admission to hospital

дования: 28.06, 04.07, 26.07 МБТ(+), ШЛУ (S, H, R, E, K, OfI, Pt, Pas), посевы от 28.09, 21.10, 24.10, 03.11, 08.11 отрицательны. Микроскопия кала на КУМ № 3 – результаты отрицательные.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

Неоднократные исследования мочи (микроскопия и посевы) – результат отрицательный.

19.12.2016 г. появились спастические боли в животе, 20.12.2016 г. в связи с предполагаемым развитием острой спаечной кишечной непроходимости выполнены лапаротомия, ревизия, адгезиолизис. Одновременно проведены биопсия внутрибрюшных лимфоузлов, брюшины, сальника, санация, дренирование брюшной полости. После операции состояние пациентки стало крайне тяжелым, 22.12.2016 г. наступила смерть. Причина смерти: прогрессирующее основное заболевание. Интоксикация, полиорганная недостаточность.

Закключение

Полученные данные показали, что новый противотуберкулезный препарат бедаквилин позволяет получить хорошие результаты в интенсивной фазе лечения у пациентов с ТБ/ВИЧ-и. Несмотря на ограниченное число случаев наблюдения, можно утверждать, что препарат достаточно безопасен: ни у одного пациента он не вызвал критического удлинения интервала QT и проявлений аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo). – ЛП-002281, 17.07.2015.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: Триада, 2014. – 72 с.
3. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49: 1700387
4. Dheda K., Esmail A., Limberis J., Maartens G. Selected questions and controversies about bedaquiline: a view from the field // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – Vol. 20, № 12. – P. S24-S32.
5. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1798-1807.
6. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis // AIDS Res. Therap. – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
7. Migliori G. B., Sotgiu G., Gandhi N. R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 169-179.
8. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.
9. Orenstein E. W., Basu S., Shah N. S., Andrews J. R., Friedland G. H., Moll A. P. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 153-161.
10. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H. et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB // J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol. 71. – P. 1037-1040.

REFERENCES

1. Use guidelines for Sirturo. LP-002281, 17.07.2015. (In Russ.)
2. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance. Moscow, Triada Publ., 2014. 72 p.
3. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur. Respir. J., 2017, vol. 49: 1700387
4. Dheda K., Esmail A., Limberis J., Maartens† G. Selected questions and controversies about bedaquiline: a view from the field. Int. J. Tuberc. Lung Dis., vol. 20, no. 12, pp. S24-S32.
5. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet, 2010, vol. 375. pp. 1798-1807.
6. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. AIDS Res. Therap., 2016, vol. 13, pp. 34.
7. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N. R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur. Respir. J., 2013, vol. 42, pp. 169-179.
8. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2015, vol. 19, pp. 979-985.
9. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R., Friedland G.H., Moll A.P. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis., 2009, vol. 9, pp. 153-161.
10. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H. et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. J. Antimicrob. Chemother., 2016, vol. 71, pp. 1037-1040.

11. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E. M. et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1230-1239.
12. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016, Geneva, World Health Organisation, 2016.
13. Veziris N., Bernard Ch., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601719; DOI: 10.1183/13993003.01719-2016.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
11. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2014, vol. 383, pp. 1230-1239.
12. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016, Geneva, World Health Organisation, 2016.
13. Veziris N., Bernard Ch., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49: 1601719; DOI: 10.1183/13993003.01719-2016.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization; 2011.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Баласанянц Гюар Сисаковна

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
доктор медицинских наук, профессор,
доцент кафедры физиотерапии.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Поступила 05.04.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Goar S. Balasanyants

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Associate Professor of Phthysiology Department.
9, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Submitted as of 05.04.2017

ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ЛОКАЛИЗАЦИЙ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ЗА ПЕРИОД С 1985 ПО 2015 Г. В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. И. ПОРКУЛЕВИЧ¹, А. В. МОРДЫК¹, Е. А. ЦЫГАНКОВА²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, Россия

²КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», г. Омск, Россия

Цель исследования: оценка динамики структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за 30-летний период наблюдения.

Материалы и методы. Проведен анализ отчетной документации за период с 1985 по 2015 г. по 2 306 детям в возрасте 0-14 лет, проживающим в Омской области, находившимся в КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница». Изучен возрастной состав, проанализированы структура клинических форм туберкулеза и ее динамика, место изолированного внегочного и генерализованного туберкулеза, частота бактериовыделения и осложненного течения.

Результаты. В 2006-2015 гг. в Омской области отмечался рост доли детей раннего возраста среди заболевших до 21,6%, инфильтративного туберкулеза в структуре всех форм – с 1 до 7%, осложнений туберкулеза – с 4,5 до 8,0%, бактериовыделения – с 3,2 до 6,4%, генерализованных процессов – с 2,9 до 7,2% с редким развитием менингитов. Внегочный туберкулез при этом регистрировался достоверно реже, чем в предыдущие десятилетия.

Ключевые слова: туберкулез, дети, структура клинических форм, внегочный туберкулез, генерализованный туберкулез

Для цитирования: Поркулевич Н. И., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 55-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-55-59

THE CHANGES IN THE STRUCTURE OF LOCALIZATIONS, PREVALENCE AND CLINICAL FORMS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM 1985 TO 2015 IN OMSK REGION

N. I. PORKULEVICH¹, A. V. MORDYK¹, E. A. TSYGANKOVA²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Specialized Children Tuberculosis Clinical Hospital, Omsk, Russia

The goal of the study: to evaluate changes in localizations, prevalence and clinical forms of tuberculosis in children over a 30-year period of follow-up.

Materials and methods. Documents on the treatment of 2,306 children in the age from 0 to 14 years old treated from 1985 to 2015 in Specialized Children Tuberculosis Clinical Hospital were analyzed. The following was analyzed: the age of patients, the structure of clinical forms of tuberculosis and changes in them, level of extrapulmonary and generalized tuberculosis, the frequency of bacillary excretion, and complications.

Results. In 2006-2015 in Omsk Region there was 21.6% increase in the number of children of the tender age who fell with TB, infiltrate tuberculosis in the structure of all forms increased from 1 to 7%, complications of tuberculosis – from 4.5 to 8.0%, bacillary excretion from 3.2 to 6.4%, generalized forms – from 2.9 to 7.2% with rare cases of meningitis. Extrapulmonary tuberculosis was registered confidently rarer compared to previous decades.

Key words: tuberculosis, children, structure of clinical forms, extrapulmonary tuberculosis, generalized tuberculosis

For citations: Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. The changes in the structure of localizations, prevalence and clinical forms of tuberculosis in children from 1985 to 2015 in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 55-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-55-59

Новая глобальная стратегия по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения направлена на ликвидацию глобальной эпидемии туберкулеза, а ее целями являются снижение смертности от туберкулеза на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90% с 2015 по 2035 г. [9]. Современная эпидемическая обстановка по туберкулезу в России характеризуется стойким снижением заболеваемости туберкулезом, однако ситуация осложняется наслоившейся эпидемией ВИЧ-инфекции и ростом числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 3, 6]. При сохранении «резервуара» туберкулезной ин-

фекции, невозможности надежной изоляции источников инфекции будут продолжать регистрироваться случаи заболевания туберкулезом детей [8]. Представляется актуальным оценить возрастной состав и структуру локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей на фоне снижения заболеваемости туберкулезом для объективной оценки ситуации по туберкулезу среди детского населения.

Цель исследования: оценка динамики структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за 30-летний период наблюдения.

Материалы и методы

Проведен анализ отчетной документации за период с 1985 по 2015 г. в г. Омске и Омской области по детям в возрасте 0-14 лет, находившимся на стационарном лечении в КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница». Проанализирована структура клинических форм туберкулеза у 2 306 детей от 0 до 14 лет, сформированы три группы сравнения в соответствии с десятилетними временными периодами: I период – с 1985 по 1994 г. (686) детей; II период – с 1995 по 2005 г. (823 ребенка), III период – с 2006 по 2015 г. (797 детей).

При анализе возрастного состава выявлено, что на современном этапе происходит увеличение среди заболевших доли детей раннего возраста, каждый пятый ребенок, перенесший туберкулез, был в воз-

расте до 3 лет ($\chi^2 = 24,547, p = 0,000$), в том числе до 9,9% приходилось на долю детей первого года жизни (табл. 1). Число дошкольников в группах сравнения колебалось от 27 до 32,2%, различия недостоверны ($\chi^2 = 28,23, p = 0,070$). В сравнении с первым временным периодом в настоящее время происходит уменьшение доли с 33 до 28,5% детей младшего школьного возраста ($\chi^2 = 14,255, p = 0,000$), в возрасте 12-14 лет, наоборот, отмечается прирост доли с 16 до 21,7% ($\chi^2 = 12,827, p = 0,002$). Основную массу среди заболевших туберкулезом детей в последнее время составляли лица 4-11 лет.

Полученные в ходе исследования данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007, Biostat 2009. Различия между группами определяли с использованием критерия χ^2 и p (при $p < 0,05$).

Таблица 1. Возрастной состав больных туберкулезом детей в сравниваемые временные периоды с 1985 по 2015 г.

Table 1. Age of children suffering from tuberculosis in the compared time periods from 1985 to 2015

Временные периоды Возрастные группы	1985-1994 гг. n (%)	1995-2005 гг. n (%)	2006-2015 гг. n (%)	χ^2	p
0-3 года, из них до 1 года	126 (18,37) 7 (5,56)	102 (12,39) 10 (9,80)	172 (21,58) 17 (9,88)	24,547 2,051	0,000 0,359
4-6 лет	221 (32,22)	222 (26,97)	225 (28,23)	5,317	0,070
7-11 лет	228 (33,24)	307 (37,30)	227 (28,48)	14,255	0,000
12-14 лет	111 (16,18)	192 (23,33)	173 (21,71)	12,827	0,002

Результаты исследования

В структуре клинических форм туберкулеза у детей преобладал туберкулез органов дыхания (ТОД), на долю внелегочных форм приходилось 11,1% во II временном периоде и 3,4% случаев в III периоде ($\chi^2 = 34,694, p = 0,000$) (рис.). В последнее десятилетие в 2,5 раза чаще наблюдалась генерализация специфического процесса ($\chi^2 = 13,198, p = 0,001$), возросло число детей с 4,5 до 8,0%, имеющих осложненное течение туберкулеза ($\chi^2 = 10,124, p = 0,006$).

В структуре ТОД у детей во всех группах превалировал туберкулез внутригрудных лимфоузлов, его доля составляла от 70,0 до 77,3% ($\chi^2 = 10,711, p = 0,005$), но со временем доля его снижалась (табл. 2). Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) регистрировался на уровне до 18,8% случаев, в динамике отклонения незначительны. В период с 2006 по 2015 г. по сравнению с другими изучаемыми десятилетиями в 2,5 раза реже наблюдался очаговый туберкулез ($\chi^2 = 13,933, p = 0,000$). Доля инфильтративного туберкулеза легких возросла с течением времени с 1 до 7,1% ($\chi^2 = 38,477, p = 0,000$), продолжали регистрировать в единичных случаях и другие формы ТОД, но доля их в разные годы не превышала 1,6%. В общем, вторичные формы среди заболевших туберкулезом в последний десятилетний период по сравнению с предыдущими

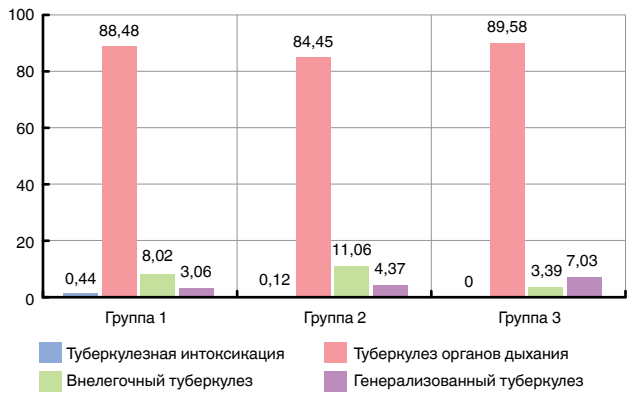


Рис. Распределение клинических форм туберкулеза в группах сравнения, %

Fig. Distribution of clinical forms of tuberculosis in the compared groups, %

периодами развивались в 2 раза чаще и достигли частоты 8,2% ($\chi^2 = 19,681, p = 0,000$). Бактериовыделение у больных ТОД на современном этапе определялось в 2 раза чаще, чем в первом, и в 4 раза чаще, чем во втором десятилетних периодах ($\chi^2 = 25,476, p = 0,000$).

При анализе заболеваемости изолированным внелегочным туберкулезом у детей выяснено, что последний десятилетний период по отношению к предшествующему временному отрезку характе-

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей в группах сравнения
Table 2. Structure of clinical forms of respiratory tuberculosis among children of the compared groups

Клинические формы туберкулеза	Периоды наблюдения	I период 1985-1994 гг. n = 686 (100%)	II период 1995-2005 гг. n = 823 (100%)	III период 2006-2015 гг. n = 797 (100%)	χ^2	p
Туберкулезная интоксикация		3 (0,44)	1(0,12)	–	4,271	0,118
ТОД, из них:		607 (88,48)	696 (84,45)	713(89,58)	10,723	0,005
МБТ(+)		22 (3,21)	14 (1,70)	51 (6,40)	25,476	0,000
ТВЛУ		460 (75,78)	537 (77,27)	500 (70,13)	10,711	0,005
ПТК		112 (18,45)	120 (17,27)	134 (18,77)	0,586	0,746
Очаговая		22 (3,62)	6 (0,86)	11 (1,54)	13,933	0,000
Инфильтративная		6 (0,99)	18 (2,59)	51 (7,14)	38,477	0,000
Туберкулез бронха		2 (0,33)	–	2 (0,28)	2,153	0,341
Назальная пневмония		–	1 (0,14)	2 (0,28)	1,741	0,419
Туберкулема легких		2 (0,33)	2 (0,29)	3 (0,42)	0,193	0,908
Туберкулезный плеврит		3 (0,49)	11 (1,58)	11 (1,54)	3,949	0,139
Вторичные формы в целом		30 (4,37)	26 (3,16)	65(8,16)	19,681	0,000
Осложнения ТОД		31 (4,52)	41 (4,98)	64 (8,03)	10,124	0,006

ризовался снижением в 3 раза числа пациентов с подобными локализациями специфического процесса до 3,4% случаев ($\chi^2 = 34,694$; $p = 0,000$). В структуре изолированного внелегочного туберкулеза во все временные периоды преобладал туберкулез мочевой системы – 60,4% случаев во II периоде и 77,8% случаев в III периоде ($\chi^2 = 4,009$; $p = 0,135$), реже отмечалось поражение других органов (табл. 3). Поражение периферических лимфатических узлов на современном этапе развивалось реже в 6 раз (21,8; 19,6; 3,7% соответственно; $\chi^2 = 4,492$, $p = 0,106$). Туберкулез костей и суставов в группах встречался у 3,6-14,8% больных от числа заболевших изолированным внеторакальным туберкулезом ($\chi^2 = 3,169$; $p = 0,205$). Абдоминальный туберкулез чаще встречался в первые два десятилетия, в последнее десятилетие не зарегистрировано ни одного случая ($\chi^2 = 6,064$; $p = 0,048$). У детей с изолированным внелегочным туберкулезом в последний десятилетний период по отношению к первому временному отрезку в 2 раза чаще было бактериовыделение ($\chi^2 = 6,352$, $p = 0,042$).

В последнее десятилетие в 2 раза чаще регистрировался генерализованный туберкулез, генерализацию процесса в сравниваемые периоды выявляли с частотой от 3,1 до 7,0% ($\chi^2 = 13,198$, $p = 0,001$) (табл. 4). В последний временной промежуток реже развивались туберкулезный менингит и диссеминированный туберкулез легких, у 1 (1,79%) ребенка диагностировали врожденный туберкулез. От общего числа заболевших у 6,3% отмечалось сочетание ТОД с внелегочной локализацией, в структуре генерализованного туберкулеза такие сочетания отмечены с частотой от 86,1 до 95,2% случаев ($\chi^2 = 11,685$, $p = 0,003$).

Заключение

В последнее десятилетие (2006-2015 гг.) по сравнению с первыми десятилетними периодами (1985-1994 и 1995-2005 гг.) в Омской области у детей от 0 до 14 лет установлен рост доли инфильтративного туберкулеза в структуре всех форм с 1 до 7,1%, осложнений туберкулеза – с 4,5 до 8,0%, бак-

Таблица 3. Структура изолированного внелегочного туберкулеза у детей в сравниваемые временные периоды
Table 3. Structure of isolated extrapulmonary tuberculosis in the children during compared periods of time

Локализации туберкулеза	Периоды наблюдения	I период 1985-1994 гг. n = 55 (100%)	II период 1995-2005 гг. n = 91 (100%)	III период 2006-2015 гг. n = 27 (100%)	χ^2	p
Внелегочный туберкулез, из них:		55 (8,02)	91 (11,06)	27 (3,39)	34,694	0,000
МБТ(+)		8 (14,55)	20 (21,98)	8 (29,63)	6,352	0,042
Мочевой системы		40 (72,72)	56 (60,44)	21 (77,78)	4,009	0,135
Периферических лимфоузлов		12 (21,82)	18 (19,78)	1 (3,7)	4,492	0,106
Костей и суставов		2 (3,64)	8 (8,79)	4 (14,8)	3,169	0,205
Абдоминальный		1 (1,82)	9 (9,89)	–	6,064	0,048
Кожи и подкожной клетчатки		–	1 (1,10)	1 (3,7)	2,179	0,336

Таблица 4. Структура генерализованного туберкулеза среди детей в группах сравнения**Table 4. Structure of generalized tuberculosis among children in the compared groups**

Клиническая форма	Группа наблюдения	I период 1985-1994 гг. n = 686 (100%)	II период 1995-2005 гг. n = 823 (100%)	III период 2006-2015 гг. n = 797 (100%)	χ^2	p
Генерализованный туберкулез, из них:		2 (3,06)	36 (4,37)	56 (7,03)	13,198	0,001
Менингоэнцефалит		1 (4,76)	2 (5,56)	2 (73,57)	0,211	0,900
Диссеминированный ТЛ		–	3 (8,33)	3 (5,36)	1,8,32	0,400
Врожденный туберкулез		–	–	1 (1,79)	1,046	0,593
Сочетание ТОД и внелегочного		20 (95,24) (2,92 от всех форм)	31 (86,11) (3,77 от всех форм)	50 (89,28) (6,27 от всех форм)	11,685	0,003

териовыделения – с 3,2 до 6,4%, генерализованных процессов – с 3,1 до 7,0% с редким развитием менингитов. Изолированный внелегочный туберкулез при этом регистрировался достоверно реже, чем в предыдущие десятилетия. Часть выявленных тен-

денций, по-видимому, связана с улучшением выявления и диагностических возможностей благодаря широкому использованию кожных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным [1, 7], мультиспиральной компьютерной томографии [4, 5, 10].

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 7-8.
- Довгополук Е. С., Левахина Л. И., Пузырева Л. В., Мордык А. В., Тюментцев А. Т., Сафонов А. Д. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 89-93.
- Довгополук Е. С., Пузырева Л. В., Сафонов А. Д., Мордык А. В., Тюментцев А. Т., Левахина Л. И., Калачева Г. А. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 37-41.
- Листопадова М. В., Мьякишева Т. В., Трун Е. В. и др. Эффективность применения компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в условиях стационара // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 112-113.
- Лугинова Е. Ф., Шепелева Л. П., Гурьева О. И. Тенденции туберкулеза у детей в Республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 5-10.
- Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В., Радул В. В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 г. // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 62-64.
- Мотанова Л. Н., Коваленко Г. Е., Попова Ю. В. Опыт применения Диаскин-теста на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 37-42.
- Пузырева Л. В., Мордык А. В., Турица А. А. Анализ влияния способов выявления, эффективности профилактических мероприятий на структуру клинических форм туберкулеза у детей // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 7 (112). – С. 73-76.
- Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза к 2035 году. Статьи ВОЗ / <http://zdorovyegoroda.ru/articles-voz/strategiya-voz-po-likvidatsii-tuberkuleza-k-2035-godu/> - дата обращения 26.02.2017 г.
- Шепелева Л. П. Компьютерная томография в диагностике первичного туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – С. 48.

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Actual issues of screening for tuberculosis among children. Tuberculosis and Lung Diseases, 2013, no. 6, pp. 7-8. (In Russ.)
- Dovgopolyuk E.S., Levakhina L.I., Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Tyumentsev A.T., Safonov A.D. Prevalence and outcomes of TB and HIV co-infection in Siberian Federal District from 2010 to 2014. VICH-Infektsiya i Immunosupressiya, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 89-93. (In Russ.)
- Dovgopolyuk E.S., Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V., Tyumentsev A.T., Levakhina L.I., Kalacheva G.A. HIV infection epidemic in Siberian Federal District in 2014. Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii, 2016, no. 2, pp. 37-41. (In Russ.)
- Listopadova M.V., Myakisheva T.V., Trun E.V. et al. Efficiency of computer tomography for diagnostics of respiratory tuberculosis in children and adolescents in in-patient conditions Tuberculosis and Lung Diseases, 2015, no. 5, pp. 112-113. (In Russ.)
- Luginova E.F., Shepeleva L.P., Guryeva O.I. Tendencies in tuberculosis situation among children in Sakha Republic (Yakutia) during last 10 years when of new diagnostic tools were introduced. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Radul V.V. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in Omsk Region from 1996 to 2013. Meditsinskiy Almanakh, 2014, no. 2 (32), pp. 62-64. (In Russ.)
- Motanova L.N., Kovalenko G.E., Popova Yu.V. Experience of using diaskintest in the area with high burden of tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2013, no. 9, pp. 37-42. (In Russ.)
- Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Turitsa A.A. Analysis of the impact of detection methods and efficiency of preventive measures on the structure of clinical forms of tuberculosis. Uralskiy Meditsinskiy Journal, 2013, no. 7 (112), pp. 73-76. (In Russ.)
- The WHO End TB Strategy till 2035. WHO publications / <http://zdorovyegoroda.ru/articles-voz/strategiya-voz-po-likvidatsii-tuberkuleza-k-2035-godu/> - Accessed as of 26.02.2017.
- Shepeleva L.P. Kompyuternaya tomografiya v diagnostike pervichnogo tuberkuleza organov dykhaniya u detey i podrostkov. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Computer tomography in diagnostics of new respiratory tuberculosis in children and adolescents. Doct. Diss.]. Moscow, 2015, pp. 48.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а.

Поркулевич Надежда Игоревна

аспирант кафедры
фтизиатрии и фтизиохирургии.
Тел.: 8 (3812) 40-45-15.
E-mail: www.nkul@mail.ru

Мордык Анна Владимировна

заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
Тел.: 8 (3812) 65-30-15.
E-mail: amordik@mail.ru

Цыганкова Елена Анатольевна

КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная
больница»,
заведующая отделением.
644060, г. Омск, ул. Крыловская, д. 52.
Тел.: 8 (3812) 46-37-02.
E-mail: 6341413@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University,
8A, Khimikov St.,
Omsk, 644050

Nadezhda I. Porkulevich

Post-graduate Student of Phthiology and Phthisiosurgery
Department.
Phone: +7 (3812) 40-45-15.
Email: www.nkul@mail.ru

Anna V. Mordyk

Head of Phthiology and Phthisiosurgery Department.
Phone: +7 (3812) 65-30-15.
Email: amordik@mail.ru

Elena A. Tsygankova

Specialized Children Tuberculosis Clinical Hospital,
Head of Department.
52, Krylovskaya St.,
Omsk, 644060
Phone: +7 (3812) 46-37-02.
Email: 6341413@mail.ru

Поступила 24.03.2017

Submitted as of 24.03.2017

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ КЛАПАНОВ И ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНОЙ ПЛОМБИРОВКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДВУСТОРОННИХ ГИГАНТСКИХ КАВЕРН У БОЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

О. В. ЛОВАЧЕВА¹, М. А. БАГИРОВ¹, Т. Р. БАГДАСАРЯН¹, Е. В. КРАСНИКОВА¹, Е. А. ШЕРГИНА¹, И. Ю. ГРИЦАЙ²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Продemonстрирована возможность излечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и наличием двусторонних гигантских каверн у пациентки в возрасте 31 года с резко выраженным нарушением вентиляционной способности легких по смешанному типу, гипоксемической дыхательной недостаточностью, наличием посттуберкулезных буллезных изменений в обоих легких.

Срок лечения – 4 года. Использовали противотуберкулезную химиотерапию, искусственный пневмоперитонеум, установку трех эндобронхиальных клапанов в бронхи, дренирующие гигантские каверны и экстраплевральную пломбировку силиконовой пломбой.

Ключевые слова: лечение туберкулеза легких, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, гигантские каверны, посттуберкулезные буллезные изменения, эндобронхиальные клапаны, клапанная бронхоблокация, экстраплевральная пломбировка, установка силиконовой пломбы

Для цитирования: Ловачева О. В., Багиров М. А., Багдасарян Т. Р., Красникова Е. В., Шергина Е. А., Грицай И. Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 60-67. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67

USE OF ENDOBRONCHIAL VALVES AND EXTRAPLEURAL SEALING FOR TREATMENT OF BILATERAL MASSIVE CAVITIES IN A FEMALE PATIENT WITH MULTIPLE DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

O. V. LOVACHEVA¹, M. A. BAGIROV¹, T. R. BAGDASARYAN¹, E. V. KRASNIKOVA¹, E. A. SHERGINA¹, I.YU. GRITSAY²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

The clinical case demonstrates the cure of pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance and massive bilateral cavities in a female patient of 31 years old with a severe disorder of pulmonary ventilation of the mixed type, hypoxemic respiratory failure, post-tuberculosis bullous changes in both lungs.

Treatment lasted for 4 years. Treatment included anti-tuberculosis chemotherapy, artificial pneumoperitoneum, three endobronchial valves in the bronchi for draining of massive cavities and extrapleural sealing with silicon plug.

Key words: treatment of pulmonary tuberculosis, multiple drug resistant tuberculosis, giant cavities, post-tuberculosis bullous changes, endobronchial valve, valve bronchial block, extrapleural sealing, silicon plug

For citations: Lovacheva O.V., Bagirov M.A., Bagdasaryan T.R., Krasnikova E.V., Shergina E.A., Gritsay I.Yu. Use of endobronchial valves and extrapleural sealing for treatment of bilateral massive cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 60-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67

Эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составляет в регионах РФ 49,6% [6], большие сложности встречаются в достижении закрытия полостей распада, особенно если это крупные (более 4 см) полости, еще сложнее положение при наличии множественных полостей распада. К тому же даже при эффективной химиотерапии распространенного туберкулеза, наряду с уменьшением и рассасыванием инфильтрации и очагов, в легочной ткани могут формироваться посттуберкулезные изменения с преобладанием явлений буллезной эмфиземы. Это не только ухудшает функциональные показатели дыхания,

но служит субстратом для рецидива туберкулеза или развития неспецифического воспаления [2]. Формирование буллезной эмфиземы значительно повышает частоту осложнений после резекционных операций по поводу туберкулеза, поскольку возрастает опасность растяжения булл в остающейся легочной ткани, развития спонтанного пневмоторакса, легочного кровотечения и прогрессирования дыхательной недостаточности [2]. Исходя из этого разрабатываются варианты сочетания коллапсообразующих бронхоскопических и нерезекционных хирургических методик, направленных не на удаление полостей распада, а способствующих их

заживлению при сохранении всего объема легочной ткани и снижении вероятности прогрессирования буллезных изменений за счет компрессии [1, 3, 4].

В клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» имеется значительный опыт проведения локального искусственного коллапса легких (ЛИКЛ) с помощью нескольких эндобронхиальных клапанов (ЭК), которые устанавливаются в бронхи как одномоментно, так и последовательно для заживления нескольких полостей в разных долях легких. Также успешно применяется коллапсохирургический метод экстраплевральной пломбировки силиконовой пломбой, высокая эффективность которого по заживлению каверн дополняется малой травматичностью операции и отсутствием косметического дефекта. В качестве пломбы используется силиконовый имплант молочной железы, предназначенный для пожизненного нахождения в организме человека [1, 3, 5]. Кроме этого, при лечении туберкулеза с деструкцией легочной ткани широко используется классическая коллапсотерапия в виде пневмоперитонеума (ПП), часто сопровождающего установку ЭК и экстраплевральную пломбировку, чтобы нивелировать перерастяжение участков легкого, соседствующих с ЛИКЛ [7].

Приводим клиническое наблюдение пациентки, которая была одной из первых, кому удалось не только вылечить туберкулез легких, но и при очень низких показателях функции дыхания ликвидировать гигантские каверны и выраженные посттуберкулезные буллезные изменения в легких, используя сочетание коллапсообразующих методов.

Пациентка Н. (31 год) с ВИЧ-негативным статусом, служащая, проживает в Санкт-Петербурге. В июне 2011 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на плохое самочувствие, быструю утомляемость, слабость, сухой кашель, похудение, подъем температуры в вечернее время. Была выполнена флюорография – изменения в легких расценены как туберкулез, пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер, дообследована и госпитализирована (17 июля 2011 г.) с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких в фазе распада, МБТ(+). При ЭКГ зафиксированы признаки перегрузки правых отделов сердца. ЧСС – 111/мин.

С учетом переносимости получала противотуберкулезную химиотерапию препаратами 1-го и 2-го рядов, лекарственная чувствительность МБТ была сохранена ко всем препаратам (данные от 21.07.2011 г.). Рифампицин в схеме лечения не использовался из-за индивидуальной непереносимости.

Через 10 мес. химиотерапии отмечена положительная клиническая динамика – отсутствие жалоб, исчезновение интоксикации. Произошла негативация мокроты: бактериоскопия – 21.07.2011 г. КУМ 3(+); 20.09.2011 г. КУМ 2(+); 31.10.2011 г. КУМ 1(+); с 21.11.2011 г. и позже КУМ(-); посев – ранее и 21.11.2011 МБТ(+); с 17.01.2012 г. и позже МБТ(-).

Рентгенологическая динамика (КТ органов грудной клетки): рассасывание очагов в нижних отделах легких, но процесс трансформировался в фиброзно-кавернозный туберкулез с формированием трех гигантских каверн (размеры каверн: в верхней доле правого легкого – 73×44 мм, в 6-м сегменте правого легкого – 66×51 мм, в верхней доле левого легкого – 65×55 мм) (рис. 1). Корень правого легкого деформирован и смещен вправо. Хроническое «легочное» сердце.

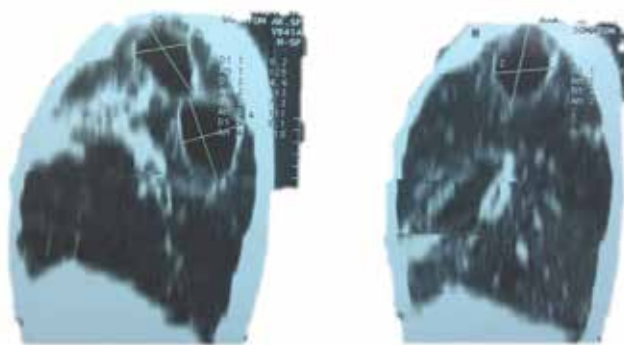


Рис. 1. Пациентка Н. КТ-мультипланарная реконструкция в сагиттальной проекции (описание в тексте)

Fig. 1. Patient N. CT-multiplanar reconstruction in sagittal view (described in the text)

Из-за большой распространенности деструктивного процесса хирургическое лечение на тот момент сочли нецелесообразным. Пациентку направили в Москву в ЦНИИТ для коррекции химиотерапии и коллапсотерапевтического лечения.

При поступлении в ЦНИИТ (14.05.2012 г.) общее состояние удовлетворительное. Питание пониженное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. АД – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 72/мин, тоны сердца ритмичные. Аускультативно в верхних отделах легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушиваются сухие хрипы. Частота дыхания – 19/мин, при физической нагрузке – до 25/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические оправления в норме.

Лабораторные исследования: общий анализ крови – умеренный лейкоцитоз, лимфопения – 13%, моноцитоз – 16%, СОЭ – до 54 мм/ч; биохимический анализ крови: повышение уровня АЛТ до 53 Е/л, АСТ до 63 Е/л, общего билирубина до 24 мкмоль/л; общий анализ мочи – в пределах нормы.

По данным ЭКГ – синусовая тахикардия, ЧСС = 93/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, перегрузка правого предсердия (гипертрофия). При исследовании функции дыхания 14.05.2012 г. выявлены резкие нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу:

обструкция резко выраженная, ЖЕЛ значительно снижена, признаки гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН) II ст.

При исследовании мокроты молекулярно-генетическим методом выявлены ДНК МБТ и определена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину, методом микроскопии и посева МБТ не выявлены. На основании результатов обследования установлен диагноз фиброзно-кавернозного

туберкулеза легких в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ(-), МЛУ, ДНII.

Пациентке назначена химиотерапия по IV режиму, согласно данным о лекарственной устойчивости, патогенетическая и симптоматическая терапия. К лечению 21.05.2012 г. присоединен ПП в объеме 800 мл. Терапию пациентка переносила удовлетворительно. Параметры спирометрии, газов крови и сатурации от 31.05.2012 г. представлены в таблице.

Таблица. Динамика показателей спирометрии, газов крови и сатурации у больной Н. в разные периоды лечения*

*Table. Changes in the rates of spirometry, blood gases and saturation of Patient N. during different periods of treatment**

Функциональные показатели ед. измерения	После наложения ИПП 31.05.2012 г.	ИПП+ЭК в доле бронх справа+ ЭК Б-6 справа 26.03.2013 г.	ИПП+ЭК в зональный бронх слева + ЭК Б-6 справа 28.11.2013 г.	ИПП+ЭК Б-6 справа 19.11.2014 г.	ИПП+ЭК- 21.07.2015 г. (перед операцией)	Повторяемость показателей % исх. в.
ЖЕЛ л (% д. в.) динамика (% исх. в.)	1,58 (40,4)	2,17 (56,0) 0,59 (37,3)	1,8 (46,4) 0,22 (13,9)	1,93(50,5) 0,35 (22,1)	2,1 (55,2) 0,52 (32,9)	± 15,0
ФЖЕЛ л (% д. в.) динамика (% исх. в.)	1,58 (40,4)	2,17 (56,1) 0,59 (37,3)	1,8 (46,5) 0,22 (13,9)	1,93 (50,5) 0,35 (22,1)	2,1 (55,2) 0,52 (32,9)	± 15,0
ОФВ ₁ л/с (% д. в.) динамика (% исх. в.)	0,81 (23,9)	0,73 (21,8) -0,08(9,8)	0,76 (22,6) -0,05 (6,2)	0,84 (25,4) 0,03(3,7)	0,86 (25,8) 0,04 (4,9)	± 15,0
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	51,5	33,6	42,2	43,5	40,9	
ПОС л/с (% д. в.) динамика (% исх. в.)	1,95 (26,3)	1,1 (14,3) -0,85 (43,6)	1,93 (26,3) 0,02 (10,2)	2,17 (29,7) 0,22 (11,3)	1,9(26,0) -0,05 (2,6)	± 20,0
СОС ₂₅₋₇₅ л/с % д. в. динамика (% исх. в.)	0,37 (9,3)	0,26 (6,6) -0,11 (29,7)	0,28 (7,1) -0,09 (24,3)	0,31 (8,1) -0,06 (16,2)	0,35 (9,0) -0,02 (5,4)	± 25,0
РаО ₂ мм рт. ст. динамика мм рт. ст.	56	69 13	68 12	68 12	69 13	± 8,0
SaO ₂ % динамика %	88,8	93,9 5,1	93,3 4,5	93,5 4,7	93,8 5,0	± 3,0
РаСО ₂ мм рт. ст. динамика мм рт. ст.	40,7	39,0 -1,7	40,1 -0,6	41,2 0,5	38,7 2,0	± 3,0

Примечание: * – при оценке основных спирографических показателей и скоростных показателей форсированного выдоха применяли должные величины Европейского общества угля и стали (ЕССС) (1993 г.). Границей нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ считали 80% должной величины (д.в.); ОФВ₁/ЖЕЛ% – 70%; ПОС, СОС₂₅₋₇₅ – 60 % д.в.; РаО₂ – 80 мм рт.ст., РаСО₂ – 35-45 мм рт. ст., SaO₂ – 94%

В связи с распространенностью специфического процесса хирургическое лечение не показано. Принято решение о готовности пациентки для проведения нескольких установок ЭК (клапанная бронхоблокация), но, учитывая низкие показатели функции дыхания, решено начать их последовательно. Для первой установки ЭК выбрано правое легкое, как наиболее пораженное, при этом предыдущий опыт показал, что процессы репарации улучшаются как на стороне бронхоблокации, так и в противоположном легком [7]. При фиброbronхоскопии под местной анестезией 1 июня 2012 г. в верхнедолевой бронх правого легкого установлен ЭК № 10 фирмы «Медланг», РФ. Самочувствие после манипуляции хорошее, ухудшения лабораторных показателей не наблюдалось, функцию дыхания не исследовали из-за опасности смещения ЭК. Через 5 дней пациентка в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение врача противотуберкулезного диспансера по месту жительства с рекомендацией продолжить начатую схему химиотерапии и ПП, присылать по электронной почте в

ЦНИИТ КТ, выполняемые каждые 4 мес. Все рекомендации далее аккуратно выполнялись.

Следующая госпитализация в ЦНИИТ была в ноябре 2012 г. (4 дня). К этому времени при КТ органов грудной клетки были отмечены положительная динамика в виде незначительного уменьшения объема полости в верхней доле правого легкого (зона бронхоблокации) и некоторое уменьшение полости в верхней доле левого легкого, рассасывание инфильтрации и очагов в обоих легких. Как и предполагалось ранее по анализу КТ, полость в верхней доле правого легкого имеет сообщение с 6-м сегментом, где также имеется гигантская каверна. Для прекращения поступления воздуха в каверны правого легкого и окружающую их легочную ткань во время бронхоскопии под местной анестезией был установлен ЭК № 7 в 6-й сегментарный бронх (Б-6) правого легкого (дополнительно к установленному 5 мес. назад ЭК в верхнедолевой бронх правого легкого). Результаты микробиологического исследования на МБТ материала из бронхов дали отрицательный результат (бактериоскопия, посев, ПЦР). Установку

дополнительного ЭК перенесла хорошо. Выписана по месту жительства под наблюдение врача-фтизиатра ПТД.

У пациентки через 4 мес. после установки второго ЭК, согласно КТ от 22.03.2013 г., рассасались очаги в легочной ткани, на месте каверн сформировались тонкостенные полости, практически с отсутствием перикавитарной инфильтрации. Полость в верхней доле правого легкого уменьшилась незначительно с 73 до 60 мм в наибольшем размере, но значительно уменьшилась полость в 6-м сегменте правого легкого (до $28,8 \times 42,7$ мм) (рис. 2), несколько уменьшилась полость в верхней доле левого легкого. Самочувствие пациентки было хорошим, масса тела увеличилась на 8 кг и составила 54 кг при росте 172 см.

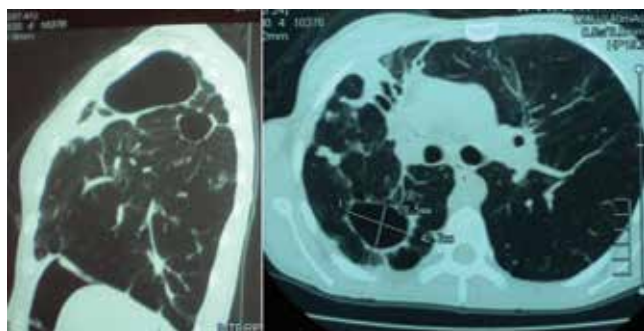


Рис. 2. Пациентка Н. КТ от 22.03.2013 г., уменьшение каверны в 6-м сегменте справа (описание в тексте)

Fig. 2. Patient N. CT as of 22.03.2013, reduction of the cavity in segment 6 on the right (described in the text)

Нижеприведенные данные свидетельствуют, что у пациентки с большими полостными образованиями легких выключение их из дыхательных объемов при установке ЭК в дренирующие бронхи вызвало улучшение функциональных показателей (табл., колонка 26.03.2013 г.): при той же степени выраженности снижения вентиляционной способности легких и снижения скоростных показателей форсированного выдоха, как было 31.05.2012 г., уменьшились рестриктивные изменения, улучшились газовый состав крови и сатурация. ЖЕЛ и ФЖЕЛ увеличились на 0,590 л (37,3% исх. в.) и составили 56,0% д. в., гипоксемия уменьшилась на 13 мм рт. ст. и составила 69 мм рт. ст., сатурация увеличилась на 5,1% и составила 93,9%.

Фиксировалась положительная рентгенологическая динамика, в дальнейшем полости в правом легком изменили свою форму, стали хорошо видны между грудной стенкой и полостями правого легкого участки легочной ткани, полость в С-6 уменьшилась и подтянулась вверх за счет коллапса блокированных сегментов (С-1, С-2, С-3, С-6), полость в верхней доле слева еще уменьшилась. Все это время химиотерапия по IV режиму и ПП продолжались по месту жительства.

Начиная с сентября 2013 г. рентгенологическая динамика отсутствовала. В ноябре 2013 г. была очередная краткосрочная госпитализация в ЦНИИТ (3 дня), тогда во время бронхоскопии под наркозом извлечен ЭК из верхнедолевого бронха справа (через 1 год и 5 мес. после установки) и установлен ЭК № 11 в верхнезональный бронх левого легкого, ЭК в Б-6 справа находился в рабочем состоянии и не удалялся. Лечение продолжено по месту жительства.

Динамика показателей спирометрии, газов крови и сатурации 28.11.2013 г., а затем 19.11.2014 г. и до удаления последнего из ЭК характеризовалась (табл.) при выраженном снижении ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ колебаниями в пределах их вариабельности, выраженность снижения скоростных показателей ПОС и СОС₂₅₋₇₅ постепенно уменьшалась до исходного уровня (31.05.2012 г.), изменения газового состава крови и сатурации стабильны, на уровне наилучших показателей от 26.03.2013 г.

При КТ от 22.03.2014 г. зафиксирована выраженная положительная динамика в верхней доле левого легкого: значительное уменьшение размеров полости, изменение ее формы, появление в ней уровня жидкости, что свидетельствует о процессе заживления, путем заполнения (рис. 3). Самочувствие пациентки хорошее, симптомов интоксикации нет. В июле 2014 г. зафиксировано закрытие полости в верхней доле левого легкого (обзорная рентгенограмма). При КТ органов грудной клетки от 6.09.2014 г. – на месте полости в верхней доле левого легкого звездчатый рубец. В верхней доле правого легкого размер полости незначительно увеличился, изменилась ее форма (после извлечения ЭК из верхнедолевого бронха справа), а размер полости в С-6 справа еще уменьшился. Произошло формирование буллезных изменений в обоих легких (рис. 4).

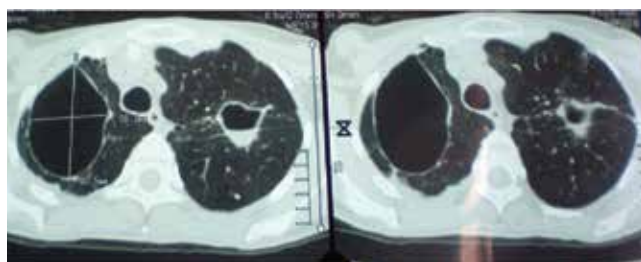


Рис. 3. Пациентка Н. КТ ОГК от 22.03.2014 г. (описание в тексте)

Fig. 3. Patient N. Chest CT as of 22.03.2014 (described in the text)

В октябре 2014 г. при очередной краткосрочной госпитализации в ЦНИИТ удален ЭК из верхнезонального бронха левого легкого и оставлен ЭК только в устье Б-6 справа, так как продолжалось уменьшение полости в С-6 справа.

В июне 2015 г. обзорная рентгенография и КТ (рис. 5А и 6А): на месте полости в левом легком – рубец звездчатой формы, вокруг буллезные изменения, в С-5 слева – участок уплотнения с включением

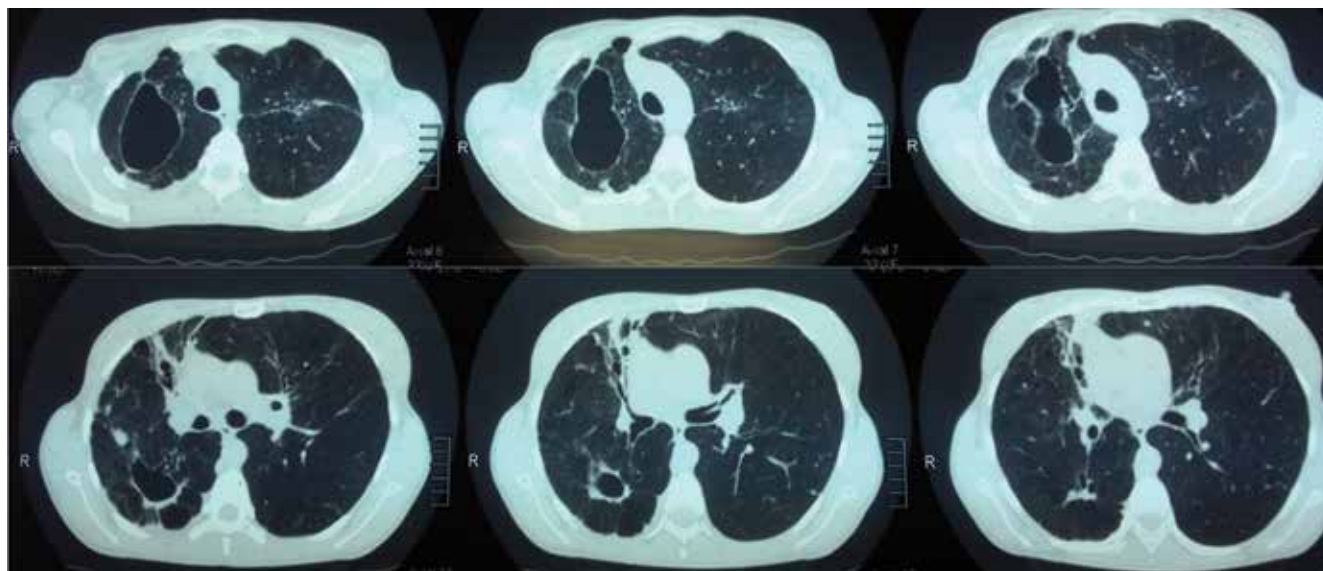


Рис. 4. Пациентка Н. КТ ОГК 06.09.2014 г. Заживление каверны в левом легком, в устье левого верхне долевого бронха видна хвостовая часть эндобронхиального клапана (обведено)

Fig. 4. Patient N. Chest CT as of 06.09.2014 Healing of the cavity in the left lung, in the orifice of the left proximal bronchus one could see the terminus of endobronchial valve (it is marked)

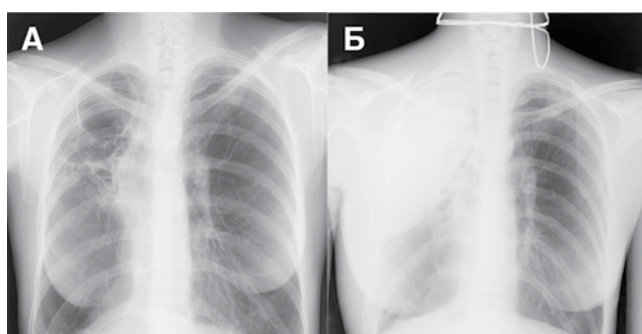


Рис. 5. Пациентка Н. Обзорные рентгенограммы: А – перед операцией; Б – через 1 сут после операции: имплант занимает установленное положение, эффект компрессии достигнут

Fig. 5. Patient N. Chest X-ray: А – before surgery; Б – in one day after surgery: the implant is in the proper place, the compressing effect was achieved

известно. В правом легком – гигантская тонкостенная полость в верхней доле и небольших размеров полость в С-6, вокруг которой мелкие буллы. При бронхоскопии под местной анестезией, выполненной амбулаторно в ЦНИИТ, удален ЭК из устья Б-6 справа (последний из трех ЭК).

Показатели спирометрии, газов крови и сатурации 21.06.2015 г. (после извлечения всех ЭК) (табл.): по сравнению с результатами до первой установки ЭК (31.05.2012 г.) наблюдаются частичное улучшение вентиляционной способности легких за счет увеличения ЖЕЛ и ФЖЕЛ до 55,2% д. в. и повышение напряжения и насыщения крови O_2 соответственно до 69 мм рт. ст. и 93,8%, т. е. снижение гипоксемической ДН до I ст.

Даны рекомендации по завершению ПП с продолжением химиотерапии по IV режиму. Диагноз:

фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого, МБТ(-), МЛУ; буллезная дистрофия легких; ДН I.

Закрытие гигантской каверны в левом легком и произошедшая трансформация каверн правого легкого в тонкостенные полости с резким уменьшением размеров полости в С-6 справа, снижение гипоксемической ДН до I ст. под влиянием комплексного лечения (химиотерапия + ИПП + 3 установки ЭК на длительные сроки) позволили планировать хирургическое лечение – экстраплевральный пневмолиз справа с пломбировкой силиконовой пломбой. Нерезекционный вид хирургического вмешательства выбран с учетом низких функциональных показателей пациентки (табл.), наличия гигантской тонкостенной полости в правом легком и буллезных изменений в легких. Пациентка госпитализирована в ЦНИИТ для хирургического лечения. Результаты функциональных и лабораторных исследований от 22.07.2015 г. перед операцией. ЭКГ: нормальное положение ЭОС; синусовая тахикардия, ЧСС 95 уд/мин; признаки перегрузки правых отделов сердца. Общий анализ крови: эритроциты – $4,99 \times 10^6$ /л; гемоглобин – 152 г/л; лейкоциты – $11,8 \times 10^3$ /л; палочкоядерные – 2%; сегментоядерные – 43%; эозинофилы – 9%; лимфоциты – 22%; моноциты – 4%; СОЭ (W) – 2 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 11 мкмоль/л; тимоловая проба – 1,8; АЛТ – 34; АСТ – 10; общий белок – 70 г/л, креатинин – 65 мкмоль/л, мочевины – 6 ммоль/л.

Пациентка продолжала лечение по IV режиму: пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин, циклосерин, а также витамины и гепатопротекторы (дозы рассчитаны с учетом массы тела). В предоперационном периоде, за 10 дней до хирургического лечения, в схему добавлен амикацин.

Операция – экстраплевральный пневмолиз справа с пломбировкой силиконовой пломбой MENTOR объемом 250 мл – проведена в ЦНИИТ 23.07.2015 г. Экстраплевральный вертикальный минидоступ (4 см) выполнен в правой подмышечной области в III межреберье. Экстраплеврально под видеоторакоскопическим контролем сформировано ложе под пломбу, в ложе установлен силиконовый дренаж. Операция выполнена в оригинальной модификации нашей клиники, без резекции ребра, что менее травматично и к тому же предотвращает смещение пломбы, что было позже запатентовано [5].

Послеоперационный период без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. Дренаж удален на 2-е сут после операции, швы сняты на 14-е сут. Пациентка с первого дня после операции активна, отметила уменьшение одышки, появился хороший аппетит. Общее самочувствие хорошее. Обзорная рентгенография и КТ органов грудной клетки: в правом легком полость не определяется. Верхняя доля правого легкого находится в состоянии компрессии. Пломба занимает установленное положение (рис. 5Б и 6Б).

Функциональные и лабораторные исследования через 15 дней после операции 7.08.2015 г. ЭКГ: нормальное положение ЭОС; ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин. Газы крови 7.08.2015 г.: PaCO_2 – 42 мм рт. ст., PaO_2 – 64 мм рт. ст. Общий анализ крови:

эритроциты – $4,01 \times 10^6/\text{л}$; гемоглобин – 126 г/л; тромбоциты – $524 \times 10^3/\text{л}$, лейкоциты – $11 \times 10^3/\text{л}$; палочкоядерные – 2%; сегментоядерные – 62%; эозинофилы – 12%; лимфоциты – 17%; моноциты – 6%; СОЭ (W) – 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 14 мкмоль/л; тимоловая проба – 1,4; АЛТ – 15 АСТ – 33, общий белок – 72 г/л, креатинин – 75 мкмоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л. Микробиологическое исследование мокроты на МБТ – отрицательно (всеми методами, включая ПЦР).

На 16-й день после операции выписана из ЦНИИТ по месту жительства в удовлетворительном состоянии, диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого; состояние после операции экстраплеврального пневмолиза справа с пломбировкой силиконовой пломбой, МБТ(-); МЛУ МБТ.

Больная продолжала химиотерапию в ПТД по месту жительства по IV режиму.

Через 3 мес. после хирургического лечения выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 6В). В верхней доле правого легкого полости не определяются, зафиксировано значительное уменьшение буллезных изменений в легочной ткани с обеих сторон, в том числе вокруг рубца в верхней доле левого легкого, сформировавшегося при заживлении гигантской каверны. Пломба занимает установленное положение.

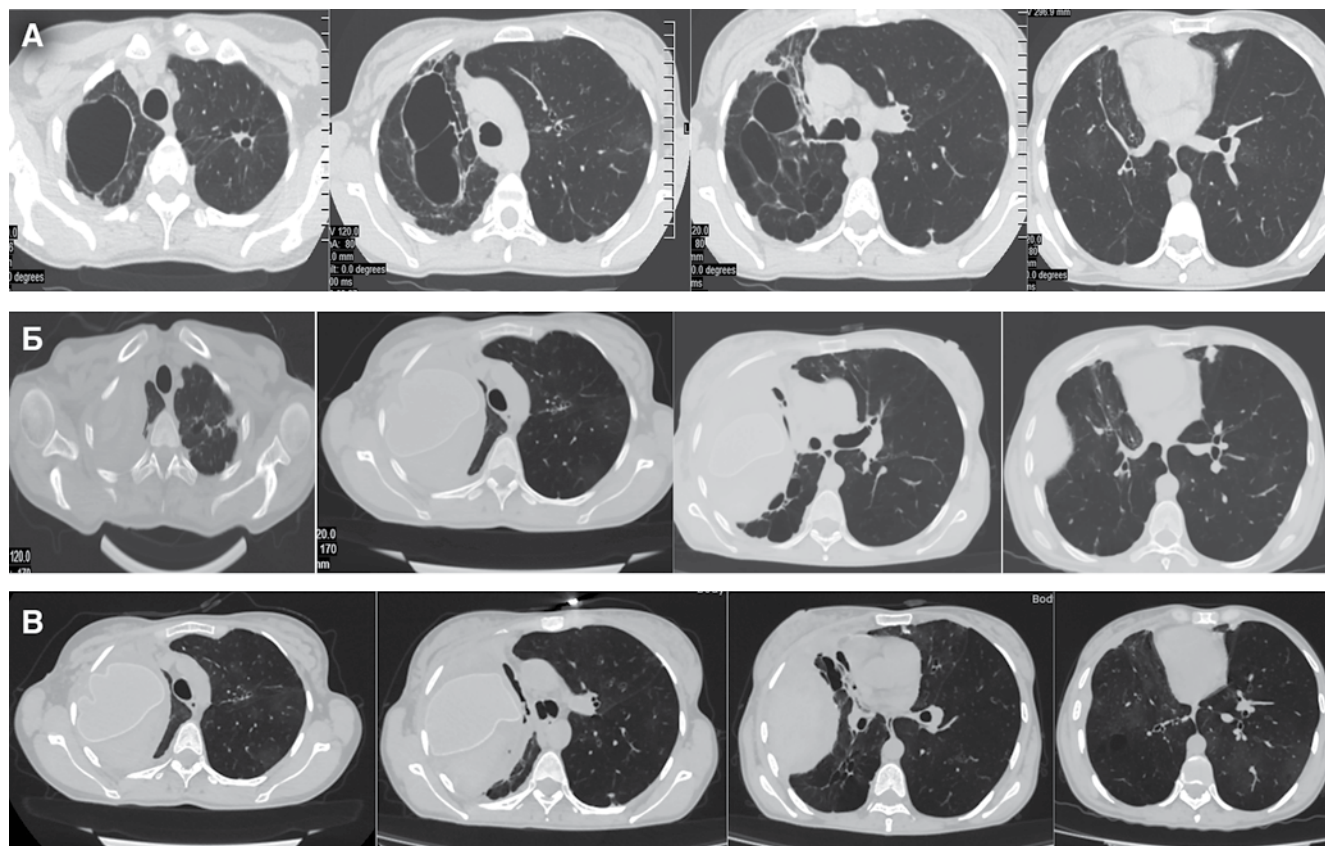


Рис. 6. КТ пациентки Н.: А – 25.06.2015 г., перед операцией, Б – 06.08.2015 г. После операции 15 дней, В – 24.11.2015 г. после операции 3 мес

Fig. 6. CT of Patient N. A – as of 25.06.15 before surgery, B – as of 6.08.15 in 15 days after surgery, C – as of 24.11.15 in 3 months after surgery

Курс противотуберкулезного лечения закончили в декабре 2015 г.

Пациентка вернулась к профессиональной деятельности (менеджер), а также воспитывает дочь, рожденную до заболевания туберкулезом. Снята с диспансерного учета.

Заочное консультирование в ЦНИИТ в 2015, 2016 и 2017 г. демонстрирует хорошие отдаленные результаты комбинированного лечения.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует хороший исход длительного лечения (4 года) ту-

беркулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ с наличием гигантских каверн и значительным снижением функциональных показателей дыхания, гипоксимической дыхательной недостаточностью. Успешное применение химиотерапии и коллапсообразующих методик (искусственный пневмоторакс, ЛИКЛ при установке ЭК, а затем экстраплевральный пневмоллиз с пломбировкой силиконовой пломбой) позволили не только излечить туберкулез легких и ликвидировать гигантские каверны и большую часть посттуберкулезных изменения в виде буллезной эмфиземы, но дали возможность пациентке продолжить работу по профессии и вести привычный образ жизни.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агкатев Т. В., Синицын М. В., Кессель М. М., Айвазов А. А. Силиконовая экстраплевральная пломба в коллапсохирургии легочного туберкулеза // Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 153.
2. Беньян А. С. Выбор способа операции при буллезной эмфиземе легких: Дис. ... канд. мед. наук. – 2006 г. – 184 с.
3. Красникова Е. В., Ловачева О. В., Агкатев Т. В. Случай клинического излечения больного двусторонним деструктивным туберкулезом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя с помощью сочетания эффектов установки эндобронхиального клапана, экстраплевральной пломбировки и местного лечения // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 54-57.
4. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е., Самуйленков А. М., Чуканов И. В., Краснов Д. В., Лохматов С. А., Николаева О. Б. Лечение больных с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации и экстраплевральных торакопластик // Мед. наука Урала. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 20-22.
5. Патент на изобретение № 2612601, зарегистрирован 9 марта 2017 г. «Способ экстраплеврального пневмолиза при лечении распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких» (Багиров М. А., Ибриев А. С., Красникова Е. В. и др.)
6. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Ерохин В. В., Кесаева Т. Ч. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
7. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. – 24 с.

REFERENCES

1. Agkatsev T.V., Sinityn M.V., Kessel M.M., Ayvazov A.A. Silicon extrapleural plug in collapse surgery of pulmonary tuberculosis. Materialy 3-y Moskovskoy mezhdunarodnoy konferentsii po torakalnoy khirurgii. [Materials of the 3rd Moscow International Conference on Thoracic Surgery]. Moscow, 2005, pp. 153.
2. Benyan A.S. Vybor sposoba operatsii pri bulleznoy emfizeme legkikh. Diss. kand. med. nauk. [Selecting the surgical methods for bullous pulmonary emphysema. Cand. Diss.]. 2006, 184 p.
3. Krasnikova E.V., Lovacheva O.V., Agkatsev T.V. The clinical case of the cure of bilateral destructive pulmonary tuberculosis with drug resistance through installation of endobronchial valve, extrapleural plug and local treatment. Tuberculosis and Lung Diseases, 2011, no. 11, pp. 54-57. (In Russ.)
4. Levin A.V., Tseymak E.A., Zimonin P.E., Samuylenkov A.M., Chukanov I.V., Krasnov D.V., Lokhmatov S.A., Nikolaeva O.B. Treatment of patients with disseminated drug resistant pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block and extrapleural thoracoplasty. Med. Nauka Urala, 2008, vol. 9, no. 3, pp. 20-22. (In Russ.)
5. Sposob ekstraklevrального пневмолиза при лечении распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легкиkh. [Method for extrapleural pneumolysis in the treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis]. Patent no. 2612601 as of March 09, 2017. (Bagirov M. A., Ibriev A. S., Krasnikova E. V. et al.)
6. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Erokhin V.V., Kesaeva T.Ch. Chemotherapy outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients in the regions of the Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases, 2014, no. 4, pp. 9-13. (In Russ.)
7. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, 24 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением эндоскопии.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Багиров Мамед Адилевич

доктор медицинских наук,
руководитель хирургического отдела.
E-mail: bagirov60@gmail.com

Красникова Елена Вадимовна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник хирургического отдела.
E-mail: el.krasn@gmail.com

Багдасарян Татеф Рафиковна

кандидат медицинских наук,
заведующая 1-м терапевтическим отделением.

Шергина Елена Александровна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением функциональной диагностики.

Грицай Ирина Юрьевна

СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
врач-фтизиатр.
196158, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12.
Тел.: 8 (812) 726-01-00.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Endoscopy Department.
Email: lovoll@yandex.ru

Mamed A. Bagirov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Surgery Department.
Email: bagirov60@gmail.com

Elena V. Krasnikova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Surgery Department.
Email: el.krasn@gmail.com

Tatev R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences,
Head of First Therapy Department.

Elena A. Shergina

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Department.

Irina Yu. Gritsay

Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196158.
Phone: +7 (812) 726-01-00.

Поступила 15.06.2017

Submitted as of 15.06.2017

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.

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

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

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 95, № 9, 2017**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.9, 2017**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal
Service for Supervision of Communications, Information Technology,
and Mass Media.

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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

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

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА
ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.**

**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.**

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013