

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 96

3
2018

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 «НБЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НБЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (499) 665-28-01

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 96
3
2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, 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, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

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

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

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

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

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
Профессор в области глобального здоровья, Миланский университет, Италия

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, 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

- Борисов С. Е., Богородская Е. М., Волченков Г. В., Кульчавеня Е. В.,
Марьяндышев А. О., Скорняков С. Н., Талибов О. Б., Тихонов А. М., Васильева И. А.**
Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 6
- Боровицкий В. С.**
Прогнозирование риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний. 19
- Рогожкин П. В., Бородулина Е. А.**
Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких 24
- Стасько Е. Ю.**
Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. 29
- Щегерцов Д. Ю., Филинук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С.**
Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. 35
- Соцкий П. О., Сафарян М. Д., Соцкая О. Л.**
Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения 44

Клиническое наблюдение

- Багиров М. А., Токаев Т. К., Зайцева А. С., Токаев К. В., Евдокимов Ю. А., Хоменко В. А.**
Пневмонэктомия у пациента с осложненным течением гранулематоза Вегенера... 49

История фтизиатрии в России

- Стогова Н. А., Великая О. В.**
Вклад ученых Воронежского медицинского вуза в развитие практической фтизиатрии Воронежской области (к 100-летию Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко) 55

Некролог

- Некролог**
Памяти Приймака Алексея Алексеевича 62

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96

3
2018

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Professor of Global Health, University of Milano, Italy

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

- Borisov S. E., Bogorodskaya E. M., Tikhonov A. M., Volchenkov G. V., Kulchavenya E. V., Maryandyshev A. O., Skorniyakov S. N., Talibov O. B., Vasilieva I. A.**
Efficiency and safety of chemotherapy regimen with SQ109 in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis 6
- Borovitskiy V. S.**
Predicting the risk of latent tuberculous infection in those serving their sentences in the penitentiary system 19
- Rogozhkin P. V., Borodulina E. A.**
The postponed treatment outcomes in pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection 24
- Stasko E. Yu.**
Analysis of using the skin test with tuberculous recombinant allergen as a screening tool in children above 7 years old in Penza Region in 2014-2016 29
- Schegertsov D. Yu., Filinyuk O. V., Buynova L. N., Zemlyanaya N. A., Kabanets N. N., Alliluev A. S.**
Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis 35
- Sotskiy P. O., Safaryan M. D., Sotskaya O. L.**
Role of genital tuberculosis in unfavorable outcomes of *in vitro* fertilization 44

Clinical case

- Bagirov M. A., Tokaev T. K., Zaytseva A. S., Tokaev K. V., Evdokimov Yu. A., Khomenko V. A.**
Pneumonectomy in the patients with the complicated course of Wegener's granulomatosis 49

History of Phthisiology in Russia

- Stogova N. A., Velikaya O. V.**
Contribution of scientists of Voronezh Medical University into development of tuberculosis control practices in Voronezh Region (for the 100th Anniversary of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko) 55

Obituary

- Obituary**
In memory of Alexey A. Priymak 62



НОВЕЙШИЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

**Компания «Инфектекс» разрабатывает
инновационные противотуберкулезные
препараты нового поколения**

Совместно с компанией
Sequella (США) и
Национальным институтом
здравоохранения США



Совместно с компанией
Qurient Co (Южная Корея)
и Институтом Пастера
в Сеуле

**Мировой уровень технологий
и исследований на российском рынке**

В рамках стратегии ВОЗ по борьбе с туберкулезом
для Европейского региона 2016–2020 гг.

Подробная информация на сайте www.infectex.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ПРЕПАРАТ SQ109, У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

С. Е. БОРИСОВ¹, Е. М. БОГОРОДСКАЯ¹, Г. В. ВОЛЧЕНКОВ³, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ⁴, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ⁵, С. Н. СКОРНЯКОВ⁶,
О. Б. ТАЛИБОВ⁷, А. М. ТИХОНОВ², И. А. ВАСИЛЬЕВА⁶

¹ТБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

³ГУЗ Владимирской области «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Владимир, Россия

⁴ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

⁵ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, Россия

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

⁷ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель исследования: определение эффективности и безопасности препарата SQ109 в составе стандартных схем лечения, используемых при туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МЛУ МБТ).

Материалы и методы. Многоцентровое, двойное, слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в двух параллельных группах проведено с 31 октября 2012 г. по 30 сентября 2016 г. в 6 исследовательских центрах, расположенных в пяти городах Российской Федерации.

Основные результаты. 1. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное посевами мокроты на жидких средах, к концу 6-го мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ при режиме лечения, включающем препарат SQ109, отмечено достоверно чаще, чем при режиме, содержащем только существующие противотуберкулезные препараты: как для популяции ИТТ (61,0% против 42,9%, $p = 0,0412$), так для популяции РР (79,7% против 61,4%, $p = 0,0486$). 2. Статистически значимых различий в сроках достижения прекращения бактериовыделения между группами не выявлено, но к концу 8-й нед. лечения отмечена негативация мокроты у 52% больных группы SQ109 при 38% в группе плацебо. Медиана срока прекращения бактериовыделения при исследовании на жидких средах в группе SQ109 составила 56 дней, а в группе плацебо – 84 дня. 3. Применение препарата SQ109 на фоне базовой химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ не привело ни к росту частоты нежелательных явлений, ни к увеличению степени их тяжести, ни к появлению новых вариантов нежелательных явлений в сравнении с базисной противотуберкулезной терапией данной группы больных в сочетании с плацебо. 4. Результаты исследования позволяют сделать вывод об эффективности и удовлетворительной переносимости (сопоставимой с переносимостью плацебо) препарата SQ109 в составе комплексной этиотропной химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: препарат SQ109, туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

Для цитирования: Борисов С. Е., Богородская Е. М., Волченков Г. В., Кульчавеня Е. В., Марьяндышев А. О., Скорняков С. Н., Талибов О. Б., Тихонов А. М., Васильева И. А. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 6-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-6-18

EFFICIENCY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY REGIMEN WITH SQ109 IN THOSE SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

S. E. BORISOV¹, E. M. BOGORODSKAYA¹, G. V. VOLCHENKOV³, E. V. KULCHAVENYA⁴, A. O. MARYANDYSHEV⁵, S. N. SKORNYAKOV⁶,
O. B. TALIBOV⁷, A. M. TIKHONOV², I. A. VASILIEVA⁶

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³Vladimir Regional TB Dispensary, Vladimir, Russia

⁴Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁵Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

⁶National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁷A. I. Yevdokimov State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess efficiency and safety of SQ109 used within standard treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB).

Subjects and Methods. A multi-center, double, blind, randomized, placebo-controlled study was conducted in two parallel groups from September 21, 2012 to September 30, 2016, in 6 research centers located in 5 cities of the Russian Federation.

Main results. 1. Cessation of bacillary excretion confirmed by cultures on liquid media by the end of the 6th month of the intensive phase of chemotherapy in pulmonary MDR TB patients receiving SQ109 was observed confidently more often versus treatment regimens containing only existing anti-tuberculosis drugs: both for ITT population (61.0% versus 42.9%, $p = 0.0412$), and PP population (79.7% versus 61.4%, $p = 0.0486$). 2. There were no statistically significant differences in the achievement of sputum conversion between the groups, but by the end of the 8th week, the sputum converted in 52% of patients in the group treated with SQ109 versus 38% in the group taking a placebo. The median time of bacillary excretion cessation confirmed by culture on liquid media in SQ109 group made 56 days, while in the placebo group it was 84 days. 3. Use of SQ109 along with basic chemotherapy for pulmonary MDR TB did not result in the higher frequency of adverse events, worsening of their severity, development of new variants of adverse events compared to the basic anti-tuberculosis treatment of this group of patients in combination with placebo. 4. Results of the study allow concluding that SQ109 is an effective drug, satisfactory tolerated (compatible with tolerability of placebo) being a part of integral etiologic chemotherapy of pulmonary MDR TB patients.

Key words: SQ109, pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance of *M. tuberculosis*

For citations: Borisov S.E., Bogorodskaya E.M., Tikhonov A.M., Volchenkov G.V., Kulchavenya E.V., Maryandyshev A.O., Skorniyakov S.N., Talibov O.B., Vasilieva I.A. Efficiency and safety of chemotherapy regimen with SQ109 in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 6-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-6-18

Туберкулез сохраняет место среди ведущих проблем здравоохранения во многих странах мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *M. tuberculosis* (МБТ) инфицировано более 2 млрд людей во всем мире, в 2014 г. туберкулезом заболело 9,6 млн человек и 1,5 млн умерло от этого заболевания [14]. В России, несмотря на положительную динамику эпидемиологических показателей в течение последних семи лет (с 2009 г.), число заболевших сохраняется высоким: в 2015 г. туберкулез был впервые диагностирован у 84 515 человек в 2016 г. – у 78 121 человека [4].

Успешному решению проблемы туберкулеза препятствует ряд факторов медико-биологического и социально-экономического характера, среди которых большое значение имеет устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, особенно *множественная* (МЛУ – одновременная устойчивость к наиболее эффективным ПТП основного ряда – рифампицину и изониазиду), является наиболее значимым фактором, негативно сказывающимся на эффективности лечения [12]. Применение менее эффективных и более токсичных ПТП второго ряда требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 мес.) и сопровождается выраженными побочными эффектами [30]. Это затрудняет реализацию алгоритма ВОЗ [28], принятого в последних российских руководствах [3, 5] и подразумевающего последовательное включение в режим химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ от 4 до 6 ПТП.

Невозможность включения в режим химиотерапии достаточного числа ПТП приводит, как доказано в метаанализах лечения значительных групп больных, не только к снижению эффективности химиотерапии и повышению смертности пациентов, но и к расширению (амплификации) спектра ЛУ МБТ [6, 7, 16, 24], что усугубляет клинические и эпидемиологические проблемы. В результате формируется группа больных, представляющих серьезную эпидемическую опасность для окружающих и обеспечивающих расширенное воспроизводство случаев заболевания туберкулезом с МЛУ возбу-

дителя [12, 20]. В связи с этим необходима разработка принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП с уникальным механизмом действия, ЛУ к которым практически отсутствует [13, 31].

Одним из таких препаратов является SQ109, аналог этамбутола, активный в отношении многих микроорганизмов, в том числе рода *Mycobacterium*, включая МБТ [15, 25]. SQ109 ингибирует синтез микобактериальной клеточной стенки, его мишенью является транспортный протеин клеточной стенки MmpL3 – трансмембранный переносчик трегалозы мономиколата, участвующего в синтезе миколовой кислоты [19, 26]. Установлено, что SQ109 также ингибирует ферменты MenA и MenG, участвующие в биосинтезе хинона, и влияет на клеточное дыхание и электронный трансфер: разобщает действие протондвижущей силы и снижает синтез АТФ [18, 27].

SQ109 (N-адамантан-2-ил-N'-(3,7-диметилота-2,6-диэтил)-этан-1,2-диамин дигидрохлорид) является небольшой молекулой, которая сохраняет свою фармакологическую активность при пероральном приеме и достаточно быстро проникает в периферические ткани. SQ109, как и другие липофильные препараты, быстро проникает в межклеточное пространство и внутрь клетки. Максимальные концентрации препарата определяются (в порядке убывания концентраций) в легочной ткани, лимфоидной ткани, ткани желудочно-кишечного тракта, а также в селезенке и почках. SQ109 интенсивно метаболизируется микросомальной ферментной системой печени, в его метаболических превращениях из изоферментов цитохрома P450 участвуют лишь CYP2D6 и CYP2C19, что снижает вероятность неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия с основными ПТП (так как последние не подавляют активности этих ферментов). Полученные в ходе доклинических и клинических исследований I фазы данные показали, что по антимикобактериальному действию и фармакокинетическим параметрам препарат SQ109 является перспективным противотуберкулезным средством, в первую очередь для лечения туберку-

леза с МЛУ МБТ, когда достоверно эффективных препаратов может не хватить для обеспечения адекватного режима химиотерапии [8, 25, 29].

Цель исследования: определение эффективности и безопасности препарата SQ109 в составе стандартных схем лечения, используемых при туберкулезе легких с множественной ЛУ МБТ.

Материалы и методы

Многоцентровое, двойное, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в двух параллельных группах проведено с 31 октября 2012 г. по 30 сентября 2016 г. в пяти городах Российской Федерации: в г. Москве (ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»), г. Архангельске (ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»), г. Владимире (ГУЗ Владимирской области «Областной противотуберкулезный диспансер»), г. Екатеринбурге (ФГБУ «Национальный медицинского исследовательского центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России) и г. Новосибирске (ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России).

Отбор пациентов и их включение в исследование. Больные туберкулезом, поступавшие в участвовавшие в исследовании медицинские учреждения, подвергались скрининговому обследованию, в ходе которого определяли наличие всех критериев включения и полное отсутствие критериев невключения. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять его риск, пользу и возможные нежелательные явления (НЯ), и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в исследование

- 1. Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- 2. Наличие туберкулеза легких, подтвержденное рентгенологическим исследованием и бактериовыделением, определенным методом микроскопии мокроты не ранее чем за 2 нед. до начала скрининга.
- 3. МЛУ возбудителя, подтвержденная исследованием культуры МБТ, выделенной из мокроты больного не ранее чем за 6 мес. до начала скрининга.
- 4. Тяжесть состояния не менее 60 баллов по шкале Karnofsky.
- 5. Готовность придерживаться адекватных методов контрацепции.

Критерии невключения пациентов в исследование

- 1. Тяжелые и плохо контролируемые сопутствующие заболевания, требующие активного лечения.
- 2. Беременность или кормление грудью.
- 3. Наличие ВИЧ-инфекции.
- 4. Сопутствующие заболевания легких, сказывающиеся на результатах лечения туберкулеза:

пневмокониозы, злокачественные опухоли, саркоидоз, врожденные пороки развития.

5. Наличие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, туберкулеза внелегочных локализаций.

6. Широкая лекарственная устойчивость возбудителя – устойчивость МБТ одновременно к левофлоксацину и как минимум к одному из инъекционных препаратов резерва (канамицин/амикацин/капреомицин), доказанная посевами МБТ на плотных и/или жидких средах.

7. Длительность скорректированного интервала QT (QTc) более 450 мс, наличие в анамнезе синдрома удлинения интервала QT или необходимость применения лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

8. Отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови:

- активность АСТ и/или АЛТ, уровень общего билирубина сыворотки крови выше верхней границы нормы более чем в 2 раза;
- уровень креатинина сыворотки выше верхней границы нормы более чем в 1,5 раза;
- уровень калия сыворотки менее 3,0 ммоль/л;
- уровень гемоглобина периферической крови менее 80 г/л;
- содержание тромбоцитов в периферической крови менее $50,0 \times 10^9$ /л.

Режимы этиотропного лечения больных. Пациенты, отобранные для участия в исследовании по результатам скрининга, были случайным образом распределены на две группы исследования (табл. 1). Все пациенты получали противотуберкулезную терапию, режим которой соответствовал IV режиму химиотерапии, определенному действующими на дату начала исследования нормативными документами [1], в сочетании либо с препаратом SQ109 (основная группа), либо с плацебо (группа сравнения), которое не содержало действующего вещества, но по органолептическим свойствам не отличалось от исследуемого препарата.

Пациенты принимали исследуемый препарат (или плацебо) по две таблетки (по 150 мг) в сутки однократно (по возможности утром), запивая водой. Окончание интенсивной фазы терапии

Таблица 1. Режимы этиотропной терапии у больных основной группы и группы сравнения

Table 1. Etiotropic treatment regimens in the main and comparison groups

Режимы этиотропной терапии	Интенсивная фаза (24 нед.)	Фаза продолжения (с 25-й нед.)
1. Стандартный режим IV (группа сравнения)	[Z] [E] K/A/Cap Pt/Et Lev Cs [PAS] + плацебо ежедневно	Режим лечения, соответствующий требованиям национальных нормативных документов России
2. Экспериментальный режим (основная группа – в режим этиотропной терапии включен исследуемый препарат SQ109)	[Z] [E] K/A/Cap Pt/Et Lev Cs [PAS] + SQ109 ежедневно	

определяли по факту приема 168 суточных доз исследуемого препарата/плацебо на протяжении не менее 168 и не более 196 дней. По завершении 24 нед. интенсивной фазы лечения с включением исследуемого препарата пациенты обеих групп продолжили лечение в соответствии с действующими рекомендациями. При отрицательном результате микроскопии мокроты в конце 24-й нед. лечения начинали фазу продолжения лечения, при сохранении положительного результата интенсивную фазу лечения продолжали.

Рандомизация пациентов, включенных в исследование. Пациентов включали в ту или иную группу в соответствии с рандомизационным планом в соотношении 1:1, в процессе телефонного звонка, сбалансированно по участвующим исследовательским центрам. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам. Для уравнивания групп по прогностическим факторам эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ проводили предварительную стратификацию по возрасту (пациенты от 18 до 40 лет и от 40 до 65 лет) и по распространенности специфического поражения легочной ткани (одностороннее или двустороннее).

Методы исследования

Обследование *при скрининге* включало сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование (включая измерение роста и массы тела), общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением скорректированного интервала QTc (по Фредерику), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография). По показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

Контрольные исследования *в ходе лечения* включали ежемесячную клиническую оценку состояния пациентов с участием оториноларинголога, окулиста и (по показаниям) невропатолога, общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование легких и микробиологическое исследование мокроты (прямая и люминесцентная микроскопия, посевы на среду *Middlebrook 7H9* в системе Bactec™ MGIT™ 960 и на среду Левенштейна – Йенсена, с определением лекарственной чувствительности МБТ к ПТП основного и резервного рядов).

Статистическая обработка результатов исследования

При статистическом анализе, проведенном с использованием комплекса непараметрических ме-

тодов (включая критерий χ^2 и точный критерий Фишера), рассматривали три популяции пациентов:

1. Популяция для определения безопасности химиотерапии – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

2. Популяция, сформированная в соответствии с назначенным вмешательством («по намерению лечить» – *ITT, Intent To Treat*), – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и прошедшие как минимум одно контрольное исследование на фоне лечения.

3. Популяция пациентов, пролеченных в соответствии с протоколом (*PP, Per Protocol*), – все пациенты, отвечающие критериям включения, полностью завершившие лечение и выполнившие все запланированные контрольные исследования.

Статистические тесты проведены как двусторонние при уровне значимости различий равном 0,05.

Общая характеристика включенных в исследование больных

Скрининг перед включением в исследование прошли 154 пациента, у 14 (9,1%) были выявлены те или иные критерии невключения, а 140 – были включены в исследование. Среди них было 93 (66,4%) мужчины и 47 (33,6%) женщин в возрасте от до 18 лет до 61 года (средний возраст составил $31,7 \pm 10,9$ года). Подавляющее большинство пациентов было индоевропейцами (136 человек – 97,1%) и относилось к числу постоянных жителей регионов, в которых проводили исследование (132 человека – 94,3%). В группу получавших SQ109 было рандомизировано 77 человек (группа SQ109) и 63 человека – в группу получавших плацебо (группа плацебо). Неравномерность распределения пациентов в группы лечения была связана с режимом стратификационной рандомизации. Статистически значимых различий между группами пациентов по основным характеристикам не выявлено (табл. 2).

Группы исследования достоверно не различались также по частоте сопутствующих заболеваний (хотя бы одно отмечено у 45,5% в группе SQ109 и у 36,5% в группе плацебо) и по их спектру. Наиболее часто регистрировали заболевания желудочно-кишечного тракта (3,9% в группе SQ109 и 6,3% в группе плацебо) и гепатиты (6,5 и 6,3%), заболевания нервной системы (3,9 и 3,2% соответственно).

Клинические проявления интоксикации и респираторные жалобы в группах исследования также были практически идентичны. Наиболее частыми жалобами были кашель (64,9% в группе SQ109 и 65,1% в группе плацебо), отделение мокроты (54,5 и 50,8% соответственно), снижение аппетита (9,1 и 9,5%), потливость (15,6 и 15,9%), длительное повышение температуры тела (6,5 и 6,3%).

По основным характеристикам туберкулезного процесса достоверных различий между больными обеих групп исследования не отмечено (табл. 3). И в группе SQ109, и в группе плацебо преобладали пациенты с двусторонними процессами (76,6 и

Таблица 2. Общая характеристика включенных в исследование пациентов**Table 2. General characteristics of the patients enrolled into the study**

Характеристики туберкулезного процесса	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами
	SQ109 (n = 77)		Плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Пол:							> 0,05
мужской	56	72,7	37	58,7	93	66,4	
женский	21	27,3	26	41,3	47	33,6	
Расовая принадлежность:							> 0,05
индоевропейцы	76	98,7	60	95,2	136	97,1	
монголоиды	1	1,3	3	4,8	4	2,9	
Возраст (M ± m, min-max)	34,6 ± 11,8 (18-61)		34,9 ± 9,7 (21-61)		34,7 ± 10,9 (18-61)		> 0,05
Длительность проживания в данной местности:							> 0,05
менее 5 лет	4	2,5	4	6,3	8	5,7	
5 лет и более	73	94,8	59	93,7	132	94,3	

77,8% соответственно), умеренными или значительными по протяженности поражениями легочной ткани (76,6 и 82,5% соответственно). Полости деструкции легочной ткани были выявлены у 83,1% больных из группы SQ109 и 90,5% из группы плацебо, причем суммарный диаметр полостей (по обзорной рентгенограмме) составлял 4,0 см и более у 33,8 и 44,4% соответственно. Двусторонние деструктивные процессы имели место у 35,1% больных из группы SQ109 и 46,0% из группы плацебо, инфильтративные изменения в контралатеральном легком – у 59,7 и 52,4% пациентов соответственно.

Длительность заболевания туберкулезом составила от менее чем одного месяца до 12,6 года в группе SQ109 и до 5,5 года в группе плацебо. Однако половина больных в обеих группах была выявлена

в течение 2 мес. перед включением в исследование (медиана равна 2,0 мес.), а 75% – в предшествующие 6 мес. Большинство больных обеих групп начали лечение ПТП еще до включения в исследование, причем у 81,8% пациентов из группы SQ109 и 76,2% из группы плацебо его длительность превышала 1 мес.

У всех пациентов наличие МЛУ МБТ было достоверно подтверждено тем или иным методом. Непосредственно в момент скрининга наличие МЛУ МБТ было подтверждено у 68,8% больных из группы SQ109 и 65,1% больных из группы плацебо, в остальных случаях имелись достоверные сведения об обнаружении МЛУ МБТ в срок до 6 мес. до момента скрининга. Достоверных различий по методам обнаружения МЛУ МБТ между группами исследования не выявлено (табл. 4).

Таблица 3. Характеристики туберкулезного процесса у включенных в исследование пациентов**Table 3. Main characteristics of tuberculosis disease in the patients enrolled into the study**

Характеристики туберкулезного процесса	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Распространенность поражения легких:							> 0,05
ограниченное поражение*	18	23,4	11	17,5	29	20,7	
умеренное поражение**	31	40,3	20	31,7	51	36,4	
распространенное поражение***	28	36,4	32	50,8	60	42,9	
Локализация поражения легких:							> 0,05
односторонний процесс	18	23,4	14	22,2	32	22,9	
двусторонний процесс	59	76,6	49	77,8	108	77,1	
Наличие полостей распада в легочной ткани:							> 0,05
нет	13	16,9	6	9,5	19	13,6	
одностороннее	37	48,0	28	44,5	65	46,4	
двустороннее	27	35,1	29	46,0	56	40,0	

Примечание:

* – изменения в легочной ткани занимают менее одной четвертой части суммарной площади легких в прямой проекции;

** – более распространенные изменения, чем при ограниченном поражении, но даже будучи двусторонними, занимают менее половины суммарной площади легких в прямой проекции;

*** – изменения в легочной ткани занимают половину и более суммарной площади легких в прямой проекции

Результаты исследования

В основную группу (IV режим химиотерапии с включением препарата SQ109) вошли 77 (55,0%) больных, а в группу сравнения (IV режим в сочетании с плацебо) – 63 (45,0%). Полностью завершили лечение в соответствии с планом 66,2% пациентов основной группы и 66,7% группы сравнения (рис.). Эти показатели соответствуют современной мировой практике клинических исследований у больных туберкулезом с МЛУ МБТ: например, в исследованиях препарата бедаквилин доля завершивших лечение по плану в основной группе составила 56,0% [9] и 63,3% [10].

Оценка эффективности терапии

В качестве первичной переменной эффективности (*end point*) было выбрано число пациентов, у которых на 20-й и 24-й нед. были получены отрицательные результаты посева мокроты на жидкие среды (Bactec™ MGIT™ 960) как наиболее ценный маркер успешного исхода лечения [17].

В популяцию РР были включены все пациенты, у которых посевы были проведены на 20-й и 24-й нед. и соответствовали оценке «положительный» или «отрицательный», контаминированные пробы из анализа популяции РР исключали. Кроме того, при анализе частоты прекращения бактериовыделения (по посеву) не учитывали результаты:

- 1) пациентов, которые в интенсивной фазе лечения в течение более чем 14 дней получали антибактериальное лечение, не соответствующее протоколу исследования;
- 2) пациентов, которым потребовалось более 196 дней для завершения интенсивной фазы лечения;
- 3) пациентов, скончавшихся во время интенсивной фазы терапии.

Всех исключенных из популяции РР больных при анализе популяции ИТТ оценивали как «не ответивших на терапию», т. е. пациентов с отсутствием конверсии результата исследования мокроты.

По результатам посевов на жидкую среду (табл. 5) на 20-й и 24-й неделях лечения получены статисти-

Таблица 4. Диагностика МЛУ МБТ у включенных в исследование пациентов

Table 4. Diagnostics of MDR TB in the patients enrolled into the study

Метод исследования	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Данные о МЛУ МБТ получены в течение 6 мес. до скрининга	24	31,2	22	34,9	46	31,4	> 0,05
Обнаружение МБТ с МЛУ на этапе скрининга	53	68,8	41	65,1	94	67,1	> 0,05
в том числе:							
исследование в системе Bactec™ MGIT™ 960	19	24,7	18	28,6	37	26,3	> 0,05
исследование на среде Левенштейна – Йенсена	13	16,9	9	14,3	22	15,7	> 0,05
Молекулярно-генетические методы исследования	21	27,3	14	22,2	35	25,0	> 0,05

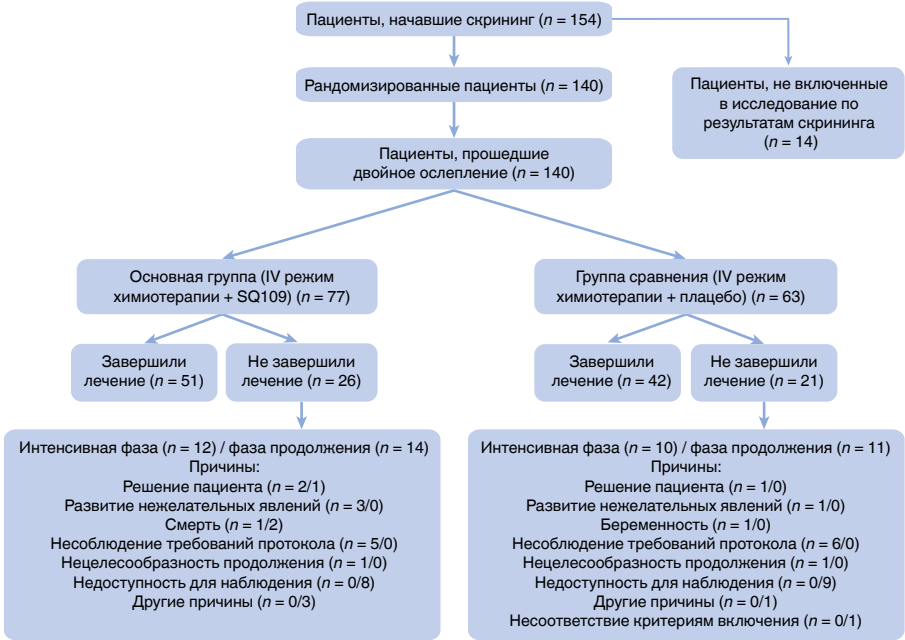


Рис. Поток пациентов в исследовании

Fig. Patients' flow within the study

Таблица 5. Отрицательные результаты микробиологического исследования мокроты на 20-й и 24-й неделях интенсивной фазы лечения
Table 5. Negative results of sputum culture on the 20th and 24th week of the intensive therapy

Метод исследования	Популяция ИТТ		Популяция РР	
	SQ-109	плацебо	SQ-109	плацебо
Микроскопия мокроты				
Число больных в группе	77	63	63	50
Число больных с конверсией мокроты	50	36	50	36
Доля больных с конверсией мокроты (%)	64,9	57,1	79,4	72,0
p (тест Фишера)	0,3460		0,3830	
p (тест χ^2)	0,3855		0,3618	
Посев Bactec™ MGIT™ 960				
Число больных в группе	77	63	59	44
Число больных с конверсией мокроты	47	27	47	27
Доля больных с конверсией мокроты (%)	61,0	42,9	79,7	61,4
p (тест Фишера)	0,0412		0,0486	
p (тест χ^2)	0,0320		0,0411	
Посев на среду Левенштейна – Йенсена				
Число больных в группе	77	63	50	44
Число больных с конверсией мокроты	40	32	40	32
Доля больных с конверсией мокроты (%)	52,0	50,8	80,0	74,4
p (тест Фишера)	1,0		0,6212	
p (тест χ^2)	0,8919		0,5210	

чески значимые отличия между группой SQ109 и группой плацебо как для популяции РР, так и для популяции ИТТ ($p < 0,05$, по двустороннему точному тесту Фишера и тесту χ^2), свидетельствующие о более высокой эффективности режима, включавшего препарат SQ109.

Статистически значимых различий между группами по доле конверсии посевов мокроты на среде Левенштейна – Йенсена не отмечено, что обусловлено более частой контаминацией посевов в обеих группах и меньшей частотой исходного роста МБТ в группе плацебо. Различия в частоте конверсии мокроты по данным микроскопии (64,9% в группе SQ109 и 57,1% в группе плацебо) также не имели статистической значимости. Это связано с тем, что в группе плацебо чаще имел место рост МБТ в системе Bactec™ MGIT™ 960 при отрицательном результате микроскопии мокроты.

При сравнении времени, прошедшего от начала лечения до момента конверсии посевов мокроты (дата первого отрицательного результата, подтвержденного вторым отрицательным результатом при последующем визите), статистически достоверных отличий между группами не получено. При исследовании на жидкой среде была выявлена отчетливая тенденция к более раннему прекращению бактери-

овыделения в группе SQ109 (медиана 56 дней), чем в группе плацебо (медиана 84 дня). Кроме того, в группе SQ109 доля больных с отрицательными посевами на 4-й и 8-й нед. обследования составила 52% по сравнению с 38% в группе плацебо ($p = 0,102$).

Оценка безопасности режимов химиотерапии

Всего в ходе исследования зарегистрировано 868 НЯ у 130 (92,9%) пациентов. В группе SQ109 было отмечено 477 эпизодов НЯ у 72 (93,5%) пациентов, а в группе плацебо – 391 эпизод у 58 (92,1%) пациентов. Большинство НЯ зарегистрировано непосредственно в период приема SQ109 или плацебо (в первые 24 нед. наблюдения): 328 (68,8%) эпизодов у 66 (85,7%) пациентов в группе SQ109 и 261 (66,8%) эпизод у 56 (88,9%) пациентов в группе плацебо. Число эпизодов НЯ у одного пациента составило от 0 до 23 в группе SQ109 и от 0 до 36 в группе плацебо, медиана – 5,0 и 4,5 эпизода у одного пациента соответственно. Интерквартильный размах (Q_3-Q_1) числа эпизодов НЯ в обеих группах равен 5 (8-3 в группе SQ109 и 7-2 в группе плацебо).

Статистически значимых различий в частоте возникновения того или иного вида НЯ в группах исследования не выявлено (табл. 6), причем их спектр в целом соответствовал наблюдаемому при общепринятом лечении больных с МЛУ МБТ [28, 30]. Достоверные различия выявлены только в отношении возникновения клинически не манифестированных изменений на ЭКГ – у 14,3% пациентов из группы SQ109 (11 человек, из них у 6 – клинически незначимое удлинение интервала QTcF) против 1,6% (1 человек) в группе плацебо.

В обеих группах преобладали (более 30%) нарушения функции желудочно-кишечного тракта (включая диарею, тошноту и рвоту), лабораторные отклонения в общем и биохимическом анализах крови, головная боль и головокружение. При анализе динамики показателей общего и биохимического анализов крови и ЭКГ перед началом лечения, в ходе лечения и в течение 6 мес. наблюдения после окончания лечения значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

Связь НЯ с исследуемым препаратом была оценена как возможная или вероятная [2, 22, 23] в 97 (20,3%) эпизодах у 28 (36,4%) пациентов в группе SQ109 и в 40 (10,2%) эпизодах у 20 (31,7%) пациентов в группе плацебо (для числа эпизодов НЯ $p < 0,05$, для числа пациентов разница статистически недостоверна).

Среди НЯ преобладали легкие – у 89,6% пациентов в группе SQ109 (75,7% эпизодов) и у 88,9% в группе плацебо (77,5% эпизодов) и средней тяжести (у 48,1 и 39,7% пациентов соответственно). К НЯ III и IV степени тяжести [11, 23] были отнесены только 29 эпизодов НЯ у 22 пациентов: 14 (2,9%) эпизодов у 12 пациентов (15,6%, 95%-ный ДИ 7,4-23,8%) в группе SQ109 (включая три летальных исхода) и 15 (3,8%) эпизодов у 12 пациентов (19,0%, 95%-ный ДИ 9,2-28,9%) в группе плацебо (табл. 7).

Таблица 6. Число и доля пациентов с основными вариантами нежелательных явлений лечения, связанных с противотуберкулезной терапией (включая исследуемый препарат или плацебо)

Table 6. Number and ratio of patients with major adverse events caused by treatment of tuberculosis (including the studied drug and placebo)

Нежелательные явления	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальные	30	39,0	27	42,9	57	40,7	> 0,05
Гематологические	30	39,0	21	33,3	51	36,4	> 0,05
Психоневрологические	25	32,5	26	41,3	51	23,6	> 0,05
Артралгии, миалгии	30	39,0	17	27,0	47	33,6	> 0,05
Гепатотоксические с клиническими проявлениями	19	24,7	15	23,8	34	24,3	> 0,05
Только повышение печеночных ферментов и/или билирубина	17	22,1	18	28,6	35	25,0	> 0,05
Кардиологические с клиническими проявлениями	16	20,8	17	27,0	33	23,6	> 0,05
Только изменения на ЭКГ	11	14,3	1	1,6	12	8,6	< 0,05
Гиперурикемия	17	22,1	14	22,2	31	22,1	> 0,05
Ототоксические	12	15,6	14	22,2	26	18,6	> 0,05
Нефротоксические	13	16,9	11	17,5	24	17,1	> 0,05
Аллергические	13	16,9	11	17,5	24	17,1	> 0,05
Нарушения электролитного баланса	8	10,4	6	9,5	14	10,0	> 0,05
Офтальмологические	4	5,2	5	7,9	9	6,4	> 0,05

Таблица 7. Серьезные нежелательные явления в группах исследования

Table 7. Serious adverse events in groups of patients enrolled into the study

Показатели	Варианты нежелательных явлений III и IV степеней тяжести										
	SQ109 (n = 77)						Плацебо (n = 63)				
	всего	гепато-токсичность	удлинение QTcF	синкопальное состояние	коморбидность	смерть	всего	гепато-токсичность	коморбидность	беременность	рождение ребенка с пороком развития
Число больных*	12	4	3	1	3	3	12	5	6	1	1
Число эпизодов	14	4	3	1	3**	3	15	7	6***	1	1
Связь эпизодов с исследуемым препаратом											
возможная	2	–	1	1	–	–	2	2	–	–	–
сомнительная	2	2	–	–	–	–	1	1	–	–	–
отсутствует	10	2	2	–	3	3	12	4	6	1	1
Норрекция противотуберкулезной терапии при эпизодах											
полная отмена препарата	5	2	1	1	1	Не применимо	4	2	1	1	Не применимо
временная отмена препарата	–	–	–	–	–		2	2	–	–	
не проводилась	6	2	2	–	2		8	3	5	–	

Примечание: * – у одного больного могло быть несколько эпизодов различных вариантов НЯ;
** – в том числе хронический алкогольный гепатит с развитием коллаптоидного состояния на фоне токсической энцефалопатии и токсической нейропатии, послеоперационная гематома плевральной полости, туберкулезный перитонит;
*** – в том числе абсцесс забрюшинного пространства, киста яичника, абстинентное состояние при синдроме поливалентной зависимости от психоактивных веществ, декомпенсация сахарного диабета I типа, обструктивный пневмонит на фоне клапанной бронхоблокации, открытый перелом правой голени

Различия между группами не были достоверными ни по доле эпизодов серьезных НЯ, ни по доле пациентов с подобными НЯ.

Серьезные нежелательные явления

Наиболее характерными серьезными НЯ для пациентов обеих групп явились проявления **гепатотоксичности III и IV степени**. Они были отме-

чены у 4 пациентов в группе SQ109 (5,2%, 95%-ный ДИ 0,2-10,2%) и 5 (7,9%, 95%-ный ДИ 1,1-14,7%) – в группе плацебо. В группе SQ109 было зарегистрировано по 2 случая явлений гепатотоксичности III-IV степени на фоне приема исследуемого препарата и после окончания интенсивной фазы лечения. Противотуберкулезная терапия, включая

исследуемый препарат, была прекращена в двух случаях, после чего проявления гепатотоксичности разрешились. В группе плацебо проявления гепатотоксичности III-IV степени обусловили краткосрочное прерывание химиотерапии в двух случаях и полное прекращение – еще в двух. При этом связь гепатотоксических НЯ III-IV степени тяжести с исследуемым препаратом была расценена как возможная только у 2 пациентов в группе плацебо, а как сомнительная – у одного пациента в группе плацебо и у 2 – в группе SQ109. В остальных 6 случаях развития тяжелых гепатотоксических реакций в обеих группах они, по мнению исследователей, были связаны с базовой противотуберкулезной химиотерапией.

У 3 пациентов (3,9%, 95%-ный ДИ 0-8,3%), получавших SQ109, было отмечено расцененное как НЯ III-IV степени тяжести **удлинение интервала QTcF**. В одном случае препарат был отменен (удлинение QTcF до 536 мкс), в двух других (удлинение до 490 мкс и увеличение на 90 мкс в сравнении с исходным уровнем) терапия продолжена под тщательным наблюдением. Во всех случаях интервал QTcF в дальнейшем нормализовался и нарушений сердечного ритма у этих пациентов не зарегистрировано.

Синкопальное состояние (кратковременная потеря сознания с падением мышечного тонуса) имело место у одного пациента (1,3%, 95%-ный ДИ 0,0-3,9%) группы SQ109, была предположена его возможная связь с приемом исследуемого препарата, что повлекло его полную отмену.

Все эпизоды **развития новых** или **обострения ранее существовавших заболеваний** у пациентов обеих групп не были связаны с этиотропной терапией туберкулеза в целом и с приемом исследуемого препарата в частности, однако в одном из 3 случаев в подгруппе SQ109 (развитие перитонита) и в одном из 6 случаев в подгруппе плацебо (абстинентное состояние у потребителя психоактивных веществ) прием исследуемого препарата, а равно и прочих ПТП, был прекращен. Лечение было также полностью прекращено вследствие наступления **беременности** у пациентки 24 лет из группы плацебо (распознана на 7-8-й нед., к моменту приема 141 суточной дозы ПТП), применявшей оральные контрацептивы и барьерные средства. Родоразрешение на 37-й неделе (кесарево сечение), у ребенка диагностированы **пороки развития** (остеохондродисплазия, расщепление мягкого неба, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток).

В число серьезных НЯ также включены три **летальных исхода**, все в группе SQ109 (3,9%). Один из них зафиксирован у мужчины 58 лет на 10-й неделе приема исследуемого препарата, причиной смерти было прогрессирование сердечной недостаточности на фоне хронического легочного сердца и алкогольной поливисцеропатии. Два других летальных исхода констатированы у мужчин 40

и 55 лет уже после завершения приема исследуемого препарата (на 6-м и на 1-м мес. соответственно). В первом случае причиной явилась сердечная недостаточность на фоне алкогольной кардиомиопатии, во втором – острый инфаркт миокарда на фоне алкогольной болезни с висцеральными поражениями и хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого течения с декомпенсацией хронического легочного сердца. Ни в одном из случаев наступления смерти ее связи с проводимым этиотропным лечением туберкулеза не установлено, но очевидна роль длительного злоупотребления алкоголем.

Случаев отсроченной токсичности III-IV степени тяжести, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом исследуемого препарата, после завершения шестимесячного курса лечения не выявлено.

В целом, в группе SQ109 связь серьезных НЯ с исследуемым препаратом была расценена как возможная в отношении двух эпизодов у 2 пациентов (2,6% популяции ИТТ, 95%-ный ДИ 0-6,2%), а как сомнительная – еще в двух случаях также у 2 пациентов, тогда как остальные 10 эпизодов серьезных НЯ исследователи сочли связанными либо с базисной противотуберкулезной терапией, либо с иными причинами. В группе плацебо заключение о возможной связи серьезных НЯ с исследуемым препаратом было сделано в отношении 2 пациентов (3,2% популяции ИТТ, 95%-ный ДИ 0-7,5%) и о сомнительной связи – у одного, а остальные 12 эпизодов серьезных НЯ были отнесены на счет иных причин.

Выводы

1. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное посевами мокроты на жидких средах, к концу 6-го мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ при режиме лечения, включающем препарат SQ109, отмечено достоверно чаще, чем при режиме, содержащем только существующие ПТП: как для популяции ИТТ (61,0% против 42,9%, $p = 0,0412$), так для популяции РР (79,7% против 61,4%, $p = 0,0486$).

2. Статистически значимых различий в сроках достижения прекращения бактериовыделения между группами не выявлено, но к концу 8-й нед. лечения отмечена негативация мокроты у 52% больных группы SQ109 при 38% в группе плацебо. Медиана срока прекращения бактериовыделения при исследовании на жидких средах в группе SQ109 составила 56 дней, а в группе плацебо – 84 дня.

3. Включение препарата SQ109 к базовой химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ не привело ни к росту частоты НЯ, ни к увеличению степени их тяжести, ни к появлению новых вариантов НЯ в сравнении с базисной противотуберкулезной терапией данной группы больных в сочетании с плацебо.

4. Результаты исследования позволяют сделать вывод об эффективности и удовлетворительной

переносимости (сопоставимой с переносимостью плацебо) препарата SQ109 в составе комплексной

этиотропной химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. (ред. от 29.10.2009) [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (Дата обращения 20.08.2015).
- Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015).
- Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.
- ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html>. (Дата обращения 01 апреля 2017 г.).
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 3-е изд. – М., 2015. – 68 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
- Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300.
- Bastos M. L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 10. – P. 1364-1374.
- Chang K.-Ch., Yew W.-W., Tam Ch.-M., Leung Ch.-Ch. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 9. – P. 4097-4104.
- Diacon A. H., Donald P. R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. – 56, № 6. – P. 3271-3276.
- Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
- Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmid_adulttox.pdf. (09.07.2013).
- Gandhi N. R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9728. – P. 1830-1843.
- Ginsberg A. M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 162-167.
- Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. – 2015. – 192 p. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/ (Дата обращения 01 апреля 2017 г.).
- Jia L., Tomaszewski J. E., Hanrahan C. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 144, № 1. – P. 80-87.
- Edict no. 109 by RF MoH as of March 21, 2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (Version as of 29.10.2009, Epub.) Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (Accessed 20.08.2015). (In Russ.)
- Opreделение stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo» (klassifikatsiya i metody): metodicheskie rekomendatsii. [Defining the degree of causal relationships between an adverse event and the drug (classification and methods): guidelines]. Federalnaya Sluzhba Po Nadzoru V Sfere Zdravookhraneniya I Sotsialnogo Razvitiya Publ. Moscow, 2008. (Epub.) Available at: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2015).
- Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: metodicheskie rekomendatsii. [Improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis: guidelines], Russian Ministry of Health Publ., Moscow, 2014, 47 p.
- The website of Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health. (Epub.) Available at: <http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html>. (Accessed 01.04.2017). (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd ed., Moscow, 2015, 68 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
- Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.*, 2012, vol. 9, no. 8, pp. e1001300.
- Bastos M.L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 10, pp. 1364-1374.
- Chang K.-Ch., Yew W.-W., Tam Ch.-M., Leung Ch.-Ch. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 9, pp. 4097-4104.
- Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 3271-3276.
- Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
- Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available at: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmid_adulttox.pdf. (Accessed as of 09.07.2013).
- Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9728, pp. 1830-1843.
- Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2010, vol. 90, no. 3, pp. 162-167.
- Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. 2015, 192 p. (Epub.) Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/ (Accessed 01.04.2017).
- Jia L., Tomaszewski J.E., Hanrahan C. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br. J. Pharmacol.*, 2005, vol. 144, no. 1, pp. 80-87.

16. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. e16914.
17. Kurbatova E. V., Cegielski J. P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 201-209.
18. Li K., Schurig-Briccio L. A., Feng X. et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, № 7. – P. 3126-3139.
19. Li W., Upadhyay A., Fontes F. L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 11. – P. 6413-6423.
20. Migliori G. B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 171-179.
21. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva: WHO, 2010. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 29.03.2015).
22. Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.
23. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
24. Shin S. S., Keshavjee S., Gelmanova I. Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 426-432.
25. Sacksteder K. A., Protopopova M., Barry C. E. et al. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 823-837.
26. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D. B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1797-1809.
27. Te Brake L. H., Russel F. G., van den Heuvel J. J. et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2016. – № 1 (96). – P. 150-157.
28. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
29. Wallis R. S., Jakubiec W., Mitton-Fry M. et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30479.
30. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. e521-530.
31. Zumla A., Chakaya J., Centis R. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 220-234.
16. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e16914.
17. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 201-209.
18. Li K., Schurig-Briccio L.A., Feng X. et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J. Med. Chem.*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 3126-3139.
19. Li W., Upadhyay A., Fontes F.L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 11, pp. 6413-6423.
20. Migliori G.B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 171-179.
21. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, WHO, 2010. (Epub.) Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Accessed 29.03.2015).
22. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, vol. 30, pp. 239-245.
23. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, WHO, 2012. 19 p. (Epub.) Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Accessed 29.03.2015).
24. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 3, pp. 426-432.
25. Sacksteder K.A., Protopopova M., Barry C.E. et al. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol.*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. 823-837.
26. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D.B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, pp. 1797-1809.
27. Te Brake L.H., Russel F.G., van den Heuvel J.J. et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, no. 1 (96), pp. 150-157.
28. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) Geneva, WHO, 2009. (Epub.) Available at: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Accessed 29.03.2015)
29. Wallis R.S., Jakubiec W., Mitton-Fry M. et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. e30479.
30. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. e521-530.
31. Zumla A., Chakaya J., Centis R. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 220-234.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, директор.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Волченков Григорий Васильевич

ГБУЗ Владимирской области "Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи",
главный врач.
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63
Тел.: 8 (4922) 32-32-65.
E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-79-89.
E-mail: urotub@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, профессор.
163000, Архангельск, Новгородский проспект, д. 28.
Тел.: 8 (8182) 68-31-49.
E-mail: maryandyshov@gmail.com

Скорняков Сергей Николаевич

УрНИИФ, филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
20039, г. Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда, д. 50
Тел.: 8 (343) 333-44-45.
E-mail: sns@nm.ru

Талибов Олег Букарович

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи.
127206, Москва, ул. Вучетича, 21
Тел.: 8 (495) 611-05-60.
E-mail: oleg.talibov@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
Health Department of Moscow,
10, Stromynka St., Moscow, 107014

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research.
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Director.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Grigory V. Volchenkov

Center for Specialized
of Phthiopulmonary Care, Vladimir
Chief Doctor.
63, Sudogodskoye Rd., Vologda, 600023
Phone: +7 (4922) 32-32-65.
E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-79-89.
E-mail: urotub@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshov

Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, C
orrespondent Member of RAS,
Head of Phthiopulmonology Department, Professor.
28, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000
Phone: +7 (8182) 68-31-49.
Email: maryandyshov@gmail.com

Sergey N. Skornyakov

Ural Research Institute of Phthiopulmonology, Branch
of National Medical Research Center of Phthiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
50, XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 20039.
Phone: +7 (343) 333-44-45.
E-mail: sns@nm.ru

Oleg B. Talibov

A.I. Evdokimov State Medical Stomatological University,
Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Care Unit,
21, Vucheticha St.,
Moscow, 127206
Phone: +7 (495) 611-05-60.
E-mail: oleg.talibov@gmail.com

Тихонов Алексей Михайлович

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Васильева Ирина Анатольевна

ФГБНУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Aleksey M. Tikhonov

Central Tuberculosis Research Institute,
Phthisiologist of the 1st Therapy Department.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-52.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Поступила 24.12.2017

Submitted as of 24.12.2017

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ОТБЫВАЮЩИХ НАКАЗАНИЕ В ИСПРАВИТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ИСПОЛНЕНИЯ НАКАЗАНИЙ

В. С. БОРОВИЦКИЙ

Филиал «Туберкулезная больница» ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, г. Кирово-Чепецк, Россия

Цель исследования: оценить распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и риск ее развития у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний, используя средства статистического анализа.

Материалы и методы. Обследовано 232 человека в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет.

Результаты. Наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе и длительность пребывания в заключении являются статистически достоверными факторами риска развития ЛТИ. С использованием статистических методов можно прогнозировать вероятность наличия ЛТИ.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, прогнозирование, логистическая регрессия

Для цитирования: Боровицкий В. С. Прогнозирование риска развития латентной туберкулезной инфекции у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 19-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23

PREDICTING THE RISK OF LATENT TUBERCULOUS INFECTION IN THOSE SERVING THEIR SENTENCES IN THE PENITENTIARY SYSTEM

V. S. BOROVITSKIY

TB Hospital of Penal Colony no. 43, Penitentiary System of Russia, Kirovo-Chepetsk, Russia

The objective of the study: to assess the prevalence of latent tuberculous infection (LTI) and risk of its development in the inmates servicing their sentence in a penal colony of the Federal Penitentiary System, using the tools of statistics analysis.

Subjects and Methods. 232 persons in the age from 18 to 67 (27; 22.5-35) years old were examined.

Results. Exposure to a tuberculosis case in the past and duration of imprisonment are statistically confident risk factors of developing LTI. The use of statistic tools allows predicting the chances of LTI.

Key words: latent tuberculous infection, tuberculosis, prediction, logistic regression

For citations: Borovitskiy V.S. Predicting the risk of latent tuberculous infection in those serving their sentences in the penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 19-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-19-23

Туберкулез в местах лишения свободы (МЛС) представляет в настоящее время значительную проблему для пенитенциарного здравоохранения [4], поэтому прогнозирование риска инфицирования, выявление инфицированных до развития заболевания и профилактическое лечение играют большую роль в ликвидации туберкулеза в МЛС. За рубежом с целью предотвращения развития заболевания в МЛС проводят скрининг на выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с последующим проведением превентивного лечения. При этом используются высокоспецифичные тесты, оценивающие наличие туберкулезной инфекции, такие как IGRA, в частности QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-IT) [6, 7]. Так, в исследованиях, проведенных в тюрьмах Тайваня, выявлена частота ЛТИ 25% [7]. Однако эти тесты высокочувствительны, требуют оснащенной лаборатории и высококвалифицированных кадров. В нашей стране используются кожные тесты с препаратом диаскинтест, которые отличаются высокой специфичностью и чувствительностью и сопоставимы с лабораторными тестами IGRA [5]. При этом они дешевы и просты в исполнении. В на-

стоящее время для прогнозирования различных ситуаций в медицине используются современные и высокорезультативные методы статистического анализа [1-3]. Работ, посвященных распространенности ЛТИ (положительных реакций на препарат диаскинтест) у лиц, находящихся в МЛС, и прогнозированию риска развития туберкулезной инфекции с использованием современных высокорезультативных методов статистического анализа не найдено.

Цель исследования: оценить распространенность ЛТИ и риск ее развития у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН), используя средства статистического анализа.

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет собой одномоментное, одноцентровое, сплошное исследование лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН.

Статистические методы. Для статистического анализа клинического материала подготовлена база данных с помощью Excel Microsoft® 2002. Статистический анализ данных выполнен с использованием программ AtteStat®, версия 12.5,

Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). Данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й процентиль) и нижний (25-й процентиль) квартили (LQ-UQ) – Me (25%; 75%). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовали модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента. Всего было получено 13 уравнений логистической регрессии, из которых проводился отбор уравнений, имеющих наибольшее значение уровня значимости для площади под кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) AUC (AUC – Area Under Curve). Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной выполняли путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для зависимых признаков с двумя градациями на основе уравнений логистической регрессии проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Для построения диагностического правила, позволяющего оценить риск инфицирования туберкулезом, использовали метод статистического моделирования – простая логистическая регрессия (для выявления признаков, имеющих наибольший вес) и множественная логистическая регрессия (для последующего построения предсказательной модели). Возможность использования данного метода обусловлена соблюдением определенных условий, а именно: возможность принятия зависимым параметром только двух значений (0 – нет, 1 – да), все остальные (независимые) параметры, задействованные в анализе, могут принимать любые значения. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. В данной работе: 1 – положительный результат кожной пробы с диаскинтестом, 0 – отрицательный результат пробы. Качество полученной модели оценивали с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Сравнение диагностических признаков между собой проводили на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой использовали экспертную шкалу [8]:

- $0,6 > AUC \geq 0,5$ – неудовлетворительное,
- $0,7 > AUC \geq 0,6$ – среднее,

- $0,8 > AUC \geq 0,7$ – хорошее,
- $0,9 > AUC \geq 0,8$ – очень хорошее,
- $AUC \geq 0,9$ – отличное.

Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели.

Результаты использованы для построения модели предсказания возможного риска развития ЛТИ по результатам проведения пробы с диаскинтестом.

Вероятность риска оценивается по формуле:

$$p = e^z / (1 + e^z), \text{ где } z = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k,$$

x_i – i -я независимая переменная ($i = 1, 2, \dots, k$), a – оценка константы, $b_1, b_2, \dots, b_k$ – оценки коэффициентов логистической регрессии.

Метод логистической регрессии имеет несколько модификаций. Рассмотренная модель в данном исследовании формировала уравнение вероятности наступления события по набору факторов с пошаговым их исключением.

По правилу «большого пальца» максимальное число предикторов, включенных в модель в исследовании, не должно быть больше 23.

Для исследования сопряженности признаков (связи типа корреляции, не путать с корреляцией, которая для номинальных признаков, отражением которых являются таблицы сопряженности, не определена) предназначен ряд специальных методов. Использовали коэффициент Крамера.

Материалы и методы. Исследование проводили в медицинской части ФСИН России. Обследовано 232 человека, отбывающие наказание, в возрасте от 18 до 67 (27; 22,5-35) лет.

Среди обследованных было 4 ВИЧ-положительных пациента (у всех проба с диаскинтестом была отрицательная). Данных о предыдущей вакцинации и/или ревакцинации БЦЖ по медицинским документам не было.

Пациентам проводили: тщательный сбор анамнеза, углубленный эпидемиологический анамнез, выявление факторов риска, объективное обследование, общее клиническое обследование, рентгенологическое исследование (цифровая флюорография). У всех наблюдаемых лиц при рентгенологическом исследовании в течение последних 6 мес. и менее не обнаружено никаких патологических изменений в легких, поэтому изучали состояние ЛТИ. Учитывали следующие признаки: возраст больных, пол, вредные привычки, семейное положение, образование, длительность пребывания в МЛС.

Среди обследованных у 3 (1,3%) отсутствовало образование, у 29,3% (68/232) – неполное среднее, у 65,1% (151/232) – среднее и среднее специальное, у 4,3% (10/232) – неполное и законченное высшее. Не состояли в браке 60,3% (140/232), состояли – 24,1% (56/232), разведены – 12,5% (29/232), овдовели 7 (3,0%) человек, 93,6% имели стаж курения от одного месяца до 50 лет (11; 7 и 19 лет) – 93,5% (217/232). При этом один пациент выкуривал 1/3 пачки в день, две пачки в день – 6,5% (14/217),

23,0% (50/217) – по полпачки сигарет в день, 59,9% (130/217) – пачку, 7,8% (17/217) – пачку на 1,5 дня, пачку на 3 или 4 дня – 2,3% (5/217). Ранее, до заключения в МЛС, не употребляли алкоголь 3,4% (8/232), 25,0% (58/232) – редко, 37,1% (86/232) – умеренно, 29,7% (69/232) – злоупотребляли. Все больные злоупотребляли крепким чаем («чифиризм»), 14,2% (33/232) – ранее употребляли наркотики. У 5,2% (12/232) имелись случаи туберкулеза легких в семье. Обследованные 62,1% (144/232) имели первую судимость, остальные – вторую и более, одновременно проведя в следственном изоляторе (СИЗО) последним сроком от 1 нед. до 23 мес. (4; 2 и 7 мес.) и в МЛС суммарно от 3 нед. до 15 лет (24; 10 и 49 мес.). Лишь 25,0% (58/232) не имели сопутствующей хронической патологии и не обращались к врачу для лечения.

Результаты

У 72,4% (168/232) была отрицательная кожная реакция на диаскинтест, у 3,4% (8/232) – сомнительная, у 0,9% (2/232) – слабо выраженная, у 2,6% (6/232) – умеренно выраженная, у 2,6% (6/232) – выраженная положительная, у 18,1% (42/232) – гиперергическая реакция на препарат. Таким образом, 26,7% обследованных положительно реагировали на диаскинтест.

Размеры папулы по результатам проведения пробы у положительно реагирующих составили от 3 до 30 (18,5; 14,5 и 22) мм и для большей наглядности представлены на рис. 1.

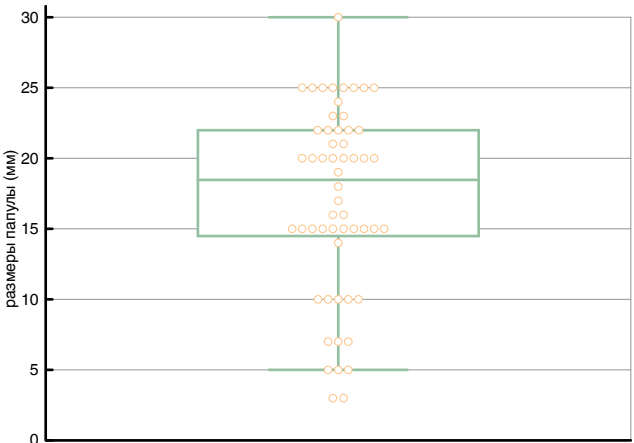


Рис. 1. Размеры папулы по результатам пробы с диаскинтестом (у лиц с положительной пробой)
Fig. 1. The size of induration after diaskintest (in those with a positive response)

Для выявления признаков, имеющих наибольшее влияние на риск ЛТИ в исправительном учреждении ФСИН, по массиву данных предварительно проводили разведочный анализ с использованием простой логистической регрессии. Среди 13 изученных признаков выделены четыре предиктора с наибольшим влиянием на зависимую переменную (табл. 1, выделены полужирным шрифтом).

При построении модели предсказания риска ЛТИ у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН, применяли способ с пошаговым исключением признаков. Исключены все признаки,

Таблица 1. Признаки для предсказательной модели
Table 1. Predictive model signs

Переменная	Площадь под кривой ROC (AUC)	Средне-квадратическая ошибка	95%-ный ДИ	z-статистика	p	Чувствительность	Специфичность
Алкоголизм в анамнезе	0,512	0,035	0,444-0,579	0,337	0,7361	71,43	30,95
Состоит в браке	0,503	0,033	0,436-0,570	0,0905	0,9279	76,79	23,81
Длительность пребывания в МЛС (мес.)	0,696	0,041	0,631-0,755	4,822	< 0,0001	75,00	58,33
Наличие ВИЧ-инфекции	0,509	0,005	0,441-0,576	1,743	0,0814	100,00	1,79
Возраст	0,550	0,046	0,483-0,617	1,104	0,2697	21,43	89,29
Контакт с больным туберкулезом	0,622	0,034	0,555-0,686	3,547	0,0004	76,79	47,62
Длительность курения (лет)	0,576	0,044	0,509-0,642	1,737	0,0824	60,71	51,79
Употребление наркотиков в анамнезе	0,500	0,027	0,433-0,567	-4,0823E-014	1,0000	14,29	85,71
Отягощенная наследственность по туберкулезу	0,512	0,019	0,444-0,579	0,619	0,5356	7,14	95,24
Уровень образования	0,534	0,037	0,466-0,601	0,913	0,3610	33,93	70,83
Длительность пребывания в следственном изоляторе (мес.)	0,635	0,044	0,568-0,698	3,095	0,0020	73,21	51,19
Наличие сопутствующей патологии	0,574	0,029	0,507-0,640	2,529	0,0115	85,71	29,17
Число судимостей	0,509	0,039	0,441-0,576	0,223	0,8234	17,86	84,52

Примечание: * по Делонг, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал (биномиальный точный), МЛС – места лишения свободы, ROC – Receiver Operator Characteristic, AUC – Area Under Curve

кроме двух: длительности пребывания в МЛС (мес.) и контакта с больным туберкулезом в анамнезе. Результат представлен в табл. 2.

Таблица 2. Общие характеристики модели, включающей два предиктора

Table 2. General characteristics of the model with two predictors

Логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели	251,926
Логарифмическое правдоподобие – 2 полной модели	233,670
Хи-квадрат	18,256
DF	2
Уровень значимости	P = 0,0001
Кокс и Шелл R ²	0,07827
Нэйджелкерк R ²	0,1159

Таблица 3. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Table 3. Co-efficients and mean-square errors

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Вальд	p	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Длительность пребывания в МЛС (мес.)	0,015	0,006	7,12	0,008	1,016	1,004-1,027
Наличие контакта с больным туберкулезом	-0,75	0,378	3,93	0,047	0,473	0,226-0,992
Константа	-1,39	0,322	18,74	< 0,0001		

зом шансы инфицирования снижаются в 2,13 раза. Стоит отметить, что V-коэффициент Крамера между положительным результатом пробы с диаскин-тестом и наличием контакта с больным туберкулезом в анамнезе составляет 0,478.

Эффективность прогноза (процент правильно классифицированных случаев) по данной модели составляет 74,11%, при площади под ROC-кривой (AUC) – 0,687 (95%-ный ДИ 0,622-0,747), рис. 2. Величина AUC свидетельствует о среднем качестве модели.

Таким образом, постоянная z является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. В данном случае: $z = -1,39281 + 0,015446x$ (длительность пребывания в МЛС в мес.) $+ -0,74838x$ (наличие контакта с больным туберкулезом). Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера – Лемешова дает уровень значимости 0,6808, то есть мы имеем вполне адекватную модель.

Из анализа стандартизованных коэффициентов видно, что наиболее сильным предиктором ЛТИ является общий тюремный срок исследованного, то есть тот признак, о котором врач узнает при первичном опросе пациента. На втором месте – наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе, который также выясняется при рутинном опросе во время беседы врача с осужденным. Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для положительного результата пробы с диаскин-тестом,

Показатели Нэйджелкерка, Кокса и Шелла являются мерами определенности. Они указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии; в данном примере она составляет 11,6%. Как следует из табл. 2, χ^2 для предикторов равен 18,256, при 2 степенях свободы ($p = 0,0001$): это означает, что по крайней мере один из предикторов связан с ЛТИ у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН. В табл. 3 суммирована информация о каждой из двух переменных в модели.

Как следует из табл. 3, согласно данной модели, при увеличении длительности пребывания в МЛС на 1 мес. при фиксации других переменных шанс ЛТИ у осужденного, находящегося в исправительном учреждении, увеличивается в 1,01 раза. При отсутствии в анамнезе контакта с больным туберкуле-

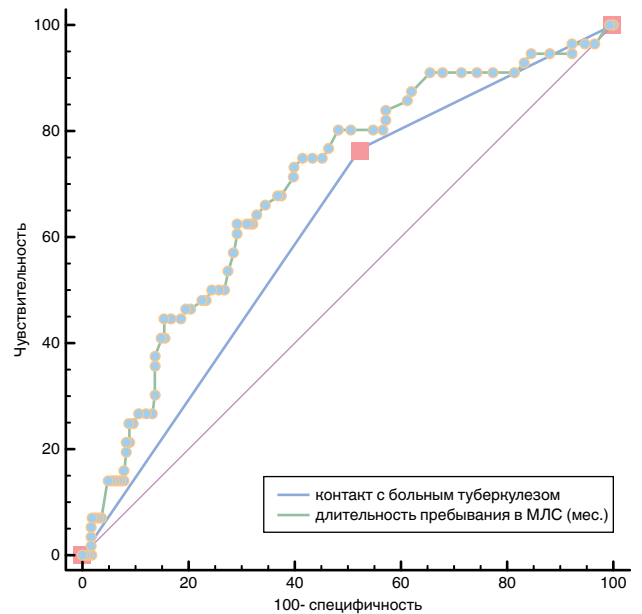


Рис. 2. ROC-кривые для признаков: длительность пребывания в МЛС (мес.) и наличие контакта с больным туберкулезом

Fig. 2. ROC-curves for signs: duration of hospital stay (months) and exposure to a TB case

которое позволяет рассчитывать вероятность ЛТИ по факторам риска для конкретного осужденного, находящегося в исправительном учреждении в МЛС.

В качестве примера рассмотрим данные пациента, имеющего суммарный срок пребывания по настоящее время в МЛС 134 мес. и контакт с больным туберкулезом.

$z = -1,39281 + 0,015446x$ (длительность пребывания в МЛС в мес. = 134) + $-0,74838x$ (наличие контакта с больным туберкулезом = 1), где $z = 2,714194$. Отсюда вероятность ЛТИ у пациента, согласно формуле ($p = 2,71828183^{2,714194} / 1 + 2,71828183^{2,714194}$), $p = 93,8\%$. То есть до проведения пробы с диаскинтестом на основании результатов беседы с пациентом можно сделать заключение о вероятном наличии ЛТИ.

Заключение

Наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе и длительность пребывания в заключении являются статистически достоверными факторами риска развития ЛТИ. Имея данные уравнения, врач может прогнозировать вероятность наличия ЛТИ осужденного, находящегося в МЛС, и принять необходимые меры в виде дополнительного обследования.

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. Гириш А. О., Стуканов М. М., Черненко С. В., Степанов С. С., Максимов С. В., Коржук М. С., Малюк А. И. Предикторы летального исхода у больных с геморрагическим шоком при желудочно-кишечных кровотечениях // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – № 2. – С. 73-76.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 11. – С. 25-31.
3. Маньяков Р. Р., Османов Э. М. Прогнозирование риска первичной инвалидности среди участников контртеррористических операций с последствиями боевых черепно-мозговых травм // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – № 19 (240), вып. 35. – С. 80-88.
4. Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Самарина Е. А., Тихонова Ю. В., Шикина И. Б. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы // Здравсохранение Российской Федерации. – 2017. – № 1. – С. 29-35.
5. Слоготская Л. В., Иванова Д. А., Кочетков Я. А., Куликовская Н. В., Ванеева Т. В., Филиппов А. В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
6. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 633-638.
7. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. Lower prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – P. 263-268. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202208
8. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. – New York: John Wiley and Sons, 2000. – 397 p.

REFERENCES

1. Girsh A.O., Stukanov M.M., Chernenko S.V., Stepanov S.S., Maksimishin S.V., Korzhuk M.S., Malyuk A.I. Lethal outcome prediction in the patients with hemorrhagic shock due to intestinal bleeding. *Vestn. Khirurgii im. I.I. Grekova*, 2016, no. 2, pp. 73-76. (In Russ.)
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency, typical features and risk factors of drug-induced liver lesions when treating new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
3. Manyakov R.R., Osmanov E.M. Predicting the risk of primary disability among the participants of anti-terror activities suffering from sequelae of war cerebral injuries. *Nauch. Vedomosti BelGU. Seriya Meditsina, Farmatsiya*, 2016, no. 240, 35, pp. 80-88. (In Russ.)
4. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Samarina E.A., Tikhonova Yu.V., Shikina I.B. Socially important infectious disease in the penitentiary system. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2017, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.)
5. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A., Kulikovskaya N.V., Vaneeva T.V., Filippov A.V. Comparative results of the skin test with the recombinant protein of CFP-10-ESAT-6 and the laboratory test of QuantiFERON-GIT. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 27-33. (In Russ.)
6. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomized controlled trial. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, pp. 633-638.
7. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. Lower prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccinees: a cross-sectional study in adult prison inmates. *Thorax*, 2013, vol. 68, pp. 263-268. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202208
8. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. – New York: John Wiley and Sons, 2000. – 397 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Боровицкий Владислав Семенович

Филиал «Туберкулезная больница»
ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России,
кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
613040, Кировская область,
г. Кирово-Чепецк, ул. Нагорная, д. 22.
Тел.: 8 (83361) 4-60-39, доп. 2-29.
E-mail: qwertuyuiop54@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Vladislav S. Borovitsky

TB Hospital of Penal Colony no. 43,
Penitentiary System of Russia
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
22, Nagornaya St., Kirovo-Chepetsk, Kirovskaya Region,
613040
Phone: +7 (83361) 4-60-39, ext. 2-29.
E-mail: qwertuyuiop54@yandex.ru

Поступила 12.06.2017

Submitted as of 12.06.2017

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ ЛЕГКИХ

П. В. РОГОЖКИН, Е. А. БОРОДУЛИНА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, Россия

Цель исследования: изучить эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких и определить основные факторы риска возникновения реактивации туберкулезного процесса у оперированных больных.

Методы исследования. Изучены отдаленные результаты (через 6-7 лет) хирургического лечения у 273 больных, оперированных в 2010-2011 гг. Сформировано две группы: 1-я группа – больные, снятые с учета по выздоровлению, 2-я группа – больные, у которых отмечалась реактивация туберкулезного процесса после операции в виде рецидива или обострения. Лиц, снятых с учета по другим причинам, в сравнительный анализ не включали.

Результаты. Доказанная эффективность хирургического лечения туберкулеза легких в отдаленном периоде составила выше 90%. Реактивация туберкулезного процесса была в 7,7% случаев, у лиц с наличием множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (53,3%), наличием деструкции в легочной ткани (62%), фиброзно-кавернозного туберкулеза (33,3%), сопутствующей патологии (52,4%) и осложнений в раннем послеоперационном периоде (9,5%). Реактивация чаще была при объемных оперативных вмешательствах, в том числе с последующей корригирующей торакопластикой. При наличии показаний для хирургического лечения оптимальнее решать вопрос об операции в течение первого года наблюдения.

Ключевые слова: туберкулез, хирургическое лечение, оперативное вмешательство, рецидив, реактивация, отдаленный период

Для цитирования: Рогожкин П. В., Бородулина Е. А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 24-28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28

THE POSTPONED TREATMENT OUTCOMES IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AFTER RADICAL PULMONARY RESECTION

P. V. ROGOZHNIKIN, E. A. BORODULINA

Samara State Medical University, Samara, Russia

The objective of the study: to investigate the efficiency of surgical treatment in pulmonary tuberculosis patients and to define main risk factors of tuberculosis re-activation in those who had surgery.

Methods The postponed surgery results (in 6-7 years) were investigated in 273 patients, who were operated in 2010-2011. Two groups were formed: Group 1 included patients taken off the register due to recovery, Group 2 included patients who had relapse or exacerbation of the disease after the surgery. Those taken off the register due to some other reasons were not included in the comparative analysis.

Results. It was proved that postponed treatment efficiency exceeded 90%. Tuberculosis re-activated in 7.7% of cases, in those with multiple and extensive drug resistance (53.3%), lung tissue destruction (62%), fibrous-cavernous tuberculosis (33.3%), concurrent conditions (52.4%) and complications in the early post-operative period (9.5%). The re-activation occurred more often after large surgeries including consecutive corrective thoracoplasty. Should there be indications for surgery, it is sensible to decide about the surgery within the 1st year of follow-up.

Key words: tuberculosis, surgery, surgical interventions, relapse, re-activation, long-term period

For citations: Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. The postponed treatment outcomes in pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 24-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28

В Российской Федерации на фоне высокой заболеваемости и распространенности туберкулеза легких его хирургическое лечение распространено и рекомендовано по показаниям [11]. Ежегодно оперируют свыше 10 тыс. больных. Так, в 2013 г. было прооперировано 13,5 тыс. пациентов, что составило 6,2% общего числа больных, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) [10].

Показатель заболеваемости туберкулезом по Самарской области имеет тенденцию к снижению, составляя в 2008-2009 гг. 83,4 и 86,8, в 2010-2011 гг. – 78,5 и 78,7 [8], в 2015-2016 гг. – 77,2 и 72,7 на 100 тыс. населения соответственно, что по-прежнему превышает показатели РФ и Поволжского федерального округа. В Самарском областном клиническом про-

тивотуберкулезном диспансере им. Н. В. Постникова ежегодно выполняются 450-500 оперативных вмешательств при лечении туберкулеза органов дыхания с эффективностью 87,0-88,7% [5].

Резекции легких являются основным методом хирургического лечения при туберкулезе легких. Отказ от оперативного вмешательства, при наличии показаний, ведет к ухудшению результатов лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя и повышает частоту рецидивов и летальных исходов от туберкулеза [2].

Возможность применения хирургического метода лечения и его эффективность определяются множеством факторов: своевременность и объем

оперативного вмешательства, наличие полостей деструкции и распространенность туберкулезного процесса в легких, длительность предоперационной химиотерапии и приверженность больного к лечению, наличие бактериовыделения на момент операции и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) [3, 12-16].

После операций резекционного типа по поводу туберкулеза частота обострений и рецидивов варьирует, по данным различных исследователей, от 5,7 до 40% [4, 7, 9].

Больные с обострением и рецидивом туберкулеза легких после хирургических вмешательств представляют эпидемическую опасность, так как часто имеют массивное бактериовыделение при высокой частоте лекарственной устойчивости МБТ. У этих больных рецидивы протекают значительно тяжелее, повышают частоту хронического течения процесса и летальности [1, 6].

Цель исследования: изучить отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких.

Методы исследования

Изучены отдаленные результаты лечения 273 больных, которым было выполнено радикальное оперативное вмешательство по поводу туберкулеза легких в 2010-2011 гг. в туберкулезном легочно-хирургическом отделении ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова». Результаты лечения оценивали через 72 мес. (6 лет) после проведенной операции.

Математическую обработку результатов исследования выполняли с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 для Windows.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, к 72 мес. наблюдения после операции были сняты с учета в ПТД по выздоровлению 213 (78,0%) из 273 пациентов (табл. 1). Ранний рецидив (до снятия с учета) был у 14 (5,1%), поздний рецидив (после снятия с учета) – у 7 (2,6%), всего рецидив зафиксирован у 21 (7,7%) пациента. Еще 38 (13,9%) пациентов были сняты с

учета в связи с выбытием из-под наблюдения (выбыл в другую область, сменил место жительства, умер от других заболеваний, перевод в места лишения свободы и пр.), средний срок снятия с учета среди них составил $24,90 \pm 4,39$ мес., во время наблюдения рецидива туберкулеза не было, дальнейшее не известно. Продолжает состоять на учете 1 (0,4%) пациент, рецидива заболевания у него нет.

По результатам 72-месячного послеоперационного наблюдения было сформировано две группы: 1-я группа – пациенты, снятые с диспансерного учета по выздоровлению ($n = 213$), 2-я группа – пациенты, у которых за это время возник рецидив туберкулеза ($n = 21$). Срок выявления рецидива у 19% ($n = 4$) пациентов во 2-й группе был 5 лет и более после операции.

Лиц, снятых с учета по другим причинам или оставшихся на учете в ПТД без рецидива, в сравнительный анализ не включали.

В 1-й группе (табл. 2) средний возраст пациентов был $33,00 \pm 2,81$ года, длительность с момента выявления заболевания до операции составила $11,7 \pm 2,94$ мес., на момент операции наблюдалось бактериовыделение в 55,9% ($n = 119$), наличие полости деструкции в легком – в 42,7% ($n = 91$) случаев, с диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза прооперировано 9,3% ($n = 20$). Сопутствующая патология в данной группе встречалась у 29,6% ($n = 63$) пациентов, при этом у 16,4% ($n = 35$) больных отмечалась легочная патология (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких), у 4,2% ($n = 9$) больных был вирусный гепатит (В или С), у 3,7% ($n = 8$) – сахарный диабет.

Характеристики пациентов 2-й группы представлены в табл. 2. Средний возраст больных 2-й группы составил $30,20 \pm 4,19$ года. Средняя длительность от момента выявления до операции была $21,10 \pm 4,42$ мес. К моменту операции частота бактериовыделения и наличия деструкции в легком составила 71,4% ($n = 15$) и 62% ($n = 13$) соответственно. С диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза прооперировано 33,3% ($n = 7$). Сопутствующая патология во 2-й группе встречалась в 52,4% ($n = 11$) случаев, при этом в 38% ($n = 8$) – в виде легочной патологии (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких), у 9,5% ($n = 2$) был сахарный диабет.

Таблица 1. Отдаленные результаты наблюдения оперированных больных (n = 273)

Table 1. Long-term follow-up results in the patients who had surgery (n = 273)

Отдаленные результаты (к 72 мес. наблюдения)	Число пациентов абс. (%) n = 273	Сроки снятия с учета /или рецидива (M ± m) (мес.)
Снят с диспансерного учета по выздоровлению	213 (78,0%)	$31,19 \pm 5,85$
Рецидив туберкулезного процесса	ранний 21 (7,7%)	$20,70 \pm 3,15$ $27,30 \pm 9,13$
	поздний 14 (5,1%) 7 (2,6%)	
Снят с учета по другим причинам	38 (13,9%)	$24,90 \pm 3,19$
Продолжает состоять на учете	1 (0,4%)	72

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных 1-й и 2-й групп

Table 2. Comparative characteristics of the patients from Groups 1 and 2

Характеристика больных	1-я группа n = 213	P (кхи²)	2-я группа n = 21
Пол: мужчины (абс.)	134 (62,9%)	> 0,05	14 (66,6%)
Средний возраст (лет)	33,00 ± 2,81	> 0,05*	30,20 ± 4,19
Длительность с момента выявления заболевания до операции (месяцы, M ± m)	11,70 ± 2,94	> 0,05*	21,10 ± 4,42
Форма туберкулеза:			
туберкулема	184 (86,4%)	≤ 0,01	13 (61,2%)
кавернозная	9 (4,2%)	≥ 0,05	1 (5,5%)
фиброзно-кавернозная	20 (9,3%)	≤ 0,01	7 (33,3%)
Наличие деструкции в легком	91 (42,7%)	≥ 0,05	13 (62%)
Сопутствующая патология в т. ч. сахарный диабет	63 (29,6%)	≤ 0,05	11 (52,4%)
в т. ч. легочная патология	8 (3,7%)	≥ 0,05	2 (9,5%)
	35 (16,4%)	≤ 0,05	8 (38,0%)
Бактериовыделение, из них ЛЧ МБТ:	119 (55,9%)	≥ 0,05	15 (71,4%)
- сохранена	51 (42,9%)	≥ 0,05	6 (40%)
- монорезистентность	7 (5,9%)	≥ 0,05	0
- полирезистентность	10 (8,4%)	≥ 0,05	1 (6,6%)
- МЛУ	47 (39,5%)	≥ 0,05	7 (46,6%)
- ШЛУ	4 (3,4%)	≥ 0,05	1 (6,6%)

Примечание: * – разница средних показателей M ± m

Как видно из табл. 2, в 1-й группе было достоверно больше, чем во 2-й группе, пациентов, прооперированных по поводу туберкулемы легких – 184 (86,4%) и 13 (61,2%) соответственно ($p \leq 0,01$). При этом во 2-й группе была достоверно выше частота, чем в 1-й группе, больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 7 (33,3%) и 20 (9,3%) ($p \leq 0,01$). Из этого следует, что из 27 пациентов (1-я и 2-я группы), прооперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза и чьи отдаленные результаты известны, рецидив имел место у 7 (25,9%; 95%-ный ДИ 13,17-44,68%; метод Вилсона). При этом среди 197 пациентов (1-я и 2-я группы), оперированных по поводу туберкулемы легких и чьи отдаленные результаты известны, рецидив имел место у 13 (6,6%; 95%-ный ДИ 3,9-11,0%; метод Вилсона).

Пациенты с сопутствующей патологией достоверно чаще встречались во 2-й группе, чем в 1-й группе – 11 (52,4%) и 63 (29,6%) соответственно ($p \leq 0,05$), пациенты с сопутствующей легочной патологией достоверно чаще были во 2-й группе – 8 (38,0%) и 35 (16,4%) соответственно ($p \leq 0,05$).

Как видно из табл. 2, по частоте бактериовыделения на момент операции и спектру лекарственной устойчивости возбудителя группы достоверно не отличались.

Также разница в сроках выполнения операции от момента выявления туберкулеза в 1-й и 2-й группах оказалась недостоверной.

Структура оперативных вмешательств в 1-й и 2-й группах представлена в табл. 3, в 1-й группе преобладали малообъемные операции 188 (88,3%),

Таблица 3. Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 3. Comparative characteristics of surgeries done in the patients from Groups 1 and 2

Оперативные вмешательства	1-я группа n = 213	P (кхи²)	2-я группа n = 21
Малообъемные резекции	188 (88,3%)	$\leq 0,01$	9 (42,9%)
Сегментарные атипичные резекции (абс.)	142 (66,6%)		4 (19,1%)
Анатомические резекции	10 (4,7%)		2 (9,5%)
Полисегментарные резекции	30 (14,1%)		3 (14,3%)
Двусторонние сегментарные резекции	6 (2,8%)		0
Объемные резекции	35 (16,4%)	$\leq 0,05$	12 (57,1%)
Лоб(билоб)эктомии	18 (8,5%)	$\leq 0,01$	6 (28,6%)
Комбинированные резекции	4 (1,9%)		1 (4,8%)
Пневмонэктомии	3 (1,4%)		1 (4,8%)
Резекция + торакопластика	10 (4,7%)	$\leq 0,01$	4 (19%)
Всего операций	223		25
Соотношение количество операций/число пациентов	1,05 (223/213)		1,19 (25/21)
Ранние послеоперационные осложнения	10 (4,7%)	$\geq 0,05$	2 (9,5%)

из них чаще выполнялись сегментарные атипичные резекции легких – 66,6% ($n = 142$). Всего в данной группе было выполнено 223 операции. Ранние послеоперационные осложнения в 1-й группе были в 4,7% ($n = 10$) случаев: кровотечение – 2,35% ($n = 5$), замедленное расправление легкого – 1,41% ($n = 3$), иное – 0,94% ($n = 2$). Все осложнения были ликвидированы в раннем послеоперационном периоде.

В структуре операций во 2-й группе (табл. 3) больше половины приходилось на объемные резекции легких 12 (57,1%). Всего в данной группе было выполнено 25 операций. Ранние послеоперационные осложнения во 2-й группе наблюдались в 9,5% ($n = 2$) и были успешно ликвидированы.

Из табл. 3 видно, что во 2-й по сравнению с 1-й группой была достоверно больше доля объемных резекций – 12 (57,1%) и 35 (16,4%) соответственно ($p \leq 0,05$), среди которых преобладали лобэктомии – 6 (28,6%) и 18 (8,5%) соответственно, $p \leq 0,01$, и резекция с корригирующей торакопластикой – 4 (19%) и 10 (4,7%) соответственно, $p \leq 0,01$.

Заключение

Хирургическое лечение является важным компонентом в лечении больных туберкулезом легких. Наиболее важными показателями эффективности лечения являются частота излечения туберкулеза и частота рецидивов. По результатам 6-летнего наблюдения за 273 пациентами, в лечении которых использовали резекционные операции легких, у 213 (78,0%) зафиксировано выздоровление (сняты с учета в ПТД, еще 1 (0,4%) пациент продолжает

состоять на учете в ПТД, но рецидива туберкулеза нет, рецидив туберкулеза зафиксирован у 21 (7,7%) пациента, еще 38 (13,9%) пациентов были сняты с учета до завершения 6-летнего наблюдения в связи с выбытием (сменил место жительства, умер от других заболеваний, перевод в места лишения свободы и пр.).

Из 27 пациентов, прооперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза и чьи отдаленные результаты известны, рецидив имел место у 7 (25,9%; 95%-ный ДИ 13,17-44,68%; метод Вилсона). При этом среди 197 пациентов, прооперированных по поводу туберкулемы легких и чьи отдаленные результаты известны, рецидив имел место у 13 (6,6%; 95%-ный ДИ 3,9-11,0%; метод Вилсона). У 19% па-

циентов с рецидивом туберкулеза он был зафиксирован после 5 лет наблюдения.

В группе пациентов с рецидивом туберкулеза достоверно чаще, чем в группе успешно излеченных, встречались: фиброзно-кавернозный туберкулез – 7 (33,3%) и 20 (9,3%) соответственно ($p \leq 0,01$); сопутствующая патология – 11 (52,4%) и 63 (29,6%) соответственно ($p \leq 0,05$); объемные резекции легких – 12 (57,1%) и 35 (16,4%) соответственно ($p \leq 0,05$).

По частоте бактериовыделения на момент операции и спектру лекарственной устойчивости возбудителя группы достоверно не отличались. Не было достоверной разницы в сроках выполнения операции от момента выявления туберкулеза.

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. Вязкова Н. Н. Значение динамического диспансерного наблюдения для предупреждения развития рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – С. 28.
2. Гарифуллин З. Р., Аминев Х. К. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в зависимости от длительности заболевания // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 41-46.
3. Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Васильева И. А. Эффективность частичных резекций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2008. – Т. 85, № 5. – С. 6-10.
4. Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2000.
5. Квасов Ю. В., Федорин И. М., Ковтун С. Ю., Колесник В. Н. История торакальной хирургии фтизиатрической службы Самарской области // Тольяттинский мед. консилиум. – № 5-6. – 2014. – С. 101-104.
6. Комиссарова О. Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения рецидивов туберкулеза легких у больных с различным уровнем генерации оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
7. Лаптев А. Н., Каратыш М. И. Отдаленные результаты раннего применения экстраплевральной торакопластики в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Медицинская панорама, Белорусский государственный медицинский университет. – г. Минск. – 2010. – № 9. – С. 14-16.
8. Лебедева Н. О., Бородулина Е. А., Цыганков И. Л., Ковалев С. И., Орлов М. Е. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Самарской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 5 (3). – С. 607-610.
9. Некрасов Е. В., Янова Г. В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 75-77.
10. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 году // Монография. – М., 2014. – С. 244.
11. Яблонский П. К., Соколов Е. Г., Аветисян А. О., Алхасов А. Б., Атюков М. А., Багдасарян Т. Р., Багиров М. А., Баласанянц Г. С. и др. Торакальная хирургия. Национальные клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с.
12. Man M. A., Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 9-12.

REFERENCES

1. Vyazkova N.N. *Znachenie dinamicheskogo dispansernogo nablyudeniya dlya preduprezhdeniya razvitiya retsidiva tuberkuleza organov dykhaniya iz III gruppy dispansernogo ucheta: Diss. kand. med. nauk.* [The value of dynamic dispensary follow-up in prevention of respiratory tuberculosis relapse in the Group III of Dispensary Follow-up. Cand. Diss.]. Moscow, 2008, pp. 28.
2. Garifullin Z.R., Aminev Kh.K. Efficacy of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance depending on the duration of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 7, pp. 41-46. (In Russ.)
3. Giller D.B., Shaykhaev A.Ya., Vasilieva I.A. Efficiency of partial lung resection of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2008, vol. 85, no. 5, pp. 6-10. (In Russ.)
4. Elkin A.V. *Posleoperatsionnye retsidivy tuberkulyoza lyogkikh: faktory riska, khirurgicheskoe lechenie.* Diss. dokt. med. nauk. [Post-surgery relapses of pulmonary tuberculosis: risk factors, surgical treatment. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2000.
5. Kvasov Yu.V., Fedorin I.M., Kovtun S.Yu., Kolesnik V.N. History of thoracic surgery in Samara Regional TB Control Services. *Tolyatinsky Med. Konsilium*, no. 5-6, 2014, pp. 101-104. (In Russ.)
6. Komissarova O.G. *Osobennosti techeniya protsessa i effektivnost lecheniya retsidivov tuberkuleza legkikh u bolnykh s razlichnym urovnem generatsii oksida azota v mononuklearakh i neyrophilakh krovi.* Diss. kand. med. nauk. [Specifics of the disease progress and treatment efficiency in pulmonary tuberculosis relapses with different level of nitrogen oxide generation in blood mononuclear cells and neutrophils. Cand. Diss.]. Moscow, 2005.
7. Laptev A.N., Karatysh M.I. Postponed results of early extrapleural thoracoplasty in the integral treatment of pulmonary infiltrate tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Meditsinskaya Panorama, Belorusskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet, Minsk*, 2010, no. 9, pp. 14-16. (In Russ.)
8. Lebedeva N.O., Borodulina E.A., Tsygankov I.L., Kovalev S.I., Orlov M.E. TB situation in Samara Region. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*, 2012, vol. 14, no. 5 (3), pp. 607-610. (In Russ.)
9. Nekrasov E.V., Yanova G.V. Results of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten' VSNTS SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 75-77. (In Russ.)
10. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2012-2013 gg.* [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, 2014, pp. 244.
11. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Alkhasov A.B., Atyukov M.A., Bagdasaryan T.R., Bagirov M.A., Balasanyants G.S. et al. *Torakalnaya khirurgiya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii.* [Thoracic surgery. National clinical recommendations]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014, 160 p.
12. Man M.A., Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, vol. 42, no. 1, pp. 9-12.

13. Orki A. et al. The value of surgical resection in patients with multidrug resistant tuberculosis // *Thorac Cardiovasc. Surg.* – Vol. 12, № 2. – P. 157-166.
14. Pomerantz B. J., Cleveland J. C. Jr., Olson H. K. et al. Pulmonary resection for multi drug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121. – P. 448-545.
15. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 128. – P. 523-528.
16. Wang H., Lin H., Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86. – P. 1640-1645.
13. Orki A. et al. The value of surgical resection in patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 12, no. 2, pp. 157-166.
14. Pomerantz B.J., Cleveland J.C.Jr., Olson H.K. et al. Pulmonary resection for multi drug resistant tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, vol. 121, pp. 448-545.
15. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug resistant tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, vol. 128, pp. 523-528.
16. Wang H., Lin H., Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, vol. 86, pp. 1640-1645.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Рогожкин Петр Владимирович

клинический интерн кафедры фтизиатрии
и пульмонологии.

Тел.: 8 (846) 335-66-58.

E-mail: rogojkin-petr@mail.ru

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.

Тел.: 8 (846) 332-57-35.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University,
89, Chapayevskaya St.,
Samara, 443099

Petr V. Rogozhkin

Resident of Phthisiology
and Pulmonology Department.

Phone: +7 (846) 335-66-58.

E-mail: rogojkin-petr@mail.ru

Elena A. Borodulina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.

Phone: +7 (846) 332-57-35.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Поступила 26.09.2017

Submitted as of 26.09.2017

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ КАК СКРИНИНГОВОГО МЕТОДА ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 7 ЛЕТ В ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2014-2016 гг.

Е. Ю. СТАСЬКО

ГБУЗ «Пензенская областная туберкулезная больница», г. Пенза, Россия

Проведена оценка эффективности пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, диаскинтест) как скринингового метода обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в возрасте 8 лет и старше на примере Пензенской области. В 2016 г. с помощью пробы с АТР обследовано 112 808 человек, охват составил 97,5% детского населения. Установлена высокая эффективность пробы с АТР при выявлении туберкулеза у детей и подростков. При использовании пробы с АТР положительный результат стабильно регистрируется менее чем у 1% обследуемых (2015 г. – 0,97% и 2016 г. – 0,86%). Применение дифференцированного подхода к назначению превентивного лечения в группах риска по развитию туберкулеза существенно повышает мотивацию родителей для его проведения в 92,0% случаев. Проведение скринингового метода диагностики туберкулеза с использованием пробы АТР и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки при ее положительном результате значительно улучшает структуру клинических форм туберкулеза у детей и подростков за счет увеличения доли ограниченных процессов с минимальными проявлениями.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, иммунодиагностика, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети, подростки

Для цитирования: Стаско Е. Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 29-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-29-34

ANALYSIS OF USING THE SKIN TEST WITH TUBERCULOUS RECOMBINANT ALLERGEN AS A SCREENING TOOL IN CHILDREN ABOVE 7 YEARS OLD IN PENZA REGION IN 2014-2016

Е. YU. STASKO

Penza Regional Tuberculosis Hospital, Penza, Russia

The article presents the analysis of efficiency of skin test with tuberculous recombinant allergen (TRA, diaskintest), as a screening method for tuberculous infection in children and adolescents above 8 years old using Penza Region as an example. In 2016, 112,808 persons were screened with TRA test, 97.5% of children were covered with this test. TRA test proved to be effective for detection of tuberculosis in children and adolescents. When TRA test is used, less than 1% respond positively to it among those screened on a regular basis (in 2015 – 0.97% and in 2016 – 0.86%). The differential approach to the prescription of preventive treatment in risk groups significantly increases the motivation of 92.0% of parents to have it. With a positive result of TRA test, the screening for tuberculosis with this test and multispiral computer tomography of the chest significantly improve the structure of clinical forms of tuberculosis in children and adolescents due to an increase of the number of limited lesions with minimal manifestations.

Key words: tuberculous infection, immune diagnostics, skin test with recombinant tuberculous allergen, diaskintest, children, adolescents

For citations: Stasko E.Yu. Analysis of using the skin test with tuberculous recombinant allergen as a screening tool in children above 7 years old in Penza Region in 2014 - 2016. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 29-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-29-34

В мире, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, ежегодно заболевает туберкулезом 10,4 млн человек. Это значит, что среди каждых 100 тыс. населения этим недугом страдает 142 человека [4]. Заболеваемость детей туберкулезом является важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции [2].

За последние пять лет в Пензенской области отмечается стабильная динамика снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Показатель заболеваемости туберкулезом среди

всех жителей территории снизился на 34% – с 52,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 35,0 на 100 тыс. в 2016 г. Отмечается снижение смертности от туберкулеза на 36%, в 2016 г. данный показатель составил 3,9 на 100 тыс. населения по сравнению с 6,1 на 100 тыс. в 2012 г. Показатель детской заболеваемости по Пензенской области в 2016 г. составил 6,5 на 100 тыс. детского населения (вновь выявлено 13 детей), что существенно ниже общероссийских показателей. По сравнению с 2012 г. отмечено снижение на 40% [10,8 на 100 тыс. детского населения (20 детей)], причем значительное снижение приходится на 2016 г. (рис.).

Заболеваемость туберкулезом подростков в Пензенской области за последние 5 лет также стабильно

снижается – с 28,0 на 100 тыс. подросткового населения в 2012 г. до 17,8 в 2016 г. (37%), что существенно ниже общероссийских показателей.

Оказание противотуберкулезной помощи в детском и подростковом возрасте направлено на раннее выявление туберкулезной инфекции и диспансер-

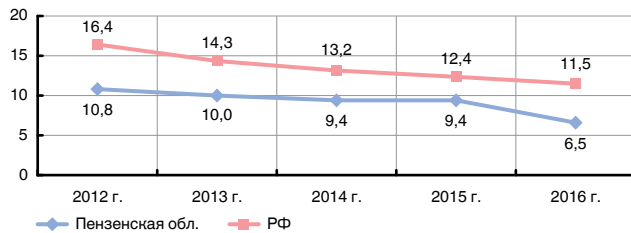


Рис. Заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет в Пензенской области и РФ, на 100 тыс. детского населения

Fig. Incidence in the children from 0 to 14 years old in Penza Region and RF, per 100,000 children

ное наблюдение пациентов в группах риска и больных туберкулезом лиц [2].

Основанием для наблюдения детей и подростков участковым врачом-фтизиатром в группах риска заболевания туберкулезом является измененный характер чувствительности к туберкулину вследствие инфицирования микобактериями туберкулеза. Иммунодиагностика с использованием пробы Манту с 2 ТЕ позволяет определить только половину заболевших в детском возрасте (53,7%) и 14,2% в подростковом возрасте, что свидетельствует о ее недостаточной эффективности [3, 5].

В 2008 г. в НИИ молекулярной медицины ММА им. И. М. Сеченова разработан новый препарат для аллергодиагностики туберкулеза – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, диаскинтест), представляющий собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *E. coli*, содержит два связанных между собой белка ESAT-6 и CFP-10, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих у вакцинного штамма БЦЖ [1]. Доказаны высокая чувствительность и специфичность кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в выявлении туберкулезной инфекции [9]. На примере мегаполиса показана высокая эффективность кожной пробы с АТР как скринингового метода выявления туберкулезной инфекции [10].

В Пензенской области пробу с АТР стали применять с 2009 г. На основании Приказа МЗ РФ № 855 от 29.10.2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу МЗ России от 21.03.2003 г. № 109» пробу с АТР применяли у детей в группах риска по туберкулезу: имеющих контакт с больным туберкулезом, при подозрении на ранний период первичной туберкулезной инфекции, при дифференциальной диагностике поствакцинальной аллергии, при нарастающих и гиперергических

туберкулиновых реакциях для решения вопроса об объеме рентгенологического обследования и о проведении превентивного лечения [7]. С 2015 г. в соответствии с утвержденными нормативными документами [8, 9] иммунодиагностика туберкулеза детям и подросткам в Пензенской области проводится до 7 лет с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а с 8 лет и старше – пробы с АТР.

Цель работы: оценка эффективности постановки пробы с АТР как скринингового метода обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в возрасте 8 лет и старше.

Материалы и методы

Иммунодиагностика с использованием АТР проводилась в условиях учреждений первичной медико-санитарной помощи. Согласно переписи детско-подросткового населения Пензенской области, в 2015 г. 112 523 и в 2016 г. 115 700 человек в возрасте от 8 до 17 лет подлежали скринингу на туберкулезную инфекцию. Проба с АТР проведена в 2015 г. у 108 729 человек, охват составил 96,6%. Еще 0,9% (1 028 человек) детей обследованы с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Это дети в возрасте 8 лет, имевшие ранее сомнительные реакции на пробу Манту для отбора на ревакцинацию БЦЖ, и дети, родители которых отказались от постановки пробы с АТР. В целом охват иммунодиагностикой туберкулеза у детей и подростков в возрасте 8-17 лет составил 97,5%. В 2016 г. проба с АТР применена у 112 808 (97,5%) человек, у 459 человек – проба Манту, что составило 0,4%. То есть иммунодиагностика специфического процесса у детей и подростков в возрасте 8-17 лет проведена в 97,9% случаев.

По результатам постановки кожных проб формировались группы риска среди детей и подростков, подлежавших углубленному обследованию у фтизиатра для исключения локального туберкулеза, обнаружения латентной туберкулезной инфекции и нуждающихся в проведении превентивного лечения и динамическом наблюдении. Все дети разделены на три категории:

- VIA группа диспансерного учета (ГДУ): дети с положительными реакциями на АТР, при ретроспективном анализе туберкулинодиагностики которых в предыдущие годы не регистрировалось выража туберкулиновых проб (переход отрицательной или сомнительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в положительную, не связанную с иммунизацией вакциной БЦЖ). Также в эту группу вошли дети с впервые положительной реакцией на пробу с АТР при наличии отрицательного результата в предыдущие годы.

- VIB ГДУ: дети с наличием папулы на пробу с АТР 15 мм и более (гиперергическая реакция).

- VIV ГДУ: при наличии положительной реакции на АТР, если проба проводилась впервые или при

нарастании реакции на пробы в динамике, если она проводилась в предыдущие годы.

Дети с положительной реакцией на АТР, уже имевшие в анамнезе положительные результаты пробы с АТР без увеличения папулы, также учитывались как дети с латентной туберкулезной инфекцией.

Проанализированы результаты кожных проб у детей с впервые выявленным туберкулезом по данным 2014-2016 гг. Оценку проб проводили в соответствии с действующими нормативными документами. Проанализировали медицинские документы детей и подростков.

Все полученные результаты внесли в специально разработанную таблицу и обработали с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты исследования

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л за 2014 г. и пробы с АТР за 2015-2016 гг. у детей 8-17 лет приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты иммунологических проб при выявлении туберкулеза

Table 1. Results of immunological tests when tuberculosis is detected

Результаты проб	Манту с ТЕ		Проба с АТР		Проба с АТР	
	2014 г.		2015 г.		2016 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее количество проб	107 221	97,8	108 729	96,6	112 808	97,5
Отрицательные	25 444	23,7	107 517	98,9	111 710	99,03
Сомнительные	21 722	20,2	168	0,15	118	0,1
Положительные	60 055	56,0	1 044	0,97	977	0,86
ПВА	6 428	5,9	0	0	0	0
VIA ГДУ	1 097	1,0	84	0,08	55	0,05
VIB ГДУ	72	0,06	126	0,12	89	0,08
VIV ГДУ	244	0,22	413	0,38	180	0,16
Стойкое инфицирование	51 894	48,4	331	0,3	607	0,87

Использование пробы с АТР на протяжении двух лет как скринингового метода обследования у детей и подростков в возрасте 8-17 лет демонстрирует стабильно сохраняющийся положительный результат менее чем у 1% человек (2015 г. – 0,97% и 2016 г. – 0,86%). В то время как при постановке пробы Манту с 2 ТЕ в 2014 г. положительный результат регистрировался в 56,0% случаев и лишь 5,9% приходилось на поствакцинальную аллергию (ПВА). Сомнительный результат по пробам с АТР сохраняется стойко на уровне 0,1-0,15%, что требует дополнительного анализа.

Применение пробы с АТР привело к более обоснованному подходу к назначению превентивной химиотерапии сроком от 3 до 6 мес. двумя противо-туберкулезными препаратами. Дифференцирован-

ный подход к назначению превентивного лечения значительно повысил мотивацию родителей для его проведения в 92,0% случаев. Отказы от проведения превентивного лечения или самовольное прекращение курса терапии отмечается в 8,0%. У 3 детей, подлежащих, но не получивших превентивное лечение, в 2016 г. выявлен активный туберкулез.

По результатам обследования пробой с АТР в 2015-2016 гг. сформирована когорта детей с положительными результатами, а также с сомнительными при наличии факторов риска для дообследования с использованием мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК).

В 2014-2016 гг. в Пензенской области вновь выявлено заболевших туберкулезом детей в возрасте от 0 до 17 лет 69 человек. Среди них детей до 7 лет 21 (30,4%) человек, детей в возрасте 8-14 лет 28 (40,6%) человек и 20 (28,9%) подростков. В 2016 г. в Пензенской области все вновь заболевшие туберкулезом дети и подростки (19 человек) выявлены при профилактическом осмотре. Один (5,2%) подросток выявлен при проведении флюорографического обследования и 18 (94,8%) человек при проведении иммунодиагностики. По результатам пробы Манту – 2 (11,1%) человека, по результатам двух проб при их одномоментном проведении (у детей младше 7 лет из контакта с больным туберкулезом) – 4 (22,2%) ребенка, по результатам пробы с АТР – 12 (66,7%) человек.

Анализируя результаты иммунодиагностики за 2014-2016 гг. в возрастной группе 8-14 лет у 9 (32,1%) человек зафиксированы впервые положительные результаты обеих проб. В данной группе детей в 78,0% случаев (7 человек) имелся тесный семейный контакт.

У 16 (57,1%) детей вираж туберкулиновых проб регистрировался за 2-4 года до момента выявления туберкулеза, 8 детей по поводу виража получали превентивное лечение, 3 детям назначалось лечение, но родители не проводили рекомендованный курс, 5 детей к фтизиатру на обследование не направлялись. Тесный семейный контакт выявлен у 6 (37,5%) человек, 3 (10,7%) ребенка выявлены по положительному результату АТР на фоне умеренно положительных результатов проб Манту, без регистрации классического виража туберкулиновых проб.

Проведен анализ туберкулиновой чувствительности у подростков (n = 20). Среди вновь заболевших подростков в 35% (n = 7) случаев имеется семейный или родственник контакт с больным туберкулезом. В 2 (10%) случаях оценить результат иммунодиагностики в динамике не представляется возможным, так как пациенты прибыли из других регионов без медицинской документации. Среди 18 подростков с установленным диагнозом активного туберкулеза у 15 (83,3%) человек вираж туберкулиновых проб был зарегистрирован ранее в

разные возрастные периоды детства, из них на момент выявления специфической патологии проба с АТР была положительной в 100% случаев, нарастание туберкулиновой чувствительности зафиксировано у 6 (40,0%) подростков, у большинства (60,0%, $n = 11$) – монотонные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. У 3 детей туберкулиновые реакции оставались монотонными на протяжении всей жизни.

Как видно из табл. 2 среди всех вновь выявленных детей и подростков в 2014-2016 гг. регистрировались положительные иммунологические реакции в 95,6% ($n = 66$) случаев. Среди них преобладали гиперергические по АТР (53,0%), нормергические отмечались в 47,0% случаев. В то же время по результатам пробы Манту нормергические преобладали и фиксировались в 68,2%. Монотонность нормергических реакций на пробу Манту приводит к несвоевременному выявлению малых форм туберкулеза у детей.

Отрицательных результатов на пробу с АТР у пациентов при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) не зарегистрировано, что подтверждает значимость данного теста при диагностике ранних (малых) форм заболевания.

По 1 (1,4%) случаю приходится на комбинацию сомнительный результат пробы Манту и слабоположительный на АТР, отрицательная реакция на пробу Манту и сомнительная на АТР, сомнительная на пробу Манту и отрицательная на пробу с АТР регистрируется у подростков.

При наличии положительных и сомнительных результатов пробы с АТР дети направлялись для дообследования на МСКТ ОГК, что способствовало выявлению туберкулеза на более ранних стадиях (малые формы туберкулеза ВГЛУ, без осложнения или ограниченные поражения легких, не визуализирующиеся на линейных рентгенограммах органов грудной клетки). Это подтверждается и изменениями структуры форм впервые выявленного туберкулеза у детей и подростков в 2014-2016 гг.

У вновь выявленных заболевших туберкулезом детей в возрасте 8 лет и старше в Пензенской обла-

сти в 2014-2016 гг. преобладал туберкулез ВГЛУ – 41,6% (20 человек), осложненное течение выявлено у 45,0% ($n = 9$) пациентов. При этом на фоне активного применения пробы с АТР отмечается снижение в 1,5 раза осложненного течения туберкулеза ВГЛУ с 55,5% в 2014 г. до 33,3% в 2016 г.

У детей 8-14 лет отмечается изменение структуры форм туберкулеза с преобладанием в 2016 г. туберкулеза ВГЛУ и уменьшением частоты вторичных форм специфического процесса с 30,8% ($n = 4$) в 2014 г. до 14,3% ($n = 1$) в 2016 г. Среди детей наличие бактериовыделителей не выявлено. Деструкция легочной ткани выявлена в 1 (12,5%) случае в 2015 г. при проведении МСКТ ОГК, на линейных рентгенограммах патология не зафиксирована.

Среди подростков в 2014-2016 гг. преобладал инфильтративный туберкулез легких (65,0%, $n = 13$). Стоит отметить, что среди этой возрастной группы в 2016 г. первичные формы отсутствуют (в 2014 г. – 2 человека, 28,6%), в структуре вторичного туберкулеза преобладают ограниченные процессы. Наличие деструкции в легочной ткани установлено у 1 (16,7%) человека в 2016 г. против 28,6% ($n = 2$) в 2014 г. Диссеминированная форма туберкулеза регистрировалась в 2015 г. у 1 (5%) подростка. Очаговый туберкулез выявлен по одному человеку в 2015 и в 2016 г. (14,3 и 16,8% соответственно). Ограниченный продуктивный специфический процесс (туберкулема) диагностирован в 2014 и в 2016 г. (по одному человеку).

В 2016 г. наличие бактериовыделения в мокроте зарегистрировано у одного подростка, что сопоставимо с данными литературы по обнаружению бактериовыделения в мокроте в этой возрастной группе [6]. Преимущественным методом выявления возбудителя как у детей, так и у подростков остается обнаружение микобактерий в бронхоальвеолярной жидкости при проведении фиброbronхоскопии.

Проводя анализ структуры клинических форм специфического процесса у детей 8 лет и старше, и у подростков регистрируется преобладание ограниченных легочных процессов, что свидетельствует о своевременном выявлении туберкулеза.

Таблица 2. Сравнительная характеристика размера реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР у всех вновь выявленных детей и подростков в 2014-2016 гг.

Table 2. Comparative characteristics of the induration size when administering Mantoux test with 2 TU PPD-L and TRA Test in all new cases in children and adolescents detected in 2014-2016

Показатели	ПМ+; АТР+ $n = 66$ (95,6%)				ПМ сомнит; АТР +	ПМ -; АТР сомнит.	ПМ сомнит.; АТР-
	ПМ		АТР				
	нормергические	гиперергические	нормергические	гиперергические			
2014	16	8	10	14	0	0	1
2015	17	7	11	12	1	0	0
2016	12	6	10	9	0	1	0
Всего: абс.	45	21	31	35	1	1	1
%	68,2	31,8	47,0	53,0	1,4	1,4	1,4

Выводы

1. Проба с АТР имеет высокую эффективность при выявлении туберкулеза у детей и подростков.
2. Проведение скринингового метода диагностики туберкулеза с использованием пробы с АТР и выполнение МСКТ ОГК при ее положительном результате значительно улучшают структуру клинических форм туберкулеза у детей и подростков за счет увеличения доли ограниченных процессов с минимальными проявлениями.
3. Среди впервые выявленных заболевших туберкулезом детей и подростков преобладают ги-

перергические реакции на пробу с АТР (53,0%), в то время как реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л преимущественно имеет нормергический результат (68,2%).

4. При использовании пробы с АТР как скринингового метода обследования на туберкулез у детей и подростков положительный результат стабильно регистрируется у менее чем 1% обследуемых (2015 г. – 0,97% и 2016 г. – 0,86%).

5. Дифференцированный подход к назначению превентивного лечения значительно повысил мотивацию родителей для его проведения в 92,0% случаев.

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. Аксенова В. А., Моисеева Н. Н., Клевно Н. И., Одинец В. С., Баронова О. Д. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 9-17.
2. Аксенова В. А., Суюндукова А. С., Барышникова Л. А., Гордиенко Г. И., Блохин Б. М. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3-4. – С. 40-49.
3. Бородулин Б. Е., Бородулина Е. А., Амосова Е. А., Галилей М. В. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях // Вопросы современной педиатрии – 2010. – № 1. – С. 70-74.
4. Васильева И. А. Остановить болезнь века! // Здоровье человека. – 2017. – № 7. – С. 2-7.
5. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Овсянкина Е. С. и др. Опыт применения кожной пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ® как метода скринингового обследования детей из диспансерных групп риска // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Материалы конференции. – СПб., 2010. – С. 149-150.
6. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Кобулашвили М. Г., Полуэктова Ф. А. Туберкулез у подростков: современные подходы к выявлению, диагностике и лечению // Туберкулез и социально-значимые заболевания – 2014. – № 1-2. – С. 121-122.
7. Приказ МЗ РФ № 855 от 29.10.09 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу МЗ России от 21.03.2003 г. № 109».
8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
9. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
10. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология – 2015. – № 1. – С. 99-103.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Москва, 2016 г.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Moiseeva N.N., Klevno N.I., Odinets V.S., Baronova O.D. Efficiency of various screening methods of early detection of tuberculosis in children and adolescents. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2016, no. 4, pp. 9-17. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Suyundukova A.S., Baryshnikova L.A., Gordienko G.I., Blokhin B.M. Use of tuberculous recombinant allergen for diagnostics of latent tuberculous infection in children with atopical diseases. *Klinicheskaya I Neotlozhnaya Pediatriya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2016, no. 3-4, pp. 40-49. (In Russ.)
3. Borodulin B.E., Borodulina E.A., Amosova E.A., Galiley M.V. Tuberculin diagnostics in children at the current stage. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2010, no. 1, pp. 70-74. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A. Stop the disease of the century! *Zdorovye Cheloveka*, 2017, no. 7, pp. 2-7. (In Russ.)
5. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Ovsyankina E.S. et al. Experience of using DIASKINTEST as a screening tool in children from the groups of dispensary follow-up. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Sovershenstvovanie meditsinskoy pomoschi bolnym tuberkulezom*. [Materials of All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation on the Improvement of Medical Care for Tuberculosis Patients.] St. Petersburg, 2010, pp. 149-150. (In Russ.)
6. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Kobulashvili M.G., Poluektova F.A. Tuberculosis in adolescents: current approaches to detection, diagnostics and treatment. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 121-122. (In Russ.)
7. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
8. 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.)
9. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodержashchim rekombinantniy belok ESAT6 CFP10 v diagnostike, vyavlenii i opredelnenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii*. Diss. dokt. med. nauk. [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of ESAT6 CFP10 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
10. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.YU., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
11. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, 2016.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стасько Елена Юрьевна

ГБУЗ «Пензенская областная туберкулезная больница»,
заведующая детским отделением поликлиники,
врач-фтизиатр высшей категории.
440052 г. Пенза, ул. Суворова, д. 225.
Тел./факс: 8 (8412) 68-25-89, 8 (8412) 48-60-60.
E-mail: elyusta@yandex.ru

Поступила 27.11.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Elena Yu. Stasko

Penza Regional Tuberculosis Hospital,
Head of Children Department of the Polyclinic,
Phthisiologist of the Highest Degree.
225, Suvorova St., Penza, 440052
Phone/Fax: +7 (8412) 68-25-89; +7 (8412) 48-60-60.
E-mail: elyusta@yandex.ru

Submitted as of 27.11.2017

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ^{1,2}, О. В. ФИЛИНЮК¹, Л. Н. БУЙНОВА¹, Н. А. ЗЕМЛЯНАЯ¹, Н. Н. КАБАНЕЦ¹, А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, Россия

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия

Цель: ретроспективно проанализировать спектр, структуру, степень тяжести и время развития нежелательных побочных реакций (НПР) у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в процессе лечения с оценкой их влияния на сроки химиотерапии.

Результаты. Всего зарегистрировано 1 387 НПР. У 437 человек из 500 развивались НПР (87,4%). Наиболее распространены были побочные желудочно-кишечные реакции (у 293 пациентов, 67,0%) и метаболические НПР (297, 68,0%). Неврологические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго (222 (50,8%) и 175 (40,0%) соответственно). Дерматологические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (28,1%), 114 (26,1%), 72 (16,5%) и 56 (12,8%) пациентов соответственно. У 21 (4,8%) пациента наблюдались НПР, связанные с ухудшением зрения. Периферическая невропатия имела место у 14 (3,2%) пациентов. В среднем у одного пациента наблюдались НПР со стороны трех систем организма. При сочетании у одного пациента трех разных типов НПР и более продолжительность лечения составила более 700 дней. У каждого четвертого больного с МЛУ возбудителя (24,94%) выявлялись тяжелые НПР.

Выводы. НПР, возникающие при лечении МЛУ-ТБ, проявляются гиперурикемией с артралгией, нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Для предотвращения НПР необходим регулярный мониторинг их клинических и лабораторных проявлений.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, нежелательные побочные реакции, желудочно-кишечные, дерматологические и визуальные реакции, гепатотоксичность, ототоксичность, гипотиреоз, нефротоксичность, периферическая невропатия

Для цитирования: Щегерцов Д. Ю., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43

ADVERSE EVENTS DURING TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

D. YU. SCHEGERTSOV^{1,2}, O. V. FILINYUK¹, L. N. BUYNova¹, N. A. ZEMLYANAYA¹, N. N. KABANETS¹, A. S. ALLILUEV^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

Objective: to perform retrospective analysis of the ranges, structure, degree of severity and time of development of adverse events in tuberculosis patients with multiple drug resistance on treatment and to assess their impact on chemotherapy duration.

Results. Totally, 1387 adverse events were registered. Out of 500 patients, adverse events occurred in 437 (87.4%). Intestinal (293 patients, 67.0%) and metabolic (297 patients, 68.0%) adverse events prevailed. Each second patient developed neurological and hepatotoxic adverse events (222 (50.8%) and 175 (40.0%) respectively). Dermatological adverse events, ototoxicity, hypothyrosis, and nephrotoxicity were observed in 123 (28.1%), 114 (26.1%), 72 (16.5%), and 56 (12.8%) patients respectively. 21 (4.8%) patients had adverse events affecting vision. 14 (3.2%) patients suffered from peripheral neuropathy. On average, one patient had adverse events affecting three systems of the host. If one patient had three different types of adverse events and more, the duration of treatment made more than 700 days. Each fourth MDR TB patient (24.94%) had severe adverse events.

Conclusions. Adverse events occurring during treatment of multiple drug resistant tuberculosis are manifested through arthralgia, intestinal and central nervous system disorders. In order to prevent adverse events laboratory abnormalities and clinical manifestations are to be monitored on a regular basis.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, adverse events, intestinal, dermatological and visual reactions, hepatotoxicity, ototoxicity, hypothyrosis, nephrotoxicity, peripheral neuropathy

For citations: Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 35-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43

По данным отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире достигнута цель развития тысячелетия «Остановить эпидемию туберкулеза и положить начало тенденции к сокращению заболеваемости к 2015 г.». С 2000 г. заболеваемость туберкулезом в мире снизилась на 18%, а уровень

смертности – на 47% по сравнению с данными 1990 г. [9]. Новые цели ВОЗ включают прекращение эпидемии туберкулеза к 2030 г. [14]. При этом наблюдается устойчивый прогресс распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), когда воз-

будитель заболевания резистентен как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) – изониазиду и рифампицину. В 2015 г., по оценкам ВОЗ, туберкулезом заболело 10,4 млн человек, среди них у 480 тыс. развился туберкулез с МЛУ возбудителя, а еще у 100 тыс. была выявлена устойчивость к рифампицину; 45% всех случаев МЛУ-ТБ в мире приходится на долю Российской Федерации, Индии и Китая [1, 9].

Как известно, химиотерапия МЛУ-ТБ в основном состоит из препаратов второго ряда с продолжительностью применения минимум 20 мес. Доказано, что она менее эффективна, более токсична и дорогостояща, чем лечение туберкулеза с чувствительностью возбудителя [2, 6]. Большая продолжительность лечения с одновременным использованием пяти ПТП и более, развитие нежелательных побочных реакций (НПР) – предмет внимания специалистов, проводящих лечение больных МЛУ-ТБ [3-5]. При этом пациенты могут испытывать НПР от легких до угрожающих жизни, что может привести к временному прерыванию или прекращению химиотерапии [4]. Возникшие НПР не только снижают эффективность химиотерапии, но и увеличивают риск развития туберкулеза с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя (ШЛУ-ТБ) [7]. Общая распространенность НПР, связанных с лечением МЛУ-ТБ, колеблется от 34 до 90% [7, 10-15]. Несмотря на большую частоту НПР при лечении МЛУ-ТБ, число исследований не так велико. Около 160 статей были найдены в PubMed (до июля 2017 г.), где в поисковых критериях были использованы выражения «Antitubercular Agents/adverse effects MDR TB». В большинстве исследований анализировались только один или два побочных эффекта, чаще всего гепатотоксичность. Многие публикации имели относительно небольшой размер выборки с различными определениями побочных реакций (в основном из Азии и Африки). Кроме того, в опубликованных работах имелась небольшая информация о распространенности НПР у российских пациентов с МЛУ-ТБ (лишь 6) и о том, влияет ли появление НПР на продолжительность лечения.

Цель исследования: проанализировать спектр, структуру, степень тяжести и время развития побочных эффектов у больных МЛУ-ТБ в процессе лечения с оценкой их влияния на сроки химиотерапии.

Материалы и методы

Сравнительное, ретроспективное, когортное исследование включает данные 500 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких, которые получали лечение во фтизиатрических отделениях Областной клинической туберкулезной больницы и противотуберкулезном диспансере г. Томска (ныне Томский фтизиатрический медицинский центр) с января 2007 г.

по декабрь 2009 г. Формирование выборки пациентов проведено на основе критериев включения и исключения. Критерии включения: пациенты с МЛУ-ТБ старше 18 лет обоим пола с подтвержденной культуральным исследованием (посев на плотные питательные среды) устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) минимум к изониазиду и рифампицину. Критерием исключения служило наличие у больных ВИЧ-инфекции. Группировка когорты наблюдения осуществлялась в зависимости от наличия или отсутствия НПР от химиотерапии МЛУ-ТБ. Больные разделены на две группы сравнения: 1-я группа (основная) – пациенты, лечение которых осложнялось хотя бы одной НПР при химиотерапии МЛУ-ТБ ($n = 437$); 2-я группа (сравнения) – лица с удовлетворительной переносимостью химиотерапии МЛУ-ТБ ($n = 63$).

Лечение больных осуществлялось согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. и программе DOTS-PLUS, реализация которой проходила на территории Томской области совместно с международной благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья», поддержанной Глобальным фондом. В схемы лечения больных МЛУ-ТБ были включены препараты, зарегистрированные на территории РФ. Прием ПТП осуществлялся под непосредственным наблюдением медицинского персонала ежедневно, в дозировках согласно массе тела.

Выбор ПТП основывался на лабораторных результатах чувствительности МБТ к лекарственным средствам. Использовались в общей сложности чуть более 80 режимов химиотерапии МЛУ-ТБ. Преимущественно в двух группах наблюдения применялась следующая схема лечения: Cm/Km Cs Of Pto Z Pas (в 40,70 и 30,15%). С объединением офлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина в одну группу лекарственных средств – фторхинолоны (Pq) соответственно в 1-й и 2-й группах: Cm Cs Pq Pto Z Pas – в 24,02 и 22,22%, Km Cs Pq Pto Z Pas – в 19,90 и 14,28%, Km Pq Pto Z E – в 5,03 и 14,28%.

Интенсивная фаза включала 5-6 наиболее эффективных препаратов с первоочередным назначением аминогликозида (канамицина – Km) или полипептида (капреомицина – Cm), фторхинолонов (Pq), пиразинамида (Z). В фазе продолжения назначали минимум 4 ПТП: фторхинолон, пиразинамид, цикloserин (Cs), протионамид (Pto) или этамбутол (E) при сохранении к нему чувствительности. Моксифлоксацин включали в схему лечения, если выявлялась лекарственная устойчивость к офлоксацину и левофлоксацину, капреомицин – при устойчивости к канамицину.

НПР при химиотерапии МЛУ-ТБ выявлялась на основании клинических симптомов/признаков, а также результатов лабораторных исследований, которые были зафиксированы в медицинской документации. Была создана обезличенная исследовательская база данных пациентов, куда вносили сведения анамнеза, результаты клинического и

параклинического обследований, ПТП, вводимые в режим лечения больного, и информацию о развившихся НПР с включением данных о времени появления и сроках купирования. Для исключения ошибок, возникших в процессе сбора данных (записи в исследовательскую форму) и процессе ввода, осуществлены независимый двойной ввод в базу данных, программное сравнение двух вводов с исправлением выявленных несовпадений и ошибок. Использовалась вся медицинская документация, сопровождающая пациента со сроком наблюдения с момента применения химиотерапии минимум 7 лет.

Побочная реакция на ПТП регистрировалась в базу данных, если по крайней мере один лабораторный тест, включенный в мониторинг обследования пациентов, был аномальным. При НПР, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление на химиотерапию наступило, если лечащий врач на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующие симптомы и задокументировал их в историю болезни пациента или амбулаторную карту. При этом нейротоксические проявления в виде головокружения, головных болей, атаксии, судорог, психозов и галлюцинаций, различных полинейропатий, а также токсического действия химиопрепаратов на вестибулокохлеарный и зрительный нервы регистрировались при наличии соответствующей симптоматики после консультации специалистов (невролог, оториноларинголог, офтальмолог).

В исследование включены данные общепринятых лабораторных тестов, которые проводились 1 раз в месяц в интенсивную фазу и затем ежемесячно (по показаниям чаще): общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей активности ферментов АЛТ и АСТ, содержания общего и прямого билирубина, общего белка, тимоловой пробы, уровня мочевины и креатинина в крови и в моче, тиреотропного гормона и концентрации калия. Всем пациентам на начало лечения проводили аудиометрию для оценки исходного уровня звуковосприятия, далее – ежемесячно. Больные МЛУ-ТБ, получавшие аминогликозиды не реже одного раза в 3 мес., проходили тональную пороговую аудиометрию с определением уровня воздушной и костной проводимости. Степени тяжести НПР определяли на основании универсальной шкалы с описанием признаков и симптомов, а также лабораторных показателей, определенных в «Критериях оценки нежелательных явлений, Версия 3.0» [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], разработанных Национальным институтом рака США [13].

Собранные данные закодированы, сведены в таблицу и статистически проанализированы с использованием программного обеспечения OriginPro 8.1. Описательная статистика проведена для количественных данных как минимум и максимум диапазона, а также среднее $\pm$ стандартное отклонение или

как медиана и квартили распределения $Me (Q_1; Q_3)$. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Для сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов в группах наблюдения значимо не различался: $38,22 \pm 11,82$ года – в 1-й, $40,59 \pm 13,22$ года – во 2-й. Среди обследуемых пациентов в обеих группах это жители г. Томска – 255 (58,35%) и 32 (50,79%), остальные проживали в районах Томской области – 177 (40,50%) и 31 (49,21%) соответственно. Лица БОМЖ регистрировались только в 1-й группе – 5 (1,14%) человек.

При анализе социального статуса больных МЛУ-ТБ установлено, что безработных в основной группе было 242 (55,38%), в группе без НПР – 29 (46,03%), доля инвалидов составила в исследовании 21,28 и 33,33%, работающих – только 16,48 и 12,70% соответственно. Пенсионеров по группам было 14 (3,21%) и 4 (6,35%), студентов – 12 (2,75%) и 1 (1,59%), что суммарно в целом составило неработающих 83,52 и 87,3% соответственно. В половине случаев (49,89 и 44,44% соответственно) пациенты в группах имели в прошлом контакт с больными туберкулезом. В 1-й группе преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких 243 (55,61%) против 22 (34,92%) в группе сравнения, во 2-й – с хронически текущим специфическим процессом – 18 (28,57%) против 60 (13,73%) в 1-й группе. Доля больных с рецидивом была одинаковой в обеих группах – 30,66 и 36,51% соответственно.

Средний показатель индекса массы тела $[ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2)]$ в обеих группах был в пределах нормы. В основной группе доля пациентов с нормальной массой тела (ИМТ 18,60-24,99) составила 66,82%, в группе сравнения – 68,25%. Каждый пятый (21,28%) больной в группе с НПР был с небольшим дефицитом массы тела (ИМТ 16,1-18,49), в группе без побочных реакций – 15,87%. Критичные значения ИМТ как в сторону выраженного дефицита, так и в сторону избытка в обеих группах наблюдались от 4,76 до 11,1% и не имели значимых различий.

При распределении по клиническим формам заболевания в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких, однако доля его в группе с НПР была почти в полтора раза выше (47,83%), чем в группе без побочных реакций (20,63%). Диссеминированный туберкулез был диагностирован в 1,13 раза чаще в основной группе пациентов (23,34 и 20,63% соответственно), фиброзно-кавернозный туберкулез легких, напротив, чаще встречался в группе без побочных реакций – 20,63% против 15,79% в 1-й группе ($p = 0,024$). По 6,35% составили пациенты с очаговым туберкулезом, туберкулемой и казеоз-

ной пневмонией в контрольной группе, а в основной данные клинические формы встречались в 5,03; 4,12 и 1,37% случаев соответственно. Чуть более 1,0% случаев в группах наблюдения составили кавернозный и генерализованный туберкулез, а также туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. В обеих группах почти у 90% больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада. Значимых различий между группами по наличию различных сопутствующих патологий не обнаружено.

Всего было зарегистрировано 1 387 НПР. Доля развития хотя бы одной НПР при химиотерапии туберкулеза органов дыхания составила 87,4% (у 437 человек). У данных больных наиболее распространенными НПР были желудочно-кишечные (у 293 пациентов, 67,0%) и метаболические (297, 68,0%), связанные с повышением в сыворотке крови уровня мочевой кислоты и гипокалиемией. Неврологические НПР и гепатотоксичность встречались почти у каждого второго пациента 1-й группы [у 222 (50,8%) и 175 (40,0%)]. Дерматологические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (28,1%), 114 (26,1%), 72 (16,5%) и 56 (12,8%) пациентов соответственно. У 21 (4,8%) пациента наблюдались НПР, связанные с нарушением зрения. Периферическая нейропатия имела место у 14 (3,2%) пациентов. Ориентировочно у одного пациента наблюдались НПР со стороны трех систем организма.

Так, у 293 пациентов наблюдались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общее количество таких реакций составило 964 (табл. 1), то есть в среднем у одного пациента в 1-й группе со стороны ЖКТ наблюдались 3-4 НПР. В 2/3 случаях НПР со стороны ЖКТ проявлялись тошнотой, рвотой и эпигастральным дискомфортом (изжогой, болями в эпигастрии) (табл. 1).

У каждого третьего пациента (34,8%) регистрировалась диарея, сопровождающаяся метеоризмом и болью в кишечнике. При этом у 26 (8,87%) че-

ловек НПР были тяжелыми и обуславливали не только назначение симптоматической терапии, но также и отмену всех ПТП. Именно этот тип НПР в 1,14% случаях терапии МЛУ-ТБ (у 5 человек) был опасен для жизни, требовал значительной медицинской помощи и прекращения лечения пациента.

На рис. 1-4 представлено время возникновения НПР. По оси ординат отложено кумулятивное число пациентов, у которых НПР появилась к заданному дню, независимо от того, что реакция впоследствии была купирована, как правило, это происходило в течение нескольких дней.

Расчет выполнен с шагом по времени 5 дней для первых 200 дней после начала лечения, так как у большинства пациентов НПР к этому времени уже появились. Признаки диспепсии в виде появления тошноты, рвоты, изжоги были зарегистрированы после приема 1-й дозы ПТП, медианы в области 2 мес. лечения (Me75, 77, 80; Q₁20, 21; 21 и Q₃191, 205, 196 соответственно) (рис. 1). Накопление больных с диареей проходило после месяца химиотерапии МЛУ-ТБ – Me 65 (Q₁15, Q₃218). При этом у нескольких пациентов метеоризм, боль в кишечнике наблюдались и в отсроченном периоде (до 1 066 дней).

Лекарственно-индуцированное поражение печени при химиотерапии МЛУ-ТБ встречалось в исследовании у 175 пациентов (табл. 2), т. е. менее чем у половины больных в группе с НПР. У этих пациентов наблюдалось 216 гепатотоксических реакций, т. е. у одного пациента с гепатотоксическими НПР в среднем наблюдалось около 1,25 симптома. В большинстве случаев (у 112 пациентов, 64,0%) наблюдалось повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от верхних границ нормы (табл. 2).

При этом явления цитолиза регистрировались уже в первую неделю лечения. Медиана срока лечения до начала данной НПР составила 65 (Q₁ 25, Q₃ 193). Общепринятые клинико-лабораторные симптомы гепатита присутствовали у 25 (14,3%)

Таблица 1. Нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ при химиотерапии больных МЛУ-ТБ

Table 1. Intestinal adverse events during treatment of multiple drug resistant tuberculosis

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с НПР ЖКТ (293 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Диарея	102	34,8	3	12
Изжога	225	76,8	4	1
Отрыжка	2	0,7	1	2
Тяжесть в эпигастрии	7	2,4	2	3
Тошнота	226	77,1	4	1
Рвота	214	73,0	4	1
Боль в кишечнике	34	11,6	3	7
Боль в эпигастрии	82	28,0	4	1
Метеоризм	34	11,6	3	7
Задержка стула	1	0,3	1	1
Снижение аппетита	37	12,6	4	1
Всего реакций	964	324,6		

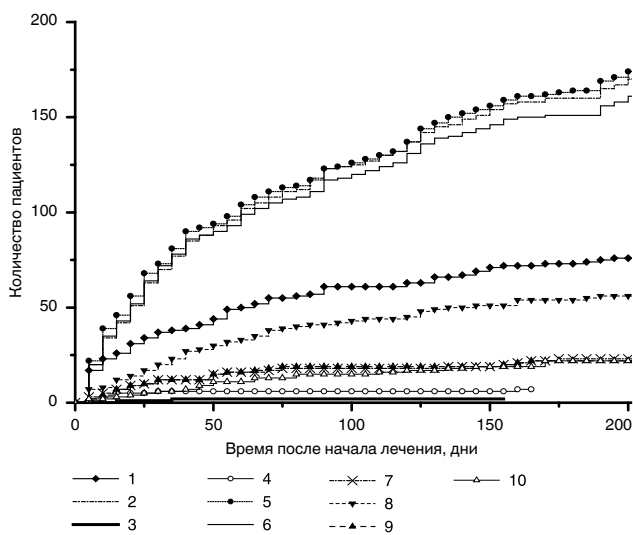


Рис. 1. Накопительное время появления нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – диарея, 2 – изжога, 3 – отрыжка, 4 – тяжесть в эпигастрии, 5 – тошнота, 6 – рвота, 7 – боль в кишечнике, 8 – боль в эпигастрии, 9 – метеоризм, 10 – снижение аппетита

Fig. 1. Cumulative time of intestinal adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – diarrhea, 2 – heartburn, 3 – belching, 4 – epigastric heaviness, 5 – nausea, 6 – vomiting, 7 – intestinal pain, 8 – epigastric pain, 9 – bloat, 10 – anorexia

больных, еще у 75 (42,9%) пациентов наблюдались изолированные боли в правом подреберье. В основном эти симптомы развивались в конце интенсивной фазы лечения (Me 157, Q₁ 63, Q₃ 395 и Me 144, Q₁ 53, Q₃ 349 соответственно, рис. 2). У большинства пациентов гепатотоксические реакции проявлялись в минимальной или умеренной степени выраженности. Только 15 (8,5%) больным требовались временная отмена ПТП и проведение корректирующих мероприятий.

Метаболические НПР проявились у наибольшего числа пациентов – у 297 человек наблюдалось 490 реакций этого типа (табл. 3), т. е. в среднем у одного пациента с метаболическими НПР наблюдается около двух (1,65) побочных реакций этого типа, наиболее вероятно, это повышение уровня мочевой кислоты (66,7%) и боль в суставах (53,9%) (табл. 3).

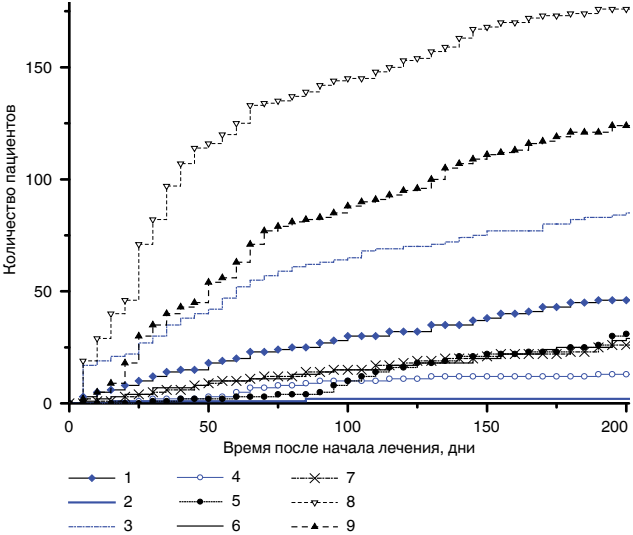


Рис. 2. Накопительное время появления гепатотоксических и метаболических нежелательных побочных реакций при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – боль в правом подреберье, 2 – повышение уровня билирубина, 3 – повышение уровня трансаминаз, 4 – гепатит, 5 – снижение уровня калия, 6 – судорожные подергивания, 7 – боль в мышцах, 8 – повышение уровня мочевой кислоты, 9 – боль в суставах

Fig. 2. Cumulative time of hepatotoxic and metabolic adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – pain in the right hypochondrium, 2 – elevated bilirubin level, 3 – elevated transaminase level, 4 – hepatitis, 5 – reduced potassium level, 6 – palms, 7 – myalgia, 8 – elevated level of uric acid, 9 – joint pain

Накопительная вероятность развития гиперурикемии с момента начала лечения больных МЛУ-ТБ находится в диапазоне межквартильного интервала от 20 до 111 сут с медианой 36 дней. Артралгии появляются чуть позже в диапазоне межквартильного интервала от 35 до 194 суток в районе медианы 81 дня (рис. 2). Только у двух человек купирование гиперурикемии вызывало трудности, которые привели к временной отмене пиразинамида, чаще всего к подобным мерам прибегали клиницисты при интенсивных некупируемых болях в суставах (у 14 человек); 53 (17,8%) пациента имели гипокалиемию, которая сопровождалась у части больных миалгиями (у 34, 11,4%) и судорожными подергиваниями

Таблица 2. Гепатотоксические нежелательные побочные реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ
Table 2. Hepatotoxic adverse events during MDR TB chemotherapy

Симптомы, лабораторные данные	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с гепатотоксическими реакциями (175 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Боль в правом подреберье	75	42,9	3	4
Повышение уровня билирубина	4	2,3	2	4
Повышение уровня трансаминаз	112	64,0	3	4
Гепатит	25	14,3	3	3
Всего реакций	216	124,5		

Таблица 3. Нежелательные побочные метаболические реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ

Table 3. Metabolic adverse events during MDR TB chemotherapy

Симптомы, лабораторные данные	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с метаболическими НПР (297 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Снижение уровня калия	53	17,8	2	44
Судорожные подергивания	45	15,2	2	45
Боль в мышцах	34	11,4	3	1
Повышение уровня мочевой кислоты	198	66,7	3	2
Боль в суставах	160	53,9	3	14
Всего реакций	490	165,0		

(у 45, 15,2%). Диагностика низкого сывороточного калия (менее 3,5 ммоль/л) происходила в среднем через 6,3 мес. химиотерапии (Q_1 108, Q_3 353). Нормализация уровня калия была достигнута у всех пациентов.

Нарушение сна (64,9%) и головная боль (32,0%) – частые неврологические НПР при лечении больных МЛУ-ТБ (табл. 4).

Всего было отмечено 400 случаев неврологических НПР у 222 пациентов, т. е. в среднем на одного пациента с данным типом НПР приходится 2 симптома. При этом из них депрессивные расстройства, выражающиеся в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%), встречались почти у каждого третьего пациента. Шести пациентам требовались отмена ПТП и назначение антидепрессантов, у 9 – медикаментозно купировался психоз. Накопительное время появления неврологических побочных реакций представлено на рис. 3.

Рис. 3 иллюстрирует хронологию наступления нежелательных событий данного типа: в начале интенсивной терапии появляются раздражительность [Ме 65 (Q_1 40; Q_3 135)], возбуждение [Ме 91 (Q_1 63; Q_3 116)], нарушение сна [Ме 98 (Q_1 26; Q_3 287)], затем присоединяются подавленность [Ме 110 (Q_1 42; Q_3 244)], тревога [Ме 118 (Q_1 40; Q_3 272)] и головная боль [Ме 132 (Q_1 40; Q_3 268)]. Выражен-

ное нарушение психической деятельности в виде психоза развивается позже – в конце интенсивной или в начале поддерживающих фаз лечения [Ме 228 (Q_1 153; Q_3 318)]. При этом на рис. 3 не представлено время появления истерии, так как она наблюдалась у одного пациента через 54 дня после начала лечения, и время появления снижения памяти, которое наблюдалось у 2 пациентов через 7 и 32 дня после начала лечения.

Аллергические реакции, выявленные у пациентов, включенных в исследование, проявлялись в виде зуда и кожных высыпаний (у 123, 28,1%) (табл. 5).

В основном это были ранние НПР, так как регистрируются в диапазоне медиан 62 и 96 дней (рис. 4). У 4 пациентов данный тип реакции проявлялся в виде генерализованной сыпи на фоне лихорадки и требовал отмены ПТП и интенсивной корригирующей терапии. Медиана повышения сывороточного тиреотропного гормона находится на уровне 5,4 мес. применения ПТП, в половине случаев не требуется медикаментозная коррекция.

Нарушение функционального состояния почек, определяемого по повышению значения креатинина в сыворотке больше чем 133 мкмоль/л, регистрировалось в среднем на 4,8 мес. лечения. Только у одного пациента была отмена терапии с исключением аминогликозидов. Жалобы на пока-

Таблица 4. Нежелательные побочные неврологические реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ

Table 4. Neurologic adverse events during MDR TB chemotherapy

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с неврологическими НПР (222 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Нарушение сна	144	64,9	3	1
Раздражительность	11	5,0	2	11
Психоз	17	7,7	3	9
Галлюцинации	4	1,8	3	4
Подавленность	49	22,1	3	6
Плаксивость	2	0,9	1	2
Возбуждение	7	3,2	2	1
Тревога	88	39,6	3	3
Снижение памяти	2	0,9	1	2
Эпилептический припадок	4	1,8	2	4
Головная боль	71	32,0	3	4
Всего реакций	400	180,2		

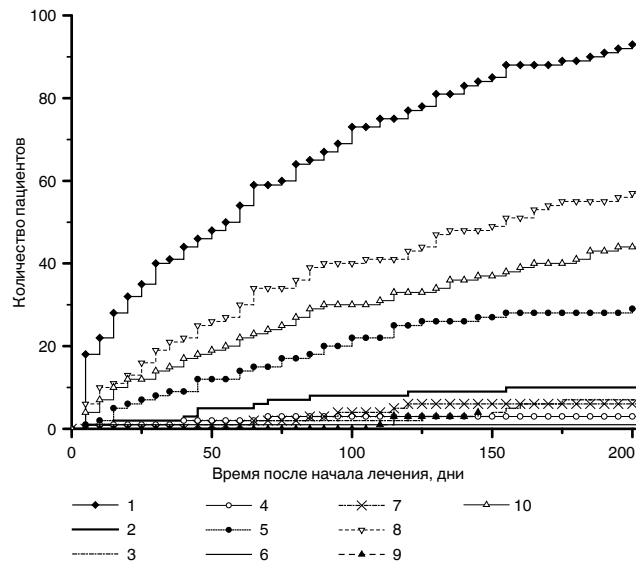


Рис. 3. Накопительное время появления неврологических нежелательных побочных реакций при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – нарушение сна, 2 – раздражительность, 3 – психоз, 4 – галлюцинации, 5 – подавленность, 6 – плаксивость, 7 – возбуждение, 8 – тревога, 9 – эпилепсия, 10 – головная боль

Fig. 3. Cumulative time of neurological adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – sleeping disorders, 2 – irritation, 3 – psychosis, 4 – hallucinations, 5 – sadness, 6 – easy crying, 7 – agitation, 8 – anxiety, 9 – epilepsy, 10 – headache

лывание, онемение, жжение/боли в конечностях испытывали 14 человек со средним временем возникновения 184 дня (Q_1 65; Q_3 297). Ототоксичность, диагностированная у каждого четвертого пациента при лечении МЛУ-ТБ, – одна из самых поздних НПР, выявленная в исследовании. Так, минимальное время появления жалоб на снижение слуха зарегистрировано в конце 4-го мес. лечения (114-й день), медиана – на 19-м (Ме 561, (Q_1 532; Q_3 621). Причем у 23 (69,3%) пациентов появившаяся тугоухость была 3-й степени выраженности и вела к отмене инъекционного ПТП. Доля НПР, ведущих к снижению зрения, не достигает 5%. Нарушение функции зрения регистрировались в конце интенсивной фазы лечения

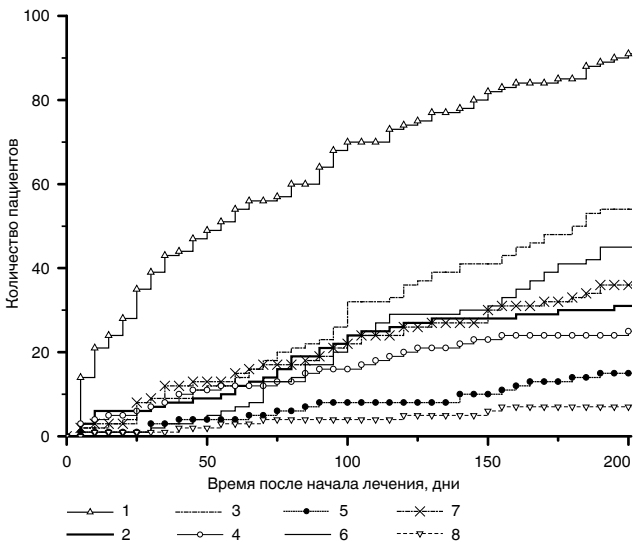


Рис. 4. Накопительное время появления нежелательных побочных реакций со стороны кожи, слуха и вестибулярного аппарата, зрения, эндокринной системы, а также нефротоксичности и периферической нейропатии при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – зуд кожи, 2 – кожные высыпания, 3 – нарушение слуха, 4 – головокружение, 5 – реакции со стороны глаз, 6 – повышение ТТГ, 7 – нефротоксичность, 8 – периферическая нейропатия

Fig. 4. Cumulative time of development of adverse events related to skin, acusis, vestibular system, vision, endocrine system, nephrotoxicity, and peripheral neuropathy during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – cutaneous itching, 2 – cutaneous eruption, 3 – hearing disorders, 4 – vertigo, 5 – vision impairment, 6 – elevated level of thyrotropic hormone, 7 – nephrotoxicity, 8 – peripheral neuropathy

[Ме 156, (Q_1 72; Q_3 309)]. У одного больного данная НПР была выраженной.

В исследовании не обнаружены различия в общей продолжительности химиотерапии в группах наблюдения. При этом проанализировали данные больных, эффективно завершивших лечение. У пациентов обеих групп в среднем лечение длилось 18 мес. (Ме 580 и 568 дней соответственно), ($p < 0,90$). Сроки лечения удлинялись у пациентов, имеющих несколько типов НПР на химиотерапию МЛУ-ТБ. У пациен-

Таблица 5. Нежелательные побочные реакции со стороны кожи, слуха, вестибулярного аппарата, зрения, эндокринной системы, а также нефротоксичности и периферической нейропатии

Table 5. Adverse events related to skin, acusis, vestibular system, vision, endocrine system, nephrotoxicity, and peripheral neuropathy

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с НПР (n = 437)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Зуд кожи, кожные высыпания	123	28,1	3	4
Нарушение слуха	114	26,1	3	23
Реакции со стороны глаз	21	4,8	3	1
Эндокринные (повышение ТТГ)	72	16,5	2	48
Нефротоксичность	56	12,8	3	1
Периферическая нейропатия	14	3,2	2	14

тов 1-й группы с продолжительностью лечения до 500 и более 700 дней имеются значимые различия в количестве типов появившихся НПР (рис. 5). Продолжительность лечения до 500 дней, как правило, соответствует появлению НПР двух разных типов. Продолжительность более 700 дней соответствует появлению НПР трех разных типов и более.

Выводы

1. Гиперурикемия с артралгией, нарушение функционирования ЖКТ и ЦНС – основные НПР при химиотерапии больных МЛУ-ТБ, возникающие в основном в интенсивной фазе лечения.

2. По степени выраженности со стороны различных систем организма в основном отмечались НПР 2-й степени тяжести (в среднем в 79% от всех случаев), требующие активных действий лечащего врача в виде назначения симптоматической терапии; тяжелые НПР, влекущие за собой отмену ПТП и назначение корректирующих медицинских мероприятий, регистрировались в 19,86% случаев, не завершили лечение вследствие развития НПР 4-й степени тяжести 5 (1,14%) человек.

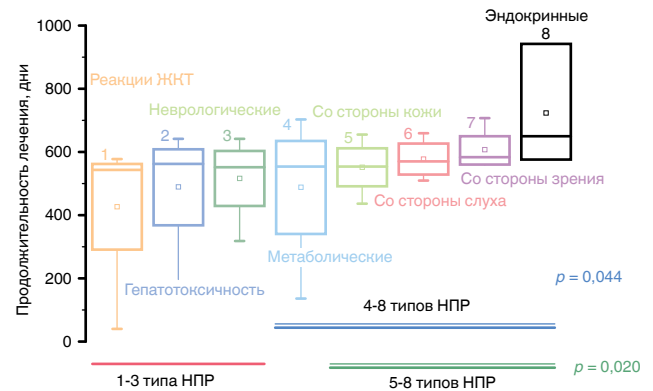


Рис. 5. Продолжительность лечения в зависимости от количества различных типов побочных реакций при химиотерапии МЛУ-ТБ (для излеченных пациентов)

Fig. 5. Duration of treatment depending on various types of adverse reactions during MDR TB chemotherapy (till patients are cured)

3. Сочетание нескольких типов НПР у одного пациента значительно увеличивает сроки терапии туберкулеза с МЛУ-ТБ.

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 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
2. Гельманова И. Е., Земляная Н. А., Хон Л. В., Крук Е. А., Мишустин С. П., Янова Г. В. Оценка себестоимости лечения больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью и устойчивостью возбудителя в учреждениях фтизиатрической службы Томской области // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 3. – С. 20-27.
3. Голубчиков П. Н., Мишустин С. П., Земляная Н. А., Тонкель Т. П. Клиническое ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: система предупреждения, мониторинга и купирования побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 22-27.
4. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
5. Стерликов С. А., Тестов В. В., Васильева И. А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 22-27.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
7. Филинук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.
8. Bloss E., Kuksa L., Holtz T. H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 275-278.
9. Global tuberculosis report, 2016, WHO.

REFERENCES

1. Vasilieva I.A., Belilovskiy 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 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
2. Gelmanova I.E., Zemlyanaya N.A., Khon L.V., Kruk E.A., Mishustin S.P., Yanova G.V. Assessment of treatment costs for drug susceptible and drug resistant tuberculosis patients in the units of Tomsk Regional TB Services. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 3, pp. 20-27. (In Russ.)
3. Golubchikov P.N., Mishustin S.P., Zemlyanaya N.A., Tonkel T.P. Clinical management of multiple drug resistant tuberculosis: system of prevention, monitoring and management of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 22-27. (In Russ.)
4. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
5. Sterlikov S.A., Testov V.V., Vasilieva I.A. Treatment results of patients with multiple and extensive drug resistance registered in 2012 in the Russian Federation and worldwide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 22-27. (In Russ.)
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
7. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V., Bujnova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)
8. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 3, pp. 275-278.
9. Global tuberculosis report, 2016, WHO.

10. Hoa N. B., Nhung N. V., Khanh P. H., Hai N. V., Quyen B. T. Adverse events in the treatment of MDR-TB patients within and outside the NTP in Pham Ngoc Thach hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam // *BMC Research Notes*. – 2015. – № 8. – P. 809-815.
11. Kapadia Vishakha K., Tripathi Sanjay B. Analysis of 63 Patients of MDR TB on DOTS Plus regimen: An LG Hospital, TB Unit // *Ahmedabad Experience Gujarat Medical J.* – 2013. – Vol. 68. – P. 52-57.
12. Neeta P.N., Prashanth N., G. Ramaprasad, T. Gangadhar Goud, Sameena A. R. B. A study on outcome of standardized treatment in multi-drug resistance tuberculosis patients // *Int. J. Community Med. Public Health*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 257-263.
13. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010.
14. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H. M., ... & Gilpin C. WHO's new end TB strategy // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1799 – 1801.
15. Zhang Y., Wu S., Xia Y., Wang N., Zhou L., Wang J., Fang R., Sun F., Chen M., Zhan S. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: An ambispective cohort study // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 2348-2356.
10. Hoa N.B., Nhung N.V., Khanh P.H., Hai N.V., Quyen B.T. Adverse events in the treatment of MDR-TB patients within and outside the NTP in Pham Ngoc Thach hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam. *BMC Research Notes*, 2015, no. 8, pp. 809-815.
11. Kapadia Vishakha K., Tripathi Sanjay B. Analysis of 63 Patients of MDR TB on DOTS Plus regimen: An LG Hospital, TB Unit. *Ahmedabad Experience. Gujarat Medical J.*, 2013, vol. 68, pp. 52-57.
12. Neeta P.N., Prashanth N.G., Ramaprasad, T. Gangadhar Goud, Sameena A.R.B. A study on outcome of standardized treatment in multi-drug resistance tuberculosis patients. *Int. J. Community Med. Public Health*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 257-263.
13. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010.
14. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M., ... & Gilpin C. WHO's new end TB strategy. *Lancet*, 2015, vol. 385, pp. 1799 – 1801.
15. Zhang Y., Wu S., Xia Y., Wang N., Zhou L., Wang J., Fang R., Sun F., Chen M., Zhan S. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: An ambispective cohort study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017, vol. 23, pp. 2348-2356.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 91-13-55.
E-mail: dima1977@sibmail.com

Филинчук Ольга Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Буйнова Людмила Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.

Земляная Наталия Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: zna@pih.ru

Кабанец Надежда Николаевна

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: knn3009@mail.ru

Алليلев Александр Сергеевич

аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: alliluev233@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk. 634050.

Dmitry Yu. Schegertsov

Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 91-13-55.
E-mail: dima1977@sibmail.com

Olga V. Filinyuk

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Ljudmila N. Buynova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +78 (3822) 90-11-01, ext. 1839.

Natalia A. Zemlyanaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
E-mail: zna@pih.ru

Nadezhda N. Kabanets

Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.
E-mail: knn3009@mail.ru

Aleksandr S. Alliluev

Post-graduate Student of Phthysiology and Pulmonology Department.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Поступила 29.09.2017

Submitted as of 29.09.2017

РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

П. О. СОЦКИЙ, М. Д. САФАРЯН, О. Л. СОЦКАЯ

Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци, г. Ереван, Республика Армения

Проведено проспективное комплексное лабораторно-инструментальное исследование 110 женщин с бесплодием. Обследованные женщины разделены на 2 группы: 60 пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом (основная группа), и 50 женщин с бесплодием нетуберкулезной этиологии (контрольная группа). В основной группе у 16, в контрольной группе у 17 супружеских пар восстановление фертильности проведено с помощью программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Основной показатель эффективности программы ЭКО take-home baby rate при туберкулезном бесплодии ниже, чем в контрольной группе (23,53% против 37,5%), а частота самопроизвольных выкидышей в I триместре, наоборот, выше (25,0 и 17,6%). Отсутствие своевременной диагностики и лечения скрытой туберкулезной инфекции (25%) и эндометриальных поражений (50%) является главной причиной неблагоприятных исходов ЭКО. Беременность в результате ЭКО при бесплодии туберкулезного генеза связана с повышением риска осложнений гестации, преждевременных родов, репродуктивных потерь, материнской и перинатальной заболеваемости.

Ключевые слова: туберкулез гениталий, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, многоплодие, неблагоприятные исходы ЭКО, повторные неудачи имплантации, генерализация туберкулеза

Для цитирования: Соцкий П. О., Сафарян М. Д., Соцкая О. Л. Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 44-48. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-44-48

ROLE OF GENITAL TUBERCULOSIS IN UNFAVORABLE OUTCOMES OF *IN VITRO* FERTILIZATION

P. O. SOTSKIY, M. D. SAFARYAN, O. L. SOTSKAYA

Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia Republic

Prospective integral laboratory and instrumental examinations were performed in 110 infertile women. The examined women were divided into 2 groups: the main group included 60 patients with infertility associated with genital tuberculosis, while the control group included 50 women with infertility of non-tuberculous etiology (control group). 16 couples from the main group and 17 couples from the control group had their fertility restored through in vitro fertilization. Take-home baby rate, which is the main rate reflecting IVF efficiency was lower in case of tuberculosis-associated infertility compared to the control group (23.53% versus 37.5%), while the frequency of spontaneous abortions was higher (25.0% and 17.6%). The lack of timely diagnostics and treatment of latent tuberculous infection (25%) and endometrial lesions (50%) are the main causes of unfavorable outcomes of IVF. Pregnancy resulting from IVF in case of infertility due to tuberculosis is associated with high risks of complicated gestation, premature birth, maternal and perinatal diseases.

Key words: genital tuberculosis, infertility, in vitro fertilization, multiple fetations, unfavorable IVF outcomes, repeated failed implantations, generalized tuberculosis

For citations: Sotskiy P.O., Safaryan M.D., Sotskaya O.L. Role of genital tuberculosis in unfavorable outcomes of *in vitro* fertilization. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 44-48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-44-48

Генитальный туберкулез в развивающихся странах является одним из основных факторов, вызывающих трубно-перитонеальное бесплодие у женщин без каких-либо очевидных клинических проявлений [4-6, 9]. Своевременная диагностика и эффективное лечение бесплодия туберкулезного генеза связаны с определенными трудностями [1-5, 7, 10, 11]. Применение репродуктивных технологий повышает эффективность лечения бесплодия, вызванного перенесенным туберкулезом женских половых органов [4, 6-9]. Однако высокая вероятность активации нераспознанного генитального туберкулеза после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и обусловленные им повторные неудачи ЭКО представляют собой актуальную проблему современной репродуктологии.

Цель исследования: изучить роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах ЭКО.

Материалы и методы

В течение 2010-2015 гг. проведено проспективное комплексное лабораторно-инструментальное исследование 110 женщин с бесплодием. Выделены 2 группы: I группа (основная) – 60 женщин с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом, и II группа (контрольная) – 50 женщин с бесплодием нетуберкулезной этиологии.

Использованы следующие методы: общеклинические, бимануальное, рентгенологическое, ультразвуковое исследование (УЗИ), туберкулинодиагностика, лапароскопия с биопсией маточных труб, брюшины, яичников и другого операционного материала, гистероскопия с биопсией эндометрия, патоморфологическое исследование биоптатов и микробиологическое исследование на микобакте-

рии туберкулеза асцитической жидкости, казеозных масс, отделяемого цервикального канала, менструальной крови.

При установлении диагноза генитального туберкулеза проводили краткосрочные курсы химиотерапии под непосредственным контролем медицинского персонала, а также хирургическую коррекцию сопутствующих заболеваний и реабилитационное лечение. В тех случаях, когда фертильность не восстанавливалась естественным путем, использовали ЭКО.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакетов компьютерных программ Statistica 6 и GraphPadPrism. Оценку значимости разности величин проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$ (95%-ный уровень значимости).

Результаты исследования

В результате комплексного обследования первичное бесплодие выявлено у 46 (76,7%) больных с генитальным туберкулезом, вторичное – у 14 (23,3%). Средняя продолжительность бесплодия составила $6,5 \pm 0,4$ года. Трубно-перитонеальное бесплодие установлено у 40 (66,7%) пациенток, абсолютное – у 20 (33,3%). Длительность бесплодия у больных контрольной группы составляла в среднем $3,0 \pm 0,77$ года. Первичное бесплодие выявлено у 18 (36%), вторичное – у 32 (64%) пациенток. У 38 (76%) больных бесплодие было трубно-перитонеальным, у 12 (24%) – абсолютным.

Естественное наступление беременности после проведенного лечения генитального туберкулеза произошло у 6 больных (10% случаев), из них полное восстановление фертильности в виде своевременных родов живыми доношенными новорожденными – у 4 (6,7%) женщин. По одному (1,7%) случаю беременность завершилась самопроизвольным выкидышем в I триместре и внематочной беременностью.

В программе ЭКО участвовали 66 человек – 33 супружеские пары. Пациенты программы ЭКО были разделены на две группы: в I группе – 16 супружеских пар с бесплодием туберкулезного генеза, во II группе – 17 пар с бесплодием нетуберкулезной этиологии. В результате обследования в I группе ни в одном случае не обнаружено мужского фактора бесплодия. Во II группе у 9 (53%) пациентов обнаружены хронический простатит, олигозооспермия, пиоспермия. В обеих группах представлен однородный состав по возрастному показателю и структуре бесплодия. В I группе участие эндометрия обнаружено у 8 (50%) больных: у 4 (25%) – в виде активного туберкулеза эндометрия, у 4 (25%) – в виде остаточных явлений перенесенного туберкулезного эндометрита с нормальной конфигурацией матки без внутриматочных синехий. Во II группе поражение эндометрия обнаружено у 4 (23,5%)

больных в виде хронического неспецифического эндометрита без деформации полости матки и внутриматочных синехий. В одном (5,9%) случае была произведена гистерэктомия вследствие осложненного аборта. В обеих группах встречались эндометриоз – 1/16 (6,25%) в I группе и 8/17 (47%) во II группе, миома матки – 1/16 (6,25%) в I группе и 3/17 (17,6%) – во II группе и периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка – Familial Mediterranean fever – генетическое аутовоспалительное заболевание с периодически повторяющимися приступами лихорадки и серозитов разной локализации) – 5/16 (31,3%) в I группе и 3/17 (17,6%) – во II группе.

В результате проведенного лечения с использованием ЭКО в I группе больных беременность наступила у 12/16 (75%) женщин, у 4/16 (25%) – после двух последовательных циклов ЭКО – повторные неудачи имплантации. У одной пациентки беременность наступила дважды, из которых первая завершилась самопроизвольным выкидышем в I триместре, вторая – родами. Во II группе у 16/17 (94,1%) наступила беременность (табл.), у 1 (5,9%) после двух последовательных циклов ЭКО – повторные неудачи имплантации. В I группе число переносов эмбрионов составляло 34, число стимулированных циклов – 36, во II группе – 32 и 35 соответственно. Количество эмбрионов при переносе в I группе составило $3,40 \pm 0,14$. Беременность наступила в 13/36 (36,1%) протоколах. Во II группе количество эмбрионов при переносе составило $2,50 \pm 0,74$. Беременность наступила в 16/35 (45,7%) протоколах. Частота наступления беременности к числу переносов составила 13/34 (38,2%) в I группе, 16/32 (50%) – во II группе. Для оценки качества технологии ЭКО использовали показатель take-home baby rate (ребенок, «забранный домой» – отношение числа родов с рождением детей, выживших после 27 дней, к числу процедур переноса эмбрионов).

В I группе вышеуказанный показатель составил 8 родов/34 переноса эмбрионов (23,5%) и 18 живых детей: 3 тройни, 4 двойни, одна одноплодная беременность, во II группе – 12 родов/32 переноса эмбрионов (37,5%) и 17 живых детей: 1 тройня, 2 двойни, 9 одноплодных беременностей. В I группе частота выкидышей в I триместре по отношению к числу наступления беременностей составила 4/13 (30,8%), к числу пациентов – 4/16 (25%); в одном случае (6,25%) – самопроизвольное прерывание беременности двойней в 24 недели с массой плодов менее 500 г, завершившееся материнской смертностью от генерализованного туберкулеза. Во II группе частота выкидышей в I триместре по отношению к числу наступления беременностей составила 3/16 (18,8%), к числу пациентов – 3/17 (17,6%). Эктопическая (шеечная) беременность была у одной (5,9%) пациентки. В одном (5,9%) случае имелось искусственное прерывание беременности в 26 недель в связи с внутриутробным пороком развития.

Таблица. Результаты ЭКО и ТЭ у пациентов с бесплодием туберкулезного (I группа) и нетуберкулезного генеза (II группа)

Table. Outcomes of IVF and ET in the patients with tuberculosis associated infertility (Group I) and non-tuberculous one (Group II)

Показатели	I группа	II группа
Число пациентов	<i>n</i> = 16 (%)	<i>n</i> = 17 (%)
Число переносов эмбрионов	34	32
Число стимулированных циклов	36	35
Частота наступления беременности к числу переносов	13/34 (38,2%)	16/32 (50%)
Исход/число пациентов	8/16 (50%)	12/17 (70,6%)
Показатель Take-home baby rate	8/34 (23,5%)	12/32 (37,5%)
Выкидыш в I триместре/число пациентов	4/16 (25%)	3/17 (17,6%)
Эктопическая беременность/число пациентов	-	1/17 (5,9%)
Самопроизвольное прерывание беременности в 24 нед./число пациентов	1/16 (6,3%)	-
Прерывание беременности по мед. показаниям в 26 нед./число пациентов		1/17 (5,9%)

Эффективность метода в пересчете на общее число стимулированных циклов и переносов эмбрионов в I группе составила 8/36 (22,2%) и 8/34 (23,5%), во II группе – 12/35 (34,3%) и 12/32 (37,5%) соответственно. У пациенток I группы в 4/16 (25%) случаях произошла генерализация туберкулеза. Результаты проведенных исследований показали, что на фоне беременности развились следующие формы генерализованного туберкулеза: острый туберкулезный сепсис, полиорганный туберкулез, туберкулезный сакроилеит, полисерозит.

Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что основной показатель эффективности программы ЭКО take-home baby rate ниже при бесплодии туберкулезного генеза, чем при бесплодии нетуберкулезной этиологии (23,53% против 37,50%), а частота самопроизвольных выкидышей в I триместре, наоборот, выше (25,0% против 17,6%).

Сопоставляя полученные результаты с данными других авторов, можно сказать, что при бесплодии туберкулезного генеза выявлено более частое наступление беременности в расчете на перенос эмбрионов (38,23%) [5, 9]. Объяснение этому факту находится в совершенствовании репродуктивных технологий, модернизации протоколов, развитии лабораторной техники. Однако частота самопроизвольного прерывания беременности в I триместре и повторных неудач имплантации нивелирует разницу полученного результата. Одной из важнейших причин, на наш взгляд, является не диагностированная своевременно патология эндометрия у каждой второй женщины. Только анамнез и результаты УЗИ не позволяют выявить функциональную недостаточность, синехии, хронические воспалительные изменения эндометрия, в том числе и туберкулезного характера. Золотым стандартом оценки состояния полости матки и эндометрия является

гистероскопия с биопсией и последующим гистологическим и культуральным исследованием. Обследование пациентов в общей лечебной сети перед программой ЭКО не соответствует этим стандартам и служит основной причиной неудач ЭКО.

При изучении материнских и перинатальных исходов, а также периода новорожденности обнаружено, что во всех наблюдениях, где была проведена комплексная терапия, родились живые новорожденные. Ростовесовые показатели и оценка состояния новорожденных в I группе были достоверно ниже, чем во II. Это находит объяснение в факте преобладания многоплодной беременности у пациенток основной группы. В I группе дети при рождении имели массу тела $1\,890 \pm 790$ г против $2\,770 \pm 580$ г ($p \leq 0,05$), рост – 42 ± 7 см против 49 ± 3 см ($p \leq 0,001$), меньшую оценку по шкале Апгар на 1-й ($7,0 \pm 1,1$ балла против $7,7 \pm 0,7$ балла, $p \leq 0,05$) и 5-й ($8,0 \pm 1,0$ балла против $8,7 \pm 0,5$ балла, $p \leq 0,01$) минутах жизни. У 11/18 (61,1%) детей в I группе и у 5/17 (29,4%) во II группе была выявлена респираторная дисфункция – синдром дыхательных расстройств; у 2/18 (11,1%) в основной группе и у 1/17 (5,9%) в группе сравнения – дисфункция сердечно-сосудистой системы; у 5/18 (27,8%) в основной и у 2/17 (11,8%) во II группе – дисфункция центральной нервной системы (ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы), что потребовало перевод на искусственную вентиляцию легких и дальнейшее лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных. В группе сравнения в 2 раза реже требовалось проведение искусственной вентиляции легких, реанимационных мероприятий. Плацентарная недостаточность (по данным методов функциональной диагностики) отмечена у 4/8 (50%) пациенток I группы и у 4/12 (33,3%) – II, синдром задержки роста плода I степени, маловодие и преждевременное созревание плаценты – у 2/8 (25%) в I группе и у 1/12 (8,3%) – во II группе. Гестоз, железодефицитная анемия I-II степени, истмико-цервикальная недостаточность отмечены у 3/8 (37,5%) в I группе и у 2/12 (16,7%) – во II группе. В I группе все роды были преждевременными на сроках 29, 31, 34, 35 недель с помощью операции кесарева сечения (КС), во II группе – преждевременные роды с помощью операции КС на сроках 31, 34 недели – у 2/12 (16,7%), преждевременные роды в 37 недель – у 4/12 (33,3%), с помощью операции КС и роды в срок – у 6/12 (50%) через естественные родовые пути. Большинство беременностей в I группе были многоплодными (7/8), что явилось одной из основных причин наиболее частого осложнения многоплодной беременности – преждевременных родов. У одной беременной показанием к КС была монохориальная моноамниотическая двойня с частичным перекрутом пуповин. При беременности тремя плодами было запланировано родоразрешение путем КС в 33-34 недели у 3 пациенток: показа-

ние – многоплодная беременность тремя плодами и более. У одной из них в сроке 29 недель развилась истмико-цервикальная недостаточность, которая быстро прогрессировала. После профилактики респираторного дистресс-синдрома плодов десаметазоном была произведена операция КС в 29 недель беременности. У одной беременной с двойней имело место тазовое предлежание первого плода, у второй с двойней – гипоксия плодов, у третьей с двойней – гестоз. У пациентки с одноплодной беременностью – слабость родовой деятельности. Все это явилось основанием для показаний к родоразрешению путем КС с учетом также личного пожелания беременных. У одной пациентки в I группе после родов развилась неспецифическая застойная двусторонняя нижнедолевая пневмония, которая быстро купировалась в течение 2 нед. после прекращения строгого постельного режима. Операция завершилась рождением детей с низкой и экстремально низкой массой тела (меньше 1 500 г).

В основной группе не зарегистрированы врожденные пороки развития и перинатальная смертность. В отдаленном периоде признаков врожденного туберкулеза у новорожденных, пороков развития, а также реактивации туберкулезной инфекции у женщин, прошедших полный курс лечения на прегравидарном этапе, не обнаружено.

Во II группе из 6 пациенток с преждевременными родами показанием к операции КС в одном случае явилась многоплодная беременность тремя плодами и более. При двойне у одной беременной показанием к КС послужило поперечное положение плодов, у другой при двойне – гестоз. У 3 пациенток с одноплодной беременностью имелись комбинированные показания к КС при наличии сопокупности нескольких осложнений – роды у первородящих старше 30 лет, предшествующее бесплодие, наличие

операций в анамнезе, что расширяло показания к КС в интересах плода. У всех без исключения пациенток в основной и контрольной группах был отягощенный акушерский анамнез в виде бесплодия и ЭКО. Кроме того, следует отметить, что в семьях пациенток было высказано индивидуальное желание родоразрешения путем КС. Главным аргументом явились тревога за благоприятный исход беременности после ЭКО, длительное предшествующее лечение, бесплодие и экономические затраты на ЭКО.

Заключение

На основании проведенных исследований можно прийти к выводу, что ЭКО является оптимальным и эффективным методом лечения бесплодия туберкулезного генеза. Установлено, что основной показатель эффективности программы ЭКО take-home baby rate при бесплодии туберкулезного генеза ниже – 8 родов (23,53%) и 18 живых детей: 3 тройни, 4 двойни, одна одноплодная беременность, чем при бесплодии нетуберкулезной этиологии – 12 родов (37,5%) и 17 живых детей: 1 тройня, 2 двойни, 9 одноплодных беременностей, а уровень самопроизвольных выкидышей в I триместре, наоборот, выше (25,0% против 17,6%). Частота поражения эндометрия при генитальном туберкулезе составляет 50%. Главными причинами неблагоприятных исходов ЭКО, материнской заболеваемости и смертности являются: отсутствие своевременной диагностики и лечения скрытой туберкулезной инфекции и эндометриальных поражений. Беременность в результате ЭКО при бесплодии туберкулезного генеза связана с повышением риска осложнений гестации, преждевременных родов, репродуктивных потерь и перинатальной заболеваемости.

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. Клинышкова Т. В. Диагностические аспекты генитального туберкулеза у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 63-67.
2. Малушко А. В. Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия: обзор // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 3-9.
3. Самойлова А. В. Генитальный туберкулез у женщин с бесплодием и хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 36-38.
4. Яковлева А. А. Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2014.
5. Flibotte J. J., Lee G. E., Buser G. L., Feja K. N., Kreiswirth B. N., McSherry G. D., Nolan S. M., Tolan R. W. Jr, Zhang H. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis // Perinatol. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 2012-2146.

REFERENCES

1. Klinyshkov T.V. Diagnostic aspects of genital tuberculosis in women with tube-peritoneal infertility. *Ros. Vestn. Akushera-Ginekologa*, 2014, vol. 14, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.)
2. Malushko A.V. Genital tuberculosis and peritoneal adhesions: risk factors of reproductive losses and female infertility. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 3, pp. 3-9. (In Russ.)
3. Samoylova A.V. Genital tuberculosis in women with infertility and chronic inflammatory genital diseases. *Problemy Reproduktsii*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 36-38. (In Russ.)
4. Yakovleva A.A. *Sovershenstvovanie taktiki vedeniya patsientok s besplodiem, assotsirovannym s genitalnym tuberkulezom. Diss. kand. med. nauk.* [Improvement of the management tactics of female patients with infertility associated with genital tuberculosis. Cand. Diss.]. Omsk, 2014.
5. Flibotte J.J., Lee G.E., Buser G.L., Feja K.N., Kreiswirth B.N., McSherry G.D., Nolan S.M., Tolan R.W.Jr, Zhang H. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis. *Perinatol.*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 2012-2146.

6. Goel G., Khatuja R., Radhakrishnan G., Agarwal R., Agarwal S., Kaur I. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 155-157.
7. Ishrat S., Fatima P. Genital tuberculosis in the infertile women – an update // *Mymensingh. Med. J.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 215-220.
8. Lortkipanidze G. G., Vashakidze L. M., Mamaladze T. T., Gudzhbidze N. B. Implication of laparoscopy in diagnostics of genital tb among women through cytohistological testing of bioptic specimen. [Article in Russian] // *Georgian. Med. News.* – 2015. – Vol. 238. – P. 39-45.
9. Malhotra N., Sharma V., Bahadur A., Sharma J. B., Roy K. K., Kumar S. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India // *Int. J. Gynaecol Obstet.* – 2012. – Vol. 117, № 1. – P. 40-44.
10. Mondal S. K. Histopathologic analysis of female genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India // *Turk Patoloji Derg.* – 2013. – Vol. 29, № 1. – P. 41-45.
11. Sharma J. B., Sneha J., Singh U. B., Kumar S., Roy K. K., Singh N., Dharmendra S., Vanamail P. Comparative study of laparoscopic abdominopelvic and fallopian tube findings before and after antitubercular therapy in female genital tuberculosis with infertility // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 1, № 23. – P. 215-222.
12. Zhao W. H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2014. – Vol. 77, № 3. – P. 169-175.
6. Goel G., Khatuja R., Radhakrishnan G., Agarwal R., Agarwal S., Kaur I. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2013, vol. 56, no. 2, pp. 155-157.
7. Ishrat S., Fatima P. Genital tuberculosis in the infertile women – an update. *Mymensingh. Med. J.*, 2015, vol. 24, no. 1, pp. 215-220.
8. Lortkipanidze G.G., Vashakidze L.M., Mamaladze T.T., Gudzhbidze N.B. Implication of laparoscopy in diagnostics of genital tb among women through cytohistological testing of bioptic specimen. [Article in Russian]. *Georgian. Med. News*, 2015, vol. 238, pp. 39-45.
9. Malhotra N., Sharma V., Bahadur A., Sharma J.B., Roy K.K., Kumar S. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. *Int. J. Gynecol Obstet.*, 2012, vol. 117, no. 1, pp. 40-44.
10. Mondal S.K. Histopathologic analysis of female genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India. *Turk Patoloji Derg.*, 2013, vol. 29, no. 2, pp. 41-45.
11. Sharma J.B., Sneha J., Singh U.B., Kumar S., Roy K.K., Singh N., Dharmendra S., Vanamail P. Comparative study of laparoscopic abdominopelvic and fallopian tube findings before and after antitubercular therapy in female genital tuberculosis with infertility. *J. Minim Invasive Gynecol.*, 2016, vol. 1, no. 23, pp. 215-222.
12. Zhao W.H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2014, vol. 77, no. 3, pp. 169-175.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ереванский государственный медицинский университет
им. Мх. Гераци

Соцкий Павел Олегович

кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог.
Тел. +3 (744) 118-88-88.
E-mail:pavel.sotskiy@gmail.com

Сафарян Марина Дмитриевна

профессор, зав. кафедрой фтизиатрии.
375033, Республика Армения, г. Ереван,
пр. Маршала Баграмяна, д. 51, кв. 13.
Тел. +3 (749) 148-03-21.
E-mail:marina.safarjan@gmail.com

Соцкая Ольга Леонтьевна

кандидат медицинских наук,
акушер-гинеколог, фтизиогинеколог,
доцент кафедры фтизиатрии.
375019, Республика Армения, г. Ереван,
пр. Маршала Баграмяна, д. 26, кв. 23.
Тел. +3 (749) 400-81-77.
E-mail:olga.sotskajay@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Yerevan State Medical University named
after Mkhitar Heratsi

Pavel O. Sotskiy

Candidate of Medical Sciences, Gynecologist.
Phone: +3 (744) 118-88-88.
E-mail:pavel.sotskiy@gmail.com

Marina D. Safaryan

Professor, Head of Phthisiology Department.
51, Marshala Bagryamyana St., Apt. 51, Yerevan, Armenia,
375033.
Phone: +3 (749) 148-03-21.
E-mail:marina.safarjan@gmail.com

Olga L. Sotskaya

Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-Gynecologist,
Phthisio-Gynecologist, Associate Professor of Phthisiology
Department.
26, Marshala Bagryamyana St., Apt. 23, Yerevan, Armenia,
375019.
Phone: +3 (749) 400-81-77
E-mail:olga.sotskajay@gmail.com

Поступила 16.08.2017

Submitted as of 16.08.2017

ПНЕВМОНЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА

М. А. БАГИРОВ, Т. К. ТОКАЕВ, А. С. ЗАЙЦЕВА, К. В. ТОКАЕВ, Ю. А. ЕВДОКИМОВ, В. А. ХОМЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение пациента 42 лет с некротизирующим гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), осложненным аспергиллезом легкого, которому по жизненным показаниям пришлось выполнить пневмонэктомию. При микробиологическом исследовании операционного материала получен сливной рост плесневых грибов рода *Aspergillus fumigatus*. При гистологическом исследовании – картина некротизирующего гранулематоза с полиангиитом, формирование полостей деструкции с фиброзными стенками и наличием грибковой флоры; фибринозно-геморрагический плеврит.

Через месяц после проведенного оперативного вмешательства пациент переведен в ревматологическое отделение, где была начата биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом с хорошим эффектом.

Ключевые слова: пневмонэктомия, аспергиллез легких, гранулематоз Вегенера, некротизирующий гранулематоз с полиангиитом

Для цитирования: Багиров М. А., Токаев Т. К., Зайцева А. С., Токаев К. В., Евдокимов Ю. А., Хоменко В. А. Пневмонэктомия у пациента с осложненным течением гранулематоза Вегенера // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 49-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54

PNEUMONECTOMY IN THE PATIENTS WITH THE COMPLICATED COURSE OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

M. A. BAGIROV, T. K. TOKAEV, A. S. ZAYTSEVA, K. V. TOKAEV, YU. A. EVDOKIMOV, V. A. KHOMENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of 42-year old male patient with necrotising granulomatosis with polyangitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pulmonary aspergillosis, and due to the latter a life-saving pneumonectomy had to be done. Microbiological tests of surgery specimens detected the cell crowding of mold fungi of *Aspergillus fumigatus*. The histological tests showed necrotising granulomatosis with polyangitis, formation of cavities with fibrotic walls and fungal population; fibrinous-hemorrhagic pleurisy.

In one month after surgery the patient was transferred to the rheumatological ward, where biological anti-B-cellular therapy with rituximab was started with a consequent positive outcome.

Key words: pneumonectomy, pulmonary aspergillosis, Wegener's granulomatosis, necrotising granulomatosis with polyangitis

For citations: Bagirov M.A., Tokaev T.K., Zaytseva A.S., Tokaev K.V., Evdokimov Yu.A., Khomenko V.A. Pneumonectomy in the patients with the complicated course of Wegener's granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 49-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) – системный васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии), характеризующийся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Заболевание было описано Н. Klinger (1931 г.), R. Rössle (1933 г.) и F. Wegener (1936 г.).

Этиология гранулематозного полиангиита (ГПА), как и других системных васкулитов, неизвестна. Среди возможных причин активно обсуждаются вирусная или бактериальная инфекция (*Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jirovecii*), прием лекарственных препаратов, генетическая предрасположенность (HLA-B8, HLA-B7, HLA-DR2) [1]. Его распространенность в Российской Федерации – 8,5 случая на 1 млн [4]. Средний возраст больных ГПА составляет 40 лет, но заболевание может возникнуть в любом возрасте. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Системные васкулиты относят к так называемым иммунонегативным воспалительным процессам,

при которых не выявляют отложение иммунных комплексов. Одним из основных критериев диагностики системных васкулитов является обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). У больных с ГПА определяются антитела преимущественно к протеиназе-3 [3]. АНЦА напрямую воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания с антигенами (протеиназа-3, миелопероксидаза), находящимися на поверхности клеточной мембраны, что приводит к активации нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия. АНЦА увеличивает миграцию нейтрофилов и их токсичность в отношении эндотелиальных клеток. Активированные нейтрофилы способствуют высвобождению различных протеолитических ферментов и хемокинов, которые участвуют в повреждении стенки сосудов.

АНЦА нарушают апоптоз нейтрофилов и стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, приводя к хронизации воспалительного процесса. Подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания, является целью терапии пациентов с системными васкулитами [2]. Стандартное лечение

включает применение высоких доз системных кортикостероидов и циклофосфида, или генно-инженерной анти-В-клеточной терапии (ритуксимабом).

При проведении иммуносупрессивной терапии высока вероятность присоединения тяжелых комбинированных инфекций, как бактериальных, так и грибковых. Несмотря на настороженность врачей и проведение превентивных курсов антибактериальной и противогрибковой терапии, не всегда удается их избежать.

Представляем клинический случай лечения пациента с некротизирующим полиангиитом (гранулематоз Вегенера), осложненным аспергиллезом легкого.

Больной М. (42 года), поступил в ФГБНУ «ЦНИИТ» 21.12.2015 г. с жалобами на одышку в покое, повышение температуры тела до 39,0°C, озноб, обильное выделение мокроты гнилостно-гнойного характера, до 200 мл в сутки. Из анамнеза заболевания: в 2002 г. установлен диагноз – гранулематоз с полиангиитом, с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, суставов. Проводили наблюдение и лечение у ревматолога по месту жительства. Больной получал системные глюкокортикостероиды в высоких дозах (метилпреднизолон до 44 мг/день), курсы циклофосфида. Также проводили курсы пульс-терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. В связи с развитием геморрагического цистита в 2013 г. циклофосфамид был отменен. В 2013 г. на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в легких выявлены инфильтраты с признаками деструкции. При динамическом наблюдении в 2014 г. на рентгенограммах отмечаются постепенное нарастание инфильтративных изменений, увеличение полостей деструкции. Данные изменения расценивали как прогрессирование основного заболевания. Было проведено несколько курсов пульс-терапии глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1 000 мг) и циклофосфамидом (1 000 мг) 1 раз в месяц. Получена положительная рентгенологическая динамика: уменьшение полости деструкции при сохранении инфильтрации в легких.

В июле 2015 г. пациент отметил повышение температуры тела до 39,0°C, появление кашля с обильным выделением мокроты гнилостно-гнойного характера, в связи с чем проведена антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (моксифлоксацин, гатифлоксацин, амоксицилин/клавулоновая кислота). Несмотря на лечение, состояние больного продолжало ухудшаться, сохранялись лихорадка до 39,0°C, ознобы, кашель с обильным выделением гнойной мокроты, слабость, усилилась одышка. Потеря массы тела за 6 мес. составила 15 кг.

При обследовании по месту жительства исключено прогрессирование системного васкулита. Выявленные изменения расценены как внебольничная пневмония. В течение 14 дней проводили антибактериальную и противогрибковую терапию

(амоксицилин/клавулоновая кислота, флуконазол) – без эффекта.

При госпитализации в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» состояние больного тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью (одышка при минимальной физической нагрузке) и выраженным интоксикационным синдромом с повышением температуры тела до 39,5-40°C, кашлем с гнойной мокротой, эпизодами кровохарканья с выделением до 10-15 мл алой крови. Кожные покровы бледные, влажные. Индекс массы тела 26,8 кг/м². Аускультативно в левом легком дыхание везикулярное, проводится по всем полям, справа резко ослаблено, выслушивались влажные крупнопузырчатые хрипы.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови отмечалась анемия легкой степени (гемоглобин – 107 г/л), лейкоциты $10,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 9%, умеренная эозинофилия – 6%, значительное повышение СОЭ (130 мм/ч Вестергрену). В биохимическом анализе крови отмечались умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ – 72 Е/л), гипопроteinемия (61 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), диспротеинемия (альбумин-глобулиновый коэффициент 0,9). Также в крови выявлен повышенный уровень АНЦА к протеиназе-3 – 35 Ед/мл (норма до 10 Ед/л). Анализ мочи в пределах вариантов нормы.

При исследовании функции внешнего дыхания – нарушение вентилиционной способности легких по смешанному типу: ЖЕЛ – 63%, ОФВ₁ – 55%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 87,3%. В газовом составе крови умеренная гипоксемия (РаО₂ – 70 мм рт. ст.). Снижение сатурации (StO₂ – 89%).

На обзорной рентгенограмме и компьютерной томограмме ОГК (рис. 1 и рис. 2) в верхней доле правого легкого массивные сливные участки инфильтрации с деструкцией легочной ткани неправильной формы размером 137 × 70 × 81 мм; в S₆ крупная полость распада до 61 × 77 × 86 мм; в паренхиме S₄ левого легкого патологические очаги и полость распада до 32 × 35 мм.

При люминесцентной микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР не обнаружены. Посев мокроты на неспецифическую микрофлору роста не дал.

Учитывая, что лечащий врач-ревматолог исключил прогрессирование ГПА, возникло предположение, что у пациента, длительно получающего комбинированную иммуносупрессивную терапию системными кортикостероидами и циклофосфамидом, развились инфекционные осложнения, в том числе аспергиллез легких.

Пациенту был установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА, со спецификацией к протеиназе-3 с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, мочевого пузыря, органа слуха, глаз, кожи, суставов, активная



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ОГК от 21.12.2015 г. пациента М. При поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Описание в тексте

Fig. 1. Chest X-ray of male patient M. as of 21.12.2015 By the admission to Central Tuberculosis Research Institute (Described in the text)

фаза. Осложнения: абсцедирующая правосторонняя пневмония; множественные аспергиллемы правого легкого.

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния пациента, наличие у него необратимых распространенных гнойно-деструктивных изменений паренхимы правого легкого, осложненных рецидивирующим кровохарканьем, 23.12.2015 г. по жизненным показаниям выполнена видеоассистированная плеврорпневмонэктомия справа.

Длительность операции составила 3 ч. Кровопотеря – 940 мл. Технические особенности выполнения операции: раздельная обработка сосудов корня легкого; ушивание и плевризация центральной культи бронха ручными атравматическими швами (центральная культя сформирована на уровне устья правого главного бронха, по боковой стенке трахеи).

Технические сложности данной операции: тотальная облитерация плевральной полости, наличие осумкованной эмпиемы плевры в нижних отделах по задней костальной поверхности, рубцовая трансформация и инфильтрация элементов корня легкого, повышенная кровоточивость тканей, обусловленная основным заболеванием.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Двигательная активность восстановлена на 3-и сут. Учитывая тяжесть состояния пациента, а также опасность развития эмпиемы плевры в связи с интраоперационным инфицированием плевральной полости (вскрыта осумкованная полость эмпиемы), дренаж в плевральной полости находился 14 дней для контроля характера экссудата и интраплеврального введения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Последую-



Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК от 21.12.2015 г. пациента М.

Описание в тексте

Fig. 2. Chest computer tomography of male patient M. as of 21.12.2015 (Described in the text)

щее ведение плевральной полости проводили пункционным методом. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

На обзорной рентгенограмме ОГК в 1-е сут после операции (рис. 3): состояние после плевропневмонэктомии справа. Справа определяется уровень жидкости до переднего отрезка III ребра, органы средостения умеренно смещены вправо. В левом легком свежих очагов и инфильтративных изменений не определяется.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК от 22.12.2015 г. пациента М. (1-е сут после операции)

Fig. 3. Chest X-ray of male patient M. as of 22.12.2015 (within 24 hours after the surgery)

При микробиологическом исследовании операционного материала ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, роста патогенной неспецифической микрофлоры нет, получен сливной рост плесневых грибов рода *Aspergillus fumigatus*.

При гистологическом исследовании операционного материала – картина некротизирующего гранулематоза с полиангиитом, формирование полостей деструкции с фиброзными стенками и наличием грибковой флоры; фибринозно-геморрагический плеврит (рис. 4).

В послеоперационном периоде пациенту была продолжена терапия системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 32 мг/день), антибиотиками широкого спектра (линезолид 1,2 г/сут), заместительная иммунотерапия (иммуноглобулин человека нормализованный 5% 0,4 г/кг в день), противогрибковая терапия (вориконазол 400 мг/день), дезинтоксикационная терапия.

Пациент консультирован ревматологом ФГБНУ «НИИТ им. В. А. Насоновой». Подтвержден диагноз гранулематоза с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный. У пациента с высокой активностью системного васкулита сохраняется высокий риск прогрессирования процесса. Монотерапия системными кортикостероидами не способна контролиро-

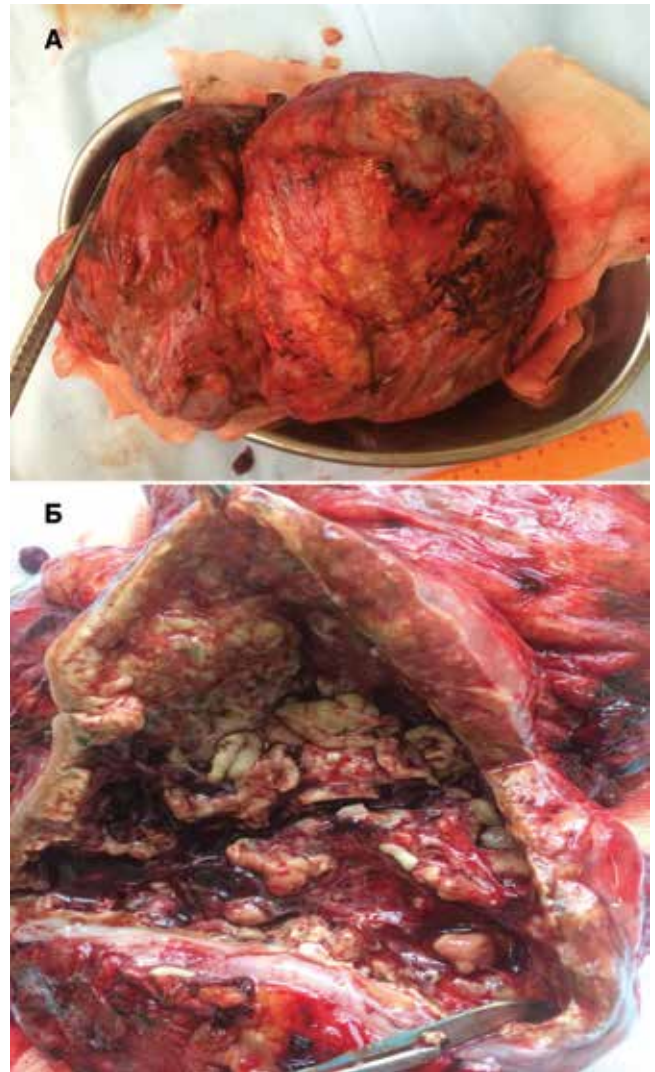


Рис. 4. Фотографии макропрепарата удаленного легкого.

А. Внешний вид правого легкого

Б. Полость деструкции с гнойным содержимым в верхней доле легкого

Fig. 4. Photos of a gross specimen of the resected lung.

А. General appearance of the right lung

Б. Cavity with purulent content in the upper lobe of the lung

вать течение васкулита у пациента. По жизненным показаниям обосновано присоединение биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом, обладающим наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении инфекционных осложнений в сравнении с другими схемами лечения.

Через месяц после проведенного оперативного вмешательства пациент переведен в ревматологическое отделение клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

На момент выписки из ФГБНУ «ЦНИИТ» в клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз $18,6 \times 10^9/\text{л}$, анемия легкой степени (гемоглобин – 103 г/л), повышенная СОЭ до 40 мм/ч по Вестергрену. В биохимическом анализе крови сохранялся

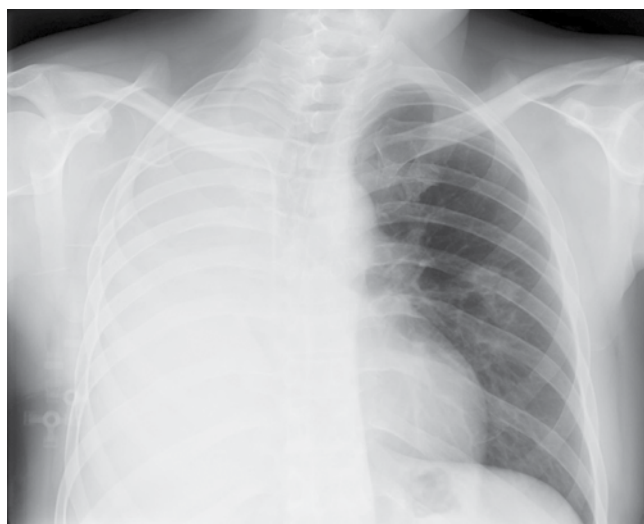


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма ОГК от 15.01.2016 г. пациента М.

При выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 5. Chest X-ray of male patient M. as of 15.01.2016
When discharged from Central Tuberculosis Research Institute

незначительно повышенный уровень трансаминаз (АЛТ – 45 Ед/л), креатинин в пределах вариантов нормы – 88 мкмоль/л, нарушения белкового обмена не выявлено. В анализе мочи по Нечипоренко эритроциты до 500×10^6 /л. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и компьютерной томограмме (рис. 5, 6) правый гемиторакс уменьшен в объеме (после плеврорезектомии), гомогенно затенен, средостение умеренно смещено вправо. В S₄ левого легкого уменьшение инфильтрации и размеров полости деструкции.

В клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова была начата биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (мабтера в/в 1 000 мг каждые 2 нед.), вводился 5%-ный человеческий иммуноглобулин 1,0 г/кг в 1 сут, продолжено снижение дозы системных кортикостероидов (метилпреднизолон).

Больной выписан из ревматологического отделения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией повторного проведения биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом через 4 мес.

Закключение

Выполнение пневмонэктомии у пациента с диагнозом гранулематоза с полиангиитом, ассоциированным с АНЦА, с поражением легких и других органов было обусловлено возникновением на фоне



Рис. 6. Компьютерная томограмма ОГК от 15.01.2016 г. пациента М. При выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 6. Chest computer tomography of male patient M. as of 15.01.2016
When discharged from Central Tuberculosis Research Institute

иммуносупрессивной терапии абсцедирующей правосторонней пневмонии. Оперативное вмешательство, выполненное по жизненным показаниям, комплексная антибактериальная, противогрибковая терапия в сочетании с адекватной индукционной терапией системного васкулита, начатая в раннем послеоперационном периоде, позволили значительно улучшить состояние пациента. Дальнейшее лечение осуществлялось в ревматологическом отделении.

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. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. И. Васкулиты и васкулопатии. – 1999. – № 9. – С. 35-37.
2. Насонов Е. Л., Бекетова Т. В. Рекомендации по лечению системных васкулитов // Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. – 2013.
3. Gross W.L., Csernok E., Trabandt A. Pathogenesis of Wegner's granulomatosis // *Ann. Med. Int.* – 1998. – Vol. 149. – P. 280-286.
4. Watts R. A., Mooney J., Skinner J., Scott D. G., Macgregor A. J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – P. 51.

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.I. Angiitis and vasculopathies. 1999, no. 9, pp. 35-37. (In Russ.)
2. Nasonov E.L., Beketova T.V. *Rekomendatsii po lecheniyu sistemnykh vaskulitov*. [Recommendations for treatment of systemic vasculopathies]. Proekt Natsionalnykh Rekomendatsiy Po Revmatologii Publ., 2013.
3. Gross W.L., Csernok E., Trabandt A. Pathogenesis of Wegner's granulomatosis. *Ann. Med. Int.*, 1998, vol. 149, pp. 280-286.
4. Watts R.A., Mooney J., Skinner J., Scott D.G., Macgregor A.J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, pp. 51.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Багиров Мамед Адильевич

доктор медицинских наук,
руководитель хирургического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: bagirov60@gmail.com

Зайцева Анна Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
Тел.: 8 (916) 189-68-38
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Токаев Тимур Казбекович

врач-торакальный хирург.
Тел.: 8 (926) 541-06-72.
E-mail: tthoracic@gmail.com

Токаев Казбек Васильевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: 8 (916) 347-63-24.
E-mail: tokaevk@mail.ru

Евдокимов Юрий Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8 (495) 768-60-49.
E-mail: lyubov.evd@gmail.com

Хоменко Владимир Александрович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: 8 (903) 771-51-14.
E-mail: khomenkov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Mamed A. Bagirov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: bagirov60@gmail.com

Anna Zaytseva

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (916) 189-68-38.
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Timur K. Tokaev

Doctor, Chest Surgeon.
Phone: +7 (926) 541-06-72.
E-mail: tthoracic@gmail.com

Kazbek V. Tokaev

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (916) 347-63-24
E-mail: tokaevk@mail.ru

Yury A. Evdokimov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Phone: +7 (495) 768-60-49.
E-mail: lyubov.evd@gmail.com

Vladimir A. Khomenko

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (903) 771-51-14.
E-mail: khomenkov@mail.ru

Поступила 21.12.2017

Submitted as of 21.12.2017

© Н. А. СТОГОВА, О. В. ВЕЛИКАЯ, 2018

УДН 61:378(091)

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-3-55-61

ВКЛАД УЧЕНЫХ ВОРОНЕЖСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В РАЗВИТИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ ФТИЗИАТРИИ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ (к 100-летию Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко)

Н. А. СТОГОВА, О. В. ВЕЛИКАЯ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, Россия

Для цитирования: Стогова Н. А., Великая О. В. Вклад ученых Воронежского медицинского вуза в развитие практической фтизиатрии Воронежской области (к 100-летию Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-55-61

CONTRIBUTION OF SCIENTISTS OF VORONEZH MEDICAL UNIVERSITY INTO DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS CONTROL PRACTICES IN VORONEZH REGION (for the 100th anniversary of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko)

N. A. STOGOVA, O. V. VELIKAYA

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

For citations: Stogova N.A., Velikaya O.V. Contribution of scientists of Voronezh Medical University into development of tuberculosis control practices in Voronezh Region (for the 100th Anniversary of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-55-61

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко (ВГМУ) – один из старейших медицинских вузов России (рис. 1). Он рос и формировался вместе с развитием Советского государства и России. За столетний период жизни вуза в нем сложился высококвалифицированный коллектив научно-педагогических работников, который готовит врачей и внедряет научные достижения в практическое здравоохранение. В стенах университета работали многие видные ученые и организаторы здравоохранения, деятельность ко-

торых отражена в монографиях И. П. Фурменко и А. С. Фаустова [2, 4].

Время основания Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко относится к 1918 г., когда по решению Совета Народных Комиссаров РСФСР университет из Юрьева (ранее г. Дерпт) был переведен в г. Воронеж, 12 ноября 1918 г. в Воронежском государственном университете (ВГУ) начались занятия на четырех факультетах, в том числе и на медицинском. Медицинский факультет ВГУ был преобразован в самостоятельный медицинский институт 10 декабря 1930 г. и состоял из двух факультетов: лечебного и санитарно-гигиенического. В 1933 г. в Воронежском государственном медицинском институте (ВГМИ) был организован педиатрический, в 1957 г. – стоматологический факультет. В 1994 г. Воронежский государственный медицинский институт получил статус медицинской академии, в 2015 г. – статус университета. Сегодня в ВГМУ им. Н. Н. Бурденко – 6 факультетов и 3 института, на которых обучаются студенты, клинические ординаторы, аспиранты и врачи.

Теоретические вопросы фтизиатрии разрабатывались и внедрялись в практическое здравоохранение еще сотрудниками и учениками Дерптского университета. После окончания Дерптского «профессорского» института были удостоены степени доктора медицины такие ставшие впоследствии знаменитыми русские врачи, как Николай Иванович Пирогов, Григорий Иванович Сокольский, Иосиф



Рис. 1. Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко

Fig. 1. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Васильевич Варвинский и др. Григорий Иванович Сокольский (1807-1886 гг.) описал клиническую и патолого-анатомическую картину туберкулеза органов дыхания, выделил формы туберкулеза: диссеминированную, инфильтративную, кавернозную. Г. И. Сокольский обосновал необходимость учета профессиональных и социально-бытовых факторов в диагностике туберкулеза. Иосиф Васильевич Варвинский (1811-1878 гг.), профессор кафедры патологии и терапии Дерптского университета, проделал большую работу по внедрению методов перкуссии и аускультации во врачебную практику по всей России и разработал методы диагностики и лечения воспаления плевры и пневмоторакса. Директор медицинской клиники и ординарный профессор кафедры частной патологии и клиники Дерптского университета Генрих Унферрихт активно занимался вопросами туберкулеза и пиопневмоторакса. Н. И. Пирогов (1810-1881 гг.) большое внимание уделял вопросам клиники и диагностики туберкулеза у военнослужащих, описал гигантские многоядерные клетки в туберкулезной гранулеме (клетки Пирогова – Лангханса).

Среди профессоров, прибывших из Юрьевского университета в г. Воронеж, был Петр Иванович Философов (1879-1935 гг.), заведующий кафедрой факультетской терапии. Под его руководством сотрудники кафедры проводили важные научные исследования и занималась лечебно-консультативной работой. По ходатайству П. И. Философова клиники университета были оснащены рентгеновскими аппаратами для диагностики патологии органов дыхания и других систем организма. Для повышения квалификации врачей директор клиники П. И. Философов по инициативе врачебной секции Медсантруда читал курс лекций по терапии. П. И. Философовым описан целый ряд клинических перкуторных симптомов, характерных для туберкулезных плевромедиастинитов (треугольное притупление в сердечно-печеночном углу – треугольник Философова), для туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов переднего средостения (зона притупления перкуторного звука по краям грудины, суживающаяся книзу в форме чаши – симптом «чаши Философова»). Он охарактеризовал наличие резидуальных рентгенологических изменений в средостении при затихании активного процесса при туберкулезе.

В конце 1920 г. в г. Воронеже был организован первый в губернии противотуберкулезный диспансер со штатом из 6 человек (2 врача, 3 лекпома, 1 сиделка), главным врачом которого стала Глафира Васильевна Метелева. С конца 1922 г. в диспансере начал работать ординатор кафедры факультетской терапии Владимир Антонович Равич-Щербо (1890-1955 гг.), ставший впоследствии видным ученым-фтизиатром, профессором, заведующим кафедрой туберкулеза Воронежского медицинского института, членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР (рис. 2).



Рис. 2. В. А. Равич-Щербо (во втором ряду второй справа) с сотрудниками кафедры и Губернского противотуберкулезного диспансера. г. Воронеж, 1926 г.

Fig. 2. V.A. Ravich-Schebbo (the second from the right in the second row) with employees of department and Regional TB Dispensary, Voronezh, 1926

В воронежский период своей деятельности Владимир Антонович Равич-Щербо разработал много важных вопросов теории, клиники и лечения туберкулеза органов дыхания, которые активно внедрялись в практическое здравоохранение. В. А. Равич-Щербо одним из первых в 1928 г. применил двусторонний искусственный пневмоторакс в клинике туберкулеза легких. Его монографии «Искусственный пневмоторакс» (1921 г.), «Медицинская помощь при легочных заболеваниях» (1932 г.) и «Опыт применения двустороннего искусственного пневмоторакса при туберкулезе легких» (1939 г.) способствовали внедрению в лечебную практику противотуберкулезных учреждений этого основного по тем временам метода лечения деструктивных форм туберкулеза органов дыхания.

Большое внимание Владимир Антонович уделял проблеме диагностики и лечения туберкулезного плеврита. В 1933 г. в соавторстве с В. М. Гольдфельдом результаты их совместных исследований по плевральной патологии были изложены в изданной монографии «Плевриты (висцеральные и париеальные) и неврологические синдромы плеврального происхождения». Известен симптом В. А. Равича-Щербо – втяжение яремной вырезки во время вдоха у больных туберкулезным бронхоаденитом.

Большую роль в деле борьбы с туберкулезом сыграл Воронежский институт туберкулеза, организованный в 1931 г. на базе областного противотуберкулезного диспансера, в работе которого активное участие принимали сотрудники медицинского института. Доцент Борис Григорьевич Дворкин был первым директором института, доцент курса туберкулеза кафедры факультетской терапии Владимир Антонович Равич-Щербо – заместителем директора по научной работе.

Ученые медицинского института явились основоположниками становления фтизиохирургии в Воро-

нежской области. После того как В. А. Равич-Щербо освоил операцию Якобеуса в Московской клинике профессора А. Н. Розанова, он выполнил ее в своей клинике в 1935 г. с целью коррекции искусственно-пневмоторакса у больного туберкулезом легких. В этом же году в клинике кафедры факультетской хирургии профессор Викторин Иванович Бобров произвел первую в г. Воронеже торакопластику у больного фиброзно-кавернозным туберкулезом. Вскоре профессор В. А. Равич-Щербо пригласил к себе в клинику профессора В. И. Боброва, и с этого момента до 1941 г. фтизиохирургия Воронежской области стала быстро набирать опыт. Под руководством профессоров медицинского института операцию торакопластики освоили врачи-фтизиатры Надежда Николаевна Игнатовская и Юлия Николаевна Богородицкая, которые по совместительству являлись преподавателями кафедры туберкулеза. В 1936 г. в клинику пришел и стал активно оперировать ассистент кафедры факультетской хирургии Федор Петрович Верховых (1905-1964 гг.), в дальнейшем ведущий фтизиохirurg Воронежской области. Обучение врачей и активное внедрение в практику методов хирургического лечения больных туберкулезом сотрудниками медицинского института привели к тому, что фтизиохирургические вмешательства в Воронежской области стали носить не спорадический, а плановый характер.

В г. Воронеже В. А. Равич-Щербо явился пионером применения переливания крови в лечении туберкулеза легких, которое до этого считалось противопоказанным. В содружестве с доцентом кафедры туберкулеза Ф. П. Верховых на основании изучения опыта 2 500 переливаний крови были разработаны методические рекомендации для врачей по применению гемотрансфузий у взрослых. Ф. П. Верховых был директором Воронежского института переливания крови и одним из основоположников научного обоснования и разработки методики переливания крови при туберкулезе у детей.

В годы Великой Отечественной войны В. А. Равич-Щербо был главным терапевтом Сталинградского, Южного, 4-го Украинского фронтов, главным терапевтом Главного военного госпиталя Красной Армии и проводил большую организационную работу по оказанию терапевтической помощи в армейских и фронтовых госпиталях. Своим приобретенным опытом делился в опубликованных научных работах: «Вопросы военно-полевой терапии» (Сборник научных работ 4-го Украинского фронта, 1944 г.), «Гипопротейнемия в клинике некоторых заболеваний военного времени» (1946 г.), «Туберкулез» (25-й том многотомного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.», 1953 г.). С 1946 г. В. А. Равич-Щербо руководил 2-й кафедрой туберкулеза Центрального института усовершенствования врачей, несколько лет был заместителем редактора журнала «Проблемы туберкулеза», опубликовал монографии по во-

просам туберкулеза: «Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулезе» (1948 г.), «Туберкулез легких у взрослых» (1953 г.), «Ошибки в клинике легочного туберкулеза» (1954 г.), в которых были отражены и материалы его работы в ВГМИ. В. А. Равич-Щербо разработал структуру единого противотуберкулезного санатория, что послужило основой реорганизации сети санаториев для больных туберкулезом легких.

С 1940 г. после отъезда В. А. Равича-Щербо в Москву и во время Великой Отечественной войны, и в период эвакуации медицинского института в г. Ульяновск внедрением научных достижений в практику противотуберкулезной службы занимались сотрудники кафедры факультетской терапии под руководством заведующего кафедрой к.м.н., доцента Рябова Михаила Федоровича (1897-1954 гг.). Рябов М. Ф. принимал деятельное участие в работе научно-консультативного бюро при медицинском эвакуационном пункте № 93, возглавлял Комитет ученых г. Воронежа по организации производства медикаментов (стрептоцида, глюкозы, витаминов) из местного сырья, проводил большую работу по организации противоэпидемических мероприятий, занимался повышением квалификации врачей по ранней диагностике инфекционных заболеваний. В г. Ульяновске М. Ф. Рябов был назначен консультантом эвакуационных госпиталей Куйбышевской области. В дальнейшем он добровольно поступил в действующую армию, где был назначен главным терапевтом Донского, затем Центрального, Белорусского, 1-го Белорусского фронтов. М. Ф. Рябов проводил фронтовое и госпитальное обучение врачей по вопросам военно-полевой терапии и ранней диагностики туберкулеза у личного состава армии. Врачами частей и госпиталей было выполнено под руководством Рябова М. Ф. более 180 научных работ и докладов.

Значительный вклад в развитие отечественной фтизиопедиатрии внес д.м.н., профессор Лев Давидович Штейнберг (1895-1955 гг.), который с 1930 г. работал ассистентом, затем доцентом детской клиники Воронежского медицинского института. В 1936 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Клиника железисто-медиастинального туберкулеза у детей». Совместная монография В. А. Равича-Щербы и Л. Д. Штейнберга «Средостение в клинике туберкулеза у детей и взрослых» (1936 г.) разрешала многие вопросы патогенеза и клиники туберкулеза в различных возрастных периодах. В последующем Л. Д. Штейнбергом были изданы монографии «Клиника туберкулеза у детей» (1946 г.) и «Болезни органов дыхания у детей» (1948 г.), имеющие высокую значимость для практического здравоохранения. В дальнейшем вопросам туберкулеза у детей и подростков уделяла большое внимание заведующая кафедрой факультетской педиатрии профессор Валентина Александровна Платонова.

Ученые медицинского института активно занимались внедрением научных достижений в практическое здравоохранение и в области внелегочных локализаций туберкулеза. Так, заведующий кафедрой факультетской хирургии (1918-1923 гг.) профессор Николай Нилович Бурденко (1876-1946 гг.), наряду с лечебной и научной работой, был организатором хирургических клиник в г. Воронеже, факультативных курсов по костно-суставному туберкулезу, часто выступал перед врачами города с докладами по вопросам военно-полевой хирургии, проводил показательные и наиболее сложные операции в больницах и госпиталях. После переезда в 1923 г. профессора Н. Н. Бурденко в Москву заведение кафедрой факультетской хирургии было поручено доценту Викторину Ивановичу Боброву (1884-1949 гг.). Основной научной проблемой кафедры было хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза. Работы по костно-суставному туберкулезу продолжались и в послевоенный период. В монографиях «Диагностика и лечение костно-суставного туберкулеза» (1932 г.) и «Костно-суставной туберкулез» (1948 г.) В. И. Бобров дал практические рекомендации по обследованию сельского населения Воронежской области на выявление больных костно-суставным туберкулезом.

Вопросами туберкулеза женских половых органов занимались сотрудники кафедры акушерства и гинекологии института. В 1939 г. Владимир Александрович Покровский, в последующем профессор и заведующий этой кафедрой (1944-1971 гг.), защитил докторскую диссертацию на тему «Туберкулез женской половой сферы». Разработанные В. А. Покровским методы диагностики и лечения туберкулеза женских половых органов легли в основу практических рекомендаций.

Вопросами эпидемиологии и социальной значимости туберкулеза активно занимались сотрудники кафедры социальной гигиены под руководством (1923-1963 гг.) профессора Тихона Яковлевича Ткачева. В 1963 г. кафедру возглавил профессор Иван Павлович Фурменко (1912-1983 гг.), в последующем ректор Воронежского медицинского института. И. П. Фурменко, имея опыт практической работы в качестве руководителя Хреновского противотуберкулезного диспансера, во время работы в вузе продолжал поддерживать тесную связь с практическим здравоохранением. Многие медико-санитарные учреждения города и области постоянно пользовались консультациями сотрудников кафедры. Для практических врачей на кафедре неоднократно организовывались факультативные курсы санитарной статистики. В планы научных исследований кафедры включались проблемы социальных болезней, в том числе туберкулеза. В 1975 г. при кафедре был организован музей истории Воронежского медицинского института.

В послевоенные годы в дальнейшем развитии фтизиохирургии в Воронежской области большую

помощь оказали сотрудники кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующая кафедрой профессор Татьяна Федоровна Лаврова. Врачи-фтизиохирурги получили возможность теоретически и практически детально изучать топографию легочных сегментов и овладевать современными методами диагностических и хирургических вмешательств. В этот период Ф. П. Верховых и А. П. Палий внедрили в работу фтизиохирургического отделения областного противотуберкулезного диспансера методику экстраплеврального пневмолита у больных с инфильтративными формами туберкулеза, и к 1960 г. было произведено более 120 этих операций.

Внедрению и совершенствованию резекционной хирургии в г. Воронеже большую помощь оказал доцент кафедры туберкулеза Центрального института усовершенствования врачей (Москва), в дальнейшем академик РАМН, Михаил Израйлевич Перельман. Под его руководством в 1956 г. хирургами Ф. П. Верховых и М. Г. Левиным была выполнена первая в области резекция легких по поводу туберкулеза под местной анестезией. В течение последующих четырех лет при непосредственном участии М. И. Перельмана в хирургических отделениях областного и городского противотуберкулезных диспансеров было произведено около 250 радикальных операций на легких, включая резекцию бифуркации трахеи по поводу аденомы бронха. Именно М. И. Перельман способствовал внедрению во фтизиохирургию в г. Воронеже эндобронхиального наркоза, и первым анестезиологом, внедрившим этот метод в 1957 г. при операции больных туберкулезом, была Лариса Максимовна Копылова, в последующем ассистент курса туберкулеза Воронежского медицинского института. Первая плеврэктомия по поводу туберкулезной эмпиемы плевры была проведена в 1960 г. фтизиохирургом Воронежского областного противотуберкулезного диспансера Алексеем Алексеевичем Приймаком, выпускником Воронежского мединститута. А. А. Приймак, в последующем доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ фтизиопульмонологии (Москва), много сделал в Воронежской области для ликвидации хронических туберкулезных эмпием плевры, в большинстве случаев являвшихся тяжелым последствием экссудативного плеврита, искусственного, спонтанного или экстраплеврального пневмоторакса. В 1965 г. по материалам хирургического отделения противотуберкулезного диспансера А. А. Приймак защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение эмпием плевры».

В 1969 г. при кафедре факультетской терапии вновь был создан курс туберкулеза, который в 1970 г. выделился в самостоятельное структурное подразделение медицинского института. Его возглавил к.м.н. Николай Сергеевич Тюхтин. Н. С. Тюхтин имел большой опыт работы в противотуберкулезных учреждениях Приморского и Дальневосточного

военных округов, Воронежском областном противотуберкулезном диспансере в качестве фтизиохирурга, заместителя главного врача по лечебной работе. В связи с этим в работах Н. С. Тюхтина нашли отражение вопросы повышения эффективности хирургических вмешательств при распространенных формах туберкулеза легких. Под руководством Т. Ф. Лавровой в 1968 г. Н. С. Тюхтин защитил кандидатскую диссертацию на тему «Дополнительная пластика культи главного бронха, ушитого механическим швом». В результате разработки и внедрения этого метода в практическую фтизиохирургию Воронежской области удалось снизить число бронхиальных свищей после пульмонэктомий более чем в 4 раза. Под руководством доцента Н. С. Тюхтина и профессора Т. Ф. Лавровой хирург Л. П. Ефимова внедрила в работу легочно-хирургического отделения способ применения гемостатических материалов на основе окисленной целлюлозы, что легло в основу ее кандидатской диссертации.

С 1972 г. темой научно-исследовательской работы курса туберкулеза ВГМИ стало изучение проблемы заболеваний плевры. В 1977 г. в Воронежском городском противотуберкулезном диспансере по инициативе Н. С. Тюхтина было создано отделение плевральной патологии на 90 коек, которое стало центром диагностики и лечения больных с заболеваниями плевры г. Воронежа и Воронежской области, клинической базой обучения студентов и врачей. В отделении сотрудниками курса внедрялись новые методы диагностики и лечения больных. Докторская диссертация Н. С. Тюхтина, которую он защитил в 1985 г., была посвящена вопросам клиники, диагностики и методам лечения туберкулезного плеврита. В 1985 г. курс туберкулеза был преобразован в кафедру туберкулеза, которой профессор Н. С. Тюхтин заведовал до 2002 г., а в дальнейшем до 2010 г. работал в должности профессора кафедры. За время работы им были опубликованы 233 печатные работы, получено 3 авторских свидетельства на изобретения и 17 удостоверений на рационализаторские предложения. В течение 40 лет Н. С. Тюхтин возглавлял проводимые в противотуберкулезном диспансере клинические разборы, на которых решались трудные вопросы диагностики и лечения больных. Под руководством Н. С. Тюхтина были выполнены и защищены 1 докторская и 4 кандидатских диссертации.

С 1972 г. занятия со студентами вели к.м.н., доцент З. Д. Берлова и ассистенты: В. Н. Крицкий, к.м.н. Л. М. Копылова, к.м.н. Л. П. Ефимова, к.м.н. Н. А. Стогова, к.м.н. Н. Е. Галыгина, к.м.н. Ю. П. Кошелев, М. В. Семенин, В. П. Захаров, Г. И. Шведов, А. А. Слепченко, М. Е. Калинина (рис. 3).

С 2002 по 2008 г. кафедрой туберкулеза заведовала д.м.н., профессор Наталья Аполлоновна Стогова, которая продолжила научные исследования в области плевральной патологии. В 2002 г. она защитила докторскую диссертацию на тему «Плевральные



Рис. 3. Сотрудники кафедры туберкулеза: первый ряд слева направо – заведующая кафедрой д.м.н., профессор Н. А. Стогова; д.м.н., профессор Н. С. Тюхтин; ассистент, к.м.н. Л. М. Копылова; второй ряд слева направо – ассистент, к.м.н. Ю. П. Кошелев; ассистент В. А. Николаев. г. Воронеж, 2006 г.

Fig. 3. Employees of TB Department: the first row from the left to the right: N.A. Stogova, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department; N.S. Tyukhtin, Professor, Doctor of Medical Sciences; L.M. Kopylova, Assistant, Candidate of Medical Sciences; the second row from the left to the right: Yu.P. Koshelev, Assistant, Candidate of Medical Sciences; V.A. Nikolaev, Assistant. Voronezh, 2006

выпоты (клиника, диагностика, лечение)». Профессор Н. А. Стогова имеет более 200 научных трудов, под ее руководством была защищена одна кандидатская диссертация.

Материалы научных исследований профессора Н. С. Тюхтина и его учеников и последователей в области изучения проблем плевральной патологии активно внедрялись в работу Воронежского городского противотуберкулезного диспансера и были опубликованы в журналах и сборниках научных статей, в 4-томном руководстве для врачей «Болезни органов дыхания» (1989 г.), в методических рекомендациях МЗ РСФСР «Диагностика и лечение серозного туберкулезного плеврита с применением микродренирования» (1990 г.), в руководстве по внутренним болезням, в книге «Болезни органов дыхания» (2000 г.), в монографии «Болезни плевры», изданной под редакцией члена-корреспондента РАМН профессора В. В. Ерохина в 2010 г. [3]. В 2008 г. была издана книга для санитарного просвещения населения «Туберкулез (вопросы и ответы)». Ассистент В. Н. Крицкий большое внимание уделял вопросам совершенствования организации санаторного лечения детей с различными формами туберкулеза, в том числе реконвалесцентов после туберкулезного менингита.

Преподавание вопросов туберкулеза практическим врачам в рамках повышения квалификации с

1998 по 2008 г. проводилось сотрудниками кафедры фтизиатрии института последипломного медицинского образования Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, заведующей которой по совместительству была главный врач областного противотуберкулезного диспансера, к.м.н., доцент, заслуженный врач РСФСР Людмила Павловна Ефимова.

В 2008 г. кафедра туберкулеза и кафедра фтизиатрии ИПМО были объединены с кафедрой эпидемиологии ВГМА им. Н. Н. Бурденко. Заведующим кафедрой стал д.м.н. профессор Николай Петрович Мамчик. Под руководством Н. П. Мамчика на кафедре изучались вопросы эпидемиологии туберкулеза в Воронежской области, был апробирован и внедрен в работу областного противотуберкулезного диспансера метод магнитотерапии туберкулезного экссудативного плеврита. Н. П. Мамчик имеет более 100 опубликованных научных работ, посвященных разработке системы гигиенической безопасности промышленного города на основе комплексной оценки риска здоровью населения, обусловленного факторами среды обитания.

В 2011 г. вновь была организована самостоятельная кафедра фтизиатрии, которую возглавила д.м.н., доцент Ольга Викторовна Великая. Докторская диссертация О. В. Великой на тему «Исследование клинических проявлений, особенностей терапии и прогноза у больных пневмонией с хроническим вирусным гепатитом В» была защищена в 2008 г., результаты которой были отражены в монографии [1]. О. В. Великая имеет более 100 научных трудов, 7 патентов на изобретения, под ее руководством были защищены 2 кандидатские диссертации. В настоящее время она руководит научной работой кафедры по теме «Повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с учетом медико-социальных факторов риска и лекарственной устойчивости возбудителя». Ведется подготовка аспирантов.

На кафедре трудятся профессор, д.м.н. Наталья Аполлоновна Стогова, доценты, кандидаты медицинских наук Анна Владимировна Лушникова и Надежда Егоровна Хорошилова, ассистенты, кандидаты медицинских наук Ольга Сергеевна Мартышова и Владимир Александрович Николаев (рис. 4). Проводится обучение студентов, клинических ординаторов на базе Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н. С. Похвисневой (главный врач к.м.н. С. В. Корниенко), продолжается работа по повышению ква-



Рис. 4. Сотрудники кафедры фтизиатрии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко: первый ряд слева направо – профессор, д.м.н., профессор Н. А. Стогова; заведующая кафедрой фтизиатрии, д.м.н., доцент О. В. Великая; доцент, к.м.н. Н. Е. Хорошилова; второй ряд слева направо – доцент, к.м.н. А. В. Лушникова; ассистент, к.м.н. В. А. Николаев; ассистент, к.м.н. О. С. Мартышова. г. Воронеж, 2018 г.

Fig. 4. Employees of Phthisiology Department of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko: N.A. Stogova, Professor, Doctor of Medical Sciences; O.V. Velikaya, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Phthisiology Department; N.E. Khoroshilova, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; the second row from the left to the right: A.V. Lushnikova, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; V.A. Nikolaev, Assistant, Candidate of Medical Sciences; O.S. Martynova, Assistant, Candidate of Medical Sciences. Voronezh, 2018

лификации врачей города и области. В рамках системы непрерывного медицинского образования врачей сотрудники кафедры принимают участие в организации межрегиональных научно-практических конференций, аккредитованных Минздравом России. Для повышения эффективности процесса послеузовского обучения сотрудниками кафедры был издан ряд методических пособий и рекомендаций. За заслуги в области отечественного образования кафедра фтизиатрии была награждена президентом Российской академии естествознания дипломом (№ 01276 от 16 апреля 2013 г.) и медалью «Золотая кафедра России».

Продолжая традиции коллектив кафедры фтизиатрии и в настоящее время уделяет большое внимание повышению качества подготовки квалифицированных врачебных кадров для практического здравоохранения и внедрению передовых методов оказания противотуберкулезной помощи в практику.

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. Великая О. В., Провоторов В. М. Пневмонии. – Воронеж: Кварта, 2008. – 176 с.
2. От медицинского института к медицинской академии (80-летию посвящается) / под ред. проф. А. С. Фаустова. – Воронеж: АО «НЛМК», 1998. – 126 с.
3. Тютин Н. С., Стогова Н. А., Гиллер Д. Б. Болезни плевры / под ред. В. В. Ерохина. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 256 с.
4. Фурменко И. П. Воронежский государственный медицинский институт / И. П. Фурменко. – Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1976. – 238 с.

REFERENCES

1. Velikaya O.V., Provotorov V.M. *Pnevmonii*. [Pneumonias]. Voronezh, Kvatra Publ., 2008, 176 p.
2. *Ot meditsinskogo instituta k meditsinskoy akademii (80-letiyu posvyaschaetsya)*. [From medical institute to medical academy (devoted to the 80th anniversary)]. A. S. Faustova, eds., Voronezh, AO NLMK Publ., 1998, 126 p.
3. Tyukhtin N.S., Stogova N.A., Giller D.B. *Bolezni plevry*. [Pleural Disorders]. V.V. Erokhin, eds., Moscow, OAO Izdatelstvo Meditsina Publ., 2010, 256 p.
4. Furmenko I.P. *Voronezhskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Institut*. [Voronezh State Medical Institute]. I.P. Furmenko. Voronezh, Izdatelstvo Saratovskogo Universiteta Publ., 1976, 238 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: 8 (473) 237-28-53.

Стогова Наталья Аполлоновна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиатрии.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Великая Ольга Викторовна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: alexvel@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036
Phone: +7 (473) 237-28-53.

Natalya A. Stogova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology Department.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Olga V. Velikaya

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.
E-mail: alexvel@rambler.ru

Поступила 20.01.2018

Submitted as of 20.01.2018

ПАМЯТИ ПРИЙМАКА АЛЕКСЕЯ АЛЕКСЕЕВИЧА



10 февраля 2018 г. на 86-м году жизни скончался замечательный человек – ученый, врач, педагог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, лауреат Премии Совета министров СССР Приймак Алексей Алексеевич.

А. А. Приймак родился 6 марта 1932 г. в семье служащего в станице Медведовской Краснодарского края. В 1950 г. он поступил в Воронежский государственный медицинский институт, а затем перевелся на военно-медицинский факультет Куйбышевского государственного медицинского института, который окончил в 1956 г.

А. А. Приймак прошел славный путь от практического хирурга ЦРБ до главного фтизиатра России.

После окончания института работал практическим хирургом ЦРБ (1956-1958 гг.), фтизиатром, руководил хирургическим отделом Воронежского противотуберкулезного диспансера (1959-1969 гг.).

В 1966 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В 1969 г. А. А. Приймак был приглашен в Центральный НИИ туберкулеза АМН СССР, где работал в должности старшего научного сотрудника. После защиты в 1972 г. диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук возглавил отделение легочно-дыхательной недостаточности и трансплантации легких.

В течение 18 лет (1980-1998 гг.) Алексей Алексеевич был генеральным директором Московского НИИ туберкулеза МЗ РСФСР, а затем – Российского НИИ фтизиопульмонологии.

Исследования профессора А. А. Приймака посвящены различным аспектам торакальной хирургии, в том числе изучению эмпием плевры различного происхождения. В 1972 г. в ЦНИИ туберкулеза

после экспериментальных исследований впервые в клинике был успешно применен «живой» сердечно-легочный гетерокомплекс для лечения дыхательной недостаточности с метаболическими нарушениями.

А. А. Приймак основал школу по разработке новой аппаратуры во фтизиатрии (электрическая стимуляция диафрагмы, игольно-струйный инъектор, аппарат для длительного введения лекарственных веществ, впервые у больных туберкулезом разработана гипербарическая оксигенация и др.). При его непосредственном участии на базе НИИ фтизиопульмонологии был создан Федеральный компьютерный центр мониторинга туберкулеза.

С 1992 по 2011 г. А. А. Приймак возглавлял кафедру туберкулеза ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова.

Ведя активную педагогическую деятельность, А. А. Приймак разработал стандарты последипломного обучения фтизиатров, впервые внедрил метод медико-технических инноваций на совместных занятиях врачей и производителей аппаратуры.

Как организатор он отстаивал в России и за рубежом приоритеты отечественной фтизиатрии. Под руководством А. А. Приймака разработаны концепция развития фтизиопульмонологии, республиканские программы по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации.

А. А. Приймак являлся членом Ученого совета МЗ РФ, председателем Совета всероссийских научных обществ, главным фтизиатром МЗ РФ, главным редактором журнала «Туберкулез и экология», председателем ученого совета по защите диссертаций.

Алексей Алексеевич сформировал солидную школу фтизиатров. Под его руководством защищено более 40 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, свыше 10 – на соискание ученой степени доктора медицинских наук и доктора медицины в электротехнике.

А. А. Приймак – автор более 400 печатных работ, 20 свидетельств на изобретения и патенты, 5 монографий.

От нас ушел талантливый ученый, блестящий организатор, требовательный педагог, настоящий профессионал и надежный человек.

Память об Алексее Алексеевиче Приймаке навсегда останется в сердцах его учеников и последователей, коллег, друзей и близких.

*Коллектив ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России
Российское общество фтизиатров/
Ассоциация фтизиатров России*

Исправление.

В опубликованной в номере 2 за 2018 г. статье
«Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя»
была пропущена фамилия одного из авторов.

Правильный авторский состав таков:

А. М. ТИХОНОВ¹, М. В. БУРАКОВА^{1,2}, Т. Р. БАГДАСАРЯН¹, В. В. РОМАНОВ¹, Э. В. ВАНИЕВ³, И. А. ВАСИЛЬЕВА³

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия

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 96, №3, 2018**

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.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.

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 96, no.3, 2018**

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 Типография 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

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 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. Fufae

Advertisement Service

A. A. Perunova

E-mail: Perunova@fiot.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.

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