

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 96

10
2018

IV

ЦЕРЕМОНИЯ

вручения премии

им. М. И. Перельмана

29 ноября 2018 г.

**ТУБЕРКУЛЁЗ
И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**
ежемесячный научно-практический журнал



Ресторан «Соколиная охота»

Москва, проезд Сокольнического круга, д. 11

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 96
10
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

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр 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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Стерликов С. А., Русакова Л. И., Пономарев С. Б., Галкин В. Б., Бурыхин В. С.**
Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации. 5
- Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Эргешов А. Э., Ловачева О. В., Васильева И. А.**
Возможности аппаратного плазмафереза при гепатотоксических реакциях на химиотерапию у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах 13
- Ароян А. Р., Леонтьева Е. С., Мордык А. В.**
Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода. 20
- Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Хитева А. Ю.**
Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания 23
- Кульчавеня Е. В., Ковешникова Е. Ю., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р.**
Туберкулез периферических лимфатических узлов: эпидемиологическая характеристика 30
- Рясенский Д. С., Асеев А. В., Эльгали А. И.**
Влияние глицирризиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии 35
- Сенин А. М., Медвинский И. Д.**
Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией 41

Клиническое наблюдение

- Стогова Н. А.**
Туберкулезный плеврит у больных раком молочной железы: три клинических наблюдения. 48

Обзор

- Карнаушкина М. А., Данилов Р. С.**
Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 54
- Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелеев А. М., Павлова М. В.**
Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований 63

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96
10
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

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthiology, 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 Phthiology, 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 Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Original Articles

- Sterlikov S. A., Rusakova L. I., Ponomarev S. B., Galkin V. B., Burykhin V. S.**
Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis in the penitentiary system of the Russian Federation **5**
- Vaniev E. V., Samoylova A. G., Ergeshov A. E., Lovacheva O. V., Vasilyeva I. A.**
Automated plasmapheresis for management of hepatotoxic reactions to chemotherapy in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance including those with concurrent viral hepatitis **13**
- Aroyan A. R., Leontieva E. S., Mordyk A. V.**
Changes of approaches to chemotherapy in children of the tender age over 30-year period .. **20**
- Zolotova N. V., Akhtyamova A. A., Ovsyankina E. S., Petrakova I. Yu., Khiteva A. Yu.**
Social features of the families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis **23**
- Kulchavenya E. V., Koveshnikova E. Yu., Merganov M. M., Sharipov F. R.**
Peripheral lymph node tuberculosis: epidemiological characteristics **30**
- Ryasenskiy D. S., Aseev A. V., Elgali A. I.**
Effect of glycyrrhizic acid on the membrane structures of mononuclear cells in pulmonary tuberculosis patients receiving anti-tuberculosis chemotherapy **35**
- Senin A. M., Medvinskiy I. D.**
Specific features of tuberculosis relapses in HIV infected patients **41**

Clinical case

- Stogova N. A.**
Tuberculous pleurisy in breast cancer patients: three clinical cases **48**

Reviews

- Karnaushkina M. A., Danilov R. S.**
Eosinophils as a non-invasive marker to assess inflammatory activities in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease **54**
- Starshinova A. A., Belyaeva E. N., Panteleev A. M., Pavlova M. V.**
Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the Russian and international studies **63**

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В УЧРЕЖДЕНИЯХ УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С. А. СТЕРЛИКОВ¹, Л. И. РУСАКОВА², С. Б. ПОНОМАРЕВ³, В. Б. ГАЛКИН⁴, В. С. БУРЫХИН⁵

¹ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

³ФКУ «НИИ ФСИН России», Москва, Россия

⁴ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵Управление медико-санитарного обеспечения ФСИН России, Москва, Россия

Несмотря на увеличение числа случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, недостаточную результативность лечения этих больных, исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в пенитенциарных учреждениях не изучались. Цель исследования – изучение результатов лечения случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации. Установлена низкая эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (21,4%), которая зависела прежде всего от высокой частоты безуспешного лечения (34,5%) и выбывания пациентов из-под наблюдения (27,7%). Особенностью исходов лечения была сравнительно низкая летальность (6,0%). Для повышения результативности лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью в пенитенциарных учреждениях России целесообразны расширение возможностей качественной лабораторной диагностики, применения коллапсотерапевтических методов лечения, а также внедрение федерального регистра больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, туберкулез в пенитенциарных учреждениях, исходы лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Для цитирования: Стерликов С. А., Русакова Л. И., Пономарев С. Б., Галкин В. Б., Бурыхин В. С. Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-5-12

TREATMENT OUTCOMES OF EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE PENITENTIARY SYSTEM OF THE RUSSIAN FEDERATION

S. A. STERLIKOV¹, L. I. RUSAKOVA², S. B. PONOMAREV³, V. B. GALKIN⁴, V. S. BURYKHIN⁵

¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³Research Institute by the Russian Penitentiary System, Moscow, Russia

⁴St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

⁵Medical Sanitary Directorate of the Russian Penitentiary System, Moscow, Russia

Despite the growing level of tuberculosis cases with extensive drug resistance and failing treatment of such patients, treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis in the penitentiary system have never been studied. The objective of the study is to investigate treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis in the penitentiary system of the Russian Federation. It was observed that treatment success of extensive drug resistant tuberculosis was poor (21.4%), which was first of all due to treatment failures (34.5%) and patients transferred out (27.7%). Relatively low mortality (6.0%) was typical of treatment outcomes. In order to enhance treatment effectiveness of extensive drug resistant tuberculosis in the penitentiary system of the Russian Federation, it would be reasonable to expand quality laboratory diagnostics and use of collapse therapy and to introduce the Federal Register of TB cases.

Key words: extensive drug resistant tuberculosis, tuberculosis in the penitentiary system, treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis

For citations: Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Ponomarev S.B., Galkin V.B., Burykhin V.S. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis in the penitentiary system of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 5-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-5-12

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) в настоящее время стал социально-экономической проблемой всего мирового сообщества в связи с его прогрессирующим распространением, сложностью выявления, высокой стоимостью лечения. Риск развития ШЛУ-ТБ существенно возрастает у лиц, безуспешно лечившихся

от туберкулеза ранее, в том числе с использованием противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда [6]. Часто эти пациенты имеют низкую приверженность к лечению и, соответственно, его низкую результативность [1, 17]. В силу указанных причин имеются предпосылки для дальнейшего усугубления проблемы ШЛУ-ТБ в мировом масштабе.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 795 больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2010 г., через два года успешно завершило лечение 20%, а 44% умерло [12]. Из 1 279 больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2011 г., успешно завершило лечение 284 (22%), умерло 438 (35%), неудачным было лечение у 126 (10%), были потеряны для наблюдения или исход не был оценен у 421 (33%) [13]. Из 2 685 больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в 2012 г., лечение было успешным у 682 (26%), умерло 809 (30%), неудача лечения зарегистрирована у 510 (19%), 684 (25%) пациента потеряно для наблюдения или исход их лечения не был оценен [14]. Следует отметить, что более половины (51%) больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в 2012 г., было из Российской Федерации [14]. Из 4 086 больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2013 г., лечение было успешным у 28% (по Российской Федерации у 26% из 1 965 зарегистрированных), умерло 27%, неудача лечения была у 21%, 23% потеряны для наблюдения либо результат их лечения не оценен [15]. Из 6 904 пациентов, начавших лечение ШЛУ-ТБ в 2014 г. в 52 странах и на территориях, где были зарегистрированы результаты лечения, 30% завершили лечение успешно, 28% умерли, неудача лечения установлена у 21%, а 20% были потеряны для наблюдения или результат лечения не оценивали. На долю Индии, России и Украины приходилось 68% подобных пациентов (2014 г.). Из 2 209 больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в Российской

Федерации в 2014 г., лечение оказалось успешным у 31% [16].

Данные литературы представлены в табл. 1.

При этом следует отметить, что результативность лечения случаев туберкулеза в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России обычно ниже, чем в гражданском здравоохранении (табл. 2). Это связано с тем, что существенная часть больных выбывает (в международной системе мониторинга исходов лечения это регистрируется как «исход не оценен»).

Исследований, касающихся анализа результатов лечения больных ШЛУ-ТБ в пенитенциарном здравоохранении и основных причин, снижающих его результативность, найти не удалось. Такие данные представляют интерес, учитывая, что решение медицинских проблем осужденных в условиях пенитенциарного здравоохранения приводит к позитивному экономическому эффекту за счет улучшения состояния здоровья маргинальных слоев населения [9].

Цель исследования: изучить результаты лечения случаев ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективный когортный анализ. Анализировали исходы лечения случаев ШЛУ-ТБ: в 2015 г. собирали сведения о когорте больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных

Таблица 1. Результаты лечения случаев ШЛУ-ТБ по данным глобальных докладов ВОЗ по туберкулезу

Table 1. Treatment outcomes of XDR TB cases as per WHO Global TB Reports

Год регистрации когорты	Исходы лечения, абс. (%)					источник
	успешное лечение	неудача лечения	умерло	потеряны для наблюдения или исход не оценен	размер когорты	
2010	(20%)	-	(44%)	-	795	[12]
2011	284 (22%)	126 (10%)	438 (35%)	421 (33%)	1 279	[13]
2012	682 (26%)	510 (19%)	809 (30%)	684 (25%)	2 685	[14]
2013	(28%)	(21%)	(27%)	(23%)	4 086	[15]
2014	(30%)	(21%)	(28%)	(20%)	6 904	[16]

Таблица 2. Сопоставление результатов случаев лечения по IV режиму химиотерапии в гражданском здравоохранении и учреждениях ФСИН России (по [3] и [8])

Table 2. Comparison of treatment outcomes as per chemotherapy regimen IV in the civilian sector and penitentiary system of Russia (according to [3] and [8])

Исход курса химиотерапии	Гражданское здравоохранение		ФСИН	
	2013 г.	2014 г.	2013 г.	2014 г.
Эффективный курс химиотерапии	47,6	50,8	34,3	28,3
Неэффективный курс химиотерапии	14,7	13,1	18,4	23,7
Умер от туберкулеза	9,8	9,2	2,3	2,1
Умер от других причин	8,0	9,7	3,0	2,7
Прервал курс химиотерапии	10,4	8,7	8,8	10,5
Выбыл	5,3	5,3	29,7	28,9
Продолжает лечение	4,2	3,0	3,5	3,7
Размер когорты, абс.	17 995	20 160	2 183	2 138

в 2013 г., а в 2016 г. – о когорте больных ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2014 г.

Сбор сведений в указанные годы регламентирован письмами Минздрава России и Управлением медико-санитарного обеспечения ФСИН России:

- в 2015 г. письмом Минздрава России № 17-7-319 от 25.01.2016 г. и письмом Управления организации медико-санитарного обеспечения ФСИН России № исх-22-76628 от 03.12.2015 г.;

- в 2016 г. письмом Минздрава России № 17-10 / 505 от 30.01.2017 г. и письмом Управления организации медико-санитарного обеспечения ФСИН России № исх-22-72922 от 09.12.2016 г.

Сведения об исходах лечения больных, получающих лечение по IV, V режимам химиотерапии, и из них случаев лечения ШЛУ-ТБ, регистрировали в форме ВР-5МЛУ-ФСИН «Сведения о результатах лечения пациентов с туберкулезом по IV режиму химиотерапии в учреждениях ФСИН России» (далее ф. ВР-5МЛУ-ФСИН), собираемой в рамках указанных запросов. Исходы лечения определяли в соответствии с инструкцией по заполнению форм ВР-5МЛУ и ВР-5МЛУ-ФСИН, подготовленной на основании международных рекомендаций по мониторингу [11].

Эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением регистрировали в случаях лечения пациентов, имеющих не менее трех отрицательных результатов культуральной диагностики образцов, взятых с интервалом не менее 30 дней после завершения интенсивной фазы лечения.

Эффективный курс химиотерапии с клинико-рентгенологическим подтверждением регистрировали во всех остальных случаях эффективного лечения пациентов, у которых невозможно зарегистрировать исход «эффективный курс химиотерапии с бактериологическим подтверждением».

Неэффективный курс химиотерапии регистрировали в случае:

- прекращения химиотерапии или замены двух ПТП вследствие нежелательных реакций;
- замены как минимум двух ПТП в результате получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости возбудителя к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда;
- продолжения бактериовыделения после 8 мес. от начала лечения;
- возобновления бактериовыделения в фазе продолжения химиотерапии.

Умер от туберкулеза – случай, завершившийся летальным исходом вследствие туберкулеза.

Умер от других причин – случай, завершившийся летальным исходом вследствие любой причины, кроме туберкулеза.

Прервал курс химиотерапии – исход случая лечения, при котором пациент не начинал лечение или прервал его на 2 мес. подряд и более.

Выбыл – исход лечения пациента, выбывшего с административной территории или переведенного

из одного ведомства в другое, окончательный результат лечения которого не известен.

Продолжает лечение – случаи лечения пациентов, продолжающих текущий курс химиотерапии более 2 лет.

Исходы случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, включая случаи лечения ШЛУ-ТБ, зарегистрированные в 2013 г., оценивали через два года – в 2015 г., а отчет об исходах их лечения получен в 2016 г. Аналогичные случаи лечения, зарегистрированные в 2014 г., оценивали в 2016 г.; отчет об их исходах лечения получен в 2017 г.

Исходы лечения случаев ШЛУ-ТБ сопоставляли с исходами случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, исключая случаи ШЛУ-ТБ.

Также проводили сопоставление исходов лечения случаев ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН и в гражданском здравоохранении [согласно поручениям Минздрава России № 17-7-319 от 25.01.2016 и № 17-10-505 от 30.01.2017 в форме единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ «Сведения о результатах лечения пациентов с туберкулезом по IV режиму химиотерапии» (далее ф. ВР-5МЛУ)].

Всего в учреждениях ФСИН России в 2013 г. зарегистрировано 2 020 случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии (исключая случаи ШЛУ-ТБ) и 163 случая лечения ШЛУ-ТБ. В 2014 г. зарегистрировано 1 936 случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии (исключая случаи ШЛУ-ТБ) и 202 случая лечения ШЛУ-ТБ.

Для статистической обработки информации рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ), статистическую значимость различий для отношения долей (p). При проведении анализа рисков у пациентов гражданского сектора и ФСИН рассчитывали относительный риск (ОР), число пациентов, которых надо пролечить, чтобы проявилась одна единица эффекта (ЧППЛ). Статистическую обработку данных проводили с использованием электронной формы NanoStat версии 1.9 (http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/NanoStat_1.9.xls).

Результаты

Исходы случаев лечения ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2013 и 2014 г. (и, соответственно, оцененных в 2015 и 2016 г.), представлены в табл. 3.

Статистически значимой разницы долей исходов курса химиотерапии ШЛУ-ТБ в сравниваемых когортах не отмечено. Для динамики всех исходов риск статистической ошибки первого рода составлял более 10%. Это позволило объединить когорты 2013 и 2014 г. для повышения мощности исследования.

Основной причиной, снижающей результативность лечения случаев ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН России, являлось неэффективное лечение: треть больных ШЛУ-ТБ лечилась безуспешно.

Таблица 3. Исходы курса химиотерапии случаев ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2013-2014 гг. в учреждениях ФСИН России**Table 3. Treatment outcomes of XDR TB cases notified in 2013-2014 in the Russian penitentiary system**

Исходы курса химиотерапии	Год регистрации когорты				ρ	Итого, 2013 + 2014 годы	
	2013 г.		2014 г.				
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]		абс.	% [95% ДИ]
Эффективный курс химиотерапии	38	23,3 [17, 2-30,1]	40	19,8 [14,6-25,6]	0,5	78	21,4 [17,3-25,7]
Неэффективный курс химиотерапии	62	38,0 [30,8-45,6]	64	31,7 [25,5-38,3]	0,3	126	34,5 [29,7-39,5]
Прервал курс химиотерапии	7	4,3 [1,7-7,9]	11	5,5 [2,8-9,0]	0,5	18	4,9 [3,0-7,4]
Умер от туберкулеза	2	1,2 [0,1-3,5]	6	3,0 [1,1-5,8]	0,1	8	2,2 [0,9-3,9]
Умер от других причин	8	4,9 [2,1-8,7]	6	3,0 [1,1-5,8]	0,5	14	3,8 [2,1-6,1]
Выбыл	39	23,9 [17,7-30,8]	62	30,7 [24,5-37,2]	0,1	101	27,7 [23,2-32,4]
Продолжает лечение	7	4,3 [1,7-7,9]	13	6,4 [3,5-10,2]	0,3	20	5,5 [3,4-8,0]
Итого	163	100,0	202	100,0	-	365	100,0

С данным исходом могут ассоциироваться следующие причины:

- дефекты микробиологической диагностики, в первую очередь тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП резервного ряда. Данный раздел Федеральной системы внешней оценки качества внедрен недавно, и всего лишь 9 из 79 лабораторий ФСИН России приняли в нем участие;

- наличие перерывов в лечении. Несмотря на то что химиотерапия туберкулеза в учреждениях ФСИН России проводится только под непосредственным контролем медицинского работника, пациент имеет право отказаться от лечения, в том числе на непродолжительное время, что приводит к обострению клинических проявлений заболевания и, соответственно, регистрации неэффективного исхода курса лечения;

- неадекватное лечение. Поскольку Федеральные клинические рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и ШЛУ-ТБ [2] были внедрены сравнительно недавно, а инструменты для мониторинга режимов химиотерапии и рекомендации по обязательному назначению V режима химиотерапии больным с ШЛУ МБТ [4, 5] также были изданы уже после регистрации для лечения изучаемых когорт, система лекарственного обеспечения оказалась не полностью адаптирована для лечения случаев ШЛУ-ТБ.

Существенная доля (каждый четвертый) случаев лечения завершалась исходом «выбыл». Пациенты либо освобождались, либо переводились в пенитенциарные учреждения других регионов; результат их лечения при этом часто оставался неизвестен. Поскольку курс лечения ШЛУ-ТБ наиболее длительный, данный исход занимает существенное место. В перспективе ожидается его снижение за счет внедрения федерального регистра больных туберкулезом.

Лишь у каждого пятого пациента (21,4%) курс лечения завершен успешно. Это эквивалентно доле

успешного лечения случаев, зарегистрированных в мире в 2010 г. (20%) [12], 2011 г. (22%) [13]. Отличия от исходов случаев лечения ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в 2012 г. (26%) [14], также статистически малозначимы ($p = 0,1$). Однако с 2013 г. [14, 15] результативность случаев лечения ШЛУ-ТБ в мире (28-30%) была выше аналогичного показателя для больных ФСИН России. Фактически она соответствует частоте самоизлечения туберкулеза: даже при применении только санаторно-курортных методов лечения (в доантибактериальную эпоху) удавалось вылечить по критерию стойкого прекращения бактериовыделения с исходом в фиброзную трансформацию 33-35% пациентов [10, 18]; результативность же коллапсотерапевтических методов составляла 45,6% [95% ДИ 34,8-47,4] [7].

Доля остальных неблагоприятных исходов лечения сравнительно невелика. Отдельно следует отметить низкую летальность: доля случаев лечения ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН, завершившихся летальным исходом от любых причин, составила 6,0%. Это существенно ниже мировых показателей (для когорт 2014 и 2015 г. 27-28% [15, 16]).

Проведено сопоставление результатов лечения случаев ШЛУ-ТБ и случаев МЛУ-ТБ (исключая ШЛУ-ТБ) (табл. 4).

Отсутствие различий доли выбывших из-под наблюдения случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ обусловлено примерно одинаковыми причинами – их освобождения и/или перевода для лечения в противотуберкулезные организации ФСИН других субъектов Российской Федерации. Доля выбывших больных туберкулезом без МЛУ или ШЛУ МБТ, получавших лечение по I, II, III режимам, несмотря на существенно меньшую продолжительность их лечения, сопоставима с аналогичным показателем в случаях лечения ШЛУ-ТБ: для впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза она составила 25,2%, а для других случаев повторного лечения по I, II, III режимам (с наличием бактериовыделения, определяемого при бактериоскопии мокроты) – 39,1% [8]. Большая доля исходов

«прервал курс химиотерапии» в случаях ШЛУ-ТБ может быть объяснена как возможными различиями в составе больных (среди случаев МЛУ-ТБ ожидается большее число впервые выявленных больных, приверженность которых к лечению изначально выше), так и большей токсичностью ПТП, применяемых для лечения ШЛУ-ТБ и, соответственно, меньшей приверженностью к лечению вследствие развития дискомфортных нежелательных эффектов.

Интересным представляется то, что при сходной летальности от туберкулеза среди этих групп больных летальность от других причин, включая ВИЧ-инфекцию, среди больных МЛУ-ТБ (без ШЛУ-ТБ) оказалась почти втрое выше, чем аналогичный показатель у больных ШЛУ-ТБ. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что часть больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией успевает умереть раньше, чем у них формируется ШЛУ-ТБ.

Доля больных ШЛУ-ТБ, продолжающих лечение на момент оценки данных, ожидаемо выше, чем среди больных МЛУ-ТБ без ШЛУ-ТБ, вследствие большей продолжительности их лечения.

Корректному сопоставлению исходов лечения ШЛУ-ТБ в гражданском здравоохранении и ФСИН

препятствует существенно различающаяся доля исходов «выбыл», причина которых различна: если в гражданском здравоохранении в большинстве случаев это можно считать одной из форм досрочного прекращения лечения, то в учреждениях ФСИН – это следствие недостаточного информационного межрегионального и межсекторального взаимодействия. Чтобы провести такое сопоставление, исходы «выбыл» были исключены как в гражданском секторе, так и в учреждениях ФСИН, а размер когорты скорректирован соответствующим образом.

Результат сопоставления представлен в табл. 5. В случаях лечения ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в учреждениях ФСИН, по сравнению с учреждениями гражданского здравоохранения выше риск неэффективного лечения (ОР = 1,9; ЧППЛ = 4,4; $p < 0,01$), однако существенно снижается риск летального исхода как от туберкулеза (ОР = 4,9; ЧППЛ = 8,5; $p < 0,01$), так и от других причин (ОР = 2,0; ЧППЛ = 18,8; $p < 0,01$). При этом различия летальности полностью уравниваются различиями частоты исхода «неэффективный курс химиотерапии», и суммарная результативность лечения больных ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН не отличается от таковой в учреждениях гражданского

Таблица 4. Результаты лечения случаев МЛУ-ТБ (исключая ШЛУ-ТБ) и ШЛУ-ТБ в пенитенциарных учреждениях России, объединенные когорты 2013-2014 гг.

Table 4. Treatment outcomes of MDR TB cases (excluding XDR TB) and XDR TB in the Russian penitentiary system, united cohorts for 2013-2014

Результат курса химиотерапии	Когорта				p
	МЛУ-ТБ (без ШЛУ-ТБ)		ШЛУ-ТБ		
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Эффективный курс химиотерапии	1 276	32,3 [30,8-33,7]	78	21,4 [17,3-25,7]	< 0,001
Неэффективный курс химиотерапии	781	19,7 [18,5-21,0]	126	34,5 [29,7-39,5]	< 0,001
Прервал курс химиотерапии	77	1,9 [1,5-2,4]	18	4,9 [3,0-7,4]	< 0,001
Умер от туберкулеза	116	2,9 [2,4-3,5]	8	2,2 [0,9-3,9]	0,5
Умер от других причин	404	10,2 [9,3-11,2]	14	3,8 [2,1-6,1]	< 0,001
Выбыл	1 166	29,5 [28,1-30,9]	101	27,7 [23,2-32,4]	0,5
Продолжает лечение	136	3,4 [2,9-4,0]	20	5,5 [3,4-8,0]	0,03
Итого	3 956	100,0	365	100,0	-

Таблица 5. Результат лечения ШЛУ-ТБ в гражданском секторе и ФСИН, объединенные когорты 2013 и 2014 г. (исход «выбыл» исключен из когорты)

Table 5. Treatment outcomes of XDR TB cases in the civilian sector and penitentiary system, united cohorts for 2013 and 2014 (the ones transferred out are excluded)

Результат курса химиотерапии	Когорта случаев ШЛУ-ТБ				p
	гражданский сектор		ФСИН		
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Эффективный курс химиотерапии	1 129	31,0 [29,5-32,5]	78	29,5 [24,2-35,2]	0,7
Неэффективный курс химиотерапии	904	24,8 [23,4-26,3]	126	47,7 [41,7-53,8]	< 0,001
Прервал курс химиотерапии	336	9,2 [8,3-10,2]	18	6,8 [4,1-10,2]	0,2
Умер от туберкулеза	538	14,8 [13,6-16,0]	8	3,0 [1,3-5,4]	< 0,001
Умер от других причин	387	10,6 [9,7-11,7]	14	5,3 [2,9-8,3]	< 0,001
Продолжает лечение	346	9,5 [8,6-10,5]	20	7,6 [4,7-11,1]	0,4
Итого	3 640	100,0	264	100,0	-

здравоохранения. Доля случаев прерывания курса химиотерапии и случаев, продолжающих лечение, в гражданском секторе и в учреждениях ФСИН также не различается ($p > 0,2$).

Практически в учреждениях ФСИН не допускают смерти пациента в пределах курса его лечения. Некоторое искажающее влияние на показатель летальности может оказывать досрочное освобождение больных туберкулезом в связи с болезнью без последующего отслеживания результатов их лечения; точнее определить роль этого фактора можно будет в последующем, когда станет возможным их контролировать с использованием федерального регистра больных туберкулезом.

Выводы

1. Основными причинами, снижающими результативность лечения ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН России (21,4%), являются случаи неэффективного лечения и случаи неизвестного результата лечения. Треть больных ШЛУ-ТБ (34,5%) лечилась безуспешно, а каждый четвертый (27,7%) случай завершился исходом «выбыл».

2. Существенной особенностью исходов лечения больных ШЛУ-ТБ в учреждениях ФСИН является высокая доля неэффективного лечения, которая может быть связана прежде всего с дефектами лабораторной диагностики, а также низкая летальность больных ШЛУ-ТБ как от туберкулеза, так и от других причин.

3. Высокая частота исхода лечения «выбыл» (в том числе при ШЛУ-ТБ), регистрируемая в учреждениях ФСИН, не зависит существенно от характера лекарственной устойчивости возбудителя и, соответственно, от продолжительности курса лечения. Это может быть связано с тем, что данный исход регистрируется вследствие невозможности отследить результат лечения из-за недостаточной межведомственной и межрегиональной преемственности статистической информации. Данный фактор может быть устранен при полном введении в действие федерального регистра больных туберкулезом.

4. Больные с ШЛУ-ТБ по сравнению с больными с МЛУ-ТБ без ШЛУ МБТ чаще прерывают лечение, причина нуждается в дальнейшем уточнении.

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. Беляева Е. Н., Чернохаева И. В., Сапожникова Н. В., Назаренко М. М., Старшинова А. А., Яблонский П. К. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинский альманс. – 2017. – № 4. – С. 51-56.
2. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С., Богородская Е. М., Борисов С. Е., Валиев Р. Ш., Казенный Б. Я., Казимирова Н. Е., Краснов В. А., Ловачева О. В., Малиев Б. М., Марьяндышев А. О., Морозова Т. И., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Скорняков С. Н., Смердин С. В., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: издание третье / М., 2015. – 68 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
3. Габбасова Л. А., Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сон И. М., Нечаева О. Б., Обухова О. В., Попов С. А., Галкин В. Б., Чебагина Т. Ю., Тестов В. В. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014-2015 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. – 89 с.
4. Разъяснения по вопросам регистрации впервые выявленных случаев заболевания туберкулезом и порядке ведения учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза, утвержденной приказом Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»: Письмо Минздрава России от 22.09.2016 г. № 17-10-11893. – 3 с.
5. Разъяснения по правилам ведения учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза, утвержденной Приказом Минздрава России № 50 от 13.02.2014 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»: Письмо Минздрава России от 10.12.2014 г. № 17-7-8635. – 6 с.
6. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: Дис. ... д-р мед. наук. – М., 2017 г.

REFERENCES

1. Belyaeva E.N., Chernokhaeva I.V., Sapozhnikova N.V., Nazarenko M.M., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K. Risk factors of extensive drug resistance development in tuberculous mycobacteria. *Meditsinskiy Alyans*, 2017, no. 4, pp. 51-56. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Valiev R.Sh., Kazenny B.Ya., Kazimirova N.E., Krasnov V.A., Lovacheva O.V., Maliev B.M., Maryandyshev A.O., Morozova T.I., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Skorniyakov S.N., Smerdin S.V., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. *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 edition, Moscow, 2015, 68 p. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
3. Gabbasova L.A., Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A., Son I.M., Nechaeva O.B., Obukhova O.V., Popov S.A., Galkin V.B., Chebagina T.Yu., Testov V.V. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2014-2015 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectoral and economic rates for TB control in 2014-2015. Analytic review of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TsNIOIZ Publ., 2016, 89 p.
4. Comments about registration of new tuberculosis cases and keeping the registration and reporting documents for tuberculosis monitoring approved by Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. Letter no. 17-10-11893 of the Russian Ministry of Health as of 22.09.2016. 3 p. (In Russ.)
5. Comments on keeping the registration and reporting documents for tuberculosis monitoring approved by Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. Letter no. 17-7-8635 of the Russian Ministry of Health as of 10.12.2014. 6 p. (In Russ.)
6. Samoylova A.G. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya i prichiny ee formirovaniya*. Diss. dokt. med. nauk. [Effectiveness of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance and its causes. Doct. Diss.]. Moscow, 2017,

7. Стерликов С. А. Исторические и организационные аспекты эффективности лечения пациентов с туберкулезом в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 3. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/573/30/lang,ru/> (дата обращения: 31.01.18).
8. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Кучерявая Д. А., Обухова О. В., Чебагина Т. Ю. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 54 с.
9. Туленков А. М., Пономарев С. Б. Основные принципы организации медико-санитарного обеспечения лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях России и за рубежом. Монография. – Ижевск: ИЖГТУ, 2014. – 135 с.
10. Шестопал А. Питание, климатическое и лекарственное лечение больных легочным туберкулезом. – М.: типография Придворного Поставщика И. Г. Чукина, 1899. – 179 с.
11. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Электронный ресурс] / WHO. – WHO/HTM/TB/2013.2. – Режим доступа: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf (дата обращения: 31.01.18).
12. Global Tuberculosis Report 2013: WHO/HTM/TB/2013.11. – Geneva: WHO, 2013. – 289 с.
13. Global Tuberculosis Report 2014: WHO/HTM/TB/2014.08. – Geneva: WHO, 2014. – 171 с.
14. Global Tuberculosis Report 2015: WHO/HTM/TB/2015.12. – Geneva: WHO, 2015. – 192 с.
15. Global Tuberculosis Report 2016: WHO/HTM/TB/2016.13. – Geneva: WHO, 2016. – 201 с.
16. Global Tuberculosis Report 2017: WHO/HTM/TB/2017.23. – Geneva: WHO, 2017. – 249 с.
17. Mirza I. A., Khan F. A., Khan K. A., Satti L., Ghafoor T., Fayyaz M. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin) // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 337–341.
18. Weber H. Vorträge über die hygienische und klimatische Behandlung der chronischen Lungenphthise – Leipzig: F.C.W. Vogel, 1886. – 109 с.
7. Sterlikov S.A. Historical and organization aspects of tuberculosis treatment success in the Russian Federation. *Socialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2014, no. 3, Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/573/30/lang,ru/> (accessed: 31.01.18).
8. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Chebagina T.Yu. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoj raboty v 2015–2016 gg. Statisticheskie materialy*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control activities in 2015–2016. Statistic materials]. Moscow, RIO TsNIOIZ Publ., 2017, 54 p.
9. Tulenkov A.M., Ponomarev S.B. *Osnovnye printsipy organizatsii mediko-sanitarnogo obespecheniya lits, soderzhaschikhsya v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh Rossii i za rubezhom*. [Main principles of organization of medical and sanitary care for inmates of the penitentiary system of Russia and abroad]. Izhevsk, IzhGTU, 2014, 135 p.
10. Shestopal A. *Pitanie, klimaticheskoe i lekarstvennoe lechenie bolnykh lyogochnymy tuberkulezom*. [Nutrition, climate and medicinal treatment of pulmonary tuberculosis patients]. Moscow, Tipografiya Pridvornogo Postavschika I.G. Chuksina Publ., 1899, 179 p.
11. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (Epub.), WHO, WHO/HTM/TB/2013.2, Available at: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf (accessed: 31.01.18).
12. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB/2013.11, Geneva, WHO, 2013, 289 p.
13. Global Tuberculosis Report 2014, WHO/HTM/TB/2014.08, Geneva, WHO, 2014, 171 p.
14. Global Tuberculosis Report 2015, WHO/HTM/TB/2015.12, Geneva, WHO, 2015, 192 p.
15. Global Tuberculosis Report 2016, WHO/HTM/TB/2016.13, Geneva, WHO, 2016, 201 p.
16. Global Tuberculosis Report 2017, WHO/HTM/TB/2017.23, Geneva, WHO, 2017, 249 p.
17. Mirza I.A., Khan F.A., Khan K.A., Satti L., Ghafoor T., Fayyaz M. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin). *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2015, vol. 25, no. 5, pp. 337–341.
18. Weber H. Vorträge über die hygienische und klimatische Behandlung der chronischen Lungenphthise, Leipzig, F.C.W. Vogel, 1886, 109 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации
по программному мониторингу.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел./факс: 8 (495) 618-22-10.
E-mail: sterlikov@list.ru

Русакова Лариса Ивановна

ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор медицинских наук,
заведующая научно-организационным отделом.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел./факс: 8 (499) 785-91-78.
E-mail: larisa.rusakova@mail.ru

Пономарев Сергей Борисович

ФКУ «НИИ ФСИН России»,
доктор медицинских наук, профессор,
директор Ижевского филиала.
119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., д. 14.
E-mail: docmedsb@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Public Health Organization
and Informatization,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal
Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission
in the Russian Federation.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.
Email: sterlikov@list.ru

Larisa I. Rusakova

Central Tuberculosis Research Institute
Doctor of Medical Sciences,
Head of Epidemiology and Statistics Department.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone/Fax: +7 (499) 785-91-78.
Email: larisa.rusakova@mail.ru

Sergey B. Ponomarev

Research Institute by the Russian Penitentiary System,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director of Izhevsk Branch.
14, Zhitnaya St., GSP-1, Moscow, 119991
Email: docmedsb@mail.ru

Галкин Владимир Борисович

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник научно-методического отдела.
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 775-75-55, доб. 1626.
E-mail: vbgalkin@gmail.com

Бурыхин Валерий Сергеевич

Управление медико-санитарного обеспечения ФСИН
России,
главный фтизиатр.
119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., д. 14.
Тел./факс: 8 (495) 983-94-03.
E-mail: bur1979@mail.ru

Vladimir B. Galkin

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Epidemiology and Statistics Department.
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 775-75-55, ext. 1626.
Email: vbgalkin@gmail.com

Valery S. Burykhin

Medical Sanitary Directorate of the Russian Penitentiary
System,
Chief Phthisiologist.
14, Zhitnaya St., GSP-1, Moscow, 119991
Phone/Fax: +7 (495) 983-94-03.
Email: bur1979@mail.ru

Поступила 15.05.2018

Submitted as of 15.05.2018

ВОЗМОЖНОСТИ АППАРАТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ НА ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Э. В. ВАНИЕВ¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ², О. В. ЛОВАЧЕВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

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

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: определить эффективность лечебного дискретного аппаратного плазмафереза в ликвидации гепатотоксических проявлений, возникших при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах.

Материалы и методы. В исследование включено 136 больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. У 56 из них имелись вирусные гепатиты: у 3 (5,4%) пациентов – гепатит В, у 49 (87,5%) – гепатит С и у 4 (7,1%) – гепатит В + С. После начала химиотерапии туберкулеза среди 56 больных с вирусными гепатитами гепатотоксические реакции (ГТР) возникали статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$. Пациенты с ГТР были рандомизированы в две группы (29 и 30 пациентов), в одной из которых для коррекции лекарственного поражения печени использовали плазмаферез.

Результаты. Применение этого метода у 29 больных позволило во всех случаях устранить ГТР без отмены химиотерапии. В группе, где не применяли плазмаферез, возникла необходимость во временной отмене химиотерапии у 12 (40,0%) из 30 пациентов на срок от 6 до 20 дней.

Ключевые слова: аппаратный плазмаферез, гепатотоксические реакции, лекарственное поражение печени, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, вирусные гепатиты

Для цитирования: Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Эргешов А. Э., Ловачева О. В., Васильева И. А. Возможности аппаратного плазмафереза при гепатотоксических реакциях на химиотерапию у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 13-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-13-19

AUTOMATED PLASMAPHERESIS FOR MANAGEMENT OF HEPATOTOXIC REACTIONS TO CHEMOTHERAPY IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE INCLUDING THOSE WITH CONCURRENT VIRAL HEPATITIS

E. V. VANIEV¹, A. G. SAMOYLOVA¹, A. E. ERGESHOV², O. V. LOVACHEVA¹, I. A. VASILYEVA¹

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

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the efficiency of therapeutic discrete automated plasmapheresis in the management of hepatotoxic reactions, developed in tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance, including those with concurrent viral hepatitis.

Subjects and methods. 136 patients suffering from respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance were enrolled in the study. 56 of them had viral hepatitis: 3 (5.4%) patients suffered from hepatitis B, 49 (87.5%) from hepatitis C and 4 (7.1%) had both hepatitis B + C. After the initiation of chemotherapy, out of 56 patients with viral hepatitis, 36 (64.3%) developed hepatotoxic reactions which was statistically significantly more frequent versus 23 (28.8%) patients out of 80 ones without viral hepatitis, $p < 0.01$. Patients with hepatotoxic reactions were randomly divided into two groups (29 and 30 patients), and plasmapheresis was used to manage drug-induced liver disorders in one of them.

Results. This method was used in 29 patients and it allowed managing hepatotoxic reactions without cancellation of chemotherapy. In the group where no plasmapheresis was used, chemotherapy was temporarily discontinued in 12 (40.0%) out of 30 patients from 6 to 20 days.

Key words: automated plasmapheresis, hepatotoxic reactions, drug-induced liver disorders, multiple drug resistance, extensive drug resistance, viral hepatitis

For citations: Vaniev E.V., Samoylova A.G., Ergeshov A.E., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Automated plasmapheresis for management of hepatotoxic reactions to chemotherapy in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance including those with concurrent viral hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 13-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-13-19

Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, включая широкую лекар-

ственную устойчивость (ШЛУ), составляет 50% в мире и 37% в Российской Федерации, изолированно только при ШЛУ-ТБ этот показатель со-

ставляет лишь 26% как в мире, так и в Российской Федерации [16]. Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) являются одной из основных причин неэффективного лечения таких больных даже при их высокой приверженности к лечению и доступности необходимых ПТП. В общем спектре 406 НР, возникших при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом легких, гепатотоксические реакции занимали 59,3% (95%-ный ДИ 54,6-63,8%) [4].

Особенно часто НР развиваются при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности, заболеваний печени [6, 9]. Среди поражений печени у больных туберкулезом на первом месте находятся лекарственные и вирусные гепатиты с частотой колебания от 4,3 до 76,2% [19, 20]. По другим данным, частота вирусного гепатита В и сочетания гепатитов В и С составляет 32,0%, а вирусного гепатита С – 26,6% [7, 11].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) вследствие применения противотуберкулезной химиотерапии встречаются у 5,4-85,7% пролеченных пациентов [3]. В конце XX в. частота лекарственных гепатитов составляла от 9,0 до 27,4%, считалось, что токсическое действие наступает через 2 мес. после начала приема препаратов, так как необходим эффект накопления [1, 9, 17], по исследованиям последних лет указаны более ранние сроки. Так, Иванова Д. А. и др. наблюдали развитие ЛПП у 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6%), из них у 45 (40,9%) на сроке до 14 дней от начала химиотерапии туберкулеза [5]. Известно, что ни один из химиопрепаратов не имеет абсолютного гепатотоксического действия и возникновения лекарственного гепатита – проявление многих факторов, в том числе наличия слабой дезинтоксикационной функции печени [3]. Диагноз ЛПП является показанием к временной приостановке приема всех ПТП. Невыполнение данной рекомендации грозит развитием фульминантной печеночной недостаточности. Если тяжелое состояние больного, вызванное прогрессированием туберкулеза, не позволяет прерывать химиотерапию, то рекомендуют назначить альтернативную схему лечения либо применять методы дезинтоксикации [14, 15]. Для преодоления и уменьшения токсического действия препаратов были предложены разные пути введения химиопрепаратов (внутривенно, лимфотропно, ингаляционно, ректально), интермитирующие режимы химиотерапии, а также индивидуальный подбор комбинаций препаратов [8, 10, 13]. Ряд авторов рекомендуют сочетать прием ПТП и гепатопротекторов, антиоксидантов, витаминов, фосфолипидов [12, 15, 18].

Применение плазмафереза при развитии НР в виде лекарственного гепатита дало положительные результаты у 93% больных, что позволило продолжить противотуберкулезную терапию [14]. Лечебный плазмаферез обеспечивает быстрое выведение из организма эндогенных токсинов (про-

дуктов распада клеток, аммиака, желчных кислот, избытка билирубина и др.), циркулирующих иммунных комплексов, способствует улучшению реологических свойств крови, микроциркуляции, эффективности гепатотропной терапии, что приводит к более быстрому восстановлению функции печени [2, 14, 15].

Цель исследования: определить эффективность лечебного дискретного аппаратного плазмафереза в ликвидации гепатотоксических проявлений, возникших при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах.

Материалы и методы

В исследование включено 136 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2011 по 2016 г. Исследование – когортное, проспективное. Дизайн исследования включает 12-месячное наблюдение за динамикой лечения пациентов. В данном сообщении представлены результаты 6-месячного наблюдения после включения в исследование. Информация из историй болезни и амбулаторных карт пациентов вносилась в базу данных Microsoft Excel 2003. Критерии включения в исследование: лица обоего пола 18-65 лет с туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ, подтвержденной методом Bactec MGIT 960. Критерии невключения: любая сопутствующая патология, кроме вирусных гепатитов. Все пациенты получали комплексное лечение: проводилась химиотерапия по IV и V режимам (в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ), согласно Приказу МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., и терапия сопровождения. Коллапсотерапия применялась у 93,4% (127/136 пациентов) в виде искусственного пневмоперитонеума. Мужчины составили 61% (83/136), женщины – 39% (53/136). Более половины 50,7% (69/136) пациентов получили ранее 2 курса неэффективной химиотерапии и более, в том числе и ПТП резервного ряда.

При поступлении в клинику и в динамике всем пациентам проводилось полное клинико-рентгенолабораторное обследование, при этом тщательно проводилась оценка лабораторных показателей функции печени: уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Из 136 больных, включенных в исследование, у 56 пациентов имелись вирусные гепатиты: из них у 3/56 (5,4%) пациентов – гепатит В, у 49/56 (87,5%) – гепатит С и у 4/56 (7,1%) – гепатит В + С.

На фоне противотуберкулезной терапии развитие гепатотоксических реакций (ГТР) фиксировалось с учетом рекомендаций Американского торакального общества (American Thoracic Society) [21]:

- повышение уровня аминотрансфераз более 5 раз от верхней границы нормы **при отсутствии** симптомов гепатита (тошноты, слабости, болей в правом подреберье, анорексии и желтухи);

- повышение уровня аминотрансфераз в 3-5 раз **при наличии** симптомов гепатита (тошноты, слабости, болей в правом подреберье, анорексии и желтухи).

Эти же показатели использовали для начала интенсификации гепатопротекторной терапии, проведения плазмафереза, а при отсутствии на их фоне положительной динамики показателей – для отмены противотуберкулезной терапии в связи с риском осложнений и необратимого повреждения органов.

Всем 59 пациентам с ГТР в нашем исследовании проводилась их коррекция, для чего пациенты рандомизированы в две группы: основная группа (ОГ) – 29 пациентов (из них 18 пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами и 11 больных без вирусных гепатитов) и группа сравнения (ГС) – 30 пациентов (из них 18 пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами и 12 – без вирусных гепатитов). Для равномерного распределения пациентов с вирусными гепатитами в группы применялась предварительная стратификация по этому признаку. По клиническим формам туберкулеза ОГ и ГС были сопоставимы, преобладали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и инфильтративным туберкулезом. По частоте ШЛУ МБТ группы также были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики туберкулезного процесса и частота гепатитов у пациентов ОГ и ГС

Table 1. Characteristics of the course of tuberculosis and frequency of hepatitis in the patients from the main and comparison groups

Характеристики	ОГ n = 29	χ^2	ГС n = 30
Инфильтративный туберкулез	7	-	8
ФКТ	15	$p > 0,05$	14
МБТ+	29	$p > 0,05$	30
Каверна+	29	$p > 0,05$	30
ШЛУ МБТ	10	$p > 0,05$	11
Вирусный гепатит В	2	-	1
Вирусный гепатит С	14	$p > 0,05$	15
Вирусный гепатит В + С	2	-	2

В ОГ для коррекции НПР использовались фармакологические схемы в сочетании с лечебным плазмаферезом на фоне продолжающейся химиотерапии туберкулеза, при отсутствии положительной динамики показателей ЛПП предполагалась временная отмена химиотерапии. В ГС (30 пациентов) применялись лишь фармакологические схемы, при отсутствии положительной динамики показателей ЛПП предполагалась временная отмена химиотерапии. Всем пациентам обеих групп,

начиная со старта химиотерапии, назначался один из гепатопротекторов с профилактической целью. При возникновении НПР фармакологические схемы гепатопротекторов усиливались, использовали препараты на основе силимарина, фосфолипидов, глицирризиновой кислоты в дозировках, рекомендуемых производителями, их вводили сначала внутривенно капельно с переходом на пероральный прием. Также внутривенно капельно использовали 5%-ный раствор глюкозы и витамин С.

Лечебный дискретный аппаратный плазмаферез проводили на аппарате «Геманетикс PCS-2». Курс составил от 2 до 7 сеансов с периодичностью 1-2 раза в неделю. Удаление плазмы проводили в объеме 20-30% от расчетного индивидуального объема циркулирующей плазмы пациента. Преимуществами метода являются: возврат форменных элементов крови, малое удаление тромбоцитов из-за их низкого содержания в плазме, возможность замещения удаленного объема плазмы кристаллоидным раствором во время цикла возврата.

При сопоставлении данных двух групп использовали критерий Пирсона (χ^2), статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

После начала химиотерапии туберкулеза у 59/136 (43,4%) больных развились гепатотоксические реакции. Среди 56 больных с вирусными гепатитами ГТР возникли статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$.

При этом повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы зафиксировано у 14/56 (25%) пациентов с наличием вирусного гепатита и у 13/80 (16,3%) – без вирусного гепатита, $p > 0,05$. Повышения других показателей более чем в 5 раз от нормы не зарегистрировано.

Чаще всего ГТР появлялись у пациентов ОГ и ГС на начальных этапах приема ПТП, а именно в первые 2 мес., причем в обеих группах за первый месяц случаев было больше, чем за второй и последующие (табл. 2). Это может быть обусловлено наличием предыдущих неэффективных курсов лечения у большинства пациентов обеих групп.

Как видно из табл. 3, у всех пациентов обеих групп удалось ликвидировать проявления ЛПП. Среди больных ОГ ни в одном случае не потребовалась отмена химиотерапии. К 7-му дню коррекции было выполнено 2 сеанса плазмафереза, что было достаточно для ликвидации симптомов ЛПП у 10 пациентов, остальным потребовалось продолжение коррекции с плазмаферезами. С 8-го по 14-й день выполнено еще 1-2 сеанса плазмафереза у 19 пациентов, что оказалось достаточно, чтобы у 9 из них ликвидировать проявления ЛПП. Оставшимся 10 пациентам потребовалось продолжение сеансов плазмафереза (у 7 пациентов – до 5 сеансов,

Таблица 2. Сроки появления критериев лекарственных поражений печени у больных ОГ и ГС на фоне химиотерапии

Table 2. The time of manifestation of the signs of drug-induced liver disorders in the patients from the main and comparison groups during chemotherapy

Сроки появления ЛПП	ОГ n = 29	χ ² или ТКФ	ГС n = 30
0-30 дней ХТ	18 (62,1%)	p > 0,05*	12 (40,0%)
31-60 дней ХТ	6 (20,7%)	p > 0,05*	8 (26,7%)
61-90 дней ХТ	4 (13,8%)	p > 0,05**	5 (16,7%)
4 месяца ХТ	1 (3,4%)	p > 0,05**	2 (6,6%)
5 месяцев ХТ	0		0
6 месяцев ХТ	0	p > 0,05**	3 (10,0)

Примечание: * – использовали критерий Пирсона (χ²), ** – использовали точный критерий Фишера (ТКФ)

в срок до 21 дня, а у 3 – до 6-7 сеансов, в срок до 28 дней).

Как видно из табл. 3, у 12/30 (40%) пациентов ГС пришлось временно отменить химиотерапию на срок от 6 до 20 дней (среднее 12,8 дня). У 8 пациентов удалось ликвидировать проявления ЛПП в срок до 7 дней, при этом пришлось отменить химиотерапию (ОХТ) у 6 из них. У 5 пациентов срок ликвидации ЛПП составлял 8-14 дней (ОХТ пришлось у 2 из них). У остальных 12 пациентов ликвидация проявлений ЛПП потребовала более длительных сроков. Частота ликвидации проявлений ЛПП в определенные сроки статистически значимо в группах не отличалась, но в ГС это часто требовало ОХТ. Частота отмены химиотерапии была статистически значимо чаще в ГС, чем в ОГ (p < 0,01).

Приводим два клинических примера лечения пациентов с вирусным гепатитом С (из ОГ и ГС).

Клинический пример 1.

Пациент М., 1987 г. р., находился на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 07.11.2014 г. по 25.05.2015 г. с диагнозом: кавернозный туберкулез верхней доли

правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+); преШЛУ МБТ (H R E Z Eto Am); хронический вирусный гепатит С, стадия ремиссии. Из анамнеза известно, что пациент находился в местах лишения свободы с 2010 по 2012 г. С сентября 2014 г. отмечал ухудшение самочувствия, кашель с мокротой, осиплость голоса, повышение температуры до фебрильных цифр. Самостоятельно обратился в ФГБНУ «ЦНИИТ», где при обследовании: проба Манту – папула 22 мм, проба с диаскинтестом – папула 18 мм, в мокроте выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в верхней доле правого легкого определялась полость деструкции 22 × 34 × 37 мм, во всех сегментах легких – множественные полиморфные очаги (рис. 1). Госпитализирован в 1-е терапевтическое отделение. При исследовании мокроты (система Вастес MGIT 960) установлена лекарственная устойчивость МБТ к H R E Z Eto Am. Развернута химиотерапия по 4-му режиму: левофлоксацин 0,75 г/сут, капреомицин 1,0 г/сут в/м, пиразинамид



Рис. 1. Компьютерная томограмма ОГК (реконструкция) и обзорная рентгенограмма ОГК от 07.11.2014 г. пациента М. при поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 1. Chest computed tomography (reconstruction) and chest X-ray of Patient M. as of 07.11.2014 by the admission to Central Tuberculosis Research Institute

Таблица 3. Сроки исчезновения критериев лекарственных поражений печени на фоне коррекции у больных ОГ и ГС

Table 3. The time of disappearance of the signs of drug-induced liver disorders in the patients from the main and comparison groups during chemotherapy

Сроки исчезновения критериев ЛПП после начала коррекции	Количество сеансов плазмафереза в группе ОГ	Число пациентов с ликвидацией проявлений ЛПП		
		ОГ n = 29	χ ²	ГС n = 30
		абс.		абс.
7 дней и менее	2	10	p > 0,05*	8 (ОХТ-6)
8-14 дней	3-4	9	p > 0,05*	5 (ОХТ-2)
15-21 день	5	7	p > 0,05*	6 (ОХТ-4)
22-28 дней	6-7	3	p > 0,05**	6 (ОХТ-0)
Потребовалась ОХТ		0 (0%)	p < 0,01**	12 (40%)

Примечание: ОХТ – отмена химиотерапии; * – использовали критерий Пирсона (χ²); ** – использовали критерий Пирсона (χ²) с поправкой Йейтса

1,5 г/сут, ПАСК 9,0 г/сут, теризидон 0,75 г/сут, наложен искусственный пневмоперитонеум объемом 1 000 мл воздуха еженедельно.

До начала химиотерапии лабораторные показатели функции печени были в пределах нормальных значений (общий билирубин 11 мкмоль/л, тимоловая проба 1,6 ед., АЛТ 6 Е/л, АСТ 28 Е/л, ЩФ 45 Е/л, ГГТП 17 Е/л, общий белок 86 г/л). Через месяц химиотерапии отмечено изменение лабораторных показателей: общий билирубин 18 мкмоль/л, АЛТ 180 Е/л, АСТ 158 Е/л, ЩФ 142 Е/л, ГГТП 95 Е/л. В связи с этим пациенту была проведена гепатотропная и инфузионная терапия совместно с курсом плазмафереза (4 процедуры). Через 2 процедуры плазмафереза лабораторные показатели функции печени снизились: общий билирубин 17 мкмоль/л, АЛТ 119 Е/л, АСТ 93 Е/л, ЩФ 101 Е/л, ГГТП 84 Е/л, а через 4 процедуры нормализовались. В процессе дальнейшего лечения лабораторные показатели функции печени сохранялись в пределах нормы, в связи с чем химиотерапия не прерывалась.

В результате проводимого лечения пациент абациллирован (по данным микроскопии и посева) через 2 мес. химиотерапии, закрытие полости распада отмечено через 5 мес. лечения (рис. 2).

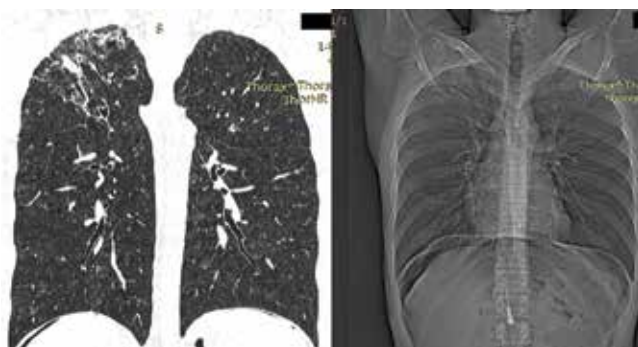


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК (реконструкция) и обзорная рентгенограмма ОГК пациента М. при выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 2. Chest computed tomography (reconstruction) and chest X-ray of Patient M. by the discharge from Central Tuberculosis Research Institute

Клинический пример 2.

Пациент У., 1982 г. р., находился на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 17.11.2015 г. по 18.04.2016 г. с диагнозом: кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(+); МЛУ МБТ (Н R Z); хронический вирусный гепатит С, стадия ремиссии. Из анамнеза известно, что последнее флюорографическое обследование проводилось весной 2014 г. – патологии не выявлено. Контакт с больным туберкулезом отрицает. В сентябре 2015 г. при плановой флюорографии выявлены изменения в легких. Самостоятельно обратился в ФГБНУ

«ЦНИИТ», где при обследовании: проба Манту – папула 17 мм, проба с диаскинтестом – папула 18 мм, в мокроте выявлены КУМ. На КТ ОГК во втором сегменте правого легкого определялись: полость деструкции 24 × 18 мм с инфильтрированными стенками, с наличием секвестра в просвете и выраженного лимфангита, мелкие очаги низкой плотности в окружающей легочной ткани; в шестом сегменте этого же легкого – каверна 30 × 20 мм с толстыми инфильтрированными стенками и казеозными массами в просвете (рис. 3). Госпитализирован в 1-е терапевтическое отделение. При исследовании мокроты (система Вастес MGIT 960) выявлена МЛУ МБТ (Н R Z). Развернута химиотерапия по 4-му режиму: левофлоксацин 0,75 г/сут, амикацин 1,0 г/сут внутримышечно, пиразинамид 1,5 г/сут, этамбутол 1,27 г/сут, теризидон 0,75 г/сут, протионамид 0,75 г/сут, наложен искусственный пневмоперитонеум объемом 900 мл воздуха еженедельно.

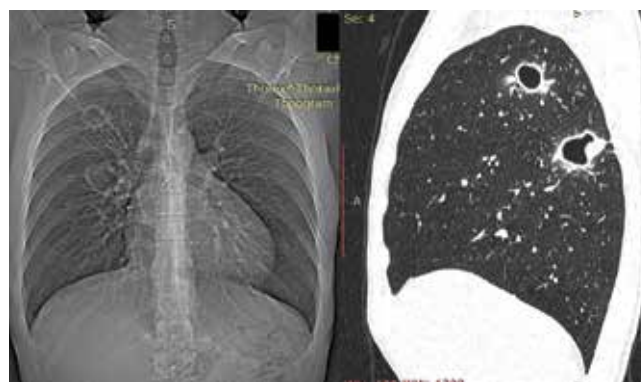


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК и компьютерная томограмма ОГК (реконструкция в боковой проекции) пациента У. при поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 3. Chest X-ray and chest computed tomography (reconstruction of the lateral view) of Patient U. by the admission to Central Tuberculosis Research Institute

До начала химиотерапии лабораторные показатели функции печени были в пределах нормальных значений (общий билирубин 10 мкмоль/л, тимоловая проба 2,6 ед., АЛТ 37 Е/л, АСТ 38 Е/л, ЩФ 101 Е/л, ГГТП 40 Е/л, общий белок 84 г/л).

На 2-м мес. приема химиотерапии отмечался подъем биохимических показателей (общий билирубин 16 мкмоль/л, АЛТ 190 Е/л, АСТ 160 Е/л, ЩФ 121 Е/л, ГГТП 73 Е/л). Дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия не дала быстрого эффекта, в связи с чем химиотерапия была отменена; дальнейшая дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия привела к положительному эффекту и через 14 дней, когда нормализовался уровень трансаминаз, химиотерапию возобновили в прежнем объеме. Негативация мокроты (по данным микроскопии и посева) зафиксирована через

3 мес., закрытие полостей распада – через 8 мес. лечения (рис. 4).

Заключение

После начала химиотерапии туберкулеза по 4-му или 5-му режиму химиотерапии у 59 (43,4%) из 136 больных развились гепатотоксические реакции. Среди 56 больных с вирусными гепатитами ГТР возникали статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$. Применение малообъемного плазмафереза у 29 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, в том числе при наличии вирусных гепатитов, позволило во всех случаях устранить без отмены химиотерапии проявления гепатотоксических реакций, возникших на прием ПТП. В группе, где не использовали плазмаферез, возникла необходимость во временной отмене химиотерапии у 12 (40,0%) из 30 пациентов на срок от 6 до 20 дней.

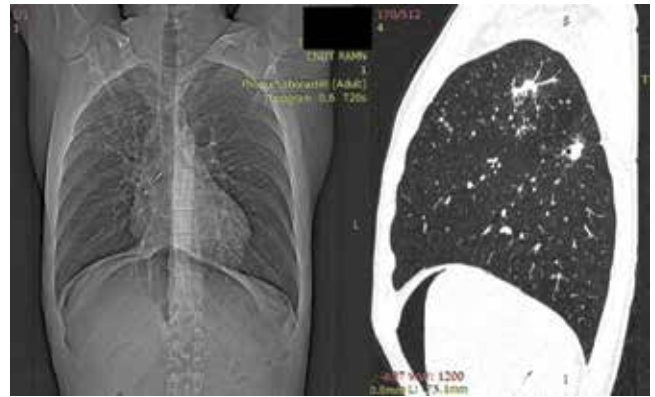


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма ОГК и компьютерная томограмма ОГК (реконструкция в боковой проекции) пациента У. при выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 4. Chest X-ray and chest computed tomography (reconstruction of the lateral view) of Patient U. by the discharge from Central Tuberculosis Research Institute

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. Адамович Н. В. Химиотерапия больных туберкулезом легких с патологией печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985 г.
2. Александрова И. В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 52 с.
3. Баласанянц Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48-52.
4. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54.
5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 40-48.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
7. Колпакова Т. А. Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2002.
8. Курунов Ю. Н., Урсов И. Г., Краснов В. А. и др. Эффективность липосомальной лекарственной формы антибактериальных препаратов в ингаляционной терапии экспериментального туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 1995. – № 1. – С. 38-40.
9. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2006.
10. Петренко Т. И. Туберкулез легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз: Дис. ... д-ра мед. наук. – Н., 2008 г.
11. Петренко Т. И., Краснов В. А., Харламова Ю. М. и др. Клинико-биохимический статус больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими гепатитами В и/или С // Пробл. туб. – 2006. – № 3. – С. 42-45.
12. Суханов Д. А. Антиоксидантные свойства Ремаксола, Реамберина и Адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии // Экспер. и клин. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 45-48.

REFERENCES

1. Adamovich N.V. *Khimioterapiya bolnykh tuberkulezom legkikh s patologiyey pecheni*. Avtoref. diss. cand. med. nauk. [Tuberculosis chemotherapy in the patients with liver disorders. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1985.
2. Aleksandrova I.V. *Ekstrakorporalnaya gemokorreksiya v kompleksnom lechenii pechenochnoy nedostatochnosti*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Extracorporeal haemocorrection in the comprehensive treatment of liver failure. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 52 p.
3. Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48-52. (In Russ.)
4. Ivanova D.A., Borisov S.E. Cancel or keep: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 40-48. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. Frequency and risk of severe adverse reactions development in the treatment of new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 12, pp. 15-22. (In Russ.)
7. Kolpakova T.A. *Oslozhneniya antibakterialnoy terapii u bolnykh tuberkulyozom lyogkikh s sopushtvuyuschimi zabolevaniyami*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Adverse events of anti-bacterial therapy in pulmonary tuberculosis patients with concurrent conditions. Synopsis of Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2002.
8. Kurunov Yu.N., Ursov I.G., Krasnov V.A. et al. Effectiveness of the liposomal form of anti-bacterial agents in the inhalation therapy of experimental tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 1995, no. 1, pp. 38-40. (In Russ.)
9. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii*. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the standard and individual chemotherapy regimens]. Moscow, 2006.
10. Petrenko T.I. *Tuberkulez legkikh v sochetanii s khronicheskimi virusnymi gepatitami: diagnostika, lechenie, prognoz*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis with concurrent chronic viral hepatitis: diagnostics, treatment, prognosis. Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2008.
11. Petrenko T.I., Krasnov V.A., Kharlamova Yu.M. et al. Clinical and biochemical status of pulmonary tuberculosis patients with concurrent chronic hepatitis B and/or C. *Probl. Tub.*, 2006, no. 3, pp. 42-45. (In Russ.)

13. Суханов Д. С., Иванов А. К. Эффективность комбинированной регионарной лимфотропной терапии как метода снижения гепатотоксических проявлений противотуберкулезной химиотерапии // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 112-116.
14. Титюхина М. В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом различной локализации при применении эфферентных методов детоксикации и нутритивной поддержки: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012 г.
15. Титюхина М. В., Батыров Ф. А., Корнилова З. Х. Комплексное лечение больных туберкулезом органов дыхания при токсическом лекарственном гепатите // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 29-33.
16. Туберкулез в Российской Федерации 2015: аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2015.
17. Шмелев Н. А., Степанян Э. С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – С. 139-150.
18. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Леч. врач. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
19. Gramada M., Enache, A. Gramada. Hepatic disorders in patients with pulmonary tuberculosis // Europ. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – Suppl. 40. – P. 2660.
20. Iravani Y. M., Masjedi M. R., Yazdanpanach M. Antituberculosis drug related liver dysfunction hepatitis B, C and role of age as a risk factor // Intern. J. Tuberc. And Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, № 11. – Suppl. I. – P. 118.
21. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – № 8. – P. 935-952.
12. Sukhanov D.A. Anti-oxidant properties of Remaxol, Reamberin and Ademetionine in liver disorders caused by anti-tuberculosis therapy. *Eksp. i Klin. Farmakologiya*, 2013, vol. 76, no. 4, pp. 45-48. (In Russ.)
13. Sukhanov D.S., Ivanov A.K. Effectiveness of combination regional lymphotropic therapy as a way to reduce hepatotoxic reactions during anti-tuberculosis chemotherapy. *Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina*, 2009, no. 2, pp. 112-116. (In Russ.)
14. Tityukhina M.V. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom razlichnoy lokalizatsii pri primeneni efferentnykh metodov detoksikatsii i nutritivnoy podderzhki*. Diss. dokt. med. nauk. [Effectiveness of comprehensive treatment of those suffering from tuberculosis of different localization when using efferent detoxication methods and nutritional support. Doct. Diss.]. Moscow, 2012.
15. Tityukhina M.V., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. Comprehensive treatment of respiratory tuberculosis in case of drug-induced hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
16. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2015: analitichesky obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii*. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2015. Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2015.
17. Shmelev N.A., Stepanyan E.S. *Pobochnoe deystvie protivotuberkuleznykh preparatov*. [Side effects of anti-tuberculosis drugs]. Moscow, 1977, pp. 139-150.
18. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. Drug-associated liver disorders. Diagnostics and treatment. *Lech. Vrach.*, 2011, no. 2, pp. 16-20. (In Russ.)
19. Gramada M., Enache, A. Gramada. Hepatic disorders in patients with pulmonary tuberculosis. *Europ. Resp. J.*, 2005, vol. 26, suppl. 40, pp. 2660.
20. Iravani Y.M., Masjedi M.R., Yazdanpanach M. Antituberculosis drug related liver dysfunction hepatitis B, C and role of age as a risk factor. *Intern. J. Tuberc. And Lung Dis.*, 2001, vol. 5, no. 11, suppl. I, pp. 118.
21. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий
амбулаторно-консультационным отделением.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
зам. директора по научной работе.

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Эргешов Атаджан Эргешович

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

FOR CORRESPONDENCE:

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

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Out-Patient Consultive Department.

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Atadzhan E. Ergeshov

Central Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Поступила 03.03.2018

Submitted as of 03.03.2018

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ТЕЧЕНИЕ 30-ЛЕТНЕГО ПЕРИОДА

А. Р. АРОЯН¹, Е. С. ЛЕОНТЬЕВА², А. В. МОРДЫК¹

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

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

Цель исследования: анализ подходов к химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста за 30-летний период.

Материалы и методы. В исследование включено 390 детей раннего возраста (0-3 лет), прошедших стационарное лечение по поводу туберкулеза с 1985 по 2014 г. Выделены 6 групп сравнения по временному признаку (шесть пятилетних периодов).

Результаты исследования. Изменения набора противотуберкулезных препаратов в схемах лечения туберкулеза у детей 0-3 лет в разные временные периоды связаны как с действующими нормативными документами, регламентирующими принципы химиотерапии, так и с особенностями поставок противотуберкулезных препаратов в специализированные учреждения. Увеличение количества препаратов в схемах лечения детей раннего возраста является следствием роста частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и способствует развитию большего количества неблагоприятных реакций на прием препаратов.

Ключевые слова: дети, туберкулез, противотуберкулезные препараты, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Ароян А. Р., Леонтьева Е. С., Мордык А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20-22. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-20-22

CHANGES OF APPROACHES TO CHEMOTHERAPY IN CHILDREN OF THE TENDER AGE OVER 30-YEAR PERIOD

A. R. AROYAN¹, E. S. LEONTIEVA², A. V. MORDYK¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Specialized Children Clinical Tuberculosis Hospital, Omsk, Russia

The objective of the study: to analyze approaches to chemotherapy in children of the tender age over a 30-year period.

Subjects and methods. 390 children of the tender age (0-3 years old) were included in the study, they all were treated in the hospital due to tuberculosis from 1985 to 2014. Children were divided into 6 groups based on the time period (six five-year periods).

Results of the study. During different periods of time, changes in the regimens of anti-tuberculosis drugs for children in the age from 0 to 3 years old have been related to the valid regulations, making provisions for chemotherapy principles, and parameters of the drug supply to TB units. The increase in the number of drugs in treatment regimens for children of the tender age has been related to the growing frequency of drug resistant tuberculosis and it has promoted the development of a bigger number adverse reactions caused by the drugs.

Key words: children, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions

For citations: Aroyan A.R., Leontieva E.S., Mordyk A.V. Changes of approaches to chemotherapy in children of the tender age over 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 20-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-20-22

Возраст от 0 до 3 лет представляет собой особый период детства, так как в раннем возрасте отмечены несовершенство и функциональная незрелость ряда органов и систем организма, в частности иммунной и дыхательной систем [1, 2]. Подбор и проведение химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста представляет собой сложную задачу, и за истекшие 30 лет подходы к лечению менялись.

Цель: анализ подходов к химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста за 30-летний период.

Материалы и методы

В исследование включено сплошным методом 390 детей раннего возраста (0-3 лет), прошедших стационарное лечение по поводу туберкулеза с 1985 по 2014 г. Выделены 6 групп сравнения по временному признаку (шесть пятилетних периодов): 1-я группа 1985-1989 гг.; 2-я группа 1990-1994 гг.;

3-я группа 1995-1999 гг.; 4-я группа 2000-2004 гг.; 5-я группа 2005-2009 гг.; 6-я группа 2010-2014 гг.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета программы Biostat, для сравнения использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В лечении 241/390 (61,8%) пациента использовали сочетание 3 противотуберкулезных препаратов, у 83 (21,3%) – применяли комбинацию из 4 препаратов, у 38 (9,8%) – комбинацию из 5 препаратов и более, у 26 (6,7%) детей в интенсивную фазу лечения применяли всего 2 препарата. Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в комплексном лечении туберкулеза у детей раннего возраста назначали в 100% случаев. Рифампицин применяли у 220/390 (56,4%) больных, пиразина-

мид – у 192 (49,2%), стрептомицин – у 166 (42,6%), этамбутол – у 119 (30,5%). У 162/390 (41,5%) больных в схему лечения включены резервные противотуберкулезные препараты: парааминосалициловая кислота – у 119 (30,5%) детей, протионамид или этионамид – у 72 (18,5%), канамицин – у 25 (6,4%) детей.

В интенсивную фазу лечения туберкулеза у детей раннего возраста, включенных в 1, 2, 3, 4-ю группы (1985-2004 гг.), использовали 3 противотуберкулезных препарата (с частотой 83,1; 87,0; 87,2; 90,3% соответственно), у детей 5-й (2005-2009 гг.) и 6-й (2010-2014 гг.) групп такая схема встречалась значительно реже (47,0 и 7,6% соответственно). У пациентов 5-й и 6-й групп чаще применяли комбинацию из 4 препаратов (47,1 и 48,0%), 5 препаратов и более получали 6,0 и 42,0% детей вышеуказанных групп соответственно. Резервные противотуберкулезные препараты чаще использовали в 1-й и 5-й группах сравнения (70,4 и 41,0%), реже – во 2-й группе (29,6%), а в 3-й и 4-й группах всего по 1% случаев.

Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в комплексном лечении туберкулеза у детей раннего возраста назначали в 100% случаев во всех группах сравнения. Рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин чаще назначали пациентам 4, 5 и 6-й групп, чем в 1, 2, 3-й группах сравнения. Канамицин назначали только детям 4, 5 и 6-й групп сравнения, в 6-й группе препарат назначали в 3 раза чаще, чем в 4-й и 5-й группах (1,6; 6,7; 19,0%). Парааминосалициловую кислоту в комплексном лечении туберкулеза назначали только пациентам 1-й (26,8%), 2-й (20,4%), 5-й (38,6%) и 6-й (72,2%) групп, в 6-й группе препарат был включен в схему лечения статистически значимо чаще, чем в других ($\chi^2_{5-6} = 17,123, p = 0,000$). Протионамид и этионамид применяли для лечения больных туберкулезом детей только 1-й (59,2%), 2-й (7,4%) и 6-й (33,0%) групп, при этом пациенты 1-й группы получали вышеуказанные препараты чаще других. Большинство детей (от 74,4 до 100%) в 1, 2, 3, 4, 5-й группах в фазу продолжения лечения получали 2 противотуберкулезных препарата. В 6-й группе чаще (77,5%) применяли комбинацию из 3 препаратов.

В фазе продолжения противотуберкулезной терапии препараты группы резерва получали только пациенты 1-й (90,9%), 2-й (23,9%), 5-й (10,0%) и 6-й (33,8%) групп сравнения, на их долю приходилось от 10,3 до 90,9%. Пациенты 3-й и 4-й групп препараты резерва не получали в связи с отсутствием поставок препаратов в то время. Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в фазе продолжения лечения туберкулеза у детей раннего возраста назначали практически в 100% случаев во всех группах сравнения. Рифампицин достоверно чаще применяли у пациентов 4-й (32,2%), 5-й (59,0%) и 6-й (64,8%) групп. Этамбутол чаще

назначали больным 2-й (69,0%) и 3-й (47,1%) групп. Пиразинамид был включен в схему лечения больных туберкулезом детей только 2, 3, 4, 5, 6-й групп (с частотой 10,9; 65,0; 66,1; 53,9; 67,6%). Парааминосалициловую кислоту применяли в лечении туберкулеза у детей 1-й (37,9%), 2-й (23,9%), 5-й (10,3%) и 6-й (31,0%) групп сравнения. Протионамид и этионамид применяли для лечения больных туберкулезом детей только 1-й (69,2%), 2-й (10,9%) и 6-й (23,0%) групп, при этом пациенты 1-й группы получали вышеуказанные препараты статистически достоверно чаще больных 2-й группы ($\chi^2 = 33,7; p = 0,000$).

Из 390 детей раннего возраста у 119 (30,5%) наблюдали неблагоприятные реакции на противотуберкулезные препараты, они регистрировались у детей 6-й (40,5%), 5-й (41,0%) и 4-й (43,0%) групп. Гепатотоксические реакции отмечали только у пациентов 2-й (3,7%), 4-й (6,5%), 5-й (26,5%) и 6-й (26,6%) групп сравнения. В 5-й (26,5%) и 6-й (26,6%) группах токсическое поражение печени наблюдалось достоверно чаще, чем во 2-й (3,7%) и в 4-й (6,5%) группах сравнения ($p_{5-6-2;4} = 0,004$). Диспепсические расстройства зарегистрированы только в 1-й (2,8%), 2-й (1,9%) и 6-й (2,5%) группах сравнения. Далее проведен сравнительный анализ схем противотуберкулезной химиотерапии в двух группах – у детей с развившимися нежелательными реакциями на противотуберкулезные препараты (группа А) и у детей без нежелательных реакций (группа Б). В группе А дети статистически значимо чаще получали 5 препаратов и более, чем в группе Б (18,7 и 5,9% соответственно; $\chi^2 = 13,6; p = 0,000$). Рифампицин статистически значимо достоверно чаще входил в схему лечения пациентов группы А, чем группы Б (65,1 и 40,8% соответственно; $\chi^2 = 13,7; p = 0,000$).

В зависимости от характера нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты сформированы три группы сравнения: с аллергическими нежелательными реакциями (АНР) – 65 детей, с токсическим поражением печени (ТПП) – 34 ребенка, с токсико-аллергическими нежелательными реакциями (ТАНР) – 15 детей. Дети с АНР статистически значимо чаще в интенсивную фазу лечения получали комбинацию из 3 противотуберкулезных препаратов, чем пациенты с ТПП гепатотоксическими реакциями (2-я группа) (64,6 и 26,5% соответственно; $\chi^2 = 11,522, p = 0,000$). У пациентов с ТПП статистически значимо чаще, чем в группе АНР, в лечении применяли комбинацию из 4 противотуберкулезных препаратов (52,9 и 15,4% соответственно $\chi^2 = 13,73, p = 0,000$). Установлено, что у пациентов с ТПП статистически значимо чаще, чем у больных с АНР, в схему противотуберкулезного лечения были включены рифампицин (91,2 и 61,5% соответственно; $\chi^2 = 8,261, p = 0,004$) и пиразинамид (82,4 и 44,6% соответственно; $\chi^2 = 11,516, p = 0,000$). Рифампицин чаще назначали пациентам

с ТАНР, чем больным с АНР (100 и 61,5% соответственно; $\chi^2 = 6,697$, $p = 0,01$).

Выводы

1. Изменения набора противотуберкулезных препаратов в схемах лечения туберкулеза у детей 0-3 лет в разные временные периоды связаны как с действующими нормативными документами, регламентирующими принципы химиотерапии, так и с особенностями поставок противотуберкулезных препаратов в специализированные учреждения.

2. Увеличение количества препаратов в схемах лечения детей раннего возраста является косвенным отражением неблагоприятного патоморфоза заболевания, проявляющегося ростом частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

3. Применение комбинаций из 4 противотуберкулезных препаратов и более, использование резервных препаратов способствует развитию большего количества неблагоприятных реакций, требующих совершенствования терапии сопровождения для их предотвращения и коррекции.

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. Ванюков А. Л., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Социально-эпидемиологические и клинические особенности туберкулеза у детей раннего возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1. – С. 70-73.
2. Цыганкова Е. А., Мордык А. В., Турица А. А. Возрастные проявления туберкулеза у детей // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 111-112.

REFERENCES

1. Vanyukov A.L., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. Social, epidemiological and clinical characteristics of tuberculosis in children of the tender age. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2012, no. 1, pp. 70-73. (In Russ.)
2. Tsygankova E.A., Mordyk A.V., Turitsa A.A. Age-related manifestations of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 8, pp. 111-112. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (381) 240-45-15.

Ароян Анна Робертовна

аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: anna.aroyan@yandex.ru

Мордык Анна Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: amordik@mail.ru

Леонтьева Евгения Сергеевна

КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная
клиническая больница»,
врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (381) 246-36-45.
E-mail: evgeniyatyapkina1404@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University.
12, Lenina st.,
Omsk, 644099.
Phone: +7 (381) 240-45-15.

Anna R. Aroyan

Post-graduate Student of Phthisiology and Phthiosisurgery
Department.
Email: anna.aroyan@yandex.ru

Anna V. Mordyk

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology and Phthiosisurgery Department.
Email: amordik@mail.ru

Evgeniya S. Leontieva

Phthisiologist, Specialized
Children Clinical Tuberculosis Hospital,
Phone: +7 (381) 246-36-45.
Email: evgeniyatyapkina1404@mail.ru

Поступила 10.03.2018

Submitted as of 10.03.2018

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ СЕМЕЙ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ*

Н. В. ЗОЛотова, А. А. Ахтямова, Е. С. Овсянкина, И. Ю. Петракова, А. Ю. Хитева

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

Рассмотрена одна из актуальных проблем, связанных с изучением социальных аспектов детского туберкулеза, – обоснование содержательных критериев выделения типов семей с различным социальным статусом. Цель исследования – сравнительное изучение социального портрета различных типов семей с детьми и подростками, больными туберкулезом органов дыхания, на основе дифференцированного подхода к определению уровня социальной адаптации семьи.

Изучены социальные характеристики семей 239 детей и подростков, которые находились в 2016-2017 гг. на обследовании и стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». В результате дифференцированного подхода к определению социального статуса выделены две группы: благополучные семьи (49,4%) и семьи социального риска (50,6% случаев). В результате сравнительного анализа выделенных типов семей, имеющих больных туберкулезом детского и подросткового возраста, выявлена их социально-экономическая неоднородность. Объединяющими характеристиками выделенных типов семей как с детьми, так и подростками, были образовательный уровень родителей и особенности трудовой занятости отцов. Остальные критерии (состав семьи, занятость матерей, жилищно-бытовые условия, размер дохода) достоверно различались в семьях детей и подростков. Показана необходимость комплексного анализа социальных характеристик семьи для определения ее социального статуса.

Ключевые слова: дети, подростки, социальные характеристики, благополучная семья, семья социального риска

Для цитирования: Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Хитева А. Ю. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 23-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29

SOCIAL FEATURES OF THE FAMILIES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM RESPIRATORY TUBERCULOSIS

N. V. ZOLOTOVA, A. A. AKHTYAMOVA, E. S. OVSYANKINA, I. YU. PETRAKOVA, A. YU. KHITEVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes one of the topical issues related to the study of social aspects of children tuberculosis that is the justification of substantial criteria of for defining social status of different families. The objective of the study is to compare social features of the families with children and adolescents ill with respiratory tuberculosis based on the differential approach to the assessment of social adaptation of the family.

Social characteristics of families of 239 children and adolescents have been studied, all the children and adolescents were examined and treated in Central Tuberculosis Research Institute in 2016-2017. This differential approach to social status assessment has allowed identifying two groups: functional families (49.4%) and families facing a high social risk (50.6% of cases). When comparing and analyzing two types of families, who had children and adolescents suffering from tuberculosis, it has been found out that those families differed from the social and economic point of view. The features common for certain types of families both with children and adolescents were the parents' level of education and particular employment of fathers. The remaining criteria (family structure, mothers' employment, accommodation, income size) were confidently different in the families of children and adolescents. The article demonstrates the need for a comprehensive analysis of the family in order to define its social status.

Key words: children, adolescents, social characteristics, functional family, family facing social risks

For citations: Zolotova N.V., Akhtyamova A.A., Ovsyankina E.S., Petrakova I.Yu., Khiteva A.Yu. Social features of the families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 23-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29

Высокая значимость влияния социальных факторов на заболеваемость туберкулезом органов дыхания (ТОД) у детей и подростков подчеркивается многими современными авторами [3, 5-7, 9]. Под социальными факторами заболевания в детской фтизиатрии традиционно подразумевается неблагополучный социальный статус семьи. При этом во фтизиатрических исследованиях, затрагивающих проблему неблагополучного социального статуса семьи, используются довольно разнообразные обозначения: социально дезадаптированные

группы населения [2], социопатическая семья [4], социально дезадаптированная семья [6, 8], низкий социальный уровень жизни в семье [7, 9] и т. п. Вполне закономерным может являться вывод об отсутствии четких методических подходов к выделению различных категорий семей в зависимости от ее социального статуса, что может затруднять научное общение специалистов по указанной проблеме.

В данном исследовании применен дифференцированный подход в оценке социального статуса семей с детьми и подростками, больными ТОД, на

* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2015-0001 «Психологические аспекты в лечении туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции и социальных групп риска».

Материалы и методы

основе разработанной в социально-педагогических исследованиях типологии семьи с различным уровнем социальной адаптации [1]. Согласно указанной типологии, благополучные семьи успешно справляются со своими функциями, обладают высокими адаптивными способностями, которые основываются на материальных, психологических и других внутренних ресурсах, успешно решают задачи воспитания и развития ребенка. В семьях группы риска адаптивные способности снижены в силу различных неблагоприятных факторов (экономических, социально-демографических, психологических и т. п.) или сложных жизненных обстоятельств, поэтому подобные семьи ограничены в возможности создания необходимых условий для благополучного развития детей. В неблагополучных семьях возможности для создания необходимых условий для воспитания ребенка существенно снижены вследствие низкого экономического статуса, неблагоприятного психологического климата, сниженного социокультурного уровня членов семьи. Наконец, в асоциальных семьях количество дезадаптирующих факторов максимально: жилищно-бытовые условия не отвечают элементарным санитарно-гигиеническим требованиям, родители ведут аморальный образ жизни и не занимаются воспитательным процессом. Основными социальными характеристиками семьи являются ее состав, финансовое положение, жилищно-бытовые условия проживания, а также возраст и род занятий родителей. Подчеркивается, что социальный статус не является статичной характеристикой, представляет собой срез некоторого состояния семьи в различных сферах ее жизнедеятельности в конкретный момент времени [1].

В соответствии с вышеприведенным положением при изучении социального статуса семьи необходимо учитывать этап ее жизненного цикла, который, в частности, определяется возрастом ребенка. Как указывают исследователи, семьи с ребенком различного возраста представляют собой разные модели функционирования, отличаются специфическими задачами и кризисами [10].

Цель исследования: сравнительное изучение социального портрета различных типов семей с детьми и подростками, больными ТОД, на основе дифференцированного подхода к определению уровня социальной адаптации семьи.

Изучены социальные характеристики семей 239 пациентов 9-17 лет, которые находились в 2016-2017 гг. на обследовании и стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Распределение пациентов по возрастному и половому составу представлено в табл. 1.

Социальные характеристики семей изучали с помощью анкетирования родителей, в ходе которого выясняли состав семьи, материальную обеспеченность, жилищно-бытовые условия. Также учитывали общее число детей в семье, образовательный уровень и трудовую занятость родителей, место постоянного проживания семьи (Москва, Московская область, другие регионы страны).

В соответствии с полученными данными все семьи были разделены на полные (наличие двух родителей или заменяющих родителей лиц трудоспособного возраста) – 163 (68,2%) случая, неполные (наличие одного родителя) – 64 (26,8%) случая, а также опекунские семьи, в которых родительские функции выполняли родственники нетрудоспособного возраста (чаще бабушки) – 12 (5%) случаев. В зависимости от качественной оценки родителем уровня ежемесячного дохода семью относили к одной из следующих категорий: низкий, удовлетворительный, средний и высокий уровень материальной обеспеченности. Под низкой материальной обеспеченностью подразумевался доход, позволяющий приобретать только продукты питания – 8 (3,3%) случаев, под удовлетворительным – доход, позволявший приобретать продукты питания и самые необходимые вещи – 58 (24,3%) случаев. Средний доход оценивался как «на существенные покупки приходится копить» – 116 (48,5%) случаев, высокий – «ни в чем себе не отказываем» – 57 (23,8%) случаев. Жилищно-бытовые условия, в которых проживали семьи, подразделяли на хорошие – 146 (61,1%) случаев, удовлетворительные – 78 (32,6%) случаев и неудовлетворительные – 15 (6,3%) случаев.

По итогам комплексного анализа полученных данных выделено две группы: социально-благополучная семья и семья социального риска. Низкий экономический статус, отличающий социально-неблагополучную семью, регистрировался всего в единичных (3,3%) случаях, что недостаточно для

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастному и половому составу

Table 1. Breakdown of patients as per age and gender

Группы пациентов	Число пациентов					
	по всей группе		дети 9-12 лет		подростки 13-17 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Девочки	131	54,8	67	48,2	64	64
Мальчики	108	45,2	72	51,8	36	36
Всего	239	100	139	100	100	100

объективного сравнительного анализа. Следовательно, указанное число семей было включено в группу семей социального риска. На момент исследования 11 (4,6%) пациентов, родители которых вели асоциальный образ жизни, проживали в опекунских семьях, изучаемые характеристики которых соответствовали благополучной семье или семье социального риска. Таким образом, группу социально-благополучных составили только полные семьи со средним и высоким уровнем материальной обеспеченности, наличием хороших и удовлетворительных жилищно-бытовых условий. В группу социального риска вошли семьи, обладающие хотя бы одной из следующих характеристик: неполная, удовлетворительный ежемесячный доход, доход на уровне прожиточного минимума, заменяющие родителей лица нетрудоспособного возраста, наличие неудовлетворительных жилищно-бытовых условий проживания, прибывшая в московский регион для трудоустройства.

Соотношение численности благополучных и семей социального риска достоверно не различалось – 118 (49,4%) и 121 (50,6%) случаев соответственно ($p > 0,05$). Отсутствие указанных различий в соотношении было характерным как для семей с пациентами 9-12 лет (48,9 и 51,1% случаев), так и для семей с пациентами подросткового возраста (по 50% случаев соответственно), ($p > 0,05$). Сравнительный анализ социальных характеристик проводили между благополучными семьями с наличием больного ТОД ребенка (9-12 лет) и подростка (13-17 лет), а также между семьями социального риска с пациентами различного возраста. В выделенных группах учитывали факт наличия установленного контакта с источником туберкулезной инфекции, близость контакта (семейный, родственник, квартирный), а также наличие очагов смерти от туберкулеза.

В статистическом анализе использовали методы анализа номинативных данных (точный критерий Фишера, χ^2 Пирсона), параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента для независимых выборок), а также методы корреляционного анализа (коэффициент корреляции r-Пирсона). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительное изучение состава благополучной семьи с учетом возраста пациентов позволило установить, что один из родителей был неродным у одинакового числа пациентов (8,8% детей и 16% подростков, $p > 0,05$), опекуны трудоспособного возраста заменяли двух родителей в редких случаях (4,4% детей и 4% подростков, $p > 0,05$). Как установлено, более трети (34%) семей подростков являлись многодетными. В семьях с пациентами 9-12 лет трое детей и более воспитывалось значительно реже (11,8% случаев), ($p < 0,01$). Подавляющее большинство благополучных семей как с

детьми, так и подростками проживали в хороших жилищно-бытовых условиях (72,1 и 82% случаев соответственно, $p > 0,05$).

Средний возраст родителей пациентов 9-12 лет составлял $37,3 \pm 8,3$ года, родителей пациентов подросткового возраста – $41,9 \pm 5,9$ года ($p < 0,001$). При этом возраст абсолютного большинства (90%) родителей подростков соответствовал второму периоду среднего возраста (36-55 лет для женщин и 36-60 лет для мужчин), и лишь 10% родителей составляли более младшую возрастную подгруппу среднего возраста (21-35 для женщин и 22-35 для мужчин). Среди родителей пациентов 9-12 лет соотношение лиц, возраст которых соответствовал первому и второму периоду среднего возраста, было одинаковым (57 и 43% случаев соответственно), ($p > 0,1$). Большинство родителей в благополучных семьях имели высшее (45,3% случаев) и среднее специальное образование (40,4% случаев), каждый седьмой (14,3%) родитель получил только среднее образование. Как было выявлено, образовательный уровень матерей и отцов пациентов различного возраста в благополучных семьях достоверно не различался (табл. 2).

Наличие постоянной трудовой занятости характеризовало 73,8% родителей в благополучных семьях, отсутствие работы выявлялось в единичных (9,8%) случаях. Среди матерей пациентов различного возраста обнаруживалась как трудовая, так и домашняя занятость, при этом матери пациентов детского возраста являлись домохозяйками достоверно чаще (табл. 3).

Как установлено, уровень материальной обеспеченности достоверно различался в благополучных семьях с пациентами различного возраста (табл. 4). Так, в семьях с пациентами 9-12 лет превалировал средний ежемесячный доход, высоким доходом отличалась лишь каждая четвертая семья. В семьях подростков высокий финансовый доход регистрировался достоверно чаще (табл. 4).

Соотношение детей из благополучных семей, постоянно проживающих в Москве, Московской области, а также прибывших для лечения из других регионов страны, было одинаковым ($p > 0,1$). Среди пациентов подросткового отделения достоверно преобладали жители различных регионов ($p < 0,05$) (табл. 5).

Пациенты из контакта с источником туберкулезной инфекции достоверно превалировали по сравнению с пациентами без установленного контакта (64,4% детей и 68% подростков), ($p < 0,01$). Большинство пациентов было из семейного контакта с больным туберкулезом – 71,4% детей и 70,6% подростков. Случаи смерти от туберкулеза регистрировались в семейных очагах с детьми достоверно реже, чем в очагах с подростками (9,5 и 29,4% случаев соответственно), ($p < 0,05$).

Таким образом, благополучные семьи с больными ТОД детьми различного возраста имели как сходные, так и отличительные особенности. К сходным

Таблица 2. Уровень образования родителей в различных типах семей с детьми и подростками, больными туберкулезом органов дыхания (%)
Table 2. The educational level of parents in different types of families with children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis (%)

Уровень образования	Родители			
	матери пациентов 9-12 лет	матери пациентов 13-17 лет	отцы пациентов 9-12 лет	отцы пациентов 13-17 лет
Благополучная семья				
Среднее	11,8 ^{bb}	10,6 ^{bb}	18,2 ^b	15,9
Среднее специальное	38,2	31,9	47,0	43,2
Высшее	50,0 ^{bb}	57,4 ^{bb}	34,8 ^b	40,9 ^b
Семья социального риска				
Среднее	40,3 ^{bb}	34,1 ^{bb}	37,5 ^b	25,0
Среднее специальное	41,9	43,2	43,8	53,6
Высшее	17,7 ^{bb}	22,7 ^{bb}	18,8 ^b	21,4 ^b

Примечание: здесь и в таблицах далее: достоверность различий между благополучными семьями с детьми и подростками, а также между семьями социального риска с детьми и подростками обозначена: ^a – $p < 0,05$; ^{aa} – $p < 0,01$. Достоверность различий между благополучными семьями и семьями социального риска с детьми, а также между благополучными семьями и семьями социального риска с подростками обозначена: ^b – $p < 0,05$; ^{bb} – $p < 0,01$

Таблица 3. Особенности трудовой занятости родителей в различных типах семей с детьми и подростками, больными ТОД (%)
Table 3. Specific features of employment in different types of families with children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis (%)

Особенности трудовой занятости	Родители			
	матери пациентов 9-12 лет	матери пациентов 13-17 лет	отцы пациентов 9-12 лет	отцы пациентов 13-17 лет
Благополучная семья				
Имеют постоянную работу	52,9 ^a	70,2 ^a	88,2 ^{bb}	84,1 ^b
Домашняя занятость	38,2 ^{ab}	23,4 ^a	-	-
Безработные или не имеют постоянной работы	8,8	6,4	11,8 ^{bb}	11,4 ^b
Пенсионеры	-	-	-	4,5
Семья социального риска				
Имеют постоянную работу	61,3	61,4	62,5 ^{bb}	60,7 ^b
Домашняя занятость	21,0 ^b	34,1	-	-
Безработные или не имеют постоянной работы	17,7 ^a	4,5 ^a	37,5 ^{bb}	32,1 ^b
Пенсионеры	-	-	-	-

Таблица 4. Оценка ежемесячного дохода в различных типах семей с детьми и подростками, больными ТОД (%)
Table 4. Estimation of monthly income in different types of families with children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis (%)

Ежемесячный доход	Благополучная семья		Семья социального риска	
	пациенты 9-12 лет (n = 68)	пациенты 13-17 лет (n = 50)	пациенты 9-12 лет (n = 71)	пациенты 13-17 лет (n = 50)
Прожиточный минимум	-	-	11,3 ^a	-
Удовлетворительный	-	-	54,9 ^a	38,0 ^a
Средний	76,5 ^a	60,0 ^a	23,9	34,0
Высокий	23,5 ^a	40,0 ^a	9,9 ^{aa}	28,0 ^{aa}

особенностям следует отнести: образовательный уровень родителей (высшее и среднее специальное образование), занятость родителей (превалирование постоянной трудовой занятости), качество жилищно-бытовых условий (проживали в хороших условиях). Отличительными особенностями благополучных семей с пациентами различного возраста

та являлись состав семьи (многодетность в семьях подростков), домашняя занятость матерей (более высокая в семьях с детьми), ежемесячный доход (семьи подростков чаще имели высокий доход). Также пациенты подросткового возраста достоверно чаще проживали в регионах страны, чем в Москве и Московской области.

Таблица 5. Регионы постоянного проживания детей и подростков, больных ТОД (%)

Table 5. Regions of regular living of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis (%)

Регион проживания	Благополучная семья		Семья социального риска	
	пациенты 9-12 лет (n = 68)	пациенты 13-17 лет (n = 50)	пациенты 9-12 лет (n = 71)	пациенты 13-17 лет (n = 50)
Москва	33,8 ^{bb}	26,0	8,5 ^{bb}	18,0
Московская область	26,5	24,0	31,0	24,0
Другие регионы России	39,7 ^b	50,0	53,5 ^b	58,0
Мигранты	-	-	7,0	-

Сравнительное изучение социальных характеристик семьи социального риска с учетом возраста пациентов позволило установить наличие некоторых различий в составе указанных семей. Так, дети чаще имели двух родителей по сравнению с подростками (43,7% случаев, подростки – 28% случаев; $p < 0,05$), при этом среди полных семей с подростками наличие неродного родителя встречалось достоверно чаще (35,7% случаев), чем в семьях с детьми (16,1% случаев), ($p < 0,05$). По сравнению с детьми подростки чаще воспитывались в неполных семьях (64% случаев, дети – 45,1% случаев; $p < 0,05$). При этом среди неполных семей с детьми и подростками более половины распались в результате развода или отсутствия фактического совместного проживания родителей (53,1 и 65,6% случаев соответственно; $p > 0,05$), 25 и 31,3% семей стали неполными по причине смерти одного из родителей ($p > 0,05$). Одинокими матерями воспитывалось 21,9% детей и 3,3% подростков ($p < 0,01$). Значительно меньшую долю в группе семей социального риска составляли дети и подростки, проживающие в опекунах прародителей (11,3% детей и 8,0% подростков), а также в многодетных семьях (11,3 и 19% случаев), ($p > 0,05$).

Как установлено, удовлетворительными признавали свои жилищно-бытовые условия более половины (56,3%) семей с пациентами детского возраста и только пятая часть (20%) семей подростков ($p < 0,01$), значительная часть (66%) которых проживала в хороших условиях. Среди семей с детьми лишь треть (32,4%) оценивала свои жилищно-бытовые условия как хорошие ($p < 0,01$). Наличием неудовлетворительных условий отличались 11,3% семей детей и 14% семей подростков ($p > 0,05$).

Средний возраст родителей пациентов 9-12 лет составлял $37,6 \pm 8,0$ года, родителей пациентов подросткового возраста – $41,9 \pm 6,4$ года ($p < 0,001$). Распределение родителей подростков в семьях риска по возрастным диапозонам, соответствующим первому и второму периодам среднего возраста, было сходным с указанным распределением в благополучных семьях: 20 и 80% случаев ($p < 0,001$). Среди родителей пациентов 9-12 лет достоверно преобладали лица, возраст которых соответствовал первому периоду среднего возраста (66% случаев) по сравнению с лицами второго возрастного периода (34% случаев) ($p < 0,01$).

Большинство родителей в семьях риска имели среднее (35,5% случаев) и среднее специальное образование (44,6% случаев), каждый пятый (19,9%) родитель – высшее образование. Образовательный уровень матерей и отцов пациентов различного возраста в семьях риска достоверно не различался (табл. 2). При этом по сравнению с благополучными семьями доля родителей со средним образованием в семьях риска оказалась достоверно более высокой (35,5% против 14,2%; $p < 0,01$). В благополучных семьях родители достоверно чаще имели высшее образование (45,3% против 19,9%; $p < 0,01$).

Случаи безработицы регистрировались достоверно чаще среди отцов в семьях риска по сравнению с отцами в благополучных семьях (табл. 3). Среди матерей более молодого возраста в семьях риска по сравнению с матерями подростков случаи безработицы регистрировались достоверно чаще (табл. 3).

Уровень материальной обеспеченности достоверно различался в семьях риска с пациентами различного возраста (табл. 4). Так, семьи подростков с одинаковой частотой имели удовлетворительный, а также средний и высокий уровень ежемесячного дохода. Доход большинства семей с детьми соответствовал удовлетворительному ($p < 0,05$), при этом почти каждая девятая семья располагала очень низким, на уровне прожиточного минимума, доходом ($p < 0,05$). Как высокую оценивало свою материальную обеспеченность менее 10% семей с пациентами детского возраста ($p < 0,01$). Достоверные различия обнаружены в распределении пациентов из семей социального риска по месту постоянного проживания (табл. 5). Как следует из табл. 5, среди находившихся на лечении детей и подростков значительно преобладала доля жителей регионов страны, жителями Москвы являлось достоверно меньшее число пациентов ($p < 0,001$).

Среди пациентов детского возраста из семей риска достоверно преобладали пациенты из контакта с источником туберкулезной инфекции (74,6% случаев; $p < 0,001$), что соответствовало частоте выявления контакта среди детей (61,8%) и подростков (68%) из благополучных семей ($p > 0,05$). Обратное соотношение по наличию контакта было обнаружено у подростков из семей риска, среди которых достоверно преобладали пациенты с неустановленным контактом (76% случаев; $p < 0,001$). Подобный факт можно объяснить большей автономностью

указанных подростков от своих семей, неорганизованными и неконтролируемыми формами времяпрепровождения и, следовательно, более высокой вероятностью наличия источника инфекции в окружении подростка, не являющегося членом семьи или не относящегося к кругу ее знакомых [7]. Случаи смерти от туберкулеза в семьях риска с детьми и подростками регистрировались с одинаковой частотой (26,4 и 29,4% случаев соответственно; $p > 0,05$).

Таким образом, семьи риска с пациентами различного возраста были сходны между собой по образовательному уровню родителей (преобладание среднего и среднего специального образования), трудовой занятости отцов (более высокая частота безработицы по сравнению с благополучными семьями), месту постоянного проживания (более высокая доля жителей регионов страны по сравнению с жителями Москвы и Московской области). В семьях риска с пациентами различного возраста выявлялись отличия по следующим параметрам: состав семьи, занятость матерей, а также качество жилищно-бытовых условий и ежемесячный доход семьи. Так, семья пациентов 9-12 лет с одинаковой частотой являлась полной и неполной. В неполных семьях дети чаще воспитывались матерями, не находившимися в официальном браке. Среди матерей превалировала постоянная трудовая занятость, однако случаи безработицы регистрировались достоверно чаще по сравнению с матерями подростков. Большинство семей имели удовлетворительный ежемесячный доход и проживали в удовлетворительных жилищно-бытовых условиях. Пациенты 13-17 лет достоверно чаще проживали в неполных семьях (в результате развода или смерти одного из родителей), реже – в полных семьях. Среди матерей превалировала постоянная трудовая занятость. Семьи проживали в хороших жилищно-бытовых условиях и в равном соотношении обладали удовлетворительным, средним, а также высоким уровнем ежемесячного дохода.

Более высокий экономический статус благополучных, а также семей риска с подростками можно объяснить не только более высокой трудовой занятостью матерей подростков в благополучных семьях или более частыми случаями безработицы среди матерей детей в семьях риска, но и более высоким уровнем возрастной зрелости родителей подростков. Так, среди всех родителей подростков

ко второму периоду среднего возраста относилось 90% родителей в благополучных семьях и 80% родителей в семьях риска. Среди родителей пациентов 9-12 лет к указанному возрастному периоду относилось достоверно меньшее число родителей (43 и 34% соответственно; $p < 0,01$). Также была выявлена статистически значимая корреляционная связь качества жилищно-бытовых условий с доходом семьи ($r = 0,331$; $p < 0,001$) и с возрастом родителей ($r = 0,268$; $p < 0,01$).

Заключение

Применяемый в данном исследовании дифференцированный подход в оценке социального статуса семей с детьми и подростками, больными ТОД, позволил выделить группу благополучных семей и группу семей социального риска. В результате проведенного сравнительного анализа установлена социально-экономическая неоднородность выделенных групп семей с пациентами различного возраста. К критериям, объединяющим благополучные семьи, а также семьи риска, можно отнести лишь образовательный уровень родителей и особенности трудовой занятости отцов. Остальные социальные характеристики (состав семьи, занятость матерей, жилищно-бытовые условия, размер дохода) достоверно различались в каждом типе семьи в зависимости от возраста пациентов. Кроме того, полученные в исследовании данные позволяют считать, что такой критерий, как многодетность, не является в современных условиях однозначным маркером социально-неблагополучной семьи. Указанный признак необходимо рассматривать в комплексе с такими характеристиками, как состав семьи, ежемесячный доход. В сравниваемых группах семей получены некоторые различия по эпидемическим характеристикам заболевания.

Полученные в исследовании данные демонстрируют, что заболевание туберкулезом ассоциируется не только с семьями социального риска, но также является проблемой для семей с благоприятным социальным статусом. Следовательно, спектр негативных социальных факторов риска развития туберкулеза оказывается шире, чем явные и очевидные формы семейного неблагополучия, которые традиционно отражаются такими понятиями, как «социально дезадаптированная» или «асоциальная семья».

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. Галагузова М. А., Штинова Г. Н., Галагузова Ю. Н. Социальная педагогика: учебник для вузов. – М.: Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2008. – 260 с.
2. Куфакова Г. В., Овсянкина Е. С. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 1998. – № 1. – С. 29-30.

REFERENCES

1. Galaguzova M.A., Shtinova G.N., Galaguzova Yu.N. *Sotsialnaya pedagogika: Uchebnik dlya vuzov*. [Social pedagogics. Handbook for university students]. Moscow, Gumanitar. Izd. Tsentr VLADOS Publ., 2008, 260 p.
2. Kufakova G.V., Ovsyankina E.S. Risk factors for tuberculosis development in children and adolescents from socially marginalized groups of population. *Bolshoy Tseloyoy Journal o Tuberkuleze*, 1998, no. 1, pp. 29-30. (In Russ.)

3. Михайлова С. В., Кривохиж В. Н. Влияние социальных факторов на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 89-90.
4. Мордык А. В., Иванова О. Г., Турица А. А., Кондря А. В. Психологические проблемы больных туберкулезом и членов их семей // Инфекционные болезни, иммунология, иммунотерапия. – 2016. – № 2. – С. 67-71.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 9-13.
6. Мотанова Л. Н., Русских Н. Ю. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 16-21.
7. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю., Хохлова Ю. Ю., Бородин Н. Н. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20-23.
8. Романова М. А., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Структуры клинических форм туберкулеза и сопутствующей ему патологии у детей в зависимости от степени социальной дезадаптации их семей // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 120-121.
9. Старшинова А. А., Довгальук И. Ф., Павлова М. В. Факторы высокого риска в развитии туберкулеза у детей из семейного очага инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 96-97.
10. Эйдемиллер Э. Г., Юстицкий В. Психология и психотерапия семьи. 4-изд. – СПб.: Питер, 2008. – 672 с.
3. Mikhaylova S.V., Krivokhizh V.N. Impact of social risk factors on children exposed to tuberculosis in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 89-90. (In Russ.)
4. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Turitsa A.A., Kondrya A.V. Psychological problems of tuberculosis patients and their family members. *Infektsionnye Bolezni, Immunologiya, Immunoterapiya*, 2016, no. 2, pp. 67-71. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Main factors defining the tuberculosis incidence in those exposed to tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 9-13. (In Russ.)
6. Motanova L.N., Russkikh N.Yu. Specific clinical course of tuberculosis in children and adolescents from socially marginalized families. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 1, pp. 16-21. (In Russ.)
7. Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu., Borodina N.N. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
8. Romanova M.A., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. Structures of clinical forms of tuberculosis and its concurrent conditions in children depending on the degree of social dysfunction of their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 120-121. (In Russ.)
9. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Pavlova M.V. Tuberculosis risk factors in children exposed to tuberculous infection in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 96-97. (In Russ.)
10. Eydemiller E.G., Yustitskis V. *Psikhologiya i psikhoterapiya semyi*. [Family psychology and psychotherapy]. 4th ed., St. Petersburg, Piter Publ., 2008, 672 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.

Золотова Наталья Владимировна

кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Ахтямова Альмира Ахнафовна

кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая детским отделением.

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27.

Natalya V. Zolotova

Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
Email: Zolotova_n@mail.ru

Almira A. Akhtyamova

Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Children Department.

Antonina Yu. Khiteva

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Поступила 03.07.2018

Submitted as of 03.07.2018

ТУБЕРКУЛЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, Е. Ю. КОВЕШНИКОВА³, М. М. МЕРГАНОВ⁴, Ф. Р. ШАРИПОВ⁴

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

³Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер, г. Новосибирск, Россия

⁴Национальный центр туберкулеза, заболеваний легких и торакальной хирургии, Вахдат, Республика Таджикистан

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) является одной из самых частых локализаций внелегочного туберкулеза.

Цель исследования: определить место ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в эпидемически неблагоприятных соседних регионах (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа РФ (СФО и ДФО) и Республика Таджикистан); изучить структуру этой формы туберкулеза.

Материал и методы. Изучены статистические отчеты противотуберкулезных учреждений СФО и ДФО и Республики Таджикистан за 2016-2017 гг. Структуру ТПЛУ оценивали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт больных ТПЛУ, взятых на учет в Республике Таджикистан и в областном противотуберкулезном диспансере г. Новосибирска в 2016 и 2017 г. суммарно.

Результаты исследования. В СФО и ДФО РФ в 2016-2017 гг. изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 1 227 пациентов, из них туберкулез периферических лимфатических узлов – у 166 (13,5%) больных. Наше исследование в СФО и ДФО РФ не обнаружило статистически значимого изменения доли ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом у пациентов с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Частота ТПЛУ среди внелегочного туберкулеза в Республике Таджикистан статистически значимо выше, чем в СФО и ДФО РФ (504/1 386 и 166/1 227 соответственно, $p < 0,01$). В Республике Таджикистан и в СФО и ДФО РФ в структуре ТПЛУ преобладало поражение шейных лимфатических узлов, за ним по частоте – подмышечная и паховая локализации. Разница по частоте каждой локализации между сравниваемыми территориями статистически незначима.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, туберкулез периферических лимфатических узлов, ВИЧ-инфекция и туберкулез

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Ковешникова Е. Ю., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. Туберкулез периферических лимфатических узлов: эпидемиологическая характеристика // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 30-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-30-34

PERIPHERAL LYMPH NODE TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Е. В. KULCHAVENYA^{1,2}, Е. YU. KOVESHNIKOVA³, М. М. MERGANOV⁴, F. R. SHARIPOV⁴

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

⁴National Center of Tuberculosis, Pulmonary Diseases and Thoracic Surgery, Vahdat, the Republic of Tajikistan

Peripheral lymph node tuberculosis is one of the most frequent extrapulmonary localizations.

The objective of the study: to define the place of peripheral lymph node tuberculosis in the structure of extrapulmonary tuberculosis incidence in the neighboring regions with the unfavorable epidemic situation (Siberian and Far Eastern Federal Districts (SFD and FEFD) and the Republic of Tajikistan); to study the structure of this form of tuberculosis.

Subjects and methods. The statistic reports from TB units of SFD, FEFD and the Republic of Tajikistan for 2016-2017 were reviewed. The structure of peripheral lymph node tuberculosis was assessed through a retrospective analysis of medical records of peripheral lymph node tuberculosis patients, notified in the Republic of Tajikistan and Regional Novosibirsk TB Dispensary in 2016 and 2017 in total.

Results of the study. In 2016-2017 in SFD and FEFD, isolated forms of extrapulmonary tuberculosis were diagnosed in 1,227 patients, of them, 166 (13.5%) patients suffered from peripheral lymph node tuberculosis. In SFD and FEFD of the Russian Federation, our study detected no statistically significant changes in the proportion of peripheral lymph node tuberculosis in the structure of extrapulmonary tuberculosis incidence in the patients with positive and negative HIV status.

In the Republic of Tajikistan, the frequency of peripheral lymph nodes tuberculosis among extrapulmonary tuberculosis cases was statistically significantly higher versus SFD and FEFD in the Russian Federation (504/1 386 and 166/1 227 respectively, $p < 0.01$). In the Republic of Tajikistan, SFD and FEFD of the Russian Federation, tuberculosis of neck lymph nodes was the most frequent in the structure of peripheral lymph node tuberculosis followed by axillary and inguinal localizations. The difference in the frequency of each localization between the compared regions was not statistically significant.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, peripheral lymph nodes tuberculosis, HIV infection and tuberculosis

For citations: Kulchavenya E.V., Koveshnikova E.Yu., Merganov M.M., Sharipov F.R. Peripheral lymph node tuberculosis: epidemiological characteristics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 30-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-30-34

По классификации Всемирной организации здравоохранения туберкулез лимфатических узлов является одной из форм внелегочного туберкулеза, без уточнения локализации. По данным Sharma S. K. et al., на долю лимфожелудистого туберкулеза в Индии приходится 35% в структуре внелегочного и 15-20% в структуре общей заболеваемости туберкулезом [11].

Статистические данные по лимфожелудистому туберкулезу в мировой литературе противоречивы, что в немалой степени объясняется различием понятий. Так, в Российской Федерации принято уточнять локализацию процесса, является ли это туберкулезом внутригрудных, мезентериальных или периферических лимфатических узлов, причем в последнем случае дают более детальную характеристику (туберкулез шейных, паховых, подмышечных и т. д. лимфоузлов).

Анализ историй болезни 56 детей, жителей Якутии, имевших туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ), показал, что он протекает без выраженных клинических симптомов. Из-за этого у 34 детей диагноз был установлен несвоевременно [1].

Вопреки прогнозам, ни в одном из субъектов Российской Федерации ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом не вышел на лидирующие позиции [3]. К примеру, в Иркутской области ТПЛУ занимает лишь третье место, а частота больных ТПЛУ среди всех больных с впервые выявленным туберкулезом внелегочной локализации варьировала от 7,0% в 2002 г. до 12,0% в 2006 г. [5]. При этом у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличилась до 25% доля осложненных форм ТПЛУ с абсцедированием, формированием свищей [5]. Отечественные авторы сообщают о высокой частоте обнаружения ТПЛУ (у 9 из 31 больного) среди больных ВИЧ-инфекцией, имевших увеличение периферических лимфатических узлов [2].

Большинство авторов отмечают гендерные различия, среди 362 больных ТПЛУ в Румынии (диагноз подтвержден гистологически) преобладали женщины в возрасте в среднем 35 лет [6]. Исследования в Индии также установили преобладание женщин среди больных ТПЛУ [9]. Почти все больные ТПЛУ в Румынии поступали на обследование с диагнозом аденопатии. У пациентов были поражены разные группы лимфоузлов (шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые, надключичные и мезентериальные), но только у 5 из них в процесс были вовлечены несколько групп узлов (множественный ТПЛУ). В некоторых странах (Индия в их числе) в структуре внелегочных форм туберкулеза выделяют локализацию «голова-шея», куда входят периферические лимфатические узлы этой области: среднего уха, гортани, полости рта и глотки. При выявлении каких-либо изменений в лимфатических узлах в первую очередь предполагают онкологическое за-

болевание, что приводит к запоздалой диагностике туберкулеза. Туберкулез локализации «голова-шея» также чаще диагностировали у женщин, чем у мужчин (60,3 и 39,7% соответственно) [7, 12]. При локализации «голова-шея» до 90% случаев приходится на долю туберкулеза шейных лимфатических узлов [8, 10], который проявляется постепенным увеличением в размере безболезненных лимфатических узлов.

По данным румынских исследователей, только у 11% пациентов подозревали ТПЛУ до проведения биопсии [10].

Диагностика ТПЛУ большой сложности не представляет и, как правило, верифицируется патоморфологически. Наиболее результативным методом получения материала из пораженного периферического лимфатического узла является тонкоигольная биопсия – 73,7%. В биоптатах обнаруживали эпителиоидные гранулемы, клетки Пирогова – Лангханса, некроз, фиброз обнаруживают редко, но кислотоустойчивые микобактерии, как правило, не найдены [6, 9, 10]. Дополнительную информацию может дать использование иммуногистохимического метода, позволяющего идентифицировать микобактерии туберкулеза в ткани пораженного лимфатического узла [4]. Биопсия периферических лимфатических узлов может ускорить выявление туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [2].

Цель исследования: определить место ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в эпидемически неблагополучных соседних регионах (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа (СФО и ДФО) РФ и Республика Таджикистан); изучить структуру этой формы туберкулеза.

Материал и методы

Дизайн проведенного исследования – многоцентровое, международное, открытое, несравнительное, когортное, ретроспективное. Изучены статистические отчеты противотуберкулезных учреждений СФО и ДФО РФ и Республики Таджикистан за 2016-2017 гг. Структуру ТПЛУ оценивали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт больных ТПЛУ, взятых на учет в 2016 и 2017 г. суммарно в Республике Таджикистан и в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере, куда вошли данные по Новосибирской области и г. Новосибирску.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., USA). Критерий χ^2 использовали при попарном сравнении различных параметров в абсолютных величинах, если хотя бы один из показателей был менее четырех, применялась поправка Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе спектра заболеваемости туберкулезом в СФО и ДФО (суммарно около 27 млн населения) в 2016-2017 гг. установили, что всего изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 1 227 пациентов, из них ТПЛУ – у 166 (13,5%) больных. Среди 809 ВИЧ-негативных пациентов с ТПЛУ был диагностирован у 117 (14,5%), а среди 418 ВИЧ-позитивных – у 49 (11,7%), различие статистически незначимо, $p < 0,05$ (рис.).

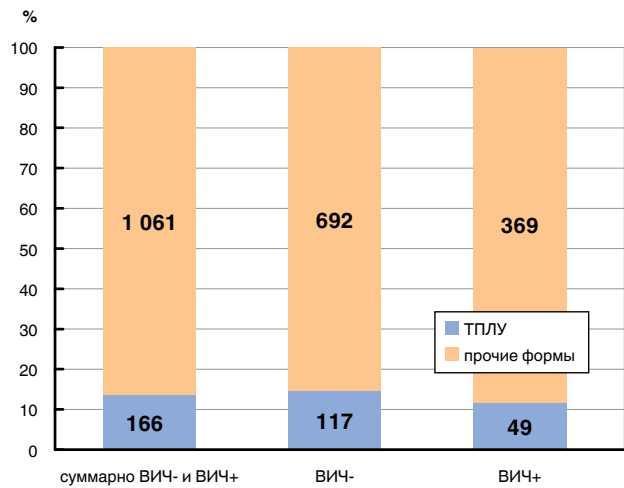


Рис. Доля туберкулеза периферических лимфатических узлов в структуре внелегочных форм туберкулеза в СФО и ДФО

Fig. The portion of peripheral lymph node tuberculosis in the structure of extrapulmonary forms of tuberculosis in SFD and FEFD

В Республике Таджикистан (около 9 млн населения) в 2016-2017 гг. выявили 1 386 пациентов с туберкулезом внелегочных локализаций; среди них у 504 (36,4%) это был ТПЛУ. Частота ТПЛУ среди внелегочного туберкулеза в Республике Таджикистан статистически значимо выше, чем в СФО и ДФО РФ (504/1 386 и 166/1227 соответственно, $p < 0,01$). В действительности больных ТПЛУ в Новосибирской области было значительно больше, но, поскольку у них был еще и туберкулез органов дыхания, на учете они состояли по этой форме туберкулеза, поэтому в

исследование вошли только пациенты с изолированным ТПЛУ.

В Республике Таджикистан среди 504 больных с ТПЛУ у 398 (79,0%) были поражены шейные лимфатические узлы, у 74/504 (17,2%) – подмышечные, у 32/504 (6,3%) – паховые. В Новосибирской области, включая г. Новосибирск (зарегистрировано около 3,5 млн жителей), изолированный ТПЛУ за этот период был выявлен всего у 25 человек: у 17 (68,0%) были поражены шейные лимфатические узлы, у 6 (24,0%) – подмышечные, у 1 (4,0%) – паховые, у 1 (4,0%) – множественное поражение ПЛУ (таблица).

Как видно из таблицы, на обеих территориях в структуре ТПЛУ преобладал туберкулез шейных лимфатических узлов, за ним по частоте – подмышечная и паховая локализации. Разница по частоте каждой локализации между сравниваемыми территориями статистически незначима. Специализированных стационарных коек для больных ТПЛУ Новосибирская область не имеет, на 3,5 млн жителей всего один врач-специалист, работающий по совместительству. В Таджикистане же в Национальном центре туберкулеза, заболеваний легких и торакальной хирургии открыто 47-коечное лимфоабдоминальное отделение, в котором работают 4 врача-специалиста. Безусловно, подготовленный квалифицированный штат и специализированные койки играют большую роль в своевременной диагностике ТПЛУ. Тем не менее имеется статистически значимое ($p < 0,01$) различие между СФО – ДФО РФ и Республикой Таджикистан по доле ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза.

Закключение

В СФО и ДФО РФ в 2016-2017 гг. изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 1 227 пациентов, из них ТПЛУ – у 166 (13,5%) больных. Наше исследование в СФО и ДФО РФ не обнаружило статистически значимого изменения доли ТПЛУ в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом у пациентов с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Частота ТПЛУ среди внелегочного туберкулеза в Республике Таджикистан статистически зна-

Таблица. Локализация поражения при ТПЛУ в Новосибирской области (включая г. Новосибирск) РФ и Республике Таджикистан

Table. Localization of peripheral lymph nodes tuberculosis in Novosibirsk Region (including the city of Novosibirsk) of the Russian Federation and the Republic of Tajikistan

Страна или регион	Всего ТПЛУ	Шейные лимфоузлы	Подмышечные лимфоузлы	Паховые лимфоузлы	Множественная локализация ТПЛУ
Новосибирская область РФ	25	17	6	1	1
$p (x^2)$		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Республика Таджикистан	504	398	74	32	0

чимо выше, чем в СФО и ДФО РФ (504/1 386 и 166/1 227 соответственно, $p < 0,01$). В Республике Таджикистан и в СФО и ДФО РФ в структуре ТПЛУ преобладало поражение шейных лимфати-

ческих узлов, за ним по частоте – подмышечная и паховая локализации. Разница по частоте каждой локализации между сравниваемыми территориями статистически незначима.

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

1. Гурьева О.И., Кравченко А.Ф., Аксенова В.А. Особенности клинических проявлений туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков в современных эпидемиологических условиях // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 49-52.
2. Загдын З.М., Котляр В.Л., Суханова Ю.В., Цинзерлинг В.А., Ковеленов А.Ю., Оюунтумур Г., Вобесер В. Биопсия периферических лимфатических узлов может ускорить выявление туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 84-90.
3. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Пробл. туб. – 2008. – № 9. – С. 16-19.
4. Макарова У.Е., Лоскутова К.С., Кириллина М.П. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулезного лимфаденита // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (37). – С. 53-54.
5. Петухов В.П. Туберкулез периферических лимфатических узлов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 79, № 4. – С. 82-84.
6. Agarwal A. K., Sethi A., Sethi D., Malhotra V., Singal S. Tubercular cervical adenitis: clinicopathologic analysis of 180 cases // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 521-525.
7. Aisenberg G. M., Jacobson K., Chemaly R. F., Rolston K. V., Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: Mycobacterium tuberculosis disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005) // Cancer. – 2005. – Vol. 104, № 12. – P. 2882-2887.
8. Menon K., Bem C., Goulesbrough D., Strachan D. R. A clinical review of 128 cases of head and neck tuberculosis presenting over a 10-year period in Bradford, UK // J. Laryngol. Otol. – 2007. – Vol. 121, № 4. – P. 362-368.
9. Mohapatra P. R., Janmeja A. K. Tuberculosis Lymphadenitis // J. Assoc. Physicians India. 2009. – Vol. 57, № 6. – P. 585-590.
10. Popescu M. R., Călin G., Strâmbu I., Olaru M., Bălăsoiu M., Huplea V., Zdrancotă C., Pleșea R. M., Enache S. D., Pleșea I. E. Lymph node tuberculosis – an attempt of clinico-morphological study and review of the literature // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55, 2 Suppl. – P. 553-567.
11. Sharma S. K., Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis // Indian. J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120, № 4. – P. 316-353.
12. Soumyajit Das, Debajit Das, Uttal Taranga Bhuyan, Nabajyoti Saikia. Head and Neck Tuberculosis: Scenario in a Tertiary Care Hospital of North Eastern India // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. MC04-MC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/17171.7076.
1. Gurieva O.I., Kravchenko A.F., Aksenova V.A. Specific clinical manifestations of peripheral lymph nodes tuberculosis in children and adolescents under current epidemiological conditions. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2009, no. 4, pp. 49-52. (In Russ.)
2. Zagdyn Z.M., Kotlyar V.L., Sukhanova Yu.V., Tsinzerling V.A., Kovelonov A.Yu., Oyuuntumur G., Vobeser V. Biopsy of peripheral lymph nodes can speed up the detection of tuberculosis in HIV patients. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 84-90. (In Russ.)
3. Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis control in Siberia and Far East. *Probl. Tub.*, 2008, no. 9, pp. 16-19. (In Russ.)
4. Makarova U.E., Loskutova K.S., Kirillina M.P. Immunohistochemical technique for diagnostics of tuberculosis lymphadenitis. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2012, no. 1 (37), pp. 53-54. (In Russ.)
5. Petukhov V.P. Tuberculosis of peripheral lymph nodes in the patients with HIV infection. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2008, vol. 79, no. 4, pp. 82-84. (In Russ.)
6. Agarwal A.K., Sethi A., Sethi D., Malhotra V., Singal S. Tubercular cervical adenitis: clinicopathologic analysis of 180 cases. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2009, vol. 38, no. 5, pp. 521-525.
7. Aisenberg G.M., Jacobson K., Chemaly R.F., Rolston K.V., Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: Mycobacterium tuberculosis disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005). *Cancer*, 2005, vol. 104, no. 12, pp. 2882-2887.
8. Menon K., Bem C., Goulesbrough D., Strachan D.R. A clinical review of 128 cases of head and neck tuberculosis presenting over a 10-year period in Bradford, UK. *J. Laryngol. Otol.*, 2007, vol. 121, no. 4, pp. 362-368.
9. Mohapatra P.R., Janmeja A.K. Tuberculosis Lymphadenitis. *J. Assoc. Physicians of India*, 2009, vol. 57, no. 6, pp. 585-590.
10. Popescu M.R., Călin G., Strâmbu I., Olaru M., Bălăsoiu M., Huplea V., Zdrancotă C., Pleșea R.M., Enache S.D., Pleșea I.E. Lymph node tuberculosis – an attempt of clinico-morphological study and review of the literature. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2014, vol. 55, 2 suppl. pp. 553-567.
11. Sharma S.K., Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian. J. Med. Res.*, 2004, vol. 120, no. 4, pp. 316-353.
12. Soumyajit Das, Debajit Das, Uttal Taranga Bhuyan, Nabajyoti Saikia. Head and Neck Tuberculosis: Scenario in a Tertiary Care Hospital of North Eastern India. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016, vol. 10, no. 1, pp. MC04-MC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/17171.7076.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

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) 202-79-89.
E-mail: urotub@yandex.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher.
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 202-79-89.
Email: urotub@yandex.ru

Ковешникова Евгения Юрьевна

Новосибирский областной противотуберкулезный
диспансер,
кандидат медицинских наук, фтизиатр.
630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 9/1.
Тел.: 8 (383) 202-79-89.
E-mail: urotub@yandex.ru

Национальный центр туберкулеза,
заболеваний легких и торакальной хирургии,
735400, Вахдатский район, г. Шифо.

Мерганов Махмадзариф Махмадшарифович

заведующий лимфоабдоминальным отделом.
Тел.: +992918-78-42-05; +992904-43-43-62.
E-mail: Merganovz@mail.ru

Шарипов Фируз Рустамович

директор.
Тел.: +992919666685; +992907340909
E-mail: f85jon@mail.ru

Eugenia Yu. Koveshnikova

Novosibirsk Regional TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
9/1, Aleksandra Nevskogo St.,
Novosibirsk, 630075
Phone: +7 (383) 202-79-89.
Email: urotub@yandex.ru

National Center of Tuberculosis,
Pulmonary Diseases and Thoracic Surgery,
Settlement of Shifo, Vahdatsky District, 735400

Makhmadzarif M. Merganov

Head of Lymphoabdominal Department.
Phone: +992918-78-42-05; +992904-43-43-62.
Email: Merganovz@mail.ru

Firuz R. Sharipov

Director.
Phone: +992919666685; +992907340909
Email: f85jon@mail.ru

Поступила 11.03.2018

Submitted as of 11.03.2018

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР МОНОНУКЛЕАРОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д. С. РЯСЕНСКИЙ, А. В. АСЕЕВ, А. И. ЭЛЬГАЛИ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тверь, Россия

Цель исследования: оценить липидный спектр мембран мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких до и после интенсивной фазы химиотерапии, в том числе под влиянием препарата глицирризиновой кислоты (ГК).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 384 больных туберкулезом легких обоих полов в возрасте от 25 до 60 лет: 308 пациентов получили интенсивную фазу химиотерапии по первому режиму, 76 – интенсивную фазу химиотерапии по первому режиму и курс препарата ГК. В группу контроля включено 36 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 58 лет.

Определяли липидный спектр мембран мононуклеаров, полученных из периферической крови пациентов. Фракционирование фосфолипидов на классы выполняли посредством проточной тонкослойной хроматографии. Изучали следующие фракции: суммарные лизофосфолипиды, сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин.

Результаты. У больных туберкулезом легких до начала химиотерапии зафиксировано изменение соотношения основных классов фосфолипидов мембран мононуклеаров периферической крови по сравнению со здоровыми лицами. Химиотерапия приводила к накоплению мембранодеструктивных лизофосфолипидов при одновременном снижении уровня фосфатидилхолина. Применение препарата ГК у пациентов позволило уменьшить ($p < 0,05$) негативное влияние химиотерапии на липидные мембраны мононуклеаров и нормализовать соотношение основных фракций фосфолипидов мембран ($p < 0,05$). При химиотерапии с курсом препарата ГК увеличилась с 61 до 73% ($p < 0,05$) частота абациллирования мокроты к 2-месячному сроку интенсивной фазы химиотерапии.

Ключевые слова: липидный спектр мембран, мононуклеары, глицирризиновая кислота, туберкулез

Для цитирования: Рясенский Д. С., Асеев А. В., Эльгали А. И. Влияние глицирризиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 35-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-35-40

EFFECT OF GLYCYRRHIZIC ACID ON THE MEMBRANE STRUCTURES OF MONONUCLEAR CELLS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS RECEIVING ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

D. S. RYASENSKIY, A. V. ASEEV, A. I. ELGALI

Tver State Medical University, Tver, Russia

The objective of the study: to assess the lipid profile of membranes of peripheral blood mononuclear cells in the pulmonary tuberculosis patients before and after the intensive phase of chemotherapy, including the effect of glycyrrhizic acid.

Subjects and methods. 384 pulmonary tuberculosis patients of both genders in the age from 25 to 60 years old were enrolled into the study: 308 patients were treated by regimen I during the intensive phase of chemotherapy, and 76 had the intensive phase with regimen I and glycyrrhizic acid. The control group included 36 healthy volunteers at the age from 24 to 58 years old.

The lipid profile of mononuclear cell membranes was evaluated in peripheral blood of the patients. Phospholipids were fractionated into classes using continuous-flow thin-layer chromatography. The following fractions were studied: total lysophospholipids, sphingomyelin, phosphatidylinositol, phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine.

Results. Prior to the start of chemotherapy, the changes in the ratio of main classes of phospholipids of mononuclear cell membranes in peripheral blood was documented in pulmonary tuberculosis patients versus those healthy. Chemotherapy resulted in the accumulation of membrane disruptive lysophospholipids with simultaneous reduction of phosphatidylcholine level. Treating patients with glycyrrhizic acid allowed diminishing ($p < 0.05$) the negative effect of chemotherapy on lipid membranes of mononuclear cells and improving the ratio of main fractions of membrane phospholipids ($p < 0.05$). When glycyrrhizic acid was added to the chemotherapy regimen, the sputum conversion rate by the 2nd month of the intensive phase increased from 61 to 73% ($p < 0.05$).

Key words: membrane lipid profile, mononuclear cells, glycyrrhizic acid, tuberculosis

For citations: Ryasenskiy D.S., Aseev A.V., Elgali A.I. Effect of glycyrrhizic acid on the membrane structures of mononuclear cells in pulmonary tuberculosis patients receiving anti-tuberculosis chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 35-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-35-40

Течение туберкулезного воспаления тесно связано с функциональной активностью мононуклеаров [5-7, 9]. Состав билипидного слоя иммунокомпетентных клеток является чувствительным маркером их функционального состояния [2, 3].

Основой лечения больных туберкулезом является этиотропная противотуберкулезная терапия с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Среди общих проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов (ПТП) ведущими

и, вероятнее всего, первопричинными являются изменение внутриклеточного метаболизма и нарушение структуры и функции плазматической мембраны иммунокомпетентных клеток [2]. В основе патогенеза мембранодеструктивного эффекта ПТП лежит изменение соотношения отдельных классов фосфолипидов мембран мононуклеаров.

Одним из вариантов коррекции липидного состава мембран мононуклеаров может быть использование препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту (ГК), основной тритерпеновый сапонин экстракта корней солодки голой. Большинство исследований действия ГК проведены *in vitro*, а также у пациентов с нетуберкулезной патологией во второй половине XX в. Препараты ГК влияют на различные звенья цитотоксических и иммунопатологических состояний, а также фосфолипидный состав мембран иммунокомпетентных клеток. ГК ингибирует окислительное фосфорилирование и биосинтез мукополисахаридов, понижает активность фосфолипазы А2 [10, 18]. Доказано влияние ГК на фибробласты человека, ускоряющее пролиферацию [14]. ГК и ее производные влияют на каскад арахидоновой кислоты, ингибируя биосинтез простагландинов активированными макрофагами [15]. Даже в малых дозах ГК является иммуностимулятором [12], повышает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитирующую активность макрофагов [17]. ГК является эффективным стимулятором неспецифического иммунитета [13]. Широкий спектр иммуотропной активности ГК, описанный различными авторами, а также непосредственное влияние на фосфолипазу А2 позволяют предположить ее положительное действие на мембраны мононуклеаров в условиях противотуберкулезной химиотерапии (ХТ). Кроме того, за счет снижения количества липидных перекисей в печени ГК обладает отчетливо выраженными гепатопротекторными свойствами [11, 16].

В изученной литературе отсутствуют сведения о соотношении отдельных классов фосфолипидов мембран мононуклеаров при туберкулезе легких, возможности и эффективности его коррекции с использованием ГК.

Цель исследования: оценить липидный спектр мембран мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких до и после интенсивной фазы ХТ, в том числе под влиянием препарата ГК.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 384 больных туберкулезом легких обоих полов в возрасте от 25 до 60 лет. Все больные находились на стационарном лечении в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Обследование пациентов проводили в период с 2012 по 2016 г. Критерии включения в исследование: добровольное

информированное согласие, очаговый или инфильтративный туберкулез легких без распада. Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии (онкология, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, психические заболевания), наличие распада, выявление множественной лекарственной устойчивости возбудителя или индивидуальной непереносимости препаратов первого ряда.

Все 384 больных туберкулезом легких обследованы по программе исследования до начала ХТ, они составили общую группу (ОГ). Далее 308 больных получили интенсивную фазу ХТ по первому режиму и обследованы при ее завершении (1-я группа); 76 пациентов получили интенсивную фазу ХТ по первому режиму + курс препарата ГК и обследованы при их завершении (2-я группа). В качестве препарата ГК использован корень солодки в виде сиропа, назначали в дозировке по 15 мл 4 раза в день на срок интенсивной фазы. Группу контроля составили 36 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 58 лет обоих полов в равном соотношении. Все здоровые добровольцы обследованы в диагностическом центре Тверского ГМУ.

Клинико-рентгенологическое обследование больных туберкулезом проводили на базе Тверского областного противотуберкулезного диспансера. Диагноз туберкулеза легких устанавливали на основании данных микроскопического, бактериологического и молекулярно-генетического исследования мокроты, а также компьютерной томографии органов грудной клетки. Схема противотуберкулезной терапии по первому режиму включала изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в дозировках в соответствии с массой тела пациента.

Определение липидного спектра мембран мононуклеаров проводили хроматографически. Кровь для исследования забирали из кубитальной вены утром до приема пищи в пробирки с антикоагулянтом. Забор крови для данного исследования совмещали с таковым для исследования биохимических показателей, необходимых для контроля нежелательных реакций на ПТП. Далее мононуклеары выделяли на градиенте плотности фико-верографин и трижды отмывали физиологическим раствором. Качество полученного материала контролировали микроскопически. Экстракцию фосфолипидов проводили по Фолчу смесью хлороформа и метанола 1:2 для лучшего выделения минорных фракций полярных липидов. Для концентрации экстракта его выпаривали при низких температурах в вакууме. Фракционирование фосфолипидов на классы выполняли посредством проточной тонкослойной хроматографии [4]. Полученные хроматограммы проявляли в парах серной кислоты, фракции идентифицировали по цветным реакциям и свидетелям. Хроматограммы оцифровывали в отраженном свете. Расчет процентного отношения отдельных фракций к суммарным фосфолипидам производили в

программном комплексе Хромоскан. Для расчета площади пиков с частичным наложением их друг на друга использовали аппроксимацию [8]. Изучали следующие фракции: суммарные лизофосфолипиды (ЛФЛ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ).

Полученные данные анализировали с использованием статистических методов. Использовали среднее арифметическое (М), ошибку среднего арифметического (м). Сравнение двух групп осуществляли с использованием Т-критерия Стьюдента (разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$) [1]. Статистическую обработку выполняли в программе Statistica 10,0, расчет коэффициентов и статистической значимости их различий – в Excel.

Результаты исследования

У больных до проведения ХТ (группа ОГ) выявлены нарушения липидного состава мембран мононуклеаров (табл.). Уровень ЛФЛ был снижен относительно контрольной группы ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$). Относительное содержание СМ в ОГ оказалось

ниже нормы ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$). Значение фракции ФИ статистически значимо превышало таковое у здоровых ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$). Уровень ФХ у больных этой группы был ниже, чем у здоровых лиц из группы контроля ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$). Значение фракции ФС снижено у больных туберкулезом в группе ОГ (до начала ХТ) по сравнению со здоровыми ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$). Относительное содержание ФЭ, напротив, повышено относительно данных у здоровых лиц ($p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$).

После завершения интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ в 1-й группе наблюдалось выраженное изменение липидного спектра мембран мононуклеаров, однако эти изменения носили иной характер и были связаны с токсическим действием ХТ. Уровень ЛФЛ был резко повышен, он статистически значимо отличался от значений в группах контроля и до лечения (ОГ). Относительное содержание СМ оставалось сниженным после ХТ у пациентов 1-й группы, как и в ОГ. Значимых различий по этому признаку выявить не удалось ($p_{\text{ОГ-1}} > 0,05$). Кроме того, сохранялся повышенным уровень ФИ, значение которого в 1-й группе было выше, чем в группе контроля, и значимо не отличалось от ОГ ($p_{\text{ОГ-1}} > 0,05$). Относительное содержа-

Таблица. Спектр фосфолипидов плазматических мембран лимфоцитов

Table. Phospholipid profile of lymphocytic plasma membranes

Фракции фосфолипидов	Показатели липидов (М ± m) в относительных процентах				p Т-критерия Стьюдента
	Группа контроля (n = 36)	До ХТ	После интенсивной фазы ХТ		
		Общая группа (n = 384)	1-я группа (n = 308)	2-я группа (n = 76)	
	К	ОГ	1	2	
ЛФЛ	7,1 ± 0,3	6,8 ± 0,2	11,4 ± 0,1	8,4 ± 0,3	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} < 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
СМ	18,6 ± 0,5	14,9 ± 0,4	14,7 ± 0,3	17,2 ± 0,4	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} < 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} > 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
ФИ	5,3 ± 0,3	10,9 ± 0,1	10,6 ± 0,2	9,9 ± 0,2	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} < 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} > 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
ФХ	43,4 ± 0,8	38,9 ± 0,5	33,6 ± 0,5	41,5 ± 0,6	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} < 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
ФС	5,1 ± 0,3	2,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,9 ± 0,3	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} < 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
ФЭ	20,5 ± 0,5	26,1 ± 0,4	26,0 ± 0,4	18,1 ± 0,5	$p_{\text{ОГ-К}} < 0,05$ $p_{1-К} > 0,05$ $p_{2-К} < 0,05$ $p_{\text{ОГ-1}} > 0,05$ $p_{\text{ОГ-2}} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

ние ФХ у больных 1-й группы было сниженным по сравнению с группой контроля ($p_{1-к} < 0,05$). Уровень ФС повышался у больных туберкулезом на фоне приема ПТП ($p_{ог-1} < 0,05$), однако оставался ниже, чем в группе контроля ($p_{1-к} < 0,05$). Относительное содержание ФЭ оставалось пониженным после ХТ (1-я группа), как было до начала ХТ (ОГ) и отличалось от группы контроля ($p_{1-к} < 0,05$).

Применение препарата ГК в комплексной терапии больных туберкулезом во 2-й группе позволило уменьшить выраженность токсического эффекта ПТП на мононуклеары, снизить степень дезорганизации их мембран и привести показатели фосфолипидного спектра ближе к соответствующим значениям у здоровых лиц (группа контроля). Уровень ЛФЛ во 2-й группе статистически значимо ниже такового в 1-й группе ($p_{1-2} < 0,05$), но выше, чем в ОГ и группе контроля ($p_{ог-2} < 0,05, p_{2-к} < 0,05$). Значение фракции СМ приближалось к значению в группе контроля и было выше, чем в 1-й группе и ОГ ($p_{ог-2} < 0,05, p_{1-2} < 0,05$). Уровень ФИ во 2-й группе был ниже, чем в 1-й группе и ОГ ($p_{ог-2} < 0,05, p_{1-2} < 0,05$), но выше контрольных значений ($p_{2-к} < 0,05$). Относительное содержание ФХ повысилось по сравнению с 1-й группой ($p_{1-2} < 0,05$), но было ниже, чем в группе контроля ($p_{2-к} < 0,05$). Уровень ФС был выше, чем в ОГ ($p_{ог-2} < 0,05$), но ниже, чем в группе контроля ($p_{2-к} < 0,05$), и достоверно не отличался от 1-й группы ПТП ($p_{1-2} > 0,05$). Значение фракции ФЭ во 2-й группе было ниже, чем в группе 1 ($p_{1-2} < 0,05$), но выше, чем в группе контроля ($p_{2-к} < 0,01$).

Выявлены значительные изменения липидного спектра мембран мононуклеаров у всех больных туберкулезом, характер этих изменений был разным до ХТ и после нее, что свидетельствует о различных патологических процессах, происходящих под действием специфического воспаления и токсического влияния ПТП. Содержание токсичной фракции ЛФЛ в мембранах лимфоцитов в основном определяется активностью цитозольной фосфолипазы А2, катализирующей расщепление ФХ с образованием лизофосфатидилхолина, основного компонента суммарных ЛФЛ [7]. Накопление данной фракции снижает устойчивость мононуклеаров и их функциональную активность. После проведения интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ активность фосфолипазы А2 достигает своего максимума, о чем свидетельствуют высокие показатели ЛФЛ и снижение уровня ФХ. Препарат ГК угнетает активность фосфолипазы А2 [10, 18], поэтому выявлены понижение содержания ЛФЛ и повышение содержания ФХ у больных туберкулезом, получавших в комплексном лечении препарат ГК. Низкий уровень СМ у больных туберкулезом до лечения и после интенсивной фазы ХТ является компенсаторным и обусловлен действием сфингомиелиназы, расщепляющей мембранный

СМ на ФХ и церамид. Активность сфингомиелиназы возрастает под влиянием фосфатидной кислоты, накапливающейся при разрушении ФХ, и под влиянием фактора некроза опухоли-альфа, продуцируемого лимфоцитами. Действие ГК приводит к накоплению СМ на мембранах мононуклеаров, что повышает устойчивость мононуклеаров и косвенно отражает повышение иммунологической резистентности организма, а также снижает мембранодеструктивный эффект ПТП [6]. ФИ и ФС определяют топологию встроенных белков. Для физиологического ответа требуется определенная плотность этих липидов в мембране. Нарушение относительного содержания этих фракций, имеющее разнонаправленный характер, приводит к дезорганизации мембранных процессов и, как следствие, к угнетению функциональной активности мононуклеаров. Применение ГК позволило улучшить соотношение этих фракций и состояние мембран мононуклеаров. Повышение уровня ФЭ происходило за счет декарбоксилирования ФС, уровень которого снижался. Применение препарата ГК позволило понизить уровень ФЭ и повысить уровень ФС.

Сравнение клинико-рентгенологических данных после окончания интенсивной фазы ХТ зафиксировало положительную динамику у 81,5% пациентов 1-й группы (251/308 человек) и 85,5% пациентов 2-й группы (65/76 человек). Через 2 мес. проведения интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ по первому режиму было достигнуто абациллирование мокроты (всеми методами) у 61% пациентов 1-й группы и у 73% пациентов 2-й группы, принимавших ГК ($p < 0,05$).

Выводы

1. У больных туберкулезом легких до начала лечения зафиксировано изменение соотношения основных классов фосфолипидов мембран мононуклеаров периферической крови по сравнению со здоровыми лицами ($p_{ог-к} < 0,05$).
2. Противотуберкулезная ХТ усугубляет дезорганизацию липидных мембран мононуклеаров, приводит к накоплению мембранодеструктивных ЛФЛ при одновременном снижении уровня ФХ ($p_{ог-1} < 0,05$).
3. Применение препарата ГК у больных туберкулезом легких позволяет статистически значимо уменьшить негативное влияние ХТ на липидные мембраны мононуклеаров ($p_{ог-2} < 0,05$) и нормализовать соотношение основных фракций фосфолипидов мембран ($p_{1-2} < 0,05$). При ХТ с курсом препарата ГК увеличилась частота абациллирования (трехкратная бактериоскопия мокроты и посев) у пациентов к 2-месячному сроку интенсивной фазы ХТ с 61 до 73% ($p < 0,05$).

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. Елисеева И. И., Курышева С. В., Егорова И. И. Статистика – М.: Проспект, 2015. – 448 с.
2. Есимова И. Е. Состояние липидной фазы мембраны мононуклеарных клеток крови при туберкулезе легких: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 214 с.
3. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю. Туберкулез и обмен липидов // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 53-63.
4. Каргаполов А. В. Анализ липидного состава митохондриальных и эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии // Биохимия. – 1981. – № 4. – С. 691-698.
5. Кноринг Б. Е., Фрейдлин И. С., Симбирцев А. С. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 61-68.
6. Макаров П. В., Асеев А. В., Макаров В. К. Изменение фосфолипидного состава сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ под влиянием антиретровирусной терапии // Вестник ТвГУ. Серия: Химия. – 2017. – № 4. – С. 146-153.
7. Мордык А. В., Плеханова М. А., Пацула Ю. И., Жукупцева С. И., Солдатова И. А., Глинских О. С., Цыганков Е. А. Оценка специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулезом // Вестн. современной клин. медицины. – 2010. – № 4. – С. 60-64.
8. Рясенский Д. С., Макаров В. К. Применение компьютерных программ для денситометрии липидного состава крови // Фармация. – 2008. – № 1. – С. 5-7.
9. Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 2002. – № 11. – С. 48-55.
10. Bastrom H., Berusten K., Whitehouse M. W. Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations // Biochem. Pharmacol. – 1964. – Vol. 13. – P. 413-416.
11. Huh K., Lee S., Park J. M., Chung J. R. Effect of glycyrrhetic acid on pyridine toxicity in mouse // Korean J. Toxicol. – 1986. – Vol. 2. – P. 31-36.
12. Iwama H., Amagaya S., Ogihara V. Effect of kampochozai (traditional Chinese medicine) // Planta Med. – 1986. – Vol. 52. – P. 247-250.
13. Liang Z., Zhi T., Hang W. Zhongguo Yike Daxue Xuebao // Chem. Abstr. – 1991. – Vol. 20. – P. 257-259 (C. A. V. 115. 247704c).
14. Matsushima Y., Fujisawa H., Baba T. Effect of glycyrrhizic acid on human tissue cells // Yakuro to Chiryō. – 1991. – Vol. 19. – P. 1727-1730 (C. A. V. 115. 105694a).
15. Okichi K., Kamada G., Levine L., Tsurufuji S. Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats // Prostaglandins Med. – 1981. – Vol. 7. – P. 457-463.
16. Saito S., Kuroda K., Hayashi Y., Sasaki Y., Nagamura Y., Nishida K., Ishiguro I. Saponins from european licorice roots // Chem. Pharm. Bull. – 1991. – Vol. 39. – P. 2333-2339.
17. Wang Z.G., Ren S., Zheng R. Immunoregulatory studies of ammonium glycyrrhizinate in mice // Asia Pac. J. Pharmacol. – 1990. – Vol. 5. – P. 157-159.
18. Whitehouse M. W., Haslam J. M. Ability of some antirheumatic drugs to uncouple oxidative phosphorylation // Nature. – 1962. – Vol. 196. – P. 413-428.

REFERENCES

1. Eliseeva I.I., Kurysheva S.V., Egorova I.I. *Statistika*. [Statistics]. Moscow, Prospect Publ., 2015, 448 p. (In Russ.)
2. Esimova I.E. *Sostoyanie lipidnoy fazy membrany mononuklearnnykh kletok krovi pri tuberkuleze legkikh*. Diss. kand. med. nauk. [State of the lipid phase of mononuclear cell membranes in case of pulmonary tuberculosis. Cand. Diss.]. Tomsk, 2007, 214 p. (In Russ.)
3. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Tuberculosis and lipid exchange. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 6, pp. 53-63. (In Russ.)
4. Kargapolov A.V. Evaluation of lipid profile of mitochondrial and endoplasmic membranes using continuous-flow horizontal chromatography. *Biokhimiya Publ.*, 1981, no. 4, pp. 691-698. (In Russ.)
5. Knoring B.E., Freydlin I.S., Simbirtsev A.S. Specific immune response and cytokines production by mononuclear blood cells in patients suffering from various forms of tuberculosis. *Med. Immunologiya*, 2001, vol. 3, no. 1, pp. 61-68. (In Russ.)
6. Makarov P.V., Aseev A.V., Makarov V.K. Changes in phospholipid profile of blood serum in the patients with TB/HIV coinfection due to the effect of antiretroviral therapy. *Vestnik TvGU. Seriya: Khimiya*. 2017, no. 4, pp. 146-153. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Plekhanova M.A., Patsula Yu.I., Zhukuptseva S.I., Soldatova I.A., Glinkikh O.S., Tsygankov E.A. Evaluation of specific cellular immunity in children and adolescents suffering from tuberculosis. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2010, no. 4, pp. 60-64. (In Russ.)
8. Ryasenskiy D.S., Makarov V.K. Software used for densitometry of the blood lipid profile. *Farmatsiya*, 2008, no. 1, pp. 5-7. (In Russ.)
9. Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P., Kashuba E.A. Specific features of the immune system functioning in case of tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 2002, no. 11, pp. 48-55. (In Russ.)
10. Bastrom H., Berusten K., Whitehouse M. W. Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations. *Biochem. Pharmacol.*, 1964, vol. 13, pp. 413-416.
11. Huh K., Lee S., Park J.M., Chung J.R. Effect of glycyrrhetic acid on pyridine toxicity in mouse. *Korean J. Toxicol.*, 1986, vol. 2, pp. 31-36.
12. Iwama H., Amagaya S., Ogihara V. Effect of kampochozai (traditional Chinese medicine). *Planta Med.*, 1986, vol. 52, pp. 247-250.
13. Liang Z., Zhi T., Hang W. Zhongguo Yike Daxue Xuebao. *Chem. Abstr.*, 1991, vol. 20, pp. 257-259 (C. A. V. 115. 247704c).
14. Matsushima Y., Fujisawa H., Baba T. Effect of glycyrrhizic acid on human tissue cells. *Yakuro to Chiryō*, 1991, vol. 19, pp. 1727-1730 (C. A. V. 115. 105694a).
15. Okichi K., Kamada G., Levine L., Tsurufuji S. Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats. *Prostaglandins Med.*, 1981, vol. 7, pp. 457-463.
16. Saito S., Kuroda K., Hayashi Y., Sasaki Y., Nagamura Y., Nishida K., Ishiguro I. Saponins from european licorice roots. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, vol. 39, pp. 2333-2339.
17. Wang Z.G., Ren S., Zheng R. Immunoregulatory studies of ammonium glycyrrhizinate in mice. *Asian Pac. J. Pharmacol.*, 1990, vol. 5, pp. 157-159.
18. Whitehouse M.W., Haslam J.M. Ability of some antirheumatic drugs to uncouple oxidative phosphorylation. *Nature*, 1962, vol. 196, pp. 413-428.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ,
170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

Рясенский Дмитрий Сергеевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: meddim3@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Tver State Medical University,
4, Sovetskaya St.,
Tver, 170100.

Dmitry S. Ryasenskiy

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthiology Department.
Email: meddim3@mail.ru

Асеев Александр Владимирович
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой фтизиатрии.

Aleksandr V. Aseev
Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.

Эльгали Ахмед Ибрагимович
аспирант кафедры фтизиатрии.

Akhmed I. Elgali
Post Graduate Student of Phthisiology Department.

Поступила 12.02.2018

Submitted as of 12.02.2018

ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. М. СЕНИН¹, И. Д. МЕДВИНСКИЙ²

¹ТБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Первоуральск, Россия

²УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

Возрастание в популяции числа лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции обуславливает особенности течения как впервые выявленного туберкулеза, так и его рецидивов и, соответственно, требует формирования особого подхода к наблюдению за этими пациентами в диспансерных группах.

Цель исследования: определить особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включено 205 пациентов из Свердловской области. Всем пациентам установлен диагноз рецидива туберкулеза органов дыхания (имелись единичные случаи сочетания с туберкулезом других локализаций). Из них у 104 пациентов диагностирована ВИЧ-инфекция (I группа), у 101 пациента был ВИЧ-негативный статус (II группа). Группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу больных.

Результаты. Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают раньше, чем у ВИЧ-негативных (через $31,5 \pm 3,0$ мес. и $55,1 \pm 5,7$ мес. соответственно, $p < 0,001$).

К моменту диагностики рецидива туберкулеза у 49,0% (95%-ный ДИ 47,1-77,7) пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень клеток CD4⁺ составлял < 200 кл./мкл, наиболее часто это снижение было среди пациентов, имевших на момент клинического излечения туберкулеза CD4⁺ 200-349 кл./мкл. К моменту диагностики рецидива туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией доля неэффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) увеличилась и составляла 31,7%, а также наметилась тенденция (близкая к статистически значимой) к увеличению доли АРВТ сроком менее 6 мес.

При рецидиве туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще бывает распространенный и генерализованный туберкулез, чем у ВИЧ-негативных. Наиболее частыми дефектами наблюдения в группе диспансерного учета (III ГДУ) за пациентами, клинически излеченными от туберкулеза, являются снижение частоты рентгенологического и бактериологического обследований и недооценка клинической симптоматики. Это приводит к отсроченной диагностике рецидива после появления первых его проявлений, снижению частоты диагностики рецидива при плановом диспансерном обследовании, особенно у больных ВИЧ-инфекцией.

Возможно, следует пересмотреть тактику диспансерного фтизиатрического наблюдения для ВИЧ-позитивных пациентов, перенесших туберкулез, в сторону удлинения наблюдения в активных диспансерных группах. В качестве дополнительных критериев, увеличивающих сроки наблюдения в ГДУ, могут рассматриваться следующие: значение CD4⁺-клеток/мкл 200 и менее и неэффективная АРВТ, подтвержденная лабораторно.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, ВИЧ-инфекция, диспансерное наблюдение

Для цитирования: Сенин А. М., Медвинский И. Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 41-47. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47

SPECIFIC FEATURES OF TUBERCULOSIS RELAPSES IN HIV INFECTED PATIENTS

A. M. SENIN¹, I. D. MEDVINSKIY²

¹TB Dispensary, Pervouralsk, Russia

²Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

The growing number of people with advanced stages of HIV infection determines the specific course of newly diagnosed tuberculosis cases and relapses and accordingly, it requires a special approach to follow-up of such patients respective their dispensary group.

The objective of the study: to define the specific features of tuberculosis relapses in HIV patients.

Subjects and methods. 205 patients from Sverdlovsk Region were enrolled into a retrospective study. In all the patients, a relapse of respiratory tuberculosis was diagnosed (there were some single cases of combinations with other localizations of tuberculosis). Of them, 104 patients were diagnosed with HIV infection (Group I) and 101 patients were HIV negative (Group II). The groups were compatible respective the age and gender of the patients.

Results. HIV positive patients develop tuberculosis relapses earlier versus the HIV negative ones (in 31.5 ± 3.0 months and 55.1 ± 5.7 months respectively, $p < 0.001$).

When tuberculosis relapse was diagnosed, 49.0% (95% CI 47.1-77.7) of patients with HIV infection had their CD4 count < 200 cells/mcl, and most often such a low count was observed among the patients who had CD4 count of 200-349 cells/mcl at the moment when tuberculosis was cured. By the time when tuberculosis relapse was diagnosed among HIV positive patients, the level of antiretroviral therapy failure increased and made 31.7%, and there was a tendency (nearly statistically significant) towards the increase of the portion of ARVT courses lasting for less than 6 months.

In case of tuberculosis relapse, HIV positive patients developed disseminated and generalized tuberculosis more often versus HIV negative ones. The most frequent defects of dispensary follow up (dispensary follow-up group III) over the patients cured of tuberculosis, were the lower frequency of X-ray and bacteriological examinations and underestimation of clinical manifestations. It results in the postponed diagnostics of relapse long after its manifestations, less frequent diagnostics of relapses during planned examination, especially in HIV patients.

Probably, it is worth reconsidering the tactics of dispensary follow-up over HIV positive patients with TB history and following them up longer as active dispensary groups. The following could be the additional criteria for dispensary follow-up extension: CD4 count of 200 cells/mcl and lower and laboratory confirmed failing ARVT.

Key words: tuberculosis relapse, HIV infection, dispensary follow-up

For citations: Senin A.M., Medvinskiy I.D. Specific features of tuberculosis relapses in HIV infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 41-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47

Среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), наблюдается увеличение доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, сопровождающимися выраженным иммунодефицитом и развитием туберкулеза органов дыхания [2]. За последние 10 лет в Российской Федерации в десятки раз увеличилось число ЛЖВ с впервые выявленным туберкулезом [1-3]. В литературе широко представлена информация об особенностях выявления и диагностики таких больных [3, 9, 14]. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции при уровне CD4-лимфоцитов более 500 кл./мкл диагностика туберкулеза не представляет трудностей, хотя поражение внутригрудных лимфоузлов и развитие плеврита у таких больных отмечаются чаще, чем при ВИЧ-негативном статусе [8, 10, 11]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции диагностика туберкулеза усложняется, что требует разработки дополнительных критериев для успешной диагностики.

Его клиника характеризуется быстрым и нередко острым течением, наличием ярко выраженного интоксикационного синдрома с фебрильной лихорадкой, что особенно часто при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл./мкл [5, 6, 12]. Рентгенологическая картина фиксирует атипичность проявлений в виде плевральных и перикардальных выпотов, интерстициальных и диссеминированных поражений, с высокой степенью (до 80,0%) вовлечения внутригрудных лимфатических узлов, а иногда проявляется только усилением легочного рисунка, что характерно для так называемой субмилиарной диссеминации [3, 5, 7, 13, 15]. Малая информативность флюорографии и обзорной рентгенографии органов грудной клетки при таких процессах требует проведения компьютерной томографии [16], что в Российской Федерации регламентировано приказом по обследованию лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией (приказ МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»).

У пациентов с коинфекцией ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ-и/ТБ) бактериовыделение встречается в целом реже, чем у лиц с ВИЧ-негативным статусом, что также затрудняет диагностику туберкулеза [4]. Некоторые авторы отмечают, что при снижении CD4-лимфоцитов от 500 до 200 кл./мкл вероятность бактериовыделения с мокротой снижается, тогда как при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл./мкл – начинает возрастать [4, 5, 14]. Кроме того, возрастает частота обнаружения микобактерий в моче, отделяемом из свищей периферических лимфоузлов, ликворе, плевральном выпоте [10, 14].

Все вышеуказанное имеет отношение и к диагностике рецидивов туберкулеза, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Кроме этого, частота

рецидивов туберкулеза является одним из главных факторов оценки эффективности проводимой терапии и показателем качества диспансерного наблюдения.

Цель исследования: определить особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включено 205 пациентов районных противотуберкулезных диспансеров Свердловской области, проанализирована их медицинская документация. Всем пациентам установлен диагноз рецидива туберкулеза (преимущественно органов дыхания, также имелись единичные случаи туберкулеза глаз, мочеполовой системы у мужчин, костные процессы и генерализованный туберкулез) в период с 2005 по 2012 г. Из них у 104 пациентов диагностирована ВИЧ-инфекция (I группа), у остальных (101 пациент) был ВИЧ-негативный статус (II группа). Группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу больных. Проведено сравнение пациентов обеих групп в двух временных точках: момент клинического излечения туберкулеза (перевод в III группу диспансерного учета – ГДУ) и момент диагностики рецидива туберкулеза.

В исследовании использована российская клиническая классификация туберкулеза (приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ»). Для оценки распространенности инфильтративного туберкулеза использованы дополнительные характеристики: «ограниченный» – поражение в пределах двух сегментов одного легкого; «распространенный» – поражение более двух сегментов одного легкого. Поражение более двух систем органов трактовалось как генерализованный туберкулез.

Оценка эффективности антиретровирусной терапии (АРВТ) проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции и подразумевала снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня через 24 нед. от начала противовирусной терапии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 и BIOSTATD. Значимость различий между группами оценивали по доверительным интервалам (ДИ) и непараметрическому критерию z. Различия считали достоверными при 95%-ном уровне значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты

Сравнительное исследование групп выявило ряд различий. Сроки возникновения рецидивов тубер-

кулеза статистически значимо отличались в I и во II группах ($31,5 \pm 3,0$ и $55,1 \pm 5,7$ мес. соответственно, $p < 0,001$).

Структура клинических форм туберкулеза при рецидиве в группах представлена в табл. 1. Ограниченное поражение при инфильтративном процессе статистически значимо чаще регистрировали у пациентов II группы, чем I ($35,6$ и $18,3\%$ соответственно, $p = 0,008$), а туберкулез двух локализаций и генерализованный туберкулез был только в I группе. У пациентов обеих групп одинаково часто наблюдались деструкция легочной ткани и бактериовыделение ($55,8$ и $34,6\%$ – I группа; $50,5$ и $30,7\%$ – II группа, $p = 0,535$ и $p = 0,655$ соответственно) (табл. 1).

В I группе рецидив туберкулеза чаще выявляли при обращении за медицинской помощью ($62,5\%$; 95% -ный ДИ $48,4$ - $104,0\%$), а во II группе – при периодических осмотрах на туберкулез ($65,3\%$; 95% -ный ДИ $51,2$ - $106,8\%$) (табл. 2). Не найдено различий между группами по методам выявления рецидива туберкулеза органов дыхания (табл. 2).

Сравнение результатов исследования уровня $CD4^+$ у пациентов I группы в двух временных точках (момент излечения туберкулеза и момент диагностики рецидива) показал, что к моменту диагностики рецидива в I группе статистически значимо возросло число пациентов с $CD4^+ < 200$ кл./мкл за счет снижения этого показателя у пациентов, имевших 200 клеток $CD4^+$ и более на момент клинического излечения (табл. 3). Получилось, что у $49,0\%$ (95% -ный ДИ $47,1$ - $77,7$) пациентов рецидив туберкулеза диагностирован при уровне клеток $CD4^+ < 200$ кл./мкл, наиболее часто такое снижение было среди пациентов, имевших на момент клинического излечения $CD4^+ 200$ - 349 кл./мкл (табл. 3).

К моменту диагностики рецидива туберкулеза среди пациентов I группы статистически значимо увеличилась доля пациентов с неэффективной АРВТ – с $15,4$ до $31,7\%$, а также наметилась тенденция (близкая к статистически значимой) к увеличению доли пациентов с АРВТ менее 6 мес. и уменьшению доли пациентов, кому АРВТ не показана (табл. 4).

Таблица 1. Клинические формы рецидива туберкулеза у пациентов I и II групп

Table 1. Clinical forms of tuberculosis relapses in the patients from Groups I and II

Характеристики туберкулеза при рецидиве		I группа (ВИЧ-позитивные)		II группа (ВИЧ-негативные)		Z	p
		абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего пациентов:		104	100,0	101	100,0		
Клинические формы рецидива туберкулеза	Очаговый	4	3,8 (2,7-5,1)	8	7,9 (5,6-8,4)	0,955	0,339
	Инфильтративный ограниченный	19	18,3 (11,1-23,5)	36	35,6 (30,4-45,0)	2,637	0,008
	Инфильтративный распространенный	51	49,0 (44,8-59,0)	40	39,6 (36,6-43,8)	1,214	0,225
	Диссеминированный	7	6,7 (3,2-8,6)	4	4,0 (2,9-6,5)	0,548	0,584
	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	8	7,7 (5,2-9,8)	8	7,9 (6,8-13,4)	-0,207	0,836
	Фиброзно-навернозный туберкулез	4	3,8 (2,0-5,2)	2	2,0 (1,4-2,8)	0,351	0,726
	Туберкулез внелегочных локализаций	3	2,9 (1,8-3,4)	3	3,0 (1,5-4,7)	-0,371	0,711
	2 локализации туберкулеза	3	2,9 (1,8-3,4)	-	-	-	-
	Генерализованный туберкулез	5	4,8 (4,1-6,2)	-	-	-	-
Наличие распада легочной ткани		36	34,6 (25,7-41,3)	31	30,7 (24,0-39,6)	0,446	0,655
Наличие бактериовыделения		58	55,8 (47,4-64,8)	51	50,5 (41,5-58,9)	0,620	0,535

Таблица 2. Обстоятельства и методы выявления рецидива туберкулеза

Table 2. Circumstances and methods of tuberculosis relapse detection

Обстоятельства и методы выявления рецидива туберкулеза		I группа (ВИЧ-позитивные)		II группа (ВИЧ-негативные)		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
		абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего пациентов:		104	100,0	101	100,0		
Обстоятельства выявления	Периодическое обследование	39	37,5 (24,0-51,6)	66	65,3 (51,2-106,8)	3,841	0,001
	Обращение к врачу	65	62,5 (48,4-104,0)	35	34,7 (-6,8-48,8)	3,841	0,001
Метод выявления	Флюорографический	7	6,7 (-7,6-8,6)	13	12,9 (11,0-27,2)	1,260	0,208
	Рентгенологический	77	74,0 (63,6-87,8)	73	72,3 (58,5-82,7)	0,117	0,907
	Компьютерная томография	4	3,8 (-0,4-9,6)	3	3,0 (-2,8-7,2)	-0,069	0,945
	Бактериологический	14	13,5 (7,1-25,1)	11	10,9 (-0,7-22,5)	0,355	0,723
	Гистологический	2	1,9 (-0,3-6,1)	1	0,9 (-3,3-3,1)	0,015	0,988

Таблица 3. Распределение пациентов I группы (ВИЧ-и/ТБ) по числу клеток CD4⁺ на моменты клинического излечения и диагностики рецидива туберкулеза

Table 3. Distribution of patients from Group I (HIV/TB) as per CD4 count at the moment of clinical cure and tuberculosis relapse diagnostics

Значение CD4 кл./мкл	I группа на момент излечения туберкулеза		I группа на момент диагностики рецидива туберкулеза		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
	абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего:	104	100,0	104	100,0		
< 200	35	33,7 (5,0-35,6)	51	49,0 (47,1-77,7)	2,100	0,036
200-349	27	26,0 (23,2-41,2)	15	14,4 (-4,9-16,3)	1,911	0,056
350-500	15	14,3 (3,1-19,1)	16	15,4 (7,7-26,9)	0,025	0,978
> 500	27	26,0 (1,4-21,6)	22	21,2 (14,4-35,8)	0,562	0,514

У пациентов I и II групп встречались случаи несвоевременной диагностики рецидива (через 2-6 мес. после появления признаков активности туберкулезного процесса) в связи с неправильной трактовкой их фтизиатрами чаще как проявление острого респираторного заболевания. Число таких случаев в I группе было статистически значимо больше, чем во II группе (22/104; 21,1%; 95%-ный ДИ 17,5-44,0%) и 8/101 (7,9%; 95%-ный ДИ 15,0-11,4; $p_z = 0,013$).

Уточнены параметры обследования пациентов I и II групп в рамках диспансерного наблюдения. До возникновения рецидива туберкулеза разницы в частоте рентгенологического и бактериологического обследований в I и II группах не было как во время наблюдения в активных группах диспансерного учета (I, II ГДУ), так и в III ГДУ (табл. 5). Однако в обеих группах отмечалось достоверное снижение частоты рентгенологического и бактериологического обследований после перевода пациентов из I, II ГДУ в III ГДУ (табл. 6, 7).

Заключение

Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают раньше, чем у ВИЧ-негативных лиц (через $31,5 \pm 3,0$ и $55,1 \pm 5,7$ мес. соответственно, $p < 0,001$).

К моменту диагностики рецидива туберкулеза у 49,0% (95%-ный ДИ 47,1-77,7) пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень клеток CD4⁺ составлял

< 200 кл./мкл, наиболее часто это снижение было среди пациентов, имевших на момент клинического излечения туберкулеза CD4⁺ 200-349 кл./мкл. К моменту диагностики рецидива туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией доля неэффективной АРВТ увеличилась и составляла 31,7%, а также наметилась тенденция (близкая к статистически значимой) к увеличению доли АРВТ сроком менее 6 мес.

При рецидиве туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще бывает распространенный инфильтративный туберкулез легких, а также туберкулез в двух органах и системах и более, чем у ВИЧ-негативных пациентов. К наиболее частым дефектам наблюдения в группе диспансерного учета (III ГДУ) за пациентами, клинически излеченными от туберкулеза, следует отнести снижение частоты рентгенологического и бактериологического обследований и недооценку клинической симптоматики. Следствием этого являются: отсроченная диагностика рецидива после появления первых его проявлений; снижение частоты диагностики рецидива при плановом диспансерном обследовании, особенно у больных ВИЧ-инфекцией.

Возможно, следует пересмотреть тактику диспансерного фтизиатрического наблюдения для ВИЧ-позитивных пациентов, перенесших туберкулез, в сторону увеличения сроков наблюдения в активных диспансерных группах. В качестве дополнительных критериев, удлиняющих сроки наблюдения в ГДУ, могут рассматриваться следующие: значение CD4⁺-клеток/мкл 200 и менее и неэффективная АРВТ, подтвержденная лабораторно.

Таблица 4. Распределение пациентов I группы с клинически излеченным туберкулезом и его рецидивом по эффективности АРВТ

Table 4. Distribution of patients from Group I with clinically cured tuberculosis and its relapse as per ARVT effectiveness

Наличие и эффективность АРВТ	I группа на момент излечения туберкулеза		I группа на момент диагностики рецидива туберкулеза		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
	абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего:	104	100,0	104	100,0		
Не показана	38	36,4 (35,5-62,1)	24	23,1 (-2,6-24,0)	1,946	0,052
Показана, но не было	22	21,2 (20,5-41,7)	11	10,6 (-9,9-11,3)	1,901	0,057
Была менее 6 мес.	9	8,7 (-9,9,2)	18	17,3 (16,8-35,0)	1,638	0,06
Эффективная	19	18,3 (8,9-29,7)	18	17,3 (5,9-26,7)	0,007	0,994
Неэффективная	16	15,4 (-12,4-20,2)	33	31,7 (26,9-59,5)	2,607	0,009

Таблица 5. Частота обследования (рентгенологического и бактериологического) пациентов I и II групп при наблюдении в I, II и III ГДУ

Table 5. Frequency of examinations (X-ray and bacteriological tests) of the patients from Groups I and II during follow-up as dispensary groups I, II and III

Характеристики групп изученных больных		I группа (ВИЧ-позитивные)		II группа (ВИЧ-негативные)		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
		абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего:		104	100,0	101	100,0		
Рентгенологическое обследование в I и II ГДУ	1 раз и/или чаще в течение 6 мес.	54	51,2 (34,2-61,6)	55	54,5 (64,9-71,5)	0,333	0,739
	Реже 1 раза в 6 мес. или не было	50	48,8 (38,4-65,8)	46	45,5 (28,5-55,9)	0,333	0,739
Рентгенологическое обследование в III ГДУ	1 раз и/или чаще в течение 6 мес.	23	22,1 (8,9-31,9)	24	23,8 (14,0-37,0)	0,123	0,902
	Реже 1 раза в течение 6 мес. или не было	81	77,9 (68,1-91,1)	77	76,2 (63,0-89,0)	0,123	0,902
Бактериологическое обследование в I и II ГДУ	1 раз и/или чаще в течение 6 мес.	35	33,7 (13,6-40,0)	41	40,6 (34,3-60,7)	0,878	0,380
	Реже 1 раза в течение 6 мес. или не было	69	66,3 (60,0-86,4)	60	59,4 (39,3-65,7)	0,878	0,380
Бактериологическое обследование в III ГДУ	1 раз и/или чаще в течение 6 мес.	14	13,5 (1,5-20,9)	16	15,8 (8,4-28,8)	0,268	0,789
	Реже 1 раза в 6 мес. или не было	90	86,5 (79,1-98,5)	85	84,2 (72,2-91,6)	0,268	0,789

Таблица 6. Частота обследования (рентгенологического и бактериологического) пациентов I группы (ВИЧ-позитивные пациенты) при наблюдении в I, II и III ГДУ

Table 6. Frequency of examinations (X-ray and bacteriological tests) of the patients from Group I (HIV positive patients) during follow-up as dispensary groups I, II and III

Характеристики групп изученных больных		I и II ГДУ		III ГДУ		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
		абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего:		104	100,0	104	100,0		
Рентгенологическое обследование	1 раз в 6 мес. и чаще	54	51,9 (35,2-94,8)	23	22,1 (-20,8-38,8)	4,307	0,001
	Реже 1 раза в 6 мес. или не было	50	48,1 (5,2-64,8)	81	77,9 (61,2-120,8)	4,307	0,001
Бактериологическое обследование	1 раз в 6 мес. и чаще	35	33,7 (25,0-65,4)	14	13,5 (-18,2-22,2)	3,267	0,001
	Реже 1 раза в 6 мес. или не было	69	66,3 (34,6-75,0)	90	86,5 (77,8-118,2)	3,267	0,001

Таблица 7. Частота обследования (рентгенологического и бактериологического) пациентов II группы (ВИЧ-негативные пациенты) при наблюдении в I, II и III ГДУ

Table 7. Frequency of examinations (X-ray and bacteriological tests) of the patients from Group II (HIV negative patients) during follow-up as dispensary groups I, II and III

Характеристики групп изученных больных		I и II ГДУ		III ГДУ		Непараметрический критерий Z	Уровень статистической значимости p
		абс.	доля % (95%-ный ДИ)	абс.	доля % (95%-ный ДИ)		
Всего:		101	100,0	101	100,0		
Частота рентгенологического обследования	1 раз в 6 мес. и чаще	55	54,5 (37,3-98,7)	24	23,8 (-20,4-41,0)	4,326	0,001
	Реже 1 раза в 6 мес. и не было	46	45,5 (1,3-62,7)	77	76,2 (59,0-120,4)	4,326	0,001
Частота бактериологического обследования	1 раз в 6 мес. и чаще	41	40,6 (28,2-77,8)	16	15,8 (-21,2-28,4)	3,760	0,001
	Реже 1 раза в 6 мес. и не было	60	59,4 (22,4-72,0)	85	84,2 (71,6-121,2)	3,760	0,001

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

- Богородская Е. М., Алексеева В. М., Агапова В. А. Влияние дополнительной социальной помощи впервые выявленным больным туберкулезом легких на экономическую эффективность противотуберкулезной химиотерапии // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – № 2. – С. 21–23.
- ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 144–160.
- Гашенко А. В. Совершенствование организации раннего выявления, диспансерного наблюдения и мониторинга туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.
- Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // *Пробл. туб.* – 2005. – № 10. – С. 20–27.
- Зимина В. Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 44 с.
- Зимина В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А. и др. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // *Пробл. туб.* – 2009. – С. 23–26.
- Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Сибиль К. В. Частота и распространенность поражений легочной ткани у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (результаты рентгенологического обследования): материалы 9-го съезда фтизиатров России // *Туб. и болезни легких*. – 2011. – № 4. – С. 204–205.
- Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // *Туб. и болезни легких*. – 2010. – № 3. – С. 3–8.
- Кравченко А. В., Юрин О. Г., Утехин В. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией // *Терапевтический архив*. – 1996. – № 4. – С. 69–71.
- Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. – 236 с.
- Фролова О. П., Рахманова А. Г., Приймак А. А. и др. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 1999. – № 1. – С. 67–69.
- Хаертынова И. М., Валиев Р. Ш., Цибульский А. П. и др. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом // *Пробл. туб.* – 2009. – № 6. – С. 41–46.
- Шахгильдян В. И., Васильева Т. Е., Перегудова А. Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // *Терапевт. архив*. – 2008. – № 11.
- Щелканова А. И., Кравченко А. В. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // *Терапевт. архив*. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
- Sharma S. K., Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis // *Indian J. Med. Res.* – 2004. – Vol. 120. – P. 316–353.
- Yeh J. J., Chen S. C., Teng W. B. et al. Identifying the most infectious lesions in pulmonary tuberculosis by high-resolution multidetector computed tomography // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 2135–2145.
- Bogorodskaya E.M., Alekseeva V.M., Agapova V.A. Impact of additional social support for new pulmonary tuberculosis patients on the economic efficiency of anti-tuberculosis chemotherapy. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2012, no. 2, pp. 21–23. (In Russ.)
- VICH-infektsiya i SPID: natsionalnoe rukovodstvo. [HIV infection and AIDS: national guideline]. V.V. Pokrovsky, eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013, pp. 144–160. (In Russ.)
- Gashenko A.V. Sovershenstvovanie organizatsii rannego vyavleniya, dispansernogo nablyudeniya i monitoringa tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infektsiei. *Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Improvement of early detection, dispensary follow-up and monitoring of tuberculosis with concurrent HIV infection. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 24 p. (In Russ.)
- Erokhin V.V., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P. Specifics of tuberculosis detection, clinical manifestations and treatment in HIV patients. *Probl. Tub.*, 2005, no. 10, pp. 20–27. (In Russ.)
- Zimina V.N. Sovershenstvovanie diagnostiki i effektivnost lecheniya tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiei pri razlichnoy stepeni immunosupressii. *Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Diagnostics improvement and tuberculosis treatment efficiency of HIV patients with a different degree of immune suppression. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2012, 44 p. (In Russ.)
- Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A. et al. Specifics of the course and treatment efficiency of tuberculosis patients at the late stage of HIV infection. *Probl. Tub.*, 2009, pp. 23–26. (In Russ.)
- Kononchuk O.N., Kopylova I.F., Sibil K.V. Frequency and prevalence of the pulmonary tissue lesions in TB/HIV patients (results of X-ray examination). Materials of IXth Conference of Russian TB Doctors. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 204–205. (In Russ.)
- Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 3, pp. 3–8. (In Russ.)
- Kravchenko A.V., Yurin O.G., Utekhin V.A. et al. Tuberculosis in HIV patients. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 1996, no. 4, pp. 69–71. (In Russ.)
- Pantelev A.M. *Patogeneza, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiei. Diss. dokt. med. nauk.* [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2012, 236 p.
- Frolova O.P., Rakhmanova A.G., Priymak A.A. et al. The specific course of tuberculosis in HIV infected patients and measures aimed to prevent it. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 1999, no. 1, pp. 67–69. (In Russ.)
- Khaertynova I.M., Valiev R.Sh., Tsibulkin A.P. et al. Clinical and immunological specifics of HIV infection with concurrent tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2009, no. 6, pp. 41–46. (In Russ.)
- Shakhgildyan V.I., Vasilyeva T.E., Peregudova A.B. et al. Profiles, specific clinical course, diagnostics of opportunistic and concurrent diseases in HIV patients from an infectious diseases hospital in Moscow. *Terapevt. Arkhiv*, 2008, no. 11. (In Russ.)
- Schelkanova A.I., Kravchenko A.V. Specifics of tuberculosis disease with HIV co-infection. *Terapevt. Arkhiv*, 2004, no. 4, pp. 20–24. (In Russ.)
- Sharma S.K., Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 2004, vol. 120, pp. 316–353.
- Yeh J.J., Chen S.C., Teng W.B. et al. Identifying the most infectious lesions in pulmonary tuberculosis by high-resolution multidetector computed tomography. *Eur. Radiol.*, 2010, vol. 20, pp. 2135–2145.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Сенин Андрей Михайлович

ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»,
начальник филиала № 2.
623100, Свердловская область, г. Первоуральск,
ул. Мамина-Сибиряка, д. 2А.
Тел.: 8 (3439) 62-20-65.
E-mail: asenin107@gmail.com

Andrey M. Senin

TB Dispensary,
Head of Branch no.2.
2A, Mamina-Sibiryaka St.,
Pervouralsk, Sverdlovsk Region, 623100
Phone: +7 (3439) 62-20-65.
Email: asenin107@gmail.com

Медвинский Игорь Давыдович

УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора
по научно-исследовательской работе.
620039, г. Екатеринбург,
22-го Партсъезда, д. 50.
Тел.: (343) 333-44-59.
E-mail: urniif@urniif.ru

Igor D. Medvinskiy

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology –
Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director
for Research.
50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, 620039.
Phone: +7 (343) 333 -44 -59.
Email: urniif@urniif.ru

Поступила 02.06.2018

Submitted as of 02.06.2018

© Н. А. СТОГОВА, 2018

УДН 616.25-002.5-06:616-006.6

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-10-48-53

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЛЕВРИТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

Н. А. СТОГОВА

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

Цель исследования: на примере 3 клинических наблюдений выявить особенности клинических проявлений туберкулезного экссудативного плеврита и определить тактику действий врачей общей лечебной сети по его выявлению у больных с онкологической патологией.

Материал и методы. Проведен анализ данных историй болезни 3 больных туберкулезным плевритом в возрасте 57, 58 и 59 лет, находившихся на обследовании и лечении в Воронежском областном противотуберкулезном диспансере в 2000-2012 гг., которые ранее (8 мес., 2 года и 10 лет назад соответственно) получали комбинированную терапию по поводу рака молочной железы.

Полученные результаты. Особенностью клинических проявлений туберкулезного плеврита у больных, имеющих онкологическую патологию, является отсутствие острых вариантов течения, выраженных клинических проявлений заболевания и угнетение туберкулиновой чувствительности. Развитие плеврита при отсутствии туберкулезных изменений в легких и микобактерий туберкулеза в мокроте и плевральном экссудате создает диагностические трудности в определении этиологии плеврального выпота. Установлено, что раннее применение пункционной биопсии парietальной плевры позволяет в короткие сроки (5-8 дней) установить диагноз туберкулезного плеврита.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, рак молочной железы, диагностика, биопсия плевры

Для цитирования: Стогова Н. А. Туберкулезный плеврит у больных раком молочной железы: три клинических наблюдения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 48-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-48-53

TUBERCULOUS PLEURISY IN BREAST CANCER PATIENTS: THREE CLINICAL CASES

N. A. STOGOVA

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

The objective of the study: to detect specific clinical signs of tuberculous exudative pleurisy and define the tactics for doctors from general medical services for its detection in cancer patients.

Subjects and methods. The case histories of 3 patients suffering from tuberculous pleurisy at the age of 57, 58 and 59 years were analyzed; all the patients were examined and treated in Voronezh Regional TB Dispensary in 2000-2012; and earlier (8 months, 2 and 10 years before that respectively) they received combination therapy due to breast cancer.

Results: The specific clinical manifestations of tuberculous pleurisy in the patients who had cancer were the absence of acute courses of the disease and no intense clinical manifestations as well as suppressed sensitivity to tuberculin. Development of pleurisy when there are no changes in the lungs and no mycobacteria are detected in sputum and pleural effusions results in difficulties in diagnostics aimed to define the etiology of pleural effusions. It was found out that the early use of puncture biopsy of parietal pleura allowed diagnosing tuberculosis within a short period of time (5-8 days).

Key words: tuberculous pleurisy, breast cancer, diagnostics, pleural biopsy

For citations: Stogova N.A. Tuberculous pleurisy in breast cancer patients: three clinical cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 48-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-48-53

Проблема сочетания туберкулезного и онкологического процессов в организме человека является достаточно сложной и в настоящее время сохраняет актуальность в силу различных обстоятельств. Во-первых, в условиях наблюдающегося в последние годы роста онкологических заболеваний растет и частота выявления их сочетания с туберкулезом как среди больных противотуберкулезных, так и онкологических лечебно-профилактических учреждений; во-вторых, ввиду сходства клинических и рентгенологических признаков туберкулезного и опухолевого процессов органов дыхания дифференциальная диагностика этой патологии является трудной задачей и нередко приводит к диагностическим ошибкам [2, 5, 6, 9].

В литературе имеется достаточно данных о сочетании рака и туберкулеза легких [1, 3, 4, 10, 11].

Кроме того, проводимая у больных с опухолевыми процессами лучевая и химиотерапия оказывает иммуносупрессивное действие на организм больного, что позволяет таких больных относить к группе риска заболевания туберкулезом [8]. Вместе с тем в литературе имеются лишь единичные сообщения о диагностике туберкулезного плеврита у онкологических больных. Установлено, что у лиц пожилого и старческого возраста туберкулезный плеврит сочетается с онкологическими заболеваниями различных локализаций в 4,65% случаев [7]. Появление экссудативного плеврита у больных, имеющих в анамнезе онкологический процесс, нередко ошибочно трактуется как метастазирование опухоли в плевру. Однако среди плевральных выпотов, имеющих опухолевую природу (первичные и метастатические процессы), метастазирование рака из молоч-

ной железы наблюдается лишь в 3,17% случаев [7]. В этиологической диагностике плевральных выпотов врачи не всегда используют методы микробиологической и морфологической верификации диагноза, это ведет к позднему выявлению туберкулезного плеврита, требующего изоляции инфекционного больного и проведения противоэпидемических и лечебных мероприятий.

Представлены архивные данные историй болезни 3 больных туберкулезным экссудативным плевритом в возрасте 57-59 лет, находившихся на обследовании и лечении в отделении плевральной патологии Воронежского областного противотуберкулезного диспансера им. Н. С. Похвисневой в 2000-2012 гг.

Приводим три клинических случая туберкулезного плеврита у пациенток, имевших в анамнезе рак молочной железы и получавших комбинированную противоопухолевую терапию в онкологическом диспансере. В стационаре больным проводилось стандартное клинко-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование с применением пункционной биопсии париетальной плевры, микробиологических и иммунологических методов обследования. Лечение назначали согласно существующим на момент госпитализации приказам и инструкциям МЗ РФ в стандартных режимах и дозировках лекарственных препаратов, проводили аспирацию плеврального экссудата 2-3 раза в неделю, патогенетическое и симптоматическое лечение.

Клиническое наблюдение 1. Больная С. (58 лет), жительница Воронежской области, инвалид II группы по онкологическому заболеванию. В 1998 г. была произведена мастэктомия слева по поводу рака молочной железы, после которой получала лучевую и химиотерапию. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь II стадии. Ранее туберкулезом не болела, контакт с больными туберкулезом отрицает. Состояние ухудшилось 11.04.2000 г., когда появились сухой кашель, одышка при физической нагрузке, повысилась температура тела до 38,4°C. Обратилась к врачу по месту жительства, лечилась с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция». При рентгенографии органов грудной клетки 16.04.2000 г. выявлен левосторонний экссудативный плеврит. Продолжила лечение в ЦРБ по поводу пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, без эффекта. С подозрением на метастатический экссудативный плеврит 12.05.2000 г. была направлена на консультацию в онкологический диспансер. Для верификации диагноза онколог направил ее в отделение плевральной патологии противотуберкулезного диспансера (ПТД).

При поступлении в стационар ПТД 16.05.2000 г. – состояние больной средней тяжести, температура тела 37,8° С. Кожные покровы чистые, имеется послеоперационный рубец слева после мастэктомии. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких при перкуссии слева – притупление

перкуторного звука ниже угла лопатки, при аускультации здесь же дыхание резко ослаблено. Тоны сердца чистые, ритмичные. Пульс – 86 уд./мин, АД – 140/85 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левой плевральной полости определяется жидкость от купола диафрагмы до III ребра. Анализ крови: гемоглобин – 131 г/л, эритроциты – $4,12 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,95, лейкоциты – $5,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 56%, лимфоциты – 33%, моноциты – 3%, СОЭ – 8 мм/ч. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 2 мм. При плевральной пункции получен серозный экссудат. Анализ экссудата: белок – 36,6 г/л, лимфоциты – 100%. В мокроте и плевральном экссудате микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены методами микроскопии и посева. Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к МБТ в сыворотке крови и экссудате – отрицательные. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии плевры слева: эпителиально-клеточные гранулемы (ЭГКГ) с клетками Пирогова – Лангханса, местами с казеозным некрозом в центре; заключение – гранулематозный специфический (туберкулезный) процесс в плевре. Больной была назначена комбинированная противотуберкулезная терапия, проводили плевральные пункции с аспирацией экссудата. В результате лечения нормализация температуры тела произошла через 62 дня, плевральная экссудация закончилась через 45 дней. Выписана из стационара 19.07.2000 г. Однако в результате несвоевременного направления больной в противотуберкулезный диспансер (через 36 дней от первого обращения к врачу) излечение наступило с умеренно выраженными плевральными наложениями (утолщение плевры до IV ребра). Таким образом, диагноз туберкулезной этиологии плеврита был верифицирован в условиях противотуберкулезного диспансера с помощью гистологического исследования материала пункционной биопсии париетальной плевры, в котором выявлены типичные для туберкулеза ЭГКГ с казеозным некрозом в центре.

Клиническое наблюдение 2. Больная З. (57 лет), жительница Воронежской области, пенсионерка. Находилась на стационарном лечении в Воронежском противотуберкулезном диспансере с 7.06.2006 г. по 18.07.2006 г. В 1996 г. была произведена мастэктомия слева по поводу рака молочной железы, после чего получила курс лучевой терапии. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца. Ранее туберкулезом не болела, но у мужа в 2004 г. был выявлен туберкулез легких, он лечился в стационаре 10 мес. Считает себя больной с 26.04.2006 г., когда после переохлаждения повысилась температура тела до 37,5°C, появилась боль в левой половине грудной клетки. Лечилась самостоятельно «от простуды». Состояние не улучшалось, появи-

лась и стала нарастать одышка, сохранялась субфебрильная температура тела. К врачу обратилась 07.05.2006 г. и была госпитализирована в участковую больницу, где в течение 10 дней лечилась по поводу обострения хронического бронхита. Состояние не улучшалось, 17.05.2006 г. была переведена в ЦРБ, где 01.06.2006 г. при рентгенологическом обследовании был выявлен двухсторонний экссудативный плеврит, при плевральных пункциях с обеих сторон было удалено по 1 500,0 мл серозного экссудата. Больная 06.06.2006 г. была направлена на консультацию в Воронежский областной онкологический диспансер, а затем госпитализирована в противотуберкулезный диспансер.

При поступлении состояние больной средней тяжести, температура тела 37,1°C. Рост 160 см, масса тела 46 кг. Кожные покровы бледные, чистые, послеоперационный рубец слева после мастэктомии. Выявлено увеличение надключичных лимфатических узлов с обеих сторон до 0,5-0,7 см. В легких при перкуссии в подлопаточных областях – притупление перкуторного звука, при аускультации здесь же дыхание резко ослаблено. Тоны сердца чистые, ритмичные, тахикардия. Пульс 100 уд./мин, АД – 110/70 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – в плевральных полостях с обеих сторон определяется жидкость до IV ребра. Анализ крови: гемоглобин – 138 г/л, эритроциты – $4,28 \times 10^{12}/л$, цветной показатель – 0,97, лейкоциты – $5,2 \times 10^9/л$, эозинофилы – 3%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 35%, моноциты – 4%, СОЭ – 48 мм/ч. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – отрицательная. При плевральных пункциях с обеих сторон получен серозный экссудат. Анализ экссудата: белок – 36,6 г/л, лимфоциты – 100%. В мокроте и плевральном экссудате МБТ не обнаружены методами микроскопии и посева. Результаты ИФА на наличие антител к МБТ в сыворотке крови и экссудате – отрицательные. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии плевры слева: фиброзная и жировая ткань, справа: ЭГКГ с клетками Пирогова – Лангханса без казеозного некроза в центре; заключение – гранулематозное воспаление в плевре справа. Больной проводили комбинированную противотуберкулезную терапию по I режиму, плевральные пункции с аспирацией экссудата. Однако состояние больной не улучшалось, а с 12.07.2006 г. стало прогрессивно ухудшаться – нарастали одышка, общая слабость, усилилась боль в левой половине грудной клетки, появились периодические боли в эпигастральной области, ухудшился аппетит, сохранялась плевральная экссудация, а справа экссудат приобрел геморрагический характер. При рентгенологическом исследовании 05.07.2006 г. в легких отмечено появление множественных мелкоочаговых теней, установлена гиперплазия паратрахеальных и трахеобронхиаль-

ных лимфатических узлов. 18.07.2006 г. при нарастающих явлениях легочно-сердечной недостаточности больная скончалась. Патолого-анатомическое исследование выявило сочетанное опухолевое и туберкулезное поражение плевры. При микроскопическом исследовании ткани плевры с обеих сторон были выявлены как ЭГКГ с казеозным некрозом, так и опухолевая ткань. Патолого-анатомический диагноз. Основной диагноз – рак левой молочной железы, состояние после комбинированного лечения в 1996 г., множественные метастазы опухоли в лимфатические узлы средостения, забрюшинного пространства, печень, легкие, плевру, стенку тонкого кишечника (гистологическая форма – инфильтрирующий протоковый рак). Сочетанный диагноз – двухсторонний экссудативный туберкулезный плеврит. Осложнения – белковая дистрофия паренхиматозных органов, венозное полнокровие внутренних органов, кахексия, отек легких и головного мозга. Смерть больной последовала от прогрессирования опухолевого процесса.

Таким образом, диагноз туберкулезной этиологии плеврита у больной был заподозрен в связи с наличием синдрома интоксикации и тесного семейного контакта с больным туберкулезом мужем и подтвержден как гистологическим исследованием материала пункционной биопсии плевры, так и впоследствии при микроскопическом исследовании секционного материала. Взаимное неблагоприятное воздействие туберкулезного воспаления и онкологического процесса способствовало прогрессированию заболеваний. При этом распространенное метастазирование рака молочной железы привело к летальному исходу пациентки. Данное наблюдение иллюстрирует редкий случай сочетанного поражения плевры туберкулезным и опухолевым процессом.

Клиническое наблюдение 3. Больная Л. (59 лет), жительница г. Воронежа, пенсионерка. В феврале 2011 г. была произведена мастэктомия слева по поводу рака молочной железы, после которой получила 6 курсов химиотерапии. В анамнезе – гипертоническая болезнь II стадии. Ранее туберкулезом не болела, контакт с больными туберкулезом отрицает. Состояние ухудшилось в первых числах сентября 2011 г., когда появился сухой надсадный кашель, повысилась температура тела до 38,0°C. Обратилась к участковому терапевту, лечилась в поликлинике азитромицином. Температура тела через 2 дня нормализовалась, но кашель сохранялся, стала нарастать одышка, ухудшился аппетит. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 11.10.2011 г. в левой плевральной полости обнаружена жидкость до V межреберья (рис. 1). После консультации фтизиатра была направлена в отделение плевральной патологии противотуберкулезного диспансера для уточнения этиологии плеврита. При поступлении в стационар 31.10.2011 г. – состояние больной удовлетворительное, температура



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной Л. от 11.10.2011 г. Слева – состояние после мастэктомии, в левой плевральной полости жидкость до V межреберья. Остальные легочные поля без особенностей

Рис. 1. Fig. 1. Chest X-ray of female patient L. as of 11.10.2011. On the left – the state of after mastectomy; in the left pleural cavity, fluid achieving the 5th intercostal space is visualized. There are no changes in the lung fields

тела 36,7°С. Кожные покровы чистые, слева – послеоперационный рубец после мастэктомии. Рост 164 см, масса тела 88 кг. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких при перкуссии слева – притупление перкуторного звука ниже угла лопатки, при аускультации здесь же дыхание резко ослаблено. Тоны сердца чистые, ритмичные. Пульс 86 уд./мин, АД – 140/70 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левой плевральной полости определяется жидкость до V ребра. Анализ крови: гемоглобин – 135 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,90, лейкоциты – $5,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 71%, лимфоциты – 18%, моноциты – 4%, СОЭ – 21 мм/ч. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 10 мм, при пробе с диаскинтестом – папула 11 мм. При плевральной пункции получен серозный экссудат. Анализ экссудата: белок – 39,9 г/л, лимфоциты – 100%. В мокроте и плевральном экссудате МБТ не обнаружены методами микроскопии и посева. Результаты ИФА на наличие антител к МБТ в сыворотке крови и экссудате – положительные. При фибробронхоскопии патологии в бронхах не выявлено. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии плевры: ЭГКГ без некроза, одна из них содержит клетки Пирогова – Лангханса;

заключение – гранулематозное воспаление плевры, признаков злокачественного опухолевого роста не обнаружено. Больной была назначена комбинированная противотуберкулезная терапия по I режиму, проводили плевральные пункции с аспирацией экссудата. В результате лечения состояние больной улучшилось, исчез кашель, плевральная экссудация закончилась через 7 дней. При контрольном флюорографическом обследовании 01.12.2011 г. слева определялись умеренные плевральные наложения (рис. 2). При выписке из стационара остаточные плевральные изменения были незначительными в виде облитерации синусов. Таким образом, диагноз туберкулезного поражения плевры у больной был верифицирован обнаружением ЭГКГ в материале пункционной биопсии париетальной плевры и подтвержден положительной динамикой заболевания на фоне противотуберкулезной терапии.



Рис. 2. Флюорограмма органов грудной клетки больной Л. от 01.12.2011 г. Слева в нижних отделах плевральные наложения. Диафрагма слева уплощена, синусы заращены

Fig. 2. Chest fluorography of female patient L. as of 01.12.2011. There are pleural depositions in lower parts on the left. The diaphragm is flattened on the left, sinuses are imperforated

Данные клинические наблюдения иллюстрируют трудности диагностики туберкулезной этиологии плеврита у онкологических больных, так как клинические, лабораторные и рентгенологические признаки присоединения туберкулезного плеврита не специфичны, а верификация диагноза микробиологическими методами в аналогичных ситуациях является маловероятной. В данных случаях отсутствие МБТ в мокроте было обусловлено изолированным поражением плевры без туберкулезных изменений легочной ткани. В плевральном экссудате

МБТ обнаруживаются редко в связи с большим их разведением – до 8,3% случаев методом посева на питательные среды и крайне редко методом микроскопии [7]. В таких условиях неопределенности данных обследования больных в учреждениях общей лечебной сети необходима персонификация диагностической тактики врача. При выявлении плеврального выпота у онкологических больных целесообразными являются использование всего комплекса диагностических методов для морфологической и микробиологической верификации диагноза и консультация фтизиатра.

Заключение

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали особенности клинических проявлений туберкулезного плеврита у онкологических больных: подострое начало и постепенное развитие заболевания, умеренные цифры ($38,4^{\circ}\text{C}$ и менее) повышения температуры тела, угнетение туберкулино-

вой чувствительности, развитие плеврита при отсутствии туберкулезных изменений в легких и МБТ в мокроте и плевральном экссудате, отрицательные результаты ИФА на туберкулез в сыворотке крови и плевральном экссудате (в 2 случаях), сочетание поражения плевры туберкулезным и опухолевым процессом (в 1 случае). Вместе с тем появление синдрома интоксикации с повышением температуры тела у онкологических больных должно вызывать у врача настороженность о возможности присоединения туберкулезной инфекции. Низкая настороженность врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза у онкологических больных явилась причиной необоснованной длительности диагностического периода: от обращения больных к врачу до их поступления в стационар противотуберкулезного диспансера прошло 35, 42 и 56 дней. Раннее применение пункционной биопсии парietальной плевры позволяет в короткие сроки (5-8 дней) установить диагноз, что повышает вероятность благоприятного исхода туберкулезного плеврита (в 2 наблюдениях).

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. Азина Г. М., Мишанов Р. Ф. О комбинированном поражении легких туберкулезом и раком // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 19.
2. Браженко Н. А., Браженко О. Н. Туберкулез и рак бронхов // Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н. А. Браженко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – Гл. 10.2. – С. 289-290.
3. Карашук Н. П., Киселева М. В. Рак и туберкулез легкого // Научный медицинский вестник Югры. – 2014. – № 1-2 (5-6). – С. 71-73.
4. Корецкая Н. М., Лесунова И. В. Клиническая картина и диагностика рака легкого у лиц пожилого и старческого возраста с остаточными туберкулезными изменениями // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 456-459.
5. Лаушкина Ж. А., Филимонов П. Н. Гипердиагностика туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 56-59.
6. Трахтенберг А. Х., Франк Г. А., Пикин О. В., Амиралиев А. М. Диссеминированный туберкулез, имитировавший множественные метастазы в легких, у больной, ранее оперированной по поводу рака желудка // Рос. онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 43-44.
7. Тютин Н. С., Стогова Н. А., Гиллер Д. Б. Болезни плевры / под ред. В. В. Ерохина. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 256 с.
8. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с.
9. Bhatt M., Kant S., Bhaskar R. Pulmonari tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer // South. Asian. J. Cancer. – 2012. – Vol. 1. – P. 36-42.
10. Mocanescu D. G., Ambert L. G., Nicolaescu O. I. Medical history and risk of pulmonary cancer in tuberculosis patients // Europ. Resp. J. – 2005. – Vol. 26 (Suppl. 40). – P. 270.
11. Silva D. R., Valentini D. F., Müller A. M., de Almedia C. P., Dalcin P. de T. Pulmonari tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence // J. Bras. pneumol. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 484-489.

REFERENCES

1. Azina G.M., Mishanov R.F. On concurrent pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 19. (In Russ.)
2. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. *Tuberkulez i rak bronkhov. Tuberkulez organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis and bronchial cancer. Respiratory tuberculosis: guidelines for doctors]. N.A. Brazhenko, eds. St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2012, Ch. 10.2, pp. 289-290.
3. Karaschuk N.P., Kiseleva M.V. Lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Nauchny Meditsinskiy Vestnik Yugry*, 2014, no. 1-2 (5-6), pp. 71-73. (In Russ.)
4. Koretskaya N.M., Lesunova I.V. Clinical manifestations and diagnostics of lung cancer in elder and senile patients with remaining tuberculous changes. *Uspekhi Gerontologii*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 456-459. (In Russ.)
5. Laushkina Zh.A., Filimonov P.N. Overdiagnosis of tuberculosis in those with malignant pulmonary tumors. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 56-59. (In Russ.)
6. Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Pikin O.V., Amiraliev A.M. Disseminated tuberculosis simulated multiple pulmonary metastases in the female patient who was previously operated due to gastric cancer. *Ros. Onkologicheskoy Journal*, 2008, no. 4, pp. 43-44. (In Russ.)
7. 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.
8. *Ftiziatriya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Phthysiology. National clinical recommendations]. P.K. Yablonsky, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 240 p.
9. Bhatt M., Kant S., Bhaskar R. Pulmonari tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer. *South. Asian. J. Cancer*, 2012, vol. 1, pp. 36-42.
10. Mocanescu D.G., Ambert L.G., Nicolaescu O.I. Medical history and risk of pulmonary cancer in tuberculosis patients. *Europ. Resp. J.*, 2005, vol. 26, suppl. 40, pp. 270.
11. Silva D.R., Valentini D.F., Müller A.M., de Almedia C.P., Dalcin P. de T. Pulmonari tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. *J. Bras Pneumol.*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 484-489.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор.
394622, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Поступила 04.05.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya A. Stogova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394622
Email: Stogova.51@mail.ru

Submitted as of 04.05.2018

© М. А. КАРНАУШКИНА, Р. С. ДАНИЛОВ, 2018

УДН 612.112.92:616.233-002

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

ЭОЗИНОФИЛЫ КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЕР ОЦЕНКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М. А. КАРНАУШКИНА¹, Р. С. ДАНИЛОВ²¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия²ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва, Россия

Представлен обзор последних исследований, посвященных оценке эозинофильного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также возможности дифференцированной терапии как стабильной ХОБЛ, так и терапии ХОБЛ во время обострения. В настоящее время пороговый уровень эозинофилов крови, который может быть использован для принятия решений в клинической практике, окончательно не определен. Установлено лишь, что более высокий уровень эозинофилов крови может быть предиктором риска частых обострений и эффективности применения глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилы, воспаление

Для цитирования: Карнаушкина М. А., Данилов Р. С. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 54-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

EOSINOPHILS AS A NON-INVASIVE MARKER TO ASSESS INFLAMMATORY ACTIVITIES IN THOSE SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. A. KARNAUSHKINA¹, R. S. DANILOV²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia²Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development of Russia, Moscow, Russia

The article presents the review of latest studies devoted to assessment of the eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and opportunities for differential therapy of stable COPD and COPD therapy during exacerbation. Currently, there is no final definition what threshold blood level of eosinophils can be used for decision making in clinical practice. The only thing found out was that the high blood level of eosinophils could be a predictor of the risk of frequent exacerbations and the effectiveness of treatment with glucocorticosteroids.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, eosinophils, inflammation

For citations: Karnaushkina M.A., Danilov R.S. Eosinophils as a non-invasive marker to assess inflammatory activities in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 54-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61

Хроническое воспаление является причиной структурных изменений в легких при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Для ХОБЛ характерно увеличенное количество альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, лимфоидных клеток врожденного иммунитета, которые поступают из системы кровообращения. Указанные клетки, а также эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты выделяют множество медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста и другие медиаторы, управляющие воспалительным ответом. Многие из указанных клеточных и гуморальных элементов могут быть использованы в качестве биомаркеров, отражающих воспалительный ответ. Этот воспалительный ответ является нормальным ответом легких, который у пациентов с ХОБЛ становится патологическим ответом легких на действие вредных частиц или газов [7, 40].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание. Предложены различные варианты выделения фенотипов ХОБЛ. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов

внешней среды. В то же время существует более узкое определение клинического фенотипа как отдельного признака заболевания (или сочетания нескольких признаков), который описывает различия между пациентами с одним и тем же заболеванием и имеет отношение к клинически значимым исходам [2]. На основании преобладания соответствующих клеточных элементов принято выделять нейтрофильный и эозинофильный типы воспалительной реакции. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что ХОБЛ с эозинофильным воспалением является отдельным фенотипом заболевания с характерными клиническими особенностями [37].

Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей был описан в XIX в. при изучении цитологии мокроты и описании кристаллов Шарко – Лейдена и спиралей Куршмана. Выделенный тип был использован в клинической практике в 1950-х годах Н. Morrow-Brown у пациентов с бронхиальной астмой при назначении преднизолона на основании эозинофилии мокроты и D. Jack при ХОБЛ в конце 1960-х при назначении беклометазона. Использо-

вание цитологии мокроты было оптимизировано в 1990-х годах, когда для исследования воспаления в дыхательных путях стал использоваться метод получения индуцированной мокроты [14].

Хотя у большинства пациентов с ХОБЛ преобладает нейтрофильное воспаление, у некоторых наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении. Эозинофильное воспаление считается более характерным для астмы, чем для ХОБЛ. В то же время исследованиями показано, что даже после тщательного исключения пациентов с признаками астмы (бронхиальная гиперреактивность, атопия, анамнез детской бронхиальной астмы) остается группа пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением дыхательных путей [34].

Исследования отдельных типов воспалительной реакции при ХОБЛ актуальны с практической точки зрения. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы, только частые обострения в настоящее время являются основанием для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) при ХОБЛ, поскольку доказано влияние ИГКС на частоту обострений только в группе пациентов, переносивших не менее одного обострения за предыдущий год [40]. С другой стороны, нежелательные явления ИГКС общеизвестны (дисфония, оральный кандидоз, пневмония, более частое появление синяков на коже), а также доказана их способность усиливать нейтрофильное воспаление. В настоящее время предполагается, что повышение количества эозинофилов периферической крови можно рассматривать в качестве биомаркера, способного предсказать эффективность ИГКС в отношении снижения частоты обострений. Продолжающийся поиск специфических биомаркеров эозинофильного воспаления прежде всего необходим для того, чтобы иметь возможность проводить более дифференцированную терапию ИГКС при ХОБЛ.

Особенности эозинофильного воспаления при ХОБЛ

Эозинофилы – гранулярные лейкоциты, описанные впервые Паулем Эрлихом в 1879 г., являются конечными цитотоксическими эффекторными клетками. Они образуются в костном мозге и поступают в кровь в фенотипически зрелом состоянии. Период полувыведения их из крови колеблется от 7 до 25 ч, в среднем около 18 ч. Из сосудистого русла они мигрируют прежде всего в желудочно-кишечный тракт, а также другие органы и ткани в ответ на соответствующие стимулы, прежде всего интерлейкины (IL) – IL-4, IL-5, IL-13 [19].

При обострении ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, повышение их количества в слизистой оболочке бронхов не всегда связано с повышенной выработкой IL-5. При бронхиальной астме IL-5, вырабатываемый Т-хелперами 2-го типа (Th2), является наиболее мощным фактором, способствующим

миграции эозинофилов в очаг аллергического воспаления. В иммунопатогенезе ХОБЛ значительную роль играет, в частности, IL-4, вырабатываемый дендритными клетками, способный также стимулировать миграцию эозинофилов в очаг воспаления, а также другие интерлейкины [3, 10, 15, 18, 38]. При обострении ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, эозинофилы не дегранулированы, но они вырабатывают пероксидазу, металлопротеиназы и другие субстанции, которые совместно с гистамином могут вызывать бронхоспазм. Повышение количества эозинофилов в дыхательных путях, не связанное с Th2-типом воспаления, в стабильном состоянии определяет эозинофильный фенотип во время обострения ХОБЛ [5]. С другой стороны, показано, что повышение количества эозинофилов в дыхательных путях сопряжено с повышением количества эозинофилов периферической крови [12, 31].

Несмотря на более чем вековой период после открытия эозинофилов, многие их биологические особенности до конца не изучены. В частности, ограничена информация, описывающая врожденную вариабельность показателей эозинофилии в периферической крови с течением времени, недостаточно данных о распространенности эозинофильного воспаления среди пациентов с ХОБЛ, данных о том, стабилен ли фенотип пациентов с эозинофилией мокроты или крови большую часть времени, мало известно о других клинических особенностях этой группы пациентов [19, 29, 34].

В этом контексте интересны результаты ретроспективного анализа многоцентрового исследования ECLIPSE ($n = 2\,180$), показавшие, что у значительной части пациентов с ХОБЛ (37,4%) имеется стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ на протяжении 3 лет. Аналогичные соотношения уровня эозинофилов крови были выявлены и у здоровых пациентов, что свидетельствует о закономерном вовлечении эозинофилов периферической крови при стабильной ХОБЛ, которое повышается при обострении. В то же время количество эозинофилов в ткани легких у пациентов с ХОБЛ повышено в сравнении с контрольной группой, что указывает на усиленный характер местного воспалительного ответа [34].

Возможности оценки эозинофильного воспаления

Оценка выраженности эозинофильного воспаления может проводиться различными способами. Для этих целей может быть исследован биопсийный материал, проведен анализ образцов мокроты, полученной обычным способом, а также анализ индуцированной мокроты и жидкости, получаемой в результате бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Нормальным количеством эозинофилов в индуцированной мокроте считается уровень $< 3\%$, промывных водах бронхов $\leq 1\%$. Если при БАЛ обнаруживается $> 1\%$ эозинофилов, то выявленный эозинофильный клеточный паттерн может быть

связан не только с обострением ХОБЛ, но и рядом других заболеваний (эозинофильная пневмония, лекарственно-индуцированные поражения легких, бронхиальная астма, синдром Черджа – Стросс, аллергический бронхолегочный аспергиллез, пневмомикоз, гельминтоз, пневмоцистная пневмония, лимфома Ходжкина и др.) [24, 25, 43].

Получение индуцированной мокроты, не говоря о проведении БАЛ, к сожалению, не всегда доступно в клинической практике. Часто даже получение достаточного количества спонтанной мокроты сопряжено с техническими сложностями. Показательными в этом отношении являются результаты упоминавшегося исследования ECLIPSE. Оцениваемый образец мокроты был получен как минимум однократно только у 543 из 2 180 включенных в исследование пациентов. Только 138 пациентов отделяли достаточное количество мокроты на ≥ 3 визитах. Достаточное для оценки количество индуцированной мокроты удалось получить у 359 пациентов на момент включения в исследование и у 297 пациентов в течение года. Поскольку получение достаточного количества образцов мокроты очень часто бывает затруднено, то очевидна необходимость поиска более легко воспроизводимых методов оценки эозинофильного воспаления.

В исследовании F. Schleich et al. (2016) было выявлено, что уровень эозинофилов в крови > 162 кл./мкл, или 2,6%, соответствует уровню эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$. Для пациентов, получавших ИГКС, этот уровень был другим – 251 кл./мкл, или 2,3%. В исследование было включено 155 пациентов, наблюдаемых в клинике для пациентов с ХОБЛ. У пациентов проводился анализ крови и индуцированной мокроты в первый день исследования за период одночасового визита [31].

В исследовании O. Eltoboli et al. (2015) включены пациенты, которым проводили хирургическую резекцию легких по поводу рака легких или подозрения на рак, часть этих пациентов были с ХОБЛ. Все пациенты с ХОБЛ ($n = 20$) были активными или бывшими курильщиками со спирометрически доказанной бронхообструкцией в соответствии с критериями GOLD для ХОБЛ. Были исключены пациенты с анамнезом бронхиальной астмы. Контрольная группа ($n = 21$) включала пациентов как курящих, так и некурящих без бронхиальной обструкции. Выявили взаимосвязь между уровнем эозинофилов крови и количеством эозинофилов подслизистого слоя бронхов, а также утолщением ретикулярной базальной мембраны и ремоделированием стенки бронхиального дерева [12].

Важно также отметить, что в отношении нейтрофильного воспаления, которое считается более характерным для ХОБЛ, не выявлено связи между повышением количества нейтрофилов крови и нейтрофильным воспалением бронхов. Такие факторы, как ожирение, перенесенные инфекции, возраст,

системное воспаление, курение, могут влиять на уровень нейтрофилов крови. В группе пациентов с повышенным уровнем нейтрофилов крови преобладают лица старшего возраста, женщины, пациенты, использовавшие ИГКС [16].

Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) служит суррогатным маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях. В нескольких исследованиях показано, что уровень FeNO положительно коррелирует с уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте при обострении ХОБЛ. При стабильной ХОБЛ такая корреляция не прослеживается. Не выявлено связи между уровнем FeNO и уровнем эозинофилов периферической крови [8, 13, 20, 36]. При оценке уровня FeNO необходимо учитывать, что уровень FeNO снижается при курении и легкой гипертензии, но повышается при декомпенсации сердечной недостаточности [11, 23].

Уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е не дает возможности различать пациентов с эозинофильным и неэозинофильным воспалением при ХОБЛ [31].

Клинические особенности пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением

В настоящее время доказана связь между эозинофилией дыхательных путей и обострениями хронического бронхита и ХОБЛ [30, 35]. В то же время обострения ХОБЛ гетерогенны по этиологии и типу воспаления.

В исследовании M. Bafadhel et al. (2011) у пациентов с ХОБЛ в течение года в стабильном состоянии и на визитах при обострении оценивали биомаркеры мокроты и крови, вирусы и выделенные бактерии, которые определяли в мокроте путем ПЦР и обычными бактериологическими методами. Исследовали биомаркеры, отличающие различные типы воспаления. В исследование включено 145 пациентов, было зафиксировано 182 обострения у 86 пациентов. Идентифицировано четыре особых биологических типа обострений – «обострения, ассоциированные с бактериями» (35%), «обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты» (24%), «обострения, ассоциированные с вирусами» (34%), а также четвертый тип обострений, ассоциированный с минимальными воспалительными изменениями, обозначенный как «маловоспалительный» (11%). Показано, что гетерогенность биологического ответа при обострении ХОБЛ может быть различной. В частности, определено, что повышение уровня эозинофилов в периферической крови является биомаркером обострений ХОБЛ, связанных с эозинофильным воспалением [5].

В настоящее время не получено однозначного ответа на вопрос о влиянии повышенного содержания эозинофилов крови и мокроты на выраженность эмфиземы. В одном исследовании у пациентов с ХОБЛ и стабильным уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ показано большее прогрессирование эмфиземы [34]. В другом исследовании выявлено, что эмфизематозный фенотип ($\geq 15\%$ легочной

паренхимы) характеризуется более низким содержанием эозинофилов в периферической крови (< 169 кл./мкл) [26]. Еще в одном исследовании показано, что повышение уровня эозинофилов в мокроте сопряжено с более частыми обострениями и большим процентом эмфиземы, в то время как в отношении уровня эозинофилов крови такая взаимосвязь не прослеживалась [17]. Есть данные, свидетельствующие о том, что уровень эозинофилов в крови < 200 кл./мкл при обострении ХОБЛ сопряжен с большим риском летального исхода [6] наряду с другими факторами.

Клинические особенности пациентов с эозинофильным воспалением при ХОБЛ в настоящее время изучены недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

Эозинофильное воспаление и ответ на терапию глюкокортикостероидами

Практически важной является возможность влиять на эозинофильное воспаление при ХОБЛ стероидной терапией. В настоящее время показана связь между уровнем эозинофилов мокроты и способностью пациентов давать ответ на терапию ИГКС и системными глюкокортикостероидами (СГКС), а также связь между уровнем эозинофилов в крови $> 2\%$ и способностью пациентов давать ответ на терапию СГКС при обострении ХОБЛ [1, 4, 6, 11, 13, 17, 20, 23, 26, 30, 35, 36].

В исследовании M. Bafadhel et al. (2012) пациенты с обострениями ХОБЛ были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали преднизолон на протяжении 2 нед. и антибактериальную терапию (АБТ). Пациентам второй группы назначали АБТ и преднизолон, если уровень эозинофилов крови был $> 2\%$, если уровень эозинофилов крови $\leq 2\%$ – АБТ и плацебо. Уменьшение выраженности симптомов было большим у пациентов с уровнем эозинофилов крови $\leq 2\%$ и получавших плацебо в сравнении с теми, кто получал преднизолон. В группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\leq 2\%$ терапия была неэффективной у 15% получавших преднизолон и у 2% пациентов, получавших плацебо. Сделан вывод о том, что уровень эозинофилов в крови является возможным биомаркером, прогнозирующим эффективность кортикостероидной терапии при обострении ХОБЛ [6].

В ходе другого исследования показано, что пациенты с уровнем эозинофилов крови > 200 кл./мкл, не получавшие при обострении СГКС (преднизон), имели больший процент неэффективной терапии в сравнении с пациентами, которые во время обострения получали преднизон [1].

M. Bafadhel et al. (2014) был проведен метаанализ шести клинических исследований (включено 300 случаев обострения ХОБЛ). У пациентов, не получавших во время обострения преднизолон и имевших уровень эозинофилов крови $< 2\%$, терапия была неэффективной в 20% случаев, при

уровне эозинофилов крови $\geq 2\%$ – в 66% случаев. У пациентов, получавших преднизолон и имевших уровень эозинофилов крови $< 2\%$, терапия неэффективна в 26% случаев, а при уровне $\geq 2\%$ – в 11% случаев [4].

Результаты некоторых других исследований свидетельствуют о том, что даже короткие курсы системных кортикостероидов (3, 5, 7 дней) могут быть эффективны у пациентов с обострением ХОБЛ [42].

Влияние ИГКС на частоту обострений ХОБЛ с эозинофильным фенотипом

На сегодняшний день имеются результаты ретроспективного анализа некоторых многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых показано, что более высокое количество эозинофилов крови может быть предиктором более частых обострений у пациентов, получающих терапию длительно действующими бронходилататорами без ИГКС.

В ретроспективном анализе исследования FORWARD ($n = 1\,102$) установлено, что частота обострений ХОБЛ была на 46% выше у получавших только формотерол в сравнении с получавшими беклометазон/формотерол в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 279,8$ кл./мкл. В исследование включены пациенты с ХОБЛ, у которых в анамнезе было не менее одного обострения за предшествующий год [32, 33].

Ретроспективный анализ двух других параллельных РКИ ($n = 3\,177$) показал, что частота обострений была на 29% ниже у пациентов, которые получали вилантерол + флутиказона фураат, в сравнении с пациентами, которым назначали только вилантерол, в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$. У пациентов с большим количеством эозинофилов в периферической крови наблюдалось большее снижение частоты обострений. У пациентов, которые получали только вилантерол, выявлена связь между более высоким количеством эозинофилов крови и более частыми обострениями [9, 27].

В ретроспективном анализе исследования WISDOM ($n = 2\,296$) показано, что у пациентов, которые получали тройную терапию (сочетание тиотропия и салметерола/флутиказона пропионата) и имевших в анамнезе обострения ХОБЛ, после отмены ИГКС частота среднетяжелых и тяжелых обострений была выше в группе с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$. У пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови были более частые обострения. В ходе самого исследования показано, что для всех принимавших участие в исследовании пациентов риск развития среднетяжелого или тяжелого обострения был сопоставим как в случае отмены ИГКС, так и случае продолжения тройной терапии [21, 22, 41].

Метаанализ трех других РКИ показал, что в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ назначение салметерола/флутиказона пропионата достоверно снижало частоту обострений в

сравнении с тиотропием (исследование INSPIRE, $n = 1323$) и плацебо (исследование TRISTAN, $n = 1465$). В третьем исследовании, имевшем меньшую статистическую мощность ($n = 387$), не обнаружено достоверных различий против плацебо. Также не выявлено достоверных различий в группе пациентов с уровнем эозинофилов крови $< 2\%$ во всех трех исследованиях [28].

Ретроспективный анализ исследования ECLIPSE не показал различий в частоте обострений ХОБЛ у пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 2\%$ и $< 2\%$ [34], что может быть связано с различиями в анамнезе предшествующих обострений и использования ИГКС [40].

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о том, какой уровень эозинофилов крови следует рассматривать в качестве порогового при решении вопроса о назначении ИГКС. В этом отношении интересны результаты трехлетнего исследования, проведенного в Дании, в которое включены как здоровые лица, так и пациенты с ХОБЛ. Из общей популяции 81 668 человек после проведения спирометрического обследования отобрано 7 225 пациентов с ХОБЛ. Отдельно выделена группа – 203 пациента с одним или большим количеством обострений в течение года до включения в исследование. Учитывали только обострения, потребовавшие назначения СГКС или госпитализации. Показано, что у пациентов с ХОБЛ риск обострений был выше при уровне эозинофилов крови > 340 кл./мкл. Если же в качестве порогового значения использовали уровень эозинофилов в крови 2% , то только в группе пациентов, имевших в анамнезе обострения, воз-

растал риск тяжелых обострений, требующих госпитализации [39].

Заключение

Выделение пациентов с ХОБЛ, у которых возможен ответ на терапию глюкокортикостероидами, важно с практической точки зрения. Такой подход дает возможность проводить более дифференцированную терапию. В качестве биомаркера может быть использован уровень эозинофилов крови.

В настоящее время пороговый уровень эозинофилов крови, который может быть использован для принятия решений в клинической практике, пока окончательно не определен. В последней версии Глобальной инициативы по ХОБЛ отмечается, что необходимы проспективные клинические исследования для определения порогового уровня эозинофилов крови, который может быть использован как для прогнозирования эффектов ИГКС, так и для прогнозирования риска будущих обострений [40]. В рекомендациях Европейского респираторного общества и Американского торакального общества по ведению пациентов с обострением ХОБЛ отмечается, что выявление фенотипа, при котором происходит ответ на СГКС, – это то направление исследований, которое должно быть продолжено. Необходимы более крупные РКИ для определения порогового значения уровня эозинофилов в крови [42].

Вероятно, что подход, основанный на выделении фенотипа ХОБЛ с эозинофильным воспалением, будет способствовать решению ряда проблем респираторной медицины.

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. Aaron S. D., Vandemheen K. L., Maltais F. et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial // *Thorax*. 2013. – Vol. 68. – P. 142-148. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202432.
2. Agustí A., Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 749-751. doi: 10.1183/09031936.00062211.
3. Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Thorac. Dis.* 2014. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S167-S172.
4. Bafadhel M., Davies L., Calverley P. M. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789-791. doi: 10.1183/09031936.00062614.
5. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 662-671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
6. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
7. Barnes P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 16-27.

REFERENCES

1. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Maltais F. et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax*, 2013, vol. 68, pp. 142-148. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202432.
2. Agustí A., Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, pp. 749-751. doi: 10.1183/09031936.00062211.
3. Angelis N., Porpodis K., Zarogoulidis P. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, suppl. 1, pp. S167-S172.
4. Bafadhel M., Davies L., Calverley P.M. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, no. 3, pp. 789-791. doi: 10.1183/09031936.00062614.
5. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biological clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 184, pp. 662-671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
6. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, pp. 48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
7. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 138, no. 1, pp. 16-27.

8. Chou K. T., Su K. C., Huang S. F. et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD // *Lung*. - 2014. - Vol. 192, № 4. - P. 499-504. doi: 10.1007/s00408-014-9591-9598.
9. Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* - 2013. - Vol. 1. - P. 210-223. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
10. Durham A. L., Caramori G., Chung K. F., Adcock I. M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease // *Transl. Res.* - 2016. - Vol. 167, № 1. - P. 192-203. doi: 10.1177/2040622315609251.
11. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2011. - Vol. 184, № 5. - P. 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
12. Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C. E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology*. - 2015. - Vol. 20, № 4. - P. 667-670. doi: 10.1111/resp.12475.
13. Gao J., Zhang M., Zhou L. et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2017. - Vol. 12. - P. 1287-1293, doi: 10.2147/COPD.S134998.
14. George L., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 34-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
15. George L., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* - 2016. - Vol. 7, № 1. - P. 34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
16. Hambleton K., Pavord I. D. What can we learn from blood granulocyte patterns in patients with asthma? // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48, № 4. - P. 976-978. doi: 10.1183/13993003.01567-2016.
17. Hastie A. T., Martinez F. J., Curtis J. L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5, № 12. - P. 956-967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
18. Huang A. X., Lu L. W., Liu W. J., Huang M. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome // *Med. Sci. Monit.* - 2016. - Vol. 9, № 22. - P. 2800-2808.
19. Katz L. E., Gleich G. J., Hartley B. F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2014. - Vol. 11. - P. 531-536. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
20. Kolsum U., Damera G., Pham T. H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2017. - Vol. 140, № 4. - P. 1181-1184.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
21. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* - 2014. - Vol. 37. - P. 1285-1294. doi: 10.1056/NEJMoa1407154.
22. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale // *Respir. Med.* - 2014. - Vol. 108. - P. 593-599. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.002.
23. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities // *Biomed. Res. Int.* - 2014. - 271918. doi: 10.1155/2014/271918.
24. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 185, № 9. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
25. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 185, № 9. - P. 1004-1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
26. Papaioannou A. I., Kostikas K., Papaportfyriou A. et al. Emphysematous phenotype is characterized by low blood eosinophils: a cross-sectional study // *J. COPD*. - 2017. - Vol. 14, № 6. - P. 635-640. doi: 10.1080/15412555.2017.1386644.
8. Chou K.T., Su K.C., Huang S.F. et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*, 2014, vol. 192, no. 4, pp. 499-504. doi: 10.1007/s00408-014-9591-9598.
9. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2013, vol. 1, pp. 210-223. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
10. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl. Res.*, 2016, vol. 167, no. 1, pp. 192-203. doi: 10.1177/2040622315609251.
11. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 184, no. 5, pp. 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
12. Eltboli O., Mistry V., Barker B., Brightling C. E. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 667-670. doi: 10.1111/resp.12475.
13. Gao J., Zhang M., Zhou L. et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, vol. 12, pp. 1287-1293, doi: 10.2147/COPD.S134998.
14. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 34-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
15. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
16. Hambleton K., Pavord I.D. What can we learn from blood granulocyte patterns in patients with asthma? *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 4, pp. 976-978. doi: 10.1183/13993003.01567-2016.
17. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 12, pp. 956-967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
18. Huang A.X., Lu L.W., Liu W.J., Huang M. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome. *Med. Sci. Monit.*, 2016, vol. 9, no. 22, pp. 2800-2808.
19. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, pp. 531-536. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
20. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, vol. 140, no. 4, pp. 1181-1184.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
21. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 37, pp. 1285-1294. doi: 10.1056/NEJMoa1407154.
22. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, pp. 593-599. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.002.
23. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed. Res. Int.*, 2014, 271918. doi: 10.1155/2014/271918.
24. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no. 9, doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
25. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no. 9, pp. 1004-1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
26. Papaioannou A.I., Kostikas K., Papaportfyriou A. et al. Emphysematous Phenotype is Characterized by Low Blood Eosinophils: A Cross-Sectional Study. *J. COPD*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 635-640. doi: 10.1080/15412555.2017.1386644.

27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M., Barnes N.C., Pavord I.D. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* - 2015. - Vol. 3, № 6. - P. 435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD // *Thorax*. - 2016. - Vol. 71, № 2. - P. 118-125. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
29. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 13, № 1. - P. 9-22. doi: 10.1038/nri3341.
30. Saeetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994. - Vol. 150 (6 Pt. 1). - P. 1646-1652. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952628.
31. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47. - P. 1562-1564. doi: 10.1183/13993003.01659-2015.
32. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 192, № 4. - P. 523-525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
33. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. et al. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41, № 1. - P. 12-17. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol. 44, № 6. - P. 1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
35. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial // *Eur. Respir. J.* - 2007. - Vol. 29. - P. 906-913. doi: 10.1183/09031936.00146306.
36. Soter S., Barta I., Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide // *Inflammation*. - 2013. - Vol. 36, № 5. - P. 1178-1185. doi: 10.1007/s10753-013-9653-8.
37. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease // *Adv. Respir. Med.* - 2017. - Vol. 85. - P. 271-276. doi: 10.5603/ARM.2017.0045.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - Vol. 16, № 2. - P. 186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251.
39. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193, № 9. - P. 965-974. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
40. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD Executive Summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195, № 5. - P. 557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
41. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial // *Lancet Respir. Med.* - 2016. - Vol. 4, № 5. - P. 390-398. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
42. Wedzicha J.A., Ers Co-Chair, Miravittles M., Hurst J.R. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. doi: 10.1183/13993003.00791-2016.
43. Zsoka Weiszhar, Ildiko Horvath. Induced sputum analysis: step by step // *Breathe*. - 2013. - Vol. 9. - P. 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M., Barnes N.C., Pavord I.D. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. 435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 2, pp. 118-125. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
29. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 9-22. doi: 10.1038/nri3341.
30. Saeetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 150, 6 Pt. 1, pp. 1646-1652. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952628.
31. Schleich F., Corhay J.L., Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, pp. 1562-1564. doi: 10.1183/13993003.01659-2015.
32. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 192, no. 4, pp. 523-525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
33. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. et al. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 12-17. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, no. 6, pp. 1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
35. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, pp. 906-913. doi: 10.1183/09031936.00146306.
36. Soter S., Barta I., Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation*, 2013, vol. 36, no. 5, pp. 1178-1185. doi: 10.1007/s10753-013-9653-8.
37. Tworek D., Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. *Adv. Respir. Med.*, 2017, vol. 85, pp. 271-276. doi: 10.5603/ARM.2017.0045.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251.
39. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 9, pp. 965-974. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
40. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
41. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 5, pp. 390-398. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
42. Wedzicha J.A., Ers Co-Chair, Miravittles M., Hurst J.R. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society. American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, doi: 10.1183/13993003.00791-2016.
43. Zsoka Weiszhar, Ildiko Horvath. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*, 2013, vol. 9, pp. 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Карнаушкина Мария Александровна

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
доктор медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии № 2.
E-mail: kar3745@yandex.ru

Данилов Руслан Станиславович

ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр
Минэкономразвития России»,
врач-пульмонолог терапевтического отделения.
119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 43.
E-mail: danilovrus@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Maria A. Karnaushkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department no. 2.
Email: kar3745@yandex.ru

Ruslan S. Danilov

Medical Rehabilitation Center of the Ministry
of Economic Development of Russia,
Pulmonologist of Therapy Department.
43, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119192.
E-mail: danilovrus@yandex.ru

Поступила 08.05.2018

Submitted as of 08.05.2018

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
 - митохондриальную дисфункцию
 - повреждение клеточных мембран
 - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона



Инфузионный гепатотропный препарат

* Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-п

www.polysan.ru

РЕМАКСОЛ. Рег. № ФСР4007341/09 от 21.08.2017

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА: ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. А. СТАРШИНОВА^{1,2}, Е. Н. БЕЛЯЕВА^{1,3}, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ^{3,4}, М. В. ПАВЛОВА¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Представлен обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных применению на фоне противотуберкулезной терапии гепатопротекторов, в том числе препаратов производных метионина и содержащих янтарную кислоту.

Ключевые слова: гепатопротекторы, полихимиотерапия, туберкулез, нежелательные явления, препараты янтарной кислоты, производные метионина

Для цитирования: Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелеев А. М., Павлова М. В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 63-69. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-63-69

USE OF HEPATOPROTECTORS DURING TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY: REVIEW OF THE RUSSIAN AND INTERNATIONAL STUDIES

A. A. STARSHINOVA^{1,2}, E. N. BELYAEVA^{1,3}, A. M. PANTELEEV^{3,4}, M. V. PAVLOVA¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

³Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

The article presents the review of the Russian and international studies devoted to the use of hepatoprotectors during anti-tuberculosis treatment, including methionine derivatives and agents containing succinic acid.

Key words: hepatoprotectors, polychemotherapy, tuberculosis, adverse events, drugs containing succinic acid, methionine derivatives

For citations: Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Panteleev A.M., Pavlova M.V. Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the Russian and international studies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 63-69. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-63-69

Основными причинами распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя являются проблемы в организации лечения: прерывание лечения пациентами, невыполнение стандартных режимов химиотерапии. Этому способствует высокая частота возникновения нежелательных явлений на прием отдельных противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их сочетаний [1, 20, 25].

При лечении туберкулеза, оказывая влияние на жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, ПТП одновременно влияют на макроорганизм, вызывая функциональные нарушения многих систем организма пациента [1, 2, 14, 20, 25].

Систематизации нежелательных явлений на препараты уделяется значительное внимание с момента появления химиотерапии, что привело к созданию нескольких классификаций, одни разработаны на основе повреждения определенных органов и систем, другие – с учетом особенностей

патогенеза нежелательных воздействий препаратов [3, 6].

Гепатотоксические реакции на фоне ПТП отмечаются, по данным разных авторов, в 44-60% случаев и связаны с образованием метаболитов, вызывающих в 60% случаев токсическое повреждение печени, что проявляется нарушением дезинтоксикационной, белковосинтетической и других функций. Лекарственные гепатиты могут сопровождаться синдромом цитолиза в 34,1%, явлениями холестаза – в 50% и их сочетанием – в 15,9% случаев [3, 5, 8, 28].

Согласно принятым в 1989-1990 гг. «Советом международных медицинских научных организаций» критериям диагностики повреждений печени лекарственной этиологии, определены разные типы поражения печени: гепатоцеллюлярные (цитолитические), при повышении уровня АЛТ в 5 раз и более от нормы; холестатические, при повышении уровня щелочной фосфатазы в 2 раза и выше от нормы; смешанные – повышение одновременно в

2 раза уровней АЛТ и щелочной фосфатазы, при соотношении их более 2, но менее 5 [17].

Механизмы гепатотоксичности бывают разными, что доказано в экспериментальных исследованиях [13] (рис.).

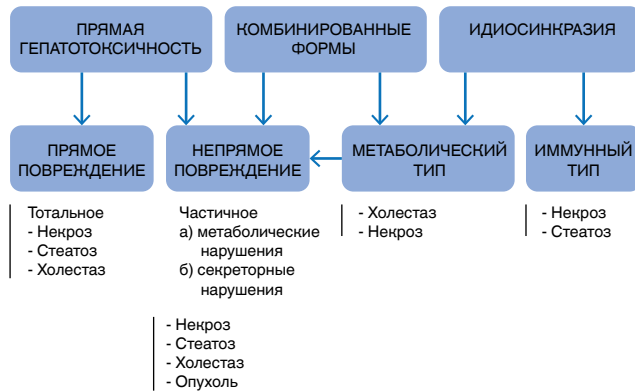


Рис. Механизмы гепатотоксичности (фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе [13])

Fig. Mechanisms of hepatotoxicity (pharmacotherapy of drug-induced liver damage in case of tuberculosis [13])

Основными виновниками развития гепатотоксических реакций являлись рифампицин (67% случаев), пиразинамид (30%) и изониазид (7%) [3, 4, 8, 23, 27]. По данным ряда авторов, гепатотоксические реакции вызывают протионамид, парааминосалициловая кислота, линезолид, бедаквилин и тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат. Как правило, наряду с ними, развиваются гиперурикемия, артралгия, поражение желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, полинейропатия, кардио- и нефропатические реакции [10, 16].

Поражение печени при туберкулезе может быть обусловлено не только токсическим влиянием препаратов, но и интоксикационным воздействием самого инфекционного процесса, а также развитием системного воспалительного ответа. При этом факторами риска развития гепатотоксических реакций являются хронические заболевания печени и желчевыводящих путей [4, 11, 26].

В клинической практике встречаются от 1,7 до 90,0% случаев, когда нежелательные явления на фоне противотуберкулезной терапии носят как токсический, так и аллергический характер (токсико-аллергические проявления) [2, 3, 12].

По данным немногочисленных исследований, риск развития лекарственно-индуцированных нарушений органов и систем, а также электролитного обмена на фоне полихимиотерапии туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя отмечается в 86-90% случаев, что в несколько раз чаще, чем у больных с лекарственно-чувствительным к изониазиду и рифампицину возбудителем [1, 2, 5, 10].

Отечественные и международные подходы по ведению больных туберкулезом на фоне полихимиотерапии различаются в отношении применения терапии сопровождения. В международной практике возможно проведение коррекции нежелательных явлений при их возникновении, тогда как в отечественной практике рекомендуют назначение корригирующей терапии одновременно с началом химиотерапии для предотвращения нежелательных явлений, особенно со стороны печени и желудочно-кишечного тракта. Вопрос применения гепатопротекторов остается нерешенным, что связано с отсутствием достаточной доказательной базы, а также клинических исследований по определению эффективности их применения.

Согласно результатам доклинических исследований, на крысах гепатотоксическое влияние изониазида в дозе 100 мг/кг отмечалось уже через 21 день. При приеме ежедневной комбинации изониазида (50 мг/кг) и рифампицина (100 мг/кг) у мышей происходили нарушения окислительно-восстановительной функции печени с апоптотическим повреждением ее клеток. В исследовании не было найдено доказательств того, что прием данных препаратов три раза в неделю снижает риск развития этих реакций [21].

Поскольку изониазид и рифампицин являются высокоэффективными препаратами, их применение при лечении латентной или активной туберкулезной инфекции является оптимальным. Только у пациентов с нестабильным или прогрессирующим заболеванием печени, если уровень аланина аминотрансферазы в сыворотке крови более чем в 3 раза выше нормы уже на исходном уровне, не следует рассматривать совместное применение данных препаратов. Авторами сделан вывод о необходимости сокращения количества гепатотоксических препаратов и длительности их применения в зависимости от тяжести течения заболевания печени [24].

В одном из проспективных исследований, проведенном в Китае на когорте больных туберкулезом ($n = 4\,488$), оценена эффективность применения гепатопротективных препаратов (силемарина, глюкуроновой кислоты, инозина) для предотвращения развития гепатотоксических реакций на фоне противотуберкулезной терапии. Пациенты принимали гепатопротекторы в течение 183 дней и более. Согласно мониторингу биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние печени, значимых отличий с группой контроля не получавших эти препараты, не обнаружено [27].

Интересны данные метаанализа [19], проведенного по публикациям 1970-2011 гг., обнаруженным в информационных системах, соответствующим обозначенным требованиям. Описаны результаты лечения 40 034 пациентов с туберкулезом легких, из которых у 1 208 (3,1%) были проявления гепатотоксичности на прием препаратов, из них 339 пациентов имели возраст старше 60 лет. Было доказано,

что у пациентов старше 60 лет гепатотоксическая реакция чаще всего связана с приемом пиразинамида и несколько реже – рифампицина и изониазида. Однако различия в уровнях трансаминаз на прием каждого из этих препаратов не были статистически значимыми. Полученные данные потребовали пересмотра нормативных документов по лечению туберкулеза в США и улучшения мониторинга проявлений гепатотоксичности у пациентов от 60 лет и старше. Обозначена необходимость проведения мониторинга клинической симптоматики и биохимических показателей каждые две недели у лиц данной категории, чего ранее не проводилось.

В исследовании, проведенном в Англии, изучали сроки повреждения печени на фоне противотуберкулезной терапии, а также были установлены факторы риска и сроки развития лекарственного повреждения печени. Токсическое поражение печени зарегистрировано в 6,9% (105) случаев среди 1 529 пациентов с диагнозом активного туберкулеза. Факторами риска для токсического поражения печени были низкая масса тела пациента, положительный ВИЧ-статус, высокий базовый уровень АЛТ и потребление алкоголя [22].

Сопоставимые данные были в исследовании Суханова Д. С. и др. (2013), которые показали, что применение сукцинатсодержащих инфузионных растворов [меглюмина натрия сукцината (в виде препарата реамберина) и комбинации N-метилглюкамина (меглюмина) – 8,725 г; янтарной кислоты – 5,280 г; инозина – 2,0 г; метионина – 0,75 г; никотинамида – 0,25 г (в виде препарата ремаксол)] эффективно снимает гепатотоксические реакции, индуцированные применением ПТП у больных туберкулезом легких [14].

В проведенном Д. А. Ивановой исследовании получены данные о факторах риска лекарственного поражения печени, которыми являются: женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания. Ею доказано, что первые две недели противотуберкулезной химиотерапии являются периодом наибольшего риска развития неблагоприятных вариантов лекарственного поражения печени (40,9% всех случаев лекарственного поражения печени, 95%-ный ДИ 33,2-50,3%) [4].

Причины возникновения нежелательных явлений во многом обусловлены не только непосредственным действием лекарственного средства, возрастом и полом больного, но и тяжестью его состояния и спектром сопутствующих заболеваний, длительностью приема и способом введения лекарственного средства, а также взаимодействием препарата в организме (фармакодинамические и фармакокинетические аспекты). Нежелательные явления различной степени тяжести развиваются в 10-30% случаев у пациентов стационара и в 40% – при амбулаторном лечении, а также являются причиной госпитализации от 6 до 16% пациентов. В странах Европы 10-25% бюджета стационаров

расходуется на лечение осложнений лекарственной терапии [17, 20].

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. При этом появление нежелательных явлений в виде лекарственного поражения печени являлось основной причиной, препятствующей получению хорошего эффекта противотуберкулезной терапии из-за ее прерывания и коррекции [8, 19].

Положительный эффект применения гепатопротекторов при противотуберкулезной химиотерапии чаще подтверждается по результатам отечественных исследований.

Среди препаратов, применяемых для фармакотерапии различных поражений печени, выделяют относительно небольшую группу лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Фармакологическое действие данных препаратов заключается в повышении резистентности печени к повреждающему действию различных патогенов, в восстановлении функциональной активности гепатоцитов и регуляции репаративно-регенераторных процессов [6]. В патогенезе повреждения гепатоцитов при хронических поражениях печени важную роль играет развитие тканевой гипоксии, которая приводит к нарушению функций митохондрий и, как следствие, снижению запасов АТФ с активацией высвобождения свободных радикалов [7, 11].

Сегодня на медицинском рынке представлено большое количество гепатопротекторов различных групп: эссенциальные фосфолипиды, производные метионина, препараты на основе расторопши и других растений, холелитолитики, производные део- и урсоксиholesовой кислот. Исследования, доказывающие их эффективность, проведены только по некоторым из них.

Ремаксол является раствором, его наиболее активный компонент янтарная кислота – универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса. В физиологических условиях она диссоциирована, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла трикарбоновых кислот Кребса, поэтому название ее аниона – сукцинат – часто используют как синоним янтарной кислоты. При этом мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма [6, 7].

При проведении рандомизированного многоцентрового плацебо контролируемого клинического исследования на базе 7 клинических центров с включением 494 пациентов с хроническим гепатитом С и В различной степени активности отмечено, что у них после курсового приема ремаксол (раствор для инфузий) зафиксировано снижение уровня трансаминаз в 1,8 раза по сравнению с группой контроля, в том числе за счет антихолестатического эффекта препарата [11].

В исследованиях показано, что, обладая выраженным гепатопротекторным действием, ремаксол улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышая устойчивость мембран клеток к перекисному окислению липидов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Это позволяет применять его в качестве терапии сопровождения при различных патологических состояниях. Детоксицирующая активность препарата обеспечивается стимуляцией оттока желчных кислот, предотвращая застой желчи и отравление организма желчными кислотами, в результате чего восстанавливается функция печени, нет влияния на реологические свойства крови. Происходит нормализация показателей, характеризующих степень поражения гепатоцитов (АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТП) и функциональное состояние печени за счет уменьшения цитолитического и холестатического синдромов [7, 12].

В исследовании Д. С. Суханова получены доказательства эффективности препаратов ремаксоло и реамберина в эксперименте [13]. Так, зафиксировано их положительное влияние на показатели липидного обмена: уровень триглицеридов статистически значимо уменьшился, нормализовались показатели АлАТ и АсАТ. При морфологическом исследовании печени установлено, что параллельно с улучшением биохимических показателей уменьшался некробиоз гепатоцитов с сокращением распространенности жировой дистрофии, которая регистрировалась только на периферии долек и в междольковом пространстве. При применении адеметионина (независимо от способа введения и дозы) в 45,5% случаев обнаруживали очаги некроза различной величины, что свидетельствовало о стимуляции альтерации печеночной ткани, это связано с процессом карбоксиметилирования белков, продуктами которого являются метанол, формальдегид и муравьиная кислота, обладающие цитотоксическим действием [14, 13].

В когортном ретроспективном исследовании Д. А. Ивановой (2018) проведено сравнение эффективности гепатотропной терапии у впервые выявленных больных туберкулезом, где представлены результаты лечения с применением адеметионина, эссенциальных фосфолипидов и фосфоглива в сравнении с контрольной группой больных туберкулезом, которым гепатотропная терапия не проводилась. Доказано, что применение адеметионина при лекарственном поражении печени у больных туберкулезом в 2,25 раза повышало вероятность снижения АлТ до уровня удвоенной нормы к 14-му дню применения по сравнению с контрольной группой (95%-ный ДИ 1,18-4,29), что позволяло возобновить химиотерапию [4, 5].

В детской практике на фоне полихимиотерапии в 72,2% случаев отмечалось нарушение функции печени, которое отражалось в биохимических показателях крови (повышение уровня общего билирубина, трансаминаз, тимоловой пробы, уровня

щелочной и кислой фосфатаз) [9]. Нормализация биохимических показателей на фоне применения гепатопротекторов (Лив 52) отмечалась через 1 мес. в 23% случаев, через 2 мес. – в 67% случаев, к концу 3-го мес. – в 100% случаев, что обусловлено стимулирующим действием на регенерацию гепатоцитов, а также мембраностабилизирующим действием, что особенно ценно при длительной противотуберкулезной терапии. Снижение активности щелочной и кислой фосфатаз свидетельствовало о нормализации функциональной активности печени и функции желчеобразования [15].

Следовательно, применение гепатопротекторов является желательным на фоне лечения туберкулеза, в особенности при появлении нежелательных явлений, связанных с нарушением функции печени. Согласно международным рекомендациям, коррекция нежелательных явлений со стороны печени и желчевыводящих путей должна осуществляться только после появления функциональных нарушений третьей и четвертой степени тяжести [17]. Однако отечественные исследователи считают необходимым назначение гепатопротекторов одновременно с применением ПТП не только при появлении нарушений функции печени, но и при тяжелом течении процесса для снятия интоксикационного воздействия на печень [3, 4, 12].

Назначение корректирующей терапии при возникновении нежелательных явлений на фоне лечения туберкулеза (в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией) в настоящее время является обоснованным [4, 14].

При оценке нежелательных явлений, развивающихся в ходе химиотерапии туберкулеза, следует учитывать, что возможна суммация побочного действия разных ПТП, если они направлены на одни и те же органы-мишени (например, на печень). При серьезных нежелательных явлениях необходима временная отмена и/или замена всей схемы химиотерапии [4, 18].

Согласно проведенным исследованиям, назначение и выбор гепатопротективных препаратов должны проводиться в зависимости от степени повышения биохимических показателей (АлТ, щелочной фосфатазы и билирубина), а также на основании оценки факторов риска развития нежелательных явлений со стороны печени [4].

Современная фармакотерапия заболеваний печени строится на комплексном использовании нескольких направлений [3, 5-7]:

- 1) профилактического, призванного обеспечить первичную защиту печени от различных повреждений;
- 2) этиотропного, направленного на элиминацию патологического возбудителя из организма;
- 3) патогенетического, нацеленного на коррекцию универсальных мультифакторных звеньев патогенеза заболевания;
- 4) симптоматического.

Основной целью лечения болезней печени является восстановление морфологической и функциональной полноценности органа.

Заключение

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких является одной из важнейших задач в борьбе с туберкулезом. Современные схемы противотуберкулезной терапии включают прием нескольких ПТП, обладающих выраженным токсическим эф-

фектом, вызывающим нарушения функции печени в 70-80% случаев. Применение эффективных гепатопротекторов для профилактики и устранения лекарственного поражения печени при лечении туберкулеза является необходимым и обоснованным.

Препаратом выбора для купирования гепатотоксичности является инфузионный гепатотропный препарат ремаксол, обладающий мультимодальным фармакологическим действием на патогенетические механизмы развития лекарственных и токсических поражений печени.

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. Абдуллаев Р. Ю., Ваниев Э. В., Каминская Г. О., Васильева И. А., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II б режимов химиотерапии // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
2. Абдуллаев Р. Ю., Чумакова Е. С., Комиссарова О. Г., Одинец В. С. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов на печень при лечении больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 34-35.
3. Баласанянц Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48-53.
4. Иванова Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2018. – 41 с.
5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 46-52.
6. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, АБМ-2(28). – С. 16-22.
7. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2 / Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, АБМ-3(29). – С. 8-18.
8. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
9. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе органов дыхания у детей // Пробл. туб. – 2009. – Т. 89, № 1. – С. 36-39.
10. Павлова М. В. и др. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61-67.
11. Салогуб Т. В., Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Горячева Л. Г., Романцов М. Г. Риск неблагоприятных исходов при фармакоэкономическом анализе и оценке безопасности Ремаксола в терапии хронических вирусных поражений печени (по материалам многоцентровых рандомизированных клинических исследований) // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – С. 1-4.
12. Суханов Д. С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамбирин и адemetионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 45-48.
13. Суханов Д. С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2014. – 48 с.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Vaniev E.V., Kaminskaya G.O., Vasilyeva I.A., Komissarova O.G. Evaluation of functional liver state in adults suffering from new pulmonary tuberculosis when using I and IIB chemotherapy regimens. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Abdullaev R.Yu., Chumakova E.S., Komissarova O.G., Odinets V.S. Side effects of anti-tuberculosis drugs damaging liver during treatment of new cases of pulmonary MDR tuberculosis. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2016, no. 1, pp. 34-35. (In Russ.)
3. Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48-53. (In Russ.)
4. Ivanova D.A. *Nezhelatelnye reaktsii pri lechenii vperve vyvaylennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannaya diagnostika i kupirovanie. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Doct. Diss.]. Moscow, 2018, 41 p.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 46-52. (In Russ.)
6. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: action mechanisms and its use in clinical practice. Part 1. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2016, vol. 6, АБМ-2(28), pp. 16-22. (In Russ.)
7. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: action mechanisms and its use in clinical practice. Part 2. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2016, vol. 6, АБМ-3(29), pp. 8-18. (In Russ.)
8. Livchane E. *Lekarstvennaya neperenosimost, metody eye diagnostiki i korreksii pri lechenii bolnykh tuberkulezom legkikh protivituberkuleznymi preparatami rezervnogo ryada. Avtoref. diss. kand. med. nauk* [Drug intolerance, methods of its diagnostics and management during treatment of pulmonary tuberculosis patients with second line drugs. Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 22 p.
9. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimization of chemotherapy regimens for new respiratory tuberculosis in children. *Probl. Tub.*, 2009, vol. 89, no. 1, pp. 36-39. (In Russ.)
10. Pavlova M.V. et al. Efficiency of comprehensive therapy and potential side effects when treating respiratory tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 12, pp. 61-67. (In Russ.)
11. Salogub T.V., Sukhanov D.S., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L., Goryacheva L.G., Romantsov M.G. The risk of unfavorable outcomes when performing pharmacoeconomic analysis and safety assessment of remaxol in the therapy of chronic viral liver lesions (based on the materials multi-centered randomized clinical trials). *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2010, pp. 1-4. (In Russ.)
12. Sukhanov D.S. Anti-oxidant properties of remaxol, reamberin and ademetionine in drug-induced liver lesions in the patients receiving tuberculosis therapy. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2013, vol. 76, no. 4, pp. 45-48. (In Russ.)
13. Sukhanov D.S. *Farmakoterapiya lekarstvennykh porazheniy pecheni pri tuberkuleze (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie) Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Pharmacotherapy of drug-induced liver lesions in tuberculosis (experimental clinical trial). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2014, 48 p.

14. Суханов Д. С., Павлова М. В., Яблонский П. К., Виноградова Т. И. Сравнительная эффективность клинического применения реамбирин, Ремаксола и Адеметинона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственным поражением печени // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 13-18.
15. Учайкин В. Ф., Чередниченко Т. В., Чаплыгина Г. В., Писарев А. Г. ЛИВ.52 – новый взгляд на эффективность при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // *Детские инфекции*. Ассоциация педиатров-инфекционистов. – 2003. – № 3. – С. 41-44.
16. Чернохаева И. В. и др. Мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминотилпиридиния (перхлорон) // *Мед. альянс*. – 2014. – № 2. – С. 59-66.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.03. Cancer Therapy Evaluation Program. – June 14, 2010.
18. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. – 448 p.
19. Hosford J. D., von Fricken M. E., Lauzardo M., Chang M., Dai Y., Lyon J. A., Shuster J., Fennelly K. P. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: A systematic review // *Tuberculosis*. – 2015 – Vol. 95 – P. 112-122.
20. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16. – Suppl. 10. – P. 1104-1110.
21. Ramappa V., Guruprasad P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // *Aithal. J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 37-49.
22. Saha A., Margaret Shanthi F.X., Blessed Winston A., Saibal Das, Aniket Kumar, Joy S. Michael, T. Balamugesh prevalence of hepatotoxicity from antituberculosis therapy a five-year // *J. Primary Care & Community Health*. – 2016 – P. 171-174.
23. Santhosh S., Sini T. K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 572 (Suppl. 1). – P. 69-73.
24. Svensson R. J., Simonsson U. Application of the multistate tuberculosis pharmacometric model in patients with rifampicin-treated pulmonary tuberculosis // *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. 264-273.
25. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs // *Rev. Port. Pneumon.* – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 21-22.
26. Wong W. M., Wu P. C., Yuen M. F., Cheng C. C., Yew W. W., Wong P. C., Tam C. M., Leung C. C., Lai C. L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection // *Hepatology* – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 201-206.
27. Wu S., Xia Y., Lv X., Tang S., Yang Z., Zhang Y. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 540-545.
28. Wu S. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. e521-e530.
14. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I. Comparative efficiency of clinical use of reamberin, remaxol and ademetonine in respiratory tuberculosis patients with liver lesions. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2013, vol. 58, no. 1-2, pp. 13-18. (In Russ.)
15. Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Chaplygina G.V., Pisarev A.G. LIV.52 – a new view on its efficiency in acute and chronic viral hepatitis in children. *Detskie Infektsii. Assotsiatsiya Peditrov-Infektsionistov*, 2003, no. 3, pp. 41-44. (In Russ.)
16. Chernokhaeva I.V. et al. Monitoring of side effects during therapy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance when using thioureideiminomethyliridine perchlorate (perchlozon). *Med. Alyans*, 2014, no. 2, pp. 59-66. (In Russ.)
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.03. Cancer Therapy Evaluation Program. June 14, 2010.
18. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2014, 448 p.
19. Hosford J.D., von Fricken M.E., Lauzardo M., Chang M., Dai Y., Lyon J.A., Shuster J., Fennelly K.P. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: A systematic review. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, pp. 112-122.
20. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2007, vol. 16, suppl. 10, pp. 1104-1110.
21. Ramappa V., Guruprasad P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Aithal. J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
22. Saha A., Margaret Shanthi F.X., Blessed Winston A., Saibal Das, Aniket Kumar, Joy S. Michael, T. Balamugesh prevalence of hepatotoxicity from antituberculosis therapy a five-year. *J. Primary Care & Community Health*, 2016, pp. 171-174.
23. Santhosh S., Sini T.K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 572, suppl. 1, pp. 69-73.
24. Svensson R.J., Simonsson U. Application of the multistate tuberculosis pharmacometric model in patients with rifampicin-treated pulmonary tuberculosis. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2016, vol. 5, no. 5, pp. 264-273.
25. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs. *Rev. Port. Pneum.*, 2007, vol. 13, suppl. 6, pp. 21-22.
26. Wong W.M., Wu P.C., Yuen M.F., Cheng C.C., Yew W.W., Wong P.C., Tam C.M., Leung C.C., Lai C.L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, 2000, vol. 31, no. 1, pp. 201-206.
27. Wu S., Xia Y., Lv X., Tang S., Yang Z., Zhang Y. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 540-545.
28. Wu S. 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. 2, pp. e521-e530.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: 8 (812) 297-22-63.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Беляева Екатерина Николаевна

младший научный сотрудник.
E-mail: ekaterina_83@bk.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Phone: +7 (812) 297-22-63.
Email: starshinova_777@mail.ru

Ekaterina N. Belyaeva

Junior Researcher.
Email: ekaterina_83@bk.ru

Павлова Мария Васильевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: mv@spbniif.ru

Пантелеев Александр Михайлович

ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»,

доктор медицинских наук, и. о. главного врача.

194214, Санкт-Петербург, просп. Тореца, д. 93.

E-mail: alpantelev@gmail.com

Maria V. Pavlova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.

Email: mv@spbniif.ru

Aleksandr M. Pantelev

Municipal Tuberculosis Hospital no. 2,

Doctor of Medical Sciences, Acting Head Doctor.

93, Toreza Ave., St. Petersburg, 194214.

Email: alpantelev@gmail.com

Поступила 27.04.2018

Submitted as of 27.04.2018

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

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665-28-01

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

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, №10, 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,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

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. В. Кулагина
E-mail: anna@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, no10, 2018**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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. FufaeV

Advertisement Service

A. V. Kulagina
E-mail: anna@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.

АКРИХИН – Ваш выбор в борьбе с туберкулезом

Российское производство по стандартам GMP[®]



акрихин
Люди заботятся о Людях



Терапия
туберкулеза
(различной формы
и локализации)^{1,2,3}



Профилактика
туберкулеза
в том, числе
и у больных
с ВИЧ инфекцией^{1,3}



Снижают
лекарственную
нагрузку на пациента
от 2 до 4 раз⁴



Список литературы:

1. Инструкция по применению препаратов, утвержденные МЗ РФ
2. Приказ №951 от 29.12.2014г «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания»
3. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, В.В. Покровского, Е.Е. Ворониной. - 2016
4. Г.Б. Соколова, А.П. Зуева, Л.В. Мохирева, Р.Д. Дубинский. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов. // Главный врач-2009-С.26-33
5. Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика.
6. Product GMP Standard - Продукт по стандартам GMP.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никулина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. - № 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинова В.Н., Качетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.