

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 97

8
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

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 №/ICP-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семенкина О.Ю., Никитина 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. - N 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., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семенкина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
8
2019

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 Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Фтизиатрическое сопровождение лиц, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, в Челябинской области
Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Грунина Л. Е., Савельева Н. В. 5
- Заболееваемость социально значимыми болезнями осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области
Провоторова С. В., Брико Н. И., Бражников А. Ю., Форостов С. Д. 14
- Анализ эффективности резекций легкого и пневмонэктомий у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от активности туберкулезного процесса
Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большанова И. А. 22
- Опыт использования краткосрочных курсов химиотерапии в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей с разным ВИЧ-статусом
Зоркальцева Е. Ю., Пугачева С. В., Зарицкая Л. В., Кудлай Д. А. 27
- Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным
Шилова Е. П., Поддубная Л. В., Степченко И. М. 32
- Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты
Голубчиков П. Н., Круг Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. 38

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Наращение спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких
Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. 46

ОБЗОР

- Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза
Визель А. А., Визель И. Ю. 52

ЮБИЛЕЙ

- К 90-летию со дня рождения Ильи Самуиловича Гельберга
Врач, ученый, учитель 59
- Василий Спиридонович Одинец
(К 70-летию со дня рождения) 61

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

8
2019

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

ORIGINAL ARTICLES

- Tuberculosis control in those receiving genetically engineering biologic drugs in Chelyabinsk Region
Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Grunina L.E., Savelieva K.V. 5
- The incidence of socially important diseases in convicts staying in correctional institutions of the penitentiary system in Lipetsk Region
Provotorova S.V., Briko N.I., Brazhnikov A.Yu., Forostov S.D...... 14
- Analysis of efficacy of lung resections and pneumonectomies in patients with fibrous cavernous tuberculosis depending on disease activity
Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A. 22
- The short-course chemotherapy in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis in children with different HIV status
Zorkaltseva E.Yu., Pugacheva S.V., Zaritskaya L.V., Kudlay D.A. 27
- Manifestations of tuberculous infection in children with a positive result of the test with tuberculosis recombinant allergen
Shilova E.P., Poddubnaya L.V., Stepchenko I.M...... 32
- Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results
Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A...... 38

CLINICAL CASE

- Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis
Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A...... 46

REVIEW

- Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis
Vizel A.A., Vizel I.Yu. 52

ANNIVERSARY

- The 90th anniversary of Ilya S. Gelbert
Doctor, researcher, teacher. 59
- Vasiliy S. Odinet
(Devoted to the 70th anniversary) 61



ФТИЗИАТРИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

В. В. ТИНЬКОВА, М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР, Л. Е. ГРУНИНА, К. В. САВЕЛЬЕВА

ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

Цель: обобщение опыта работы по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, в Челябинской области за период с 2014 по 2018 г.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 372 человека, женщин было 206 (55,4%), мужчин – 166 (44,6%). Средний возраст пациентов составил $43,85 \pm 1,4$ года, без различий по полу. Для анализа представлено 372 амбулаторных карты, в которых содержались сведения о 1 192 визитах пациентов, направленных для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при лечении генно-инженерными иммунобиологическими препаратами.

Результаты. Проанализированы этапы внедрения и результаты мероприятий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих терапию генно-инженерными иммунобиологическими препаратами, на региональном уровне за 2014-2018 гг. Разработан и внедрен алгоритм действия врача при фтизиатрическом сопровождении пациентов, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, определены показания для проведения компьютерной томографии, применения IGRA-тестов на туберкулез, обобщены показания для химиопрофилактики.

Выводы. Представленный опыт в организации фтизиатрического сопровождения лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, позволяет сформировать аналогичную модель в любом регионе. Работа с «новой группой риска» – лица, получающие генно-инженерные иммунобиологические препараты, требует концентрации таких пациентов на базе головного противотуберкулезного учреждения для формирования статистических данных, а также обеспечения наилучших результатов выявления, диагностики и лечения туберкулеза у пациентов данной категории.

Ключевые слова: генно-инженерные иммунобиологические препараты, скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, фтизиатрическое сопровождение

Для цитирования: Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Грунина Л. Е., Савельева К. В. Фтизиатрическое сопровождение лиц, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, в Челябинской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 5-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-5-13>

TUBERCULOSIS CONTROL IN THOSE RECEIVING GENETICALLY ENGINEERING BIOLOGIC DRUGS IN CHELYABINSK REGION

V. V. TINKOVA, M. V. LEKHLAYDER, L. E. GRUNINA, K. V. SAVELIEVA

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

Objective: to summarize the experience in screening and monitoring of tuberculosis infection in individuals receiving genetically engineering biological drugs in Chelyabinsk Region for the period from 2014 to 2018.

Subjects and methods. 372 patients were enrolled in the trial, women made 206 (55.4%), men – 166 (44.6%). The average age of patients was 43.85 ± 1.4 years with no differences by gender. Records of 372 patient's histories were analyzed, they contained information on 1,192 visits of patients referred for screening and monitoring of tuberculosis infection while being treated by genetically engineering biologic drugs.

Results. The stages of implementation and the results of screening and monitoring for tuberculosis infection in those receiving therapy with genetically engineering biologic drugs were analyzed at the regional level for 2014-2018. A procedure was developed and introduced to be implemented by a physician for phthisiologic follow-up of patients receiving genetically engineering biologic drugs; indications for computed tomography, IGRA tests were determined, indications for preventive treatment were summarized.

Conclusions. The experience presented in the organization of tuberculosis control those treated with genetic engineering immunobiological therapy allows disseminating a similar model to any region. To work with this “new risk group”, i.e. individuals receiving genetically engineering biologic drugs, it is advisable to concentrate such patients in a head tuberculosis control institution to generate statistical data, as well as to ensure the best results for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis in this category of patients.

Key words: genetically engineering biologic drugs, screening and monitoring of tuberculous infection, phthisiologic support

For citations: Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Grunina L.E., Savelieva K.V. Tuberculosis control in those receiving genetically engineering biologic drugs in Chelyabinsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 5-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-5-13>

Сокращения:

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
ГИБП – генно-инженерные иммунобиологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

МБТ – микобактерии туберкулеза

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

IGRA-тесты (Interferon gamma release assay) – тесты на высвобождение гамма-интерферона при стимуляции лимфоцитов специфическими антигенами *M. tuberculosis*. Включают два теста: QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) [Cellestis, Австралия] и T-SPOT™.TB [Oxford Immunotec, Великобритания]

Внедрение в России методов лечения ГИБП различных заболеваний сформировало новую группу риска по туберкулезу [1, 2, 5, 12, 19]. Применение данной группы лекарственных препаратов повышает риск развития туберкулеза в результате как экзогенной суперинфекции, так и реактивации эндогенной инфекции [3]. Предотвратить развитие туберкулеза в 100% случаев невозможно, так как это напрямую связано с механизмом действия данных препаратов.

В настоящее время данные лекарственные препараты используются врачами различных специальностей (ревматологами, дерматологами, гастроэнтерологами, гематологами, онкологами, трансплантологами и др.), что требует междисциплинарного подхода к мероприятиям по скринингу, мониторингу и профилактике туберкулезной инфекции у пациентов данной категории.

Внедрение моделей скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции позволило существенно снизить риск развития туберкулеза у пациентов данной категории [3, 13]. Организация скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции является обязательным компонентом обследования больного, которому проводится лечение ГИБП [4, 14, 15, 22]. Данная группа формируется на основании нормативных документов [8].

К сожалению, действующие клинические рекомендации по различным нозологиям нечетко регламентируют систему отбора и объем обследования для данной группы риска развития туберкулеза, зачастую ограничиваясь периодической флюорографией и/или заключением врача-фтизиатра. Кроме того, отсутствует единый подход для врачей различных специальностей по скринингу, мониторингу и профилактике туберкулеза у лиц, получающих терапию ГИБП.

Наиболее четкая система назначения ГИБП и контроля за туберкулезной инфекцией выстроена у ревматологов, где данные препараты широко используются [4, 8, 10, 11]. Внедрение новых подходов

к лечению хронических заболеваний в дерматологии, гастроэнтерологии, а также выявление случаев туберкулеза у пациентов, получающих терапию ГИБП, потребовало от врачей данных специальностей внедрить систему скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции [14, 18]. При этом до сих пор существует недопонимание важности этого вопроса у врачей других специальностей.

Внедрение системы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, регламентированное национальными рекомендациями различных стран, показало его эффективность и значительно снизило частоту развития туберкулеза [19-22].

Однако, несмотря на внешнее сходство и стандартный набор обследований, простое копирование рекомендаций по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции других стран имеет определенные ограничения в России по следующим причинам:

- варианты скрининга разрабатывались в странах с эпидемическим благополучием по туберкулезу;

- в мире используются различные виды туберкулина, для которых определены другие пороговые размеры папулы, существенное значение на интерпретацию туберкулиновых проб оказывает вакцинация БЦЖ, которая в большинстве стран не проводится [6, 7, 9];

- использование лабораторных тестов (IGRA-тестов) для диагностики туберкулезной инфекции, в то время как в России данные тесты применяются только в рамках клинических исследований или на коммерческой основе, а при массовых обследованиях – кожный тест с АТР (в виде препарата диаскинтест).

Следует отметить, что при проведении полноценного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в рутинной фтизиатрической практике также возникают вопросы как клинического, так и организационного порядка:

- отсутствие четко регламентированного объема дообследования и рекомендаций по проведению профилактического лечения взрослого населения с положительными иммунологическими тестами на туберкулез;

- скрининговые осмотры на туберкулез проводятся с использованием флюорографического обследования лишь в одной проекции;

- отсутствие опыта массового использования лабораторных тестов для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

Все вышеперечисленное сделало необходимым разработку и внедрение собственной модели скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих лечение ГИБП в Российской Федерации. Основным регламентирующим документом по этому вопросу стали методические рекомендации, разработанные профессорами С. Е. Борисовым и Г. В. Лукиной. Внедрение данных рекомендаций в

Московском научно-практическом центре по борьбе с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы показало необходимость создания аналогичной модели на региональном уровне [3-5]. В данной статье представлен опыт Челябинской области по созданию такой модели на региональном уровне. Инициатива и организационно-методическая роль в ее формировании принадлежали фтизиатрической службе.

Цель исследования: обобщение опыта по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, в Челябинской области за период с 2014 по 2018 г.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 372 человека, женщин было 206 (55,4%), мужчин – 166 (44,6%). Средний возраст пациентов составил $43,85 \pm 1,4$ года, без различий по полу. Для анализа использованы 372 амбулаторные карты, в которых содержались сведения о 1 192 визитах пациентов, лечившихся ГИБП и направленных для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции. При этом проведены интерпретация 1 213 рентгенограмм легких, 102 исследований МСКТ, 1 038 результатов кожных проб с АТР (препарат диаскинтест), 128 проб Манту с 2 ТЕ, 82 проб IGRA-теста.

Статистическая обработка включала методы описательной статистики: расчет средних величин и стандартной ошибки, вычисление частоты, определение медианы, минимального и максимального значения.

Результаты исследования

Мероприятия по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции на практике включают значительно больший объем проводимых мероприятий, чем просто выявление латентной туберкулезной инфекции и допуск пациентов к терапии ГИБП. Фактически данные мероприятия составляют систему фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП:

- скрининг туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП;
- мониторинг туберкулезной инфекции в процессе лечения ГИБП;
- дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани;
- химиопрофилактика латентной туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП и в процессе лечения ГИБП;
- лечение и диспансерное наблюдение лиц, заболевших туберкулезом на фоне приема ГИБП;
- решение вопросов о возобновлении терапии ГИБП после эффективного курса лечения туберкулеза.

Составляющими фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, являются следующие лечебно-диагностические мероприятия: цифровая флюорография или рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, кожная проба с АТР, IGRA-тесты (QuantiFERON®-TB Gold, T-spot TB), спиральная компьютерная томография, химиопрофилактика и лечение туберкулеза.

Изначально для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции использовалась проба Манту с 2 ТЕ и кожная проба с АТР. Дополнительное обследование (МСКТ, бактериологическое обследование на выявление МБТ, УЗИ органов брюшной полости) проводилось в случае положительных результатов обоих тестов. В 2014 г. из 27 пациентов с положительной пробой Манту с 2 ТЕ положительная проба с АТР была только у 3 (11,1%) пациентов, в 2015 г. аналогичные показатели составили 5 из 84 пациентов (6,0%). Средний размер папулы при проведении пробы Манту с 2 ТЕ составил: 2014 г. – $8,70 \pm 0,43$ мм, 2015 г. – $6,72 \pm 0,66$ мм соответственно. Во всех случаях активный туберкулез был исключен и пациентам проведен курс химиопрофилактики туберкулеза. Следует отметить, что никто из пациентов с положительным результатом пробы Манту с 2 ТЕ и отрицательным – пробы с АТР при дальнейшем наблюдении не заболел туберкулезом на фоне лечения ГИБП. С 2016 г. для проведения скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в показанных случаях проводится только проба с АТР.

Формирование системы фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, происходило в несколько этапов.

На первом этапе (2009-2012 гг.) проводилась консультативная работа с пациентами ревматологического профиля, которым планировалось назначение данной группы препаратов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи и клинических исследований фармацевтических фирм. Отсутствие нормативной базы в нашей стране, невозможность полного копирования рекомендаций других стран, условия фармацевтических компаний в рамках клинических исследований требовали диалога с ревматологами и разработки алгоритма действия на региональном уровне. Схожесть клинических проявлений туберкулеза и системных заболеваний, длительный прием иммуносупрессивной терапии создавали трудности в трактовке рентгенологических изменений и интерпретации иммунологических проб на туберкулез.

Второй этап (2013-2014 гг.) – начало применения ГИБП врачами других специальностей (гастроэнтерологами, неврологами, дерматологами). Формальные требования по необходимости консультации фтизиатра перед применением данной группы препаратов, отсутствие нормативной базы, а вследствие этого отсутствие технологии фтизиатрического сопровождения делали необходимым, с одной стороны, обучение врачей всех заинтере-

сованных специальностей, с другой – концентрации потока этих пациентов в одном учреждении. Был проведен семинар-тренинг по диагностике, клинике туберкулеза, особенностям скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, для главных внештатных специалистов, которые использовали данные препараты в клинической практике. Для соблюдения принципов инфекционного контроля и предотвращения контакта с больными туберкулезом был организован консультационный прием пациентов на базе детского кабинета ГБУЗ «Челябинский областной клинический диспансер» с выделением определенных часов приема. В настоящее время данное направление работы осуществляется двумя врачами-фтизиатрами. Организация приема включала не только консультацию врача-фтизиатра, но и возможность проведения иммунологических проб на туберкулез и лучевого дообследования в показанных случаях.

Третий этап работы (с 2015 г. по настоящее время) характеризуется внедрением в технологию скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции IGRA-тестов и более широкого использования компьютерной томографии.

В настоящее время на региональном уровне создана система фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, включая детей. Следствием концентрации таких пациентов в одном месте явилось развитие таких традиционных для фтизиатрической службы направлений деятельности, как дифференциальная диагностика туберкулеза у лиц с ревматологическими заболеваниями, диагностика «стероидного туберкулеза», совмест-

ное ведение больных с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время сложился алгоритм работы, представленный на рисунке.

При отсутствии туберкулезного анамнеза и изменений на рентгенограмме, отрицательных результатах иммунологических тестов (кожная проба с АТР и/или IGRA-тест) пациенту выдается заключение об отсутствии противопоказаний для лечения ГИБП и назначается время следующего визита к врачу-фтизиатру. Рентгенологическое обследование включает обзорную рентгенограмму (или цифровую флюорограмму) в двух проекциях с анализом рентгенологического архива.

При наличии одного из нижеперечисленных факторов: сведений о перенесенном туберкулезе, контакте с больными туберкулезом (в том числе профессиональном), положительном иммунологическом тесте на туберкулез или выявлении изменений на рентгенограмме, пациенту назначается дополнительное обследование для исключения активного туберкулезного процесса. Для этого используется компьютерная томография, по показаниям – исследование мокроты на МБТ, УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов, осмотр специалистом по внелегочному туберкулезу. При невозможности на основании полученных данных исключить диагноз «туберкулез» пациенту проводится гистологическое исследование биопсированного материала (ткань легкого, плевры, лимфатического узла), полученного при инструментальном обследовании: фибробронхоскопии, видеоторакоскопии и т. д.

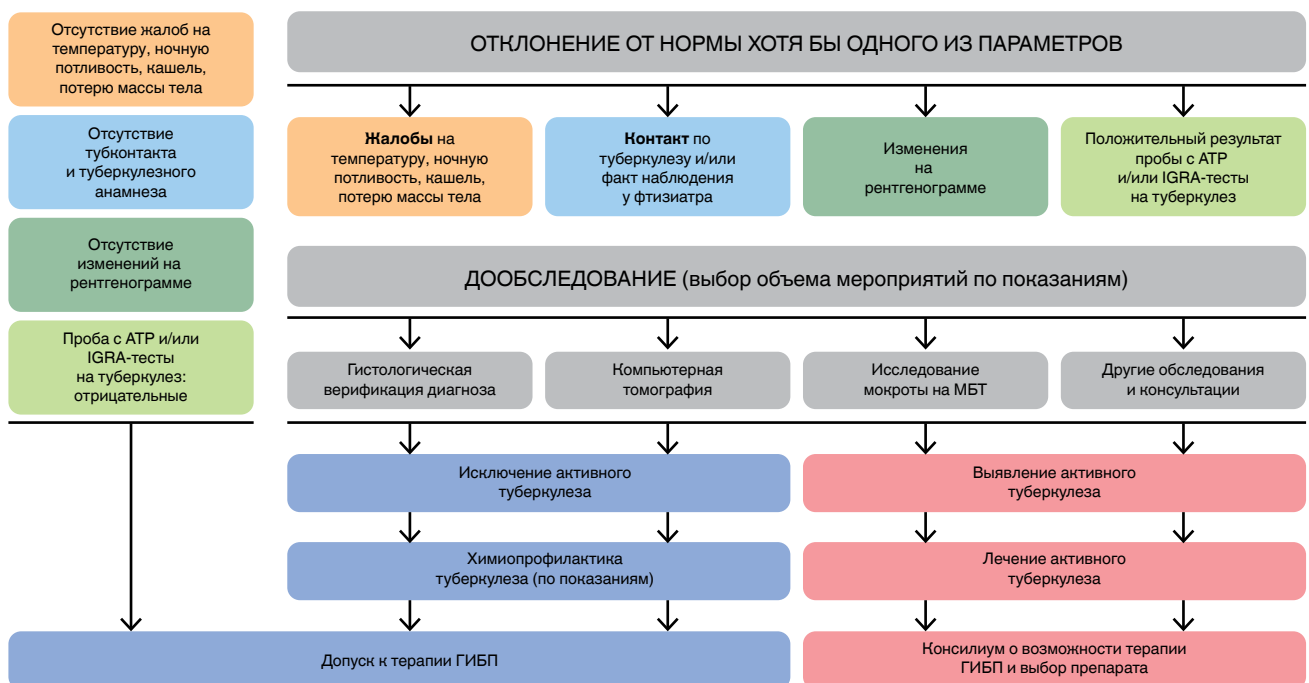


Рис. Алгоритм скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при планировании и лечении ГИБП

Fig. Procedure for screening and monitoring of tuberculous infection when planning and treating patients with genetically engineering biologic drugs

Нами определены случаи, при которых целесообразнее использовать IGRA-тесты вместо кожной пробы с АТР:

- массивная иммуносупрессивная терапия (постоянно принимаемая доза стероидов выше 10 мг/сут, проведение пульс-терапии ГКС, длительный прием блокаторов ФНО, сочетание терапии ГКС с другими иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклофосфан, микофеноловая кислота);
- отягощенный аллергоанамнез;
- распространенный псориаз, кожные проявления системных заболеваний.

Показания для проведения МСКТ сложились следующие:

- наличие туберкулезного анамнеза (контакт с больным туберкулезом, в том числе профессиональный), наблюдение по поводу положительных иммунологических проб на туберкулез, наличие признаков неактивного туберкулеза без сведений о перенесенном заболевании);
- наличие данных о перенесенном туберкулезном процессе;
- наличие изменений в легких, выявленных при периодическом флюорографическом обследовании, в том числе дифференциальная диагностика изменений в легких при туберкулезе и системных заболеваниях;
- наличие лихорадки; появление интоксикационного синдрома, признаков дыхательной недостаточности, снижение массы тела;
- конверсия кожной пробы с АТР (переход из отрицательной в положительную).

Плановое обследование и осмотр фтизиатром при лечении генно-инженерными препаратами пациент проходит 1 раз в 6 мес. При наличии факторов риска развития туберкулеза фтизиатр может назначать

внеочередные визиты для мониторинга состояния пациента.

При исключении активного туберкулеза и выявлении признаков латентной туберкулезной инфекции пациенту назначается химиопрофилактика туберкулеза. Химиопрофилактика проводится двумя противотуберкулезными препаратами с учетом переносимости под контролем врача-фтизиатра данного кабинета. Основные схемы: изониазид 0,3 мг или изониазид 0,3 мг + пиразинамид 1,5 мг или изониазид 0,3 мг + этамбутол (1,2 мг) в течение 3-6 мес. В такой ситуации решение о возможности использования ГИБП решается в зависимости от тяжести течения основного заболевания. Если клиническая ситуация позволяет провести полностью курс химиопрофилактики туберкулеза и повторить тест с АТР, то затем назначается ГИБП. При этом в заключении врача-фтизиатра обязательно указываются наличие признаков латентной туберкулезной инфекции и сведения о химиопрофилактике туберкулеза. В случае тяжелого течения основного заболевания и наличия показания для немедленно назначения ГИБП проводится назначение двух противотуберкулезных препаратов и на их фоне назначаются ГИБП. Как правило, в данном случае проводится консилиум с участием врача-специалиста, врача-фтизиатра с обоснованием использования препарата с меньшим риском реактивации туберкулеза на фоне его применения.

В табл. 1 представлены результаты скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, за период 2014-2018 гг. Из табл. 1 видно, что число пациентов, прошедших обследование у фтизиатра, увеличилось в 8,5 раза, составив 264 человека в 2018 г., это свидетельствует о внедрении генно-инженерной терапии в широкую

Таблица 1. Результаты скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, за период 2014-2018 гг.

Table 1. Results of screening and monitoring of tuberculous infection in those treated with genetically engineering biologic drugs during 2014-2018

Мероприятие	Годы	2014	2015	2016	2017	2018
Скрининг туберкулезной инфекции: число посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		18	115	74	58	90
Мониторинг туберкулезной инфекции: число посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		19	75	153	218	271
Число дополнительных посещений к врачу-фтизиатру при необходимости дообследования (абс.)		2	35	20	24	20
Всего сделано посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		39	225	247	300	381
Выявлено пациентов с изменениями в легких (абс.):		5	18	22	25	25
- в том числе посттуберкулезные изменения		1	5	4	3	4
Выявлено лиц с признаками латентной туберкулезной инфекции (абс.)		3	17	13	13	8
Проведено дообследований (МСКТ) (абс.)		5	18	19	22	38
Число лиц, прошедших химиопрофилактику туберкулеза (абс.)		3	12	6	7	5
Всего лиц, прошедших обследование (абс.)		31	159	170	204	264
Разрешена терапия ГИБП	абс.	30	147	160	198	259
	(%)	96,8	92,5	94,1	97,1	98,1
Выявлено случаев туберкулеза	абс.	0	2	4	2	3
- в том числе у пациентов ревматологического профиля		0	1	2	2	2

клиническую практику. В 2015 г. данный вид лечения стал доступен пациентам ревматологического и гастроэнтерологического профилей, основной целью визитов к фтизиатру был скрининг туберкулезной инфекции. С 2016 г. большая часть пациентов направлена уже для мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП. Такое распределение пациентов по цели визита к фтизиатру демонстрирует сформированную региональную систему скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, где врачи-специалисты реально оценивают риск развития туберкулеза у наблюдаемой ими категории пациентов, а врачи-фтизиатры активно работают в этой группе риска по профилактике и выявлению туберкулеза.

Функции врача-фтизиатра включают выявление лиц с признаками латентной туберкулезной инфекции, проведение химиопрофилактики и подготовку к назначению ГИБП, интерпретацию изменений в легких (дифференциальный диагноз: туберкулезные/посттуберкулезные изменения – проявления основного заболевания – иное), определение объема обследования при подозрении на туберкулез, определение срока возобновления ГИБП после клинического излечения туберкулеза. Такая работа требует определенного объема знаний и специальной дополнительной подготовки врача-фтизиатра.

Для оптимизации сроков получения заключения и уменьшения числа визитов к врачу-фтизиатру в настоящее время для отдаленных от областного центра районов области используется следующая схема. Пациент перед госпитализацией в стационар по профилю основного заболевания в согласованное время проходит кожную пробу с АТР у фтизиатра по месту жительства, рентгенологическое обследование по направлению участкового терапевта и с этими данными обращается в кабинет скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в областном противотуберкулезном диспансере. При отсутствии противопоказаний или необходимости дообследования пациент в этот же день получает заключение фтизиатра и госпитализируется для лечения ГИБП.

Следует отметить, что в течение анализируемого периода доля лиц, допущенных к данному виду лечения, увеличилась с 90,0% в 2014 г. до 98,1% в 2018 г. Эффективность существующей модели демонстрируется числом ежегодно регистрируемых случаев туберкулеза в данной группе риска. Несмотря на увеличение числа лиц, получающих ГИБП, число случаев туберкулеза не увеличивается, что привело к устойчивой тенденции снижения показателя «число случаев туберкулеза на 100 пациентов, допущенных к терапии»: с 2,0 в 2014 г. до 1,2 в 2018 г.

Междисциплинарный подход к данной проблеме, заинтересованность, прежде всего ревматологической службы, демонстрируется тем, что ежегодно на совместной конференции проводится анализ каждого нового случая туберкулеза с разбором лечебно-диагностического маршрута пациента и причин

развития туберкулеза. Кроме того, на данной конференции фтизиатры отчитываются о результатах проведенного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции с обсуждением актуальных проблем маршрутизации пациента. Все это свидетельствует о том, что существующая модель динамично развивается и дополняется в связи с существующими потребностями обеих служб.

В табл. 2 представлено распределение пациентов, направленных на скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, по нозологиям и профилю. Представленные данные демонстрируют, что в течение 5 лет не только увеличилось число пациентов, направленных на консультацию к фтизиатру, но и расширился спектр нозологий внутри каждого профиля, допущенных к применению ГИБП. По данным табл. 2 можно сделать вывод, что системная работа проводится только с ревматологической, гастроэнтерологической и дерматовенерологической службами. С врачами-неврологами, врачами-пульмонологами работа носит эпизодический характер в рамках клинических исследований. К сожалению, клинические протоколы и стандарты ведения у врачей-гематологов, трансплантологов, пульмонологов, онкологов не предусматривают мероприятий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции, хотя зачастую применяются препараты из группы ГИБП, действующие на ключевые моменты клеточного иммунного ответа, а значит, и противотуберкулезного иммунитета. Следует отметить, что отсутствие системной работы приводит не только к потере управления рисками развития туберкулеза на фоне использования ГИБП, но и к низкой «фтизиатрической» настороженности и, как следствие, поздней диагностике туберкулеза. Существующая модель фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, позволяет включать в нее новые нозологии и новые иммунобиологические препараты.

В настоящее время в зарубежной литературе активно обсуждается необходимость системного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции только у лиц, получающих препараты ГИБП из группы блокаторов ФНО – ключевого медиатора гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль туберкулезной инфекции в организме человека [13, 16, 17, 23]. Однако ограниченность накопленного опыта, сложность иммунного ответа при туберкулезе, зависимость случаев туберкулеза от эпидемической обстановки по туберкулезу, простота и доступность мероприятий скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции делает рациональным наблюдение всех пациентов, получающих ГИБП, независимо от механизма действия препарата.

Несмотря на положительный опыт при разработке и внедрении данной модели, имеются нижеперечисленные нерешенные вопросы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП:

Таблица 2. Распределение пациентов, направленных на скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, по нозологиям и профилю, за период 2014-2018 гг.

Table 2. Distribution of patients referred for screening and monitoring of tuberculous infection by nosologies and profile, 2014-2018

Нозология \ Годы	Профиль	2014	2015	2016	2017	2018
Анкилозирующий спондилит	ревматология	7	31	29	31	37
Ревматоидный артрит	ревматология	13	49	60	63	68
Системная красная волчанка	ревматология	4	14	16	18	20
Системные васкулиты	ревматология	-	2	3	5	5
Системная склеродермия	ревматология	-	4	4	5	4
Болезнь Шегрена	ревматология	-	-	3	5	6
Болезнь Стилла	ревматология	-	-	-	-	1
Псориатический артрит	ревматология/дерматология	-	17	15	23	34
Псориаз	дерматология	-	12	19	20	30
Рассеянный склероз	неврология	4	12	-	1	7
Болезнь Крона	гастроэнтерология	-	10	9	13	17
Неспецифический язвенный колит	гастроэнтерология	3	8	12	19	34
Альвеолярный микролитиаз	пульмонология	-	-	-	1	1
Всего		31	159	170	204	264

1. Отсутствие данной группы риска среди взрослого населения (лица, получающие генно-инженерную иммунобиологическую терапию) в приказе Минздрава РФ от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров в целях выявления туберкулеза». В клинических рекомендациях по различным специальностям вопросы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции изложены без указания кратности и объема обследования, определения показаний для использования дополнительных методов. Это приводит к тому, что врачи различных специальностей, активно применяющие генно-инженерную иммунобиологическую терапию, не уделяют вопросам туберкулеза должного внимания, а врачи-фтизиатры находятся вне данной проблемы, не зная особенностей фтизиатрического сопровождения и диагностики туберкулеза у пациентов данной категории.

2. При скрининге туберкулезной инфекции (первом визите к врачу-фтизиатру) в качестве лучевого обследования рациональнее проводить МСКТ органов грудной клетки вместо обзорной рентгенограммы в двух проекциях. Это позволит чаще выявлять имеющиеся изменения в легких и в дальнейшем оценивать их динамику.

3. Необходимо предусмотреть квоты и законодательно определить показания для проведения

IGRA-тестов на туберкулез. В настоящее время данные тесты используются только в рамках клинических исследований или на коммерческой основе, что существенно снижает возможность своевременной диагностики латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза.

4. Все вышеперечисленные вопросы необходимо утвердить в клинических рекомендациях, обязательных для исполнения всеми врачами, использующими генно-инженерную иммунобиологическую терапию. В настоящее время такие клинические рекомендации есть только у врачей-ревматологов [8].

Заключение

Представленный опыт Челябинской области в организации фтизиатрического сопровождения лиц, получающих ГИБП, позволяет сформировать аналогичную модель в любом регионе. Работа с «новой группой риска» – лица, получающие ГИБП, требует, как показал наш опыт, концентрации таких пациентов на базе головного противотуберкулезного учреждения, что обеспечит качественное выявление, диагностику и лечение туберкулеза у пациентов данной категории и позволит успешно формировать статистические данные.

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

- Белов Б. С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 322-330.
- Белов Б. С., Наумцева М. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом. Современные аспекты // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 106-118.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Доступ по ссылке: www.rheumatolog/files/natrec21/pdf.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В., Гунтупова Л. Д., Куликовская Н. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
- Кочетков Я. А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 23 с.
- Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
- Поздеева Н. В., Кокоткина И. А., Аниховская О. Н. Применение пробы с Диаскинтестом в диагностике туберкулеза у взрослых // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 115.
- Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации. Ассоциация ревматологов России / Рабочая группа: Лукина Г. В., Борисов С. Е., Сигедин Я. А., Белов Б. С., Смирнов А. В. – 2015. – С.13.
- Слогодская Л. В., Богородская Е. М. Сравнительная характеристика туберкулиновых тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.
- Тещенков А. В., Шумилов П. В., Мякишев Т. В., Авдеева Т. Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 15 (4). – С. 64-71.
- Чичасова Н. В., Насонов Е. Л. Безопасность применения генно-инженерных иммунобиологических препаратов при ревматоидном артрите // Совр. ревматология. – 2010. – № 10 (1). – С. 46-58.
- Bombardiner C., Hazlewood G. S., Akhavan P. et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety // J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 39, № 8. – P. 1583-1602.
- Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. Risk of tuberculosis reactivation in patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics // Mediators Inflamm. – 2017. – Published online 2017 Jun 1 doi: 10.1155/2017/8909834.
- Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy) // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 503-509.
- Dobler C. C. Biologic agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies // Int. J. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 264-267.
- Duarte R., Campainha S., Cotter J. et al. Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy // Acta Reumatol Port. – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 253-259.
- Goletti D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 501-512.
- Hasan T., Au E., Chen S. et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. e022445.
- Hernandez C., Cetner A. S., Jordan J. E. et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 363-380.
- Naderi H. R., Sheybani F., Rezaei Pajand S. How should we manage latent tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF- α drugs: literature review // Iran. Red Crescent Med. J. – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 27756.
- Belov B.S. Therapy with genetically engineering biologic drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, vol. 52, no. 3, pp. 322-330. (In Russ.)
- Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Biological therapy and infections in those with rheumatoid arthritis. Modern aspects. *Meditinskyy Soviet*, 2016, no. 11, pp. 106-118. (In Russ.)
- Borisov S.E., Lukina G.V. *Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty*. [Recommendations for screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents]. Available: www.rheumatolog/files/natrec21/pdf.
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
- Kochetkov Ya.A. *Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh pri lechenii ingibitorami faktora nekroza opukholi*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Screening and monitoring of tuberculous infection in patients with rheumatologic disorders when treated with anti-tumor necrosis factor agent. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 23 p.
- Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using Diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
- Pozdeeva N.V., Kokovikhina I.A., Anikhovskaya O.N. Diaskintest for diagnostics of tuberculosis in adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 115. (In Russ.)
- Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. Metodicheskie rekomendatsii*. [Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. Guidelines]. Assotsiatsiya Revmatologov Rossii Publ., Developed by: Lukina G.V., Borisov S.E., Sigedin Ya.A., Belov B.S., Smirnov A.V. 2015, pp. 13.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative description of tuberculin tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 5-16. (In Russ.)
- Teshchenkov A.V., Shumilov P.V., Myakishev T.V., Avdeeva T.G. The development and course of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, no. 15 (4), pp. 64-71. (In Russ.)
- Chichasova N.V., Nasonov E.L. The safety of using genetically engineering biologic drugs for treatment of rheumatoid arthritis. *Sovr. Revmatologiya*, 2010, no. 10 (1), pp. 46-58. (In Russ.)
- Bombardiner C., Hazlewood G.S., Akhavan P. et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J. Rheumatol.*, 2012, vol. 39, no. 8, pp. 1583-1602.
- Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. Risk of tuberculosis reactivation in patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm.*, 2017, Published online 2017 Jun 1 doi: 10.1155/2017/8909834.
- Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). *Autoimmun. Rev.*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 503-509.
- Dobler C.C. Biologic agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2015, vol. 18, no. 3, pp. 264-267.
- Duarte R., Campainha S., Cotter J. et al. Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port*, 2012, vol. 37, no. 3, pp. 253-259.
- Goletti D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 501-512.
- Hasan T., Au E., Chen S. et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 9, pp. e022445.
- Hernandez C., Cetner A.S., Jordan J.E. et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, vol. 59, no. 3, pp. 363-380.
- Naderi H.R., Sheybani F., Rezaei Pajand S. How should we manage latent tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF- α drugs: literature review. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 2016, vol. 18, no. 12, pp. 27756.

21. Ramos S., Nogueira A., Dias A. et al. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy // Acta. Reumatol. Port. – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 234-240.
22. Singh J. A., Saag K. G., Bridges S. L. Jr. et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheumatol. – Vol. 68, № 1. – P. 1-26.
23. Viladrich I., Dauden Tello E., Solano-Lopez G. et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment // Archivos de Bronconeumologia. – 2015. – Vol. 14 Jul. – № 52 (1). – P. 36-45.
21. Ramos S., Nogueira A., Dias A. et al. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy. Acta. Reumatol. Port., 2015, vol. 40, no. 3, pp. 234-240.
22. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol., vol. 68, no. 1, pp. 1-26.
23. Viladrich I., Dauden Tello E., Solano-Lopez G. et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. Archivos de Bronconeumologia, 2015, vol. 14, Jul., no. 52 (1), pp. 36-45.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Челябинский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
454000, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.

Тинькова Валентина Вячеславовна

заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (351) 262-82-06.
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru

Лехляйдер Марина Владимировна

главный врач.
Тел.: 8 (351) 232-15-37.
E-mail: info@chokptd74.ru

Грунина Людмила Евгеньевна

врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического
отделения № 1.
Тел.: 8 (351) 232-07-01.
E-mail: luloka12.05@mail.ru

Савельева Ксения Валерьевна

врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического
отделения № 1.
Тел.: 8 (351) 232-07-01.
E-mail: ks_915@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary,
38, Vorovskogo St.,
Chelyabinsk, 454000

Valentina V. Tinkova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (351) 262-82-06.
Email: tinkova_valentina@mail.ru

Marina V. Lekhlyayder

Head Physician.
Phone: +7 (351) 232-15-37.
Email: info@chokptd74.ru

Lyudmila E. Grunina

Phthisiologist of Dispensary
Phthisiology Department no. 1.
Phone: +7 (351) 232-07-01.
Email: luloka12.05@mail.ru

Ksenia V. Savelieva

Phthisiologist of Dispensary
Phthisiology Department no. 1.
Phone: +7 (351) 232-07-01.
Email: ks_915@mail.ru

Поступила 15.12.2018

Submitted as of 15.12.2018



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОСУЖДЕННЫХ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ИСПРАВИТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЫ ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

С. В. ПРОВТОРОВА^{1,2}, Н. И. БРИКО¹, А. Ю. БРАЖНИКОВ¹, С. Д. ФОРОСТОВ²

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, РФ

²Филиал ЦГСЭН ФКУЗ «МСЧ-48» ФСИН России, г. Липецк, РФ

Высокие показатели заболеваемости осужденных социально значимыми инфекциями и специфика учреждений пенитенциарной системы требуют особого подхода к организации эпидемиологического надзора за такими инфекциями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез и хронические парентеральные вирусные гепатиты.

Цель исследования: оценка значимости социально обусловленных инфекций в заболеваемости осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области, и определение направлений оптимизации эпидемиологического надзора.

Материалы и методы. Проведены статистическая обработка и анализ данных официальной статистики Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 48» ФСИН России с 2012 по 2018 г. по заболеваемости лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области.

Результаты. Анализ сведений о первичной заболеваемости социально значимыми инфекциями осужденных выявил: показатели заболеваемости туберкулезом среди осужденных, повторно отбывающих наказание в колониях, достоверно выше по сравнению с впервые осужденными и на тюремном режиме; самые низкие показатели заболеваемости хроническими вирусными гепатитами регистрируются среди впервые отбывающих наказание, а наибольший уровень среди осужденных, отбывающих наказание на тюремном режиме; в регистрации случаев ВИЧ-инфекции у осужденных выявлены статистически значимые различия в заболеваемости осужденных, отбывающих наказание в колониях, по сравнению с лицами, отбывающими наказание на тюремном режиме.

Определение этих тенденций позволяет говорить о необходимости оптимизации эпидемиологического надзора в сторону расширения информационной подсистемы путем включения в нее сведений об особенностях поведения осужденных.

Ключевые слова: осужденные, ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты, туберкулез, эпидемиологический надзор

Для цитирования: Провоторова С. В., Брико Н. И., Бражников А. Ю., Форостов С. Д. Заболеваемость социально значимыми болезнями осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-14-21>

THE INCIDENCE OF SOCIALLY IMPORTANT DISEASES IN CONVICTS STAYING IN CORRECTIONAL INSTITUTIONS OF THE PENITENTIARY SYSTEM IN LIPETSK REGION

S. V. PROVOTOROVA^{1,2}, N. I. BRIKO¹, A. YU. BRAZHNIKOV¹, S. D. FOROSTOV²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Branch of State Sanitary Epidemiological Surveillance Center of Medical Sanitary Unit no. 48 of the Russian Penitentiary System, Lipetsk, Russia

The high incidence of socially important infections among convicts and the specific nature of the penitentiary system require a special approach to the organization of epidemiological surveillance over such infections as HIV infection, tuberculosis and chronic parenteral viral hepatitis.

The objective: to assess the significance of social infections in the incidence of convicts staying in correctional facilities of the Lipetsk regional penal system, and to determine areas for epidemiological surveillance improvement.

Subjects and methods. The article presents statistical processing and analysis of data from official statistics from Medical Sanitary Unit no. 48 of the Russian Penitentiary System, collected from 2012 to 2018 reflecting the incidence in the inmates staying the Lipetsk regional penal system.

Results. The analysis of data on primary incidence of socially important infections among convicts revealed the following: tuberculosis incidence among convicts who are serving sentences in the penal colonies is significantly higher compared with newly convicted inmates and those staying in prisons; the lowest incidence of chronic viral hepatitis is recorded among newly convicted inmates, and the highest among convicts serving prison sentences; the registration of cases of HIV infection among convicts revealed statistically significant differences in the incidence in convicts serving sentences in the colonies, compared with persons serving sentences in prisons.

The identification of these trends allows highlighting the need to optimize epidemiological surveillance and expand the information system by adding information about the specific behavior of convicts.

Key words: convicts, HIV infection, chronic viral hepatitis, tuberculosis, epidemiological surveillance

For citations: Provotorova S.V., Briko N.I., Brazhnikov A.Yu., Forostov S.D. The incidence of socially important diseases in convicts staying in correctional institutions of the penitentiary system in Lipetsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 14-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-14-21>

По данным ФСИН России, на конец 2017 г. в исправительных учреждениях пенитенциарной системы содержалось 504 тыс. осужденных, из них 54 491 больной ВИЧ-инфекцией, 55 208 – хроническими парентеральными вирусными гепатитами и 17 827 – активным туберкулезом (10,8; 10,9; 3,5% соответственно) [6].

В Липецкой области на конец 2017 г. содержалось 6 068 осужденных, из них 597 (9,8%) – ВИЧ-позитивных, 1 567 (25,8%) – с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) В и/или С, 147 (2,4%) – с активным туберкулезом [9].

Большая часть лиц, поступающих в учреждения уголовно-исполнительной системы, относится к социально неблагополучным группам населения – это страдающие наркоманией, алкоголизмом, лица без определенного места жительства, ранее не посещавшие медицинские учреждения [11]. Согласно данным Kamarulzaman A. et al. 2016 [18], во многих странах показатели распространенности ВИЧ-инфекции, гепатита В и С и туберкулеза среди заключенных значительно выше, чем показатели среди населения в целом. Сходные данные приводятся и в нашей стране [1, 4, 5, 7, 12, 13]. Учреждения пенитенциарной системы превратились в среду, где происходит концентрация вышеперечисленных инфекционных заболеваний. При этом некоторые осужденные проводят в местах лишения свободы лишь несколько месяцев и после освобождения возвращаются в общество [17].

Распространенность социально обусловленных болезней в популяции осужденных широко обсуждается в трудах разных авторов, как российских, так и зарубежных [1, 3-5, 15, 16]. Осужденные считаются группой риска, наиболее подверженной инфекционным заболеваниям, что обусловлено как их антисоциальным поведением, так и материально-бытовым обеспечением в период отбывания наказания [19].

Для разработки эффективных профилактических мероприятий по предупреждению распространения инфекций в условиях пенитенциарной системы чрезвычайно важное значение имеет выявление факторов риска инфицирования и распространения болезней. Для этого в структуре ФСИН России функционирует служба государственного санитарно-эпидемиологического надзора, которая является частью федерального санитарно-эпидемиологического надзора и деятельность которой осуществляется согласно положениям Федерального закона от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и ведомственного приказа Министерства юстиции РФ от 06.06.2006 г. № 205 «Об утверждении положения об организации государственного санитарно-эпидемиологического надзора на объектах уголовно-исполнительной системы».

Структура системы эпидемиологического надзора, предложенная В. Д. Беяковым, представлена в

виде трех взаимосвязанных подсистем – информационной, диагностической и управленческой [13]. Информационная подсистема обеспечивает сбор данных о состоянии и тенденциях эпидемиологического процесса, причинах (биологический фактор) и условиях (социальный и природный факторы), способствующих его развитию на конкретной территории [13].

Выявление и регистрация случая инфекционного заболевания осуществляется на уровне медицинских частей исправительных учреждений, которые в дальнейшем передают информацию в филиал ЦГСЭН ФКУЗ МСЧ ФСИН России. На уровне филиала осуществляются первичная обработка и анализ данных, эпидемиологическая диагностика и прогнозирование.

В диагностическую подсистему включены эпидемиологическая диагностика и прогнозирование эпидемиологической ситуации.

На основе результатов эпидемиологической диагностики принимаются организационные решения, которые представляют собой управленческую подсистему эпидемиологического надзора [13]. В пенитенциарных учреждениях имеется необходимость проведения не только профилактических медицинских мероприятий, но и организации активной профилактики противоправного поведения осужденных, страдающих социально значимыми заболеваниями [3]. В современных условиях существует необходимость совершенствования действующей системы надзора. Это связано в первую очередь с расширением информационной базы надзора, что может происходить за счет включения дополнительных параметров надзора [13].

Цель исследования: оценка значимости социально обусловленных инфекций в заболеваемости осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области, и определение направлений оптимизации организации эпидемиологического надзора.

Материалы и методы

Проанализированы данные официальной статистики ФКУЗ «МСЧ-48» ФСИН России за период с 2012 по 2018 г. по заболеваемости социально обусловленными болезнями лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области. Расчет показателей заболеваемости осуществлялся с учетом численности среднесписочного состава в текущем году в связи с отсутствием постоянного числа лиц и частой сменяемостью контингента [5, 8]. Среднегодовое число заболевших вычисляли как среднее арифметическое, среднегодовые показатели – как средневзвешенное (отношение суммы случаев заболеваний за весь период наблюдения к сумме среднесписочных составов по годам); 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) к показателям заболеваемости рассчитывали по формуле [10].

тывали с помощью метода Вальда [2]. Для оценки многолетней тенденции проводили выравнивание фактических данных методом наименьших квадратов, нахождение среднегодового темпа прироста, определяли статистическую значимость выявленной тенденции [10]. Для оценки статистической значимости различий относительных величин применяли критерий Стьюдента. Все показатели заболеваемости даны в размерности на 100 тыс. человек контингента. При статистической обработке использовали программу Microsoft Office Excel 2010.

Результаты исследования

За многолетний период наблюдения в исправительных учреждениях Липецкой области доля социально обусловленных инфекций составляла от 90% (в 2013 г.) до 99% (в 2017 г.) от всей выявляемой первичной инфекционной патологии (без острых респираторных вирусных инфекций).
Случаи первичной регистрации заболеваемости ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными парентеральными гепатитами определены выявлением этих инфекций при поступлении в учреждения. Основная масса осужденных поступает уже с известным диагнозом, что связано с их систематическим обследованием на уровне следственного изолятора.
При прогнозе заболеваемости и выработке наиболее рациональных профилактических мероприятий в учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области возникла необходимость определения групп риска среди осужденных.

Среди учреждений уголовно-исполнительной системы РФ в соответствии с положениями Уголовно-исполнительного кодекса Российской Федерации исправительные учреждения пенитенциарной системы делятся на колонии для отбывания наказания впервые осужденных, повторно судимых и тюрьмы. Отличие тюремной системы исполнения наказания в виде лишения свободы от колонийской (преимущественно практикуемая в России) заключается в том, что осужденные проживают не в отрядах, а в камерных помещениях и, соответственно, это влияет на количество контактов между осужденными. В исправительных колониях осужденные проживают в общежитиях по отрядам, где в среднем численность составляет от 50 до 100 человек [14].
В ходе анализа первичной заболеваемости осужденных инфекционными заболеваниями с разделением на такие группы, как впервые осужденные и повторно отбывающие наказание в исправительных колониях, а также осужденные, поступающие на тюремный режим, выявляются определенные закономерности.
Сведения о регистрации случаев впервые выявленного туберкулеза среди осужденных, отбывающих наказание в учреждениях Липецкой области, приведены в табл. 1 и на рис. 1 (по среднемуголетним показателям с доверительными интервалами).
При статистической обработке установлено, что среднегодовой темп прироста показателей заболеваемости туберкулезом в разных группах осужденных имеет отрицательную направленность. Для осужденных, отбывающих наказание повторно в исправительных учреждениях, он составил -3,58%,

Таблица 1. Первичная заболеваемость туберкулезом осужденных в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области за 2012-2018 гг. (абсолютные и относительные показатели)
Table 1. The primary tuberculosis incidence among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region for 2012-2018 (absolute and relative rates)

Год	В исправительных колониях для впервые отбывающих наказание		В исправительных колониях для повторно отбывающих наказание		В тюрьме		Итого	
	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ
2012	8	310,32 95,6-525,0	20	680,97 0,0-0,0	0	0,00 -	28	495,22 312,2-678,2
2013	13	507,42 232,3-782,5	16	547,76 0,0-2749,0	2	1 156,07 -	31	548,09 355,7-740,5
2014	14	539,29 257,6-821,0	16	543,29 0,0-0,0	0	0,00 -	30	522,74 336,2-709,3
2015	14	543,48 259,6-827,4	15	532,86 0,0-0,0	0	0,00 -	29	518,78 330,5-707,1
2016	8	314,96 97,0-532,9	20	664,67 0,0-0,0	0	0,00 -	28	489,42 308,6-670,3
2017	8	317,97 98,0-538,0	17	530,59 0,0-0,0	0	0,00 -	25	425,68 259,2-592,2
2018	2	91,95 0,0-219,3	13	462,96 0,0-0,0	0	0,00 -	15	291,55 144,2-438,9
Средне-многолетнее	9,57	381,92 290,6-473,2	16,71	566,89 0,0-398,8	0,29	167,22 0,0-398,8	26,57	472,34 404,6-540,1
Темп прироста (%)		-11,98		-3,58		-		-6,75

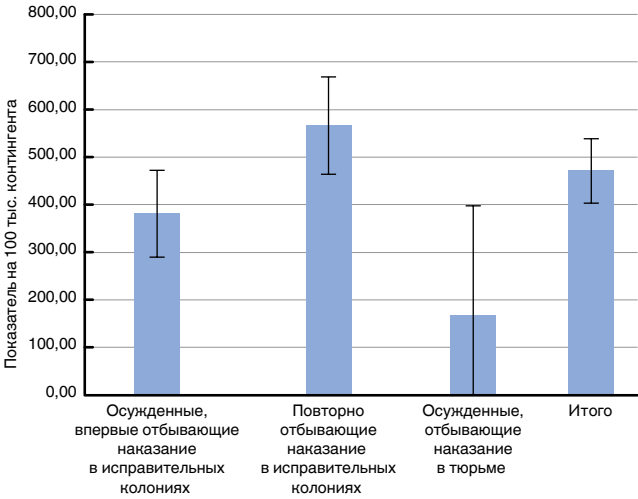


Рис. 1. Первичная заболеваемость туберкулезом осужденных в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области (на 100 тыс. контингента)

Fig. 1. The primary tuberculosis incidence among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region (per 100 000 convicts)

а для осужденных, впервые отбывающих наказание, -11,98%, при общем темпе прироста -6,75%. Так как среди отбывающих наказание в тюрьме новые случаи туберкулеза были выявлены только в 2013 г., для данной группы оценка многолетней тенденции заболеваемости не проводилась. Однако оценка достоверности тенденции указывает на статистически незначимые изменения показателей заболеваемости туберкулезом среди отбывающих

наказание в колониях для впервые осужденных, повторно осужденных и в тюрьме ($t < 1,96; p > 0,05$).

Первичная заболеваемость туберкулезом всех осужденных, отбывающих наказание в учреждениях Липецкой области, в среднем за 2012-2018 гг. составила 472,34. Показатели первичной заболеваемости туберкулезом среди повторно отбывающих наказание (566,89) статистически значимо выше, чем среди впервые отбывающих наказание (381,92) и находящихся на тюремном режиме (167,22) соответственно ($t = 2,64, p = 0,008$ и $t = 3,09, p = 0,00198$). При сравнении показателей заболеваемости туберкулезом среди впервые отбывающих наказание и отбывающих наказание на тюремном режиме статистически значимых различий не установлено ($t = 1,69; p = 0,09$).

Преобладание лиц с длительным криминальным прошлым в структуре впервые выявленных больных туберкулезом отмечено и другими авторами [8].

В соответствии со статистическими данными в пенитенциарной системе Липецкой области на конец 2017 г. ХВГ с гемоконтактным механизмом передачи занимал первое место по показателю превалентности [6].

Показатели заболеваемости ХВГ среди лиц, отбывающих наказание в учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области, приведены в табл. 2 и на рис. 2 (по среднегодовым показателям с доверительными интервалами).

Оценка многолетней тенденции показателей заболеваемости вирусными гепатитами свидетельствует о том, что наименьший темп снижения регистрируется среди впервые поступающих в места

Таблица 2. Первичная заболеваемость ХВГ среди заключенных в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области за 2012-2018 гг. (абсолютные и относительные показатели)

Table 2. The primary incidence of chronic viral hepatitis among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region for 2012-2018 (absolute and relative rates)

Год	В исправительных колониях для впервые отбывающих наказание		В исправительных колониях для повторно отбывающих наказание		В тюрьме		Итого	
	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ
2012	23	892,16 529,2-1 255,2	16	544,77 278,6-811,0	11	7 913,67 3 425,9-12 401,5	50	884,33 640,3-1 128,4
2013	22	858,70 501,4-1 216,0	29	992,81 633,3-1 352,4	12	6 936,42 3 150,3-10 722,5	63	1 113,86 840,3-1 387,4
2014	16	616,33 315,3-917,4	14	475,38 227,0-723,8	24	12 121,21 7 575,1-16 667,3	54	940,93 691,1-1 190,7
2015	25	970,50 591,9-1 349,1	7	248,67 64,7-432,7	13	6 532,66 3 099,4-9 965,9	45	805,01 570,8-1 039,3
2016	4	157,48 3,3-311,7	1	33,23 0,0-98,4	7	4 069,77 1 116,8-7 022,7	12	209,75 91,2-328,3
2017	31	1232,11 801,1-1 663,2	6	187,27 37,6-337,0	5	3 267,97 450,7-6 085,3	42	715,14 499,6-930,6
2018	11	505,75 207,6-803,9	4	142,45 2,9-282,0	1	617,28 0,0-1 823,4	16	310,98 158,8-463,1
Средне многолетнее	18,86	752,44 624,6-880,3	11,00	373,08 289,9-456,3	10,43	6 103,68 4 746,9-7 460,5	40,29	716,14 632,9-799,4
Темп прироста (%)		-4,16		-31,05		-22,48		-16,31

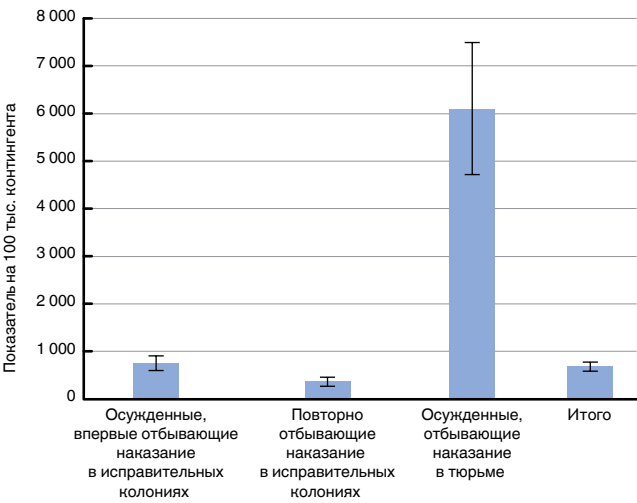


Рис. 2. Первичная заболеваемость заключенных хроническими вирусными гепатитами в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области (на 100 тыс. контингента)

Fig. 2. The primary incidence of chronic viral hepatitis among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region (per 100 000 population)

лишения свободы, который составил -4,16%, при общем темпе снижения -16,31%. Для всех групп многолетняя тенденция к снижению была статистически значима ($p < 0,05$).

Самая низкая первичная заболеваемость ХВГ регистрировалась среди отбывающих наказание повторно и в среднем за 2012-2018 гг. составила

373,08 на 100 тыс. контингента, что в 2 раза меньше, чем среди впервые отбывающих наказание (752,44). Различия статистически значимы, $p < 0,00001$. Наибольший уровень заболеваемости ХВГ, в среднем за анализируемый период 6 103,68, зарегистрирован среди отбывающих наказание на тюремном режиме, что статистически значимо выше, чем в других группах осужденных.

ВИЧ-инфекция среди осужденных также является одним из основных заболеваний, регистрируемых при поступлении осужденных в учреждения пенитенциарной системы. Показатели заболеваемости заключенных ВИЧ-инфекцией достаточно высоки (табл. 3, рис. 3).

Средний показатель первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди всех осужденных, отбывающих наказание в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области, за 2012-2018 гг. составил 518,06. Необходимо отметить, что среди находящихся на тюремном режиме за этот период выявлен только один первичный случай ВИЧ-инфекции, поэтому для данного контингента многолетняя тенденция заболеваемости не оценивалась. В двух других группах, так же как и в целом, отмечалась тенденция к снижению со среднегодовыми темпами снижения среди отбывающих наказание впервые – 5,34%, повторно – 4,30%, в целом – 6,72%. Однако данная тенденция не была статистически значимой.

Согласно полученным данным выявлены статистически значимые различия в заболеваемости среди осужденных на тюремном режиме и повторно отбывающих наказание в колониях ($t = 5,03$,

Таблица 3. Первичная заболеваемость заключенных ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области за 2012-2018 гг. (абсолютные и относительные показатели)

Table 3. The primary HIV infection incidence among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region for 2012-2018 (absolute and relative rates)

Год	В исправительных колониях для впервые отбывающих наказание		В исправительных колониях для повторно отбывающих наказание		В тюрьме		Итого	
	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ	абс.	на 100 тыс. 95% ДИ
2012	7	271,53 70,7-472,4	9	306,44 106,5-506,3	0	0,00 -	16	282,99 144,5-421,5
2013	14	546,45 261,0-831,9	18	616,23 332,4-900,0	1	578,03 0,0-1 707,7	33	583,45 385,0-781,9
2014	20	770,42 434,1-1 106,8	34	1 154,50 768,7-1 540,3	0	0,00 -	54	940,93 691,1-1 190,7
2015	18	698,76 377,1-1 020,4	20	710,48 400,2-1 020,8	0	0,00 -	38	679,79 464,4-895,2
2016	10	393,70 150,2-637,2	14	465,27 222,1-708,4	0	0,00 -	24	419,51 252,0-587,0
2017	9	357,71 124,4-591,0	12	374,53 163,0-586,0	0	0,00 -	21	357,57 204,9-510,2
2018	5	229,89 28,6-431,2	13	462,96 211,9-714,0	0	0,00 -	18	349,85 188,5-511,2
Средне-многолетнее	11,86	473,12 371,6-574,7	17,14	581,42 477,7-685,2	0,14	83,61 0,0-247,4	29,14	518,06 447,1-589,0
Темп прироста (%)		-6,72		-4,30				-5,34

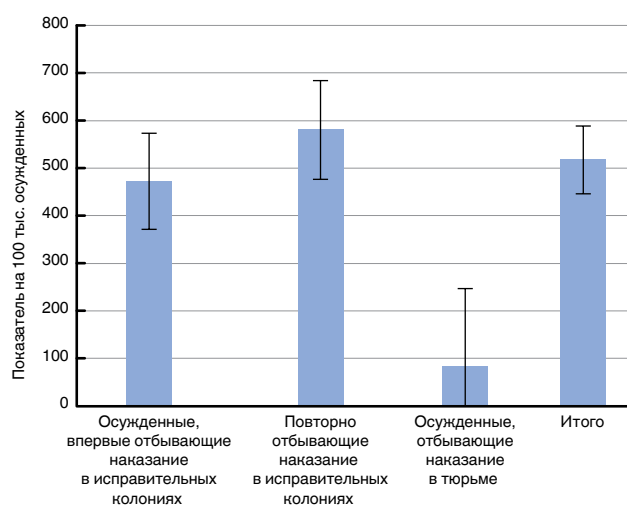


Рис. 3. Первичная заболеваемость заключенных ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области (на 100 тыс. контингента)

Fig. 3. The primary HIV infection incidence among convicts staying in correctional institutions of the penal system in Lipetsk Region (per 100 000 convicts)

$p < 0,00001$), на тюремном режиме и впервые отбывающих наказание в колониях ($t = 3,96, p < 0,00001$). При этом между группами осужденных, впервые и повторно отбывающих наказание в исправительных колониях, статистически значимые различия показателей отсутствуют ($t = 1,46; p = 0,1$).

Все вышеприведенные показатели заболеваемости социально значимыми инфекциями среди осужденных диктуют необходимость совершенствования эпидемиологического надзора за указанными инфекционными болезнями с выделением наиболее приоритетных направлений.

Заключение

При анализе первичной заболеваемости социально значимыми инфекциями осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области, установлено, что такие социально значимые болезни, как туберкулез, ВИЧ-инфекция и хронические гемоконтактные вирусные гепатиты, играют ведущую роль в первичной заболеваемости без

учета острых респираторных вирусных инфекций (более 90%).

При изучении первичной заболеваемости социально значимыми инфекциями по таким группам осужденных, как впервые судимые, повторно судимые, отбывающие наказание на тюремном режиме, по результатам сравнения с применением коэффициента Стьюдента установлено:

- по заболеваемости туберкулезом к группе риска можно отнести заключенных, отбывающих наказание в исправительных колониях для повторно судимых,
- по заболеваемости гепатитами с гемоконтактным механизмом передачи во всех группах осужденных имеются статистически значимые различия,
- случаи ВИЧ-инфекции статистически значимо чаще выявляются среди осужденных в исправительных колониях для повторно судимых.

В целом при анализе тенденций социально значимых болезней в учреждениях уголовно-исполнительной системы установлены разные темпы снижения показателей заболеваемости. При этом наибольшее снижение выявлено для хронических вирусных парентеральных гепатитов (-16,3%), на втором месте – показатели заболеваемости туберкулезом (-6,75%). Темпы убыли показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией осужденных составили 5,34%. При этом в разных группах осужденных темпы убыли показателей первичной заболеваемости за семилетний период имели отличия.

Так как социально значимые заболевания играют важную роль в первичной заболеваемости осужденных, то и при организации и проведении эпидемиологического надзора их роль – одна из ведущих.

Для исправительных учреждений уголовно-исполнительной системы Липецкой области характерна регистрация ВИЧ-инфекции и хронических парентеральных вирусных гепатитов среди осужденных при поступлении, а туберкулезный процесс выявляется как при поступлении, так и в период отбывания наказания. Выявленные особенности обуславливают территории риска по первичной заболеваемости отдельными инфекциями. Определение этих тенденций позволяет говорить о необходимости оптимизации эпидемиологического надзора в сторону расширения информационной подсистемы путем включения в нее сведений об особенностях поведения осужденных.

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. Воронин Р. М., Датий А. В. Социально значимые заболевания в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Юридические науки. – 2015. – № 30 (2). <https://novainfo.ru/article/3024> Просмотрено 5 июня 2018.
2. Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 57–60.

REFERENCES

1. Voronin R.M., Datii A.V. Socially important diseases in divisions of penitentiary system. *Yuridicheskie Nauki*, 2015, no. 30 (2). (In Russ.) Available: <https://novainfo.ru/article/3024> Accessed as of June 05, 2018.
2. Grzhibovskiy A.M. Confidence intervals for frequencies and portions. *Ekologiya Cheloveka*, 2008, no. 5, pp. 57–60. (In Russ.)

3. Григорьев В. Н., Копыткин С. А., Назарова А. Б. Социально значимые заболевания в учреждениях уголовно-исполнительной системы как повод для применения мер профилактического воздействия // Юрист-Правоведь. – 2018. – № 1 (84). – С. 96-101.
4. Датий А. В., Федосеев А. А. Криминологические и психологические особенности больных социально значимыми заболеваниями осужденных // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2014. – № 2 (5). – С. 69-79.
5. Дьяченко А. П., Датий А. В., Митропольская К. В. Характеристика ВИЧ-инфицированных осужденных мужчин, отбывающих наказание в исправительных учреждениях ФСИН России // Уголовно-исполнительное право. – 2010. – № 1. – С. 71-74.
6. Информационное письмо УОМСО ФСИН России от 16.01.2018 г. № исх-22-2026 «О направлении отчетной формы ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» за 2017 г.
7. Ким В. В. Криминологическое значение распространения туберкулеза в исправительных учреждениях ФСИН России // Юридическая наука. – 2013. – № 2. – С. 49-51.
8. Корецкая Н. М., Эярт В. Ф., Королькова Е. К., Шогжал И. С.-О., Наркевич А. Н. Клинико-социальная характеристика больных туберкулезом легких, впервые выявленных среди спецконтингента пенитенциарных учреждений // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 4 (116). – С. 68-73.
9. Отчет ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателей деятельности медицинской службы» за четвертый квартал 2017 г. Липецкой области.
10. Покровский В. И., Филатов Н. Н., Палтышев И. П. Описательное эпидемиологическое исследование: Уч. пособие. – М.: Санэпидмедиа, 2005. – 240 с.
11. Приклонский А. П. Выступление на пресс-конференции, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом 23.03.2018 // Пресс-служба ФСИН России. URL: http://фсин.рф/news/index.php?element_id=381098. (Дата обращения: 05.07.2019).
12. Приклонский А. П., Ларионова И. И., Галкин А. А., Купчишин С. Г., Антонова Ю. В., Бурыхин В. С., Абдулова Е. А., Омарова Л. К., Пономарев С. Б., Дюжев Е. В., Туленков А. М., Вострокнутов М. Е. Методические рекомендации «Обеспечение санитарно-гигиенических, противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику возникновения и распространения туберкулеза в учреждениях уголовно-исполнительной системы», 2018.
13. Симонова Е. Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 4-7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-4-7>.
14. Теохаров А. К. Факторы, влияющие на ВИЧ-обстановку в исправительных учреждениях // Виктимология. – 2018. – № 1 (15). – С. 76-85.
15. Тимерзянов М. И. Медико-социальные проблемы здоровья осужденных и оказания медицинской помощи данной категории // Казанский мед. ж. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 1043-1049. DOI: 10.17750/KMJ2015-1043.
16. Andrea L., Wirtz Ping T., Yeh Natalie L., Flath Chris Beyrer et al. HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations // Epidemiologic Reviews. – 2018. – Vol. 40, Issue 1. – P. 12-26.
17. Corie Leifer, Anke van Dam, HIV and TB in Prisons <http://www.aidsactioneurope.org/en/news/hiv-and-tb-prisons>. Просмотрено 26 июня 2018.
18. Kamarulzaman A., Reid S. E., Schwitters A., Wiessing L. et al. Prevention of transmission of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and tuberculosis in prisoners // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10049. – P. 1115-1126.
19. Stefan Enggist, Lars Møller, Gauden Galea and Caroline Udesen, eds. Prisons and Health // World Health Organization. – 2014. – P. 204.
3. Grigoriev V.N., Kopytkin S.A., Nazarova A.B. Socially important disease in the penitentiary system as the reason for preventive activities. *Yurist-Pravoved*, 2018, no. 1 (84), pp. 96-101. (In Russ.)
4. Datii A.V., Fedoseev A.A. Criminological and psychological features in the prisoners suffering from socially important diseases. *Lichnost v Menyayushchetsya Mire: Zdorovie, Adaptatsiya, Razvitie*, 2014, no. 2 (5), pp. 69-79. (In Russ.)
5. Dyachenko A.P., Datii A.V., Mitropolskaya K.V. Description of HIV infected male prisoners, staying in the Russian penitentiary system. *Ugolovno-Ispolnitelnoe Pravo*, 2010, no. 1, pp. 71-74. (In Russ.)
6. Information Letter no. Outcoming-22-2026 by Directorate of Medical Sanitary Provision as of 16.01.2018 On the Reporting Form FSIN-6 (MED-1) for Data on Socially Important Diseases in the Inmates Staying in the Penitentiary System and Certain Rates Reflecting Medical Services Activities in 2017. (In Russ.)
7. Kim V.V. Criminological significance of tuberculosis transmission in the Russian penitentiary system. *Yuridicheskaya Nauka*, 2013, no. 2, pp. 49-51. (In Russ.)
8. Koretskaya N.M., Elyart V.F., Korolkova E.K., Shogzhal I.S.-O., Narkevich A.N. Clinical and social characteristics of new pulmonary tuberculosis patients among prisoners staying in the penitentiary system. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017, no. 4 (116), pp. 68-73. (In Russ.)
9. Report by FSIN-6 (MED-1) on Data on Socially Important Diseases in the Inmates Staying in the Penitentiary System and Certain Rates of Medical Services Activities in the 4rd Quarter of 2017 in Lipetsk Region. (In Russ.)
10. Pokrovskiy V.I., Filatov N.N., Paltyshev I.P. *Opisatelnoe epidemiologicheskoe issledovanie. Uch. posobie*. [Descriptive epidemiological study. Handbook]. Moscow, Sanepidmedia Publ., 2005, 240 p.
11. Priklonskiy A.P. *Vystuplenie na press-konferentsii, posvyaschennoy vsemirnomu dnyu borby s tuberkulezom 23.03.2018*. [Presentation at the press-conference devoted to the World TB Day as of 23.03.2018], Press Service of the Russian Penitentiary System. Available at: http://фсин.рф/news/index.php?element_id=381098. (Accessed as of 05.07.2019).
12. Priklonskiy A.P., Larionova I.I., Galkin A.A., Kupchishin S.G., Antonova Yu.U.V., Burykhin V.S., Abdulova E.A., Omarova L.K., Ponomarev S.B., Dyuzhev E.V., Tulenkov A.M., Vostroknutov M.E. *Metodicheskie rekomendatsii «Obespechenie sanitarno-gigienicheskikh, protivoepidemicheskikh meropriyatiy, napravlennykh na profilaktiku vozniknoveniya i rasprostraneniya tuberkuleza v uchrezhdeniyakh ugolovno-ispolnitelnoy sistemy»*. [Guidelines on Sanitary Hygienic Anti-Epidemic Activities Aimed to Prevent Development and Transmission of Tuberculosis in the Penal System]. 2018.
13. Simonova E.G. Current stage of epidemiological surveillance and perspectives for its improvement. *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 4-7. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-4-7>.
14. Teokharov A.K. Factors providing impact on HIV situation in the penal units. *Viktinologiya*, 2018, no. 1 (15), pp. 76-85. (In Russ.)
15. Timerzyanov M.I. Medical and social problems of prisoners' health and provision of medical care for this category of population. *Kazansky Med. J.*, 2015, vol. 96, no. 6, pp. 1043-1049. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2015-1043.
16. Andrea L., Wirtz Ping T., Yeh Natalie L., Flath Chris Beyrer et al. HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations. *Epidemiologic Reviews*, 2018, vol. 40, issue 1, pp. 12-26.
17. Corie Leifer, Anke van Dam, HIV and TB in Prisons <http://www.aidsactioneurope.org/en/news/hiv-and-tb-prisons>. Accessed as of June 26, 2018.
18. Kamarulzaman A., Reid S.E., Schwitters A., Wiessing L. et al. Prevention of transmission of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and tuberculosis in prisoners. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10049, pp. 1115-1126.
19. Stefan Enggist, Lars Møller, Gauden Galea and Caroline Udesen, eds. Prisons and Health. *World Health Organization*. 2014, pp. 204.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Филиал Центр государственного
санитарно-эпидемиологического надзора ФКУЗ «МСЧ-48»
ФСИН России,
398020, г. Липецк, ул. Гайдара, д. 25.
Тел.: 8 (4742) 36-80-63.

FOR CORRESPONDENCE:

Branch of State Sanitary Epidemiological Surveillance Center
of Medical Sanitary Unit no. 48 of the Russian Penitentiary
System,
25, Gaydara St., Lipetsk, 398020.
Phone: +7 (4742) 36-80-63.

Провоторова Светлана Васильевна

старший врач-эпидемиолог.

E-mail: provotorovasv@yandex.ru

Форостов Сергей Дмитриевич

начальник филиала.

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ (Сеченовский университет),
119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2.*

Брико Николай Иванович

*доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной
медицины медико-профилактического факультета.*

Тел.: 8 (499) 248-04-13.

E-mail: briko@mma.ru

Бражников Алексей Юрьевич

*кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник.*

Тел.: 8 (499) 248-69-70.

E-mail: bra-mma@mail.ru

Svetlana V. Provotorova

Senior Epidemiologist.

Email: provotorovasv@yandex.ru

Sergey D. Forostov

Head of the Branch.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
2, Bd. 2, Pirogovskaya St.,
Moscow, 119435.*

Nikolay I. Briko

*Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Academician,
Head of Department for Epidemiology and Evidence Based
Medicine of Medical Prevention Faculty*

Phone: +7 (499) 248-04-13.

Email: briko@mma.ru

Aleksey Yu. Brazhnikov

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Leading Researcher.*

Phone: +7 (499) 248-69-70.

Email: bra-mma@mail.ru

Поступила 28.02.2019

Submitted as of 28.02.2019



АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО И ПНЕВМОНЭКТОМИЙ У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Д. Е. ОМЕЛЬЧУК^{1,2}, Д. В. КРАСНОВ^{3,4}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{3,4}, И. А. БОЛЬШАКОВА¹

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

²КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, РФ

³ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Цель исследования: изучить частоту послеоперационных осложнений и исходов резекции легкого и пневмонэктомии у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от степени активности туберкулезного воспаления.

Материалы и методы. В исследование включено 722 пациента, которым в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 выполнена радикальная операция по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Диагноз «фиброзно-кавернозный туберкулез» во всех случаях после операции подтвержден патоморфологическим исследованием. Оценку активности туберкулезного воспаления проводили по следующим общедоступным показателям: массивность бактериовыделения, скорость оседания эритроцитов, рентгенологическая динамика процесса за последние 2 мес. перед операцией. В зависимости от активности туберкулезного процесса пациенты разделены на три группы: различали низкую активность (479 пациентов), среднюю активность (171 пациент) и высокую активность (72 пациента).

Результаты исследования. Исход резекционных операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, выполненных у пациентов с низкой активностью туберкулезного процесса, более благоприятный, чем во время средней и тем более высокой активности обострения и тем более выраженного обострения, о чем свидетельствуют достижение полного клинического эффекта у 92,7; 74,3; 37,5% соответственно и более благоприятное течение послеоперационного периода. Так, частота тяжелых послеоперационных осложнений была у 12,1; 26,3; 55,6% пациентов соответственно. Данное положение подтверждено и при однотипных операциях (среди пациентов с пневмонэктомией и среди пациентов с резекцией легких). Высокую активность туберкулезного процесса следует считать относительным противопоказанием к выполнению резекционных операций.

Ключевые слова: хирургическое лечение, резекция легкого, фиброзно-кавернозный туберкулез легких

Для цитирования: Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большакова И. А. Анализ эффективности резекций легкого и пневмонэктомий у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от активности туберкулезного процесса // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 22-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-22-26>

ANALYSIS OF EFFICACY OF LUNG RESECTIONS AND PNEUMONECTOMIES IN PATIENTS WITH FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS DEPENDING ON DISEASE ACTIVITY

D. E. OMELCHUK^{1,2}, D. V. KRASNOV^{3,4}, T. I. PETRENKO^{3,4}, I. A. BOLSHAKOVA¹

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

²Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, Russia

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The objective: to study the frequency of post-operative complications and outcomes of lung resections and pneumonectomies in patients with fibrous cavernous tuberculosis depending on the activity of tuberculous inflammation.

Subjects and methods. 722 patients were enrolled into the study, they all underwent radical surgery for fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in the Krasnoyarsk Regional TB Dispensary No. 1. In all cases, the diagnosis of fibrous cavernous tuberculosis was confirmed by pathomorphological tests after surgery. The severity of tuberculous inflammation was evaluated based on the following generally available indicators: massivity of bacterial excretion, erythrocyte sedimentation rate, x-ray changes over 2 months before the surgery. Depending on the activity of the disease, patients were divided into three groups: those with low activity (479 patients), medium activity (171 patients) and high activity (72 patients).

Results. The outcome of resection surgery due to fibrous cavernous pulmonary tuberculosis performed in patients with low tuberculosis activity was more favorable compared to moderate and high exacerbation activity and especially pronounced exacerbation, as indicated by the achievement of a complete clinical effect in 92.7, 74.3, and 37.5%, respectively, and a more favorable course of the postoperative period. Thus, the frequency of severe postoperative complications made in 12.1, 26.3, and 55.6% of patients, respectively. This situation was also confirmed in operations of the same type (among patients with pneumonectomy and among patients with lung resection). The high activity of tuberculosis should be considered a relative contraindication to surgical resections.

Key words: surgical treatment, lung resection, pulmonary fibrous cavernous tuberculosis

For citations: Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A. Analysis of efficacy of lung resections and pneumonectomies in patients with fibrous cavernous tuberculosis depending on disease activity. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 22-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-22-26>

Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – один из основных «резервуаров» микобактерий туберкулеза, поэтому их успешное лечение благоприятно влияет на эпидемическую ситуацию [1]. Одним из методов лечения пациентов данной категории является хирургический. При этом эффективность хирургического лечения пациентов, оперированных в фазе стабилизации туберкулезного процесса, составляет более 90%, у оперированных в фазе прогрессирования она значительно ниже [3, 4]. Одна из причин – большая частота тяжелых послеоперационных осложнений [2, 5].

Цель исследования: изучить частоту послеоперационных осложнений и исходов резекции легкого и пневмонэктомии у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в зависимости от степени активности туберкулезного воспаления.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование включено 722 пациента, которым в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 выполнена радикальная операция по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Диагноз «фиброзно-кавернозный туберкулез» во всех случаях подтвержден патоморфологическим исследованием. В зависимости от активности туберкулезного процесса больные разделены на три группы. Оценку активности туберкулезного воспаления проводили по следующим общедоступным показателям: массивность бактериовыделения [6], скорость оседания эритроцитов (СОЭ), рентгенологическая динамика процесса за последние 2 мес. перед операцией. В зависимости от сочетания этих показателей различали низкую активность, среднюю активность и высокую активность. Низкая активность (группа НА из 479 пациентов) характеризовалась отсутствием бактериовыделения или олигобактериовыделением, СОЭ – 30 мм/ч и менее, при стабильной рентгенологической картине или некотором улучшении ее в течение 2 мес. перед операцией. В группу средней активности (СА) отнесен 171 пациент с сохранением «обильного» бактериовыделения (рост свыше 100 колониеобразующих единиц или более 10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения), СОЭ – более 30 мм/ч, но менее 50 мм/ч, на фоне стабильной рентгенологической картины в течение 2 мес. перед операцией. В группу высокой активности (ВА) отнесены 72 пациента, которые характеризовались наличием «обильного» бактериовыделения и повышением СОЭ более 30 мм/ч, или независимо от массивности бактериовыделения при СОЭ 50 мм/ч и более, или отрицательной рентге-

нологической динамикой туберкулезного процесса в течение 2 мес. перед операцией.

Пациентам выполнены следующие по объему операции:

группа НА – бисегментарные резекции – 41 (8,6%; из них 34 с корригирующей торакопластикой); лоб- и билобэктомии – 253 операции (52,8%; из них 118 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции до 3 сегментов – 30 (6,3%; из них 20 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции более 4 сегментов (типа верхняя доля и 6-й сегмент) – 55 (11,5%; из них 41 с корригирующей торакопластикой); пневмонэктомии 100 (20,9%);

группа СА – бисегментарные резекции – 15 (8,8%; из них 14 с корригирующей торакопластикой); лоб- и билобэктомии – 66 операций (38,6%; из них 42 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции до 3 сегментов – 8 (4,7%; из них 2 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции более 4 сегментов (типа верхняя доля и 6-й сегмент) – 16 (9,4%; из них 13 с корригирующей торакопластикой); пневмонэктомии 66 (38,6%);

группа ВА – бисегментарные резекции – 2 (2,8%; все с корригирующей торакопластикой); лоб- и билобэктомии – 13 операций (18,1%; из них 12 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции более 4 сегментов (верхняя доля и 6-й сегмент) – 5 (6,9%; все с корригирующей торакопластикой); пневмонэктомии 52 (72,2%).

Исход операции оценивали после окончания послеоперационного курса интенсивной фазы химиотерапии или ликвидации послеоперационных осложнений – в среднем через 3-6 мес. после операции по следующим критериям:

- Полный клинический эффект – прекратилось бактериовыделение, нет деструкции легочной ткани, ликвидировано послеоперационное осложнение без существенного функционального ущерба для пациента.

- Улучшение – прекратилось бактериовыделение, но сохраняется деструкция легочной ткани, или ликвидация послеоперационного осложнения нанесла функциональный ущерб пациенту, или сохраняется остаточная полость плевры.

- Без перемен – сохраняется бактериовыделение, без прогрессирования туберкулезного процесса и отсутствии послеоперационных осложнений.

- Ухудшение или неудовлетворительный результат – сохраняется бактериовыделение, имеется прогрессирование туберкулезного процесса или не ликвидировано тяжелое послеоперационное осложнение.

- Летальный исход (с учетом операционной, послеоперационной и госпитальной до 90 дней летальности).

Источником информации служили истории болезни стационарного больного (форма № 003).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, если хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов хирургического лечения данных больных показал, что полный клинический эффект у пациентов группы НА достигнут у 92,7% (444 человека), тогда как в группе СА – у 74,3% (127 человек), а в группе ВА – лишь у 37,5% (27 человек) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,01$; $p_{\text{НА-ВА}} < 0,01$; χ^2).

При анализе госпитальной летальности не выявлено различий между группами НА и СА: 2,5% (12 человек) и 2,3% (4 человека) соответственно ($p_{\text{НА-СА}} = 0,99$; ТТФ), у пациентов группы ВА летальность значительно превышала эти показатели – 19,4% (14 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,01$; ТТФ). Но если анализ проводить по всей совокупности отрицательных результатов (ухудшение + летальность), в группе НА это составило 4,8% (23 человека), в группе СА – 11,7% (20 человек) и в группе ВА – 44,4% (32 человека) ($p_{\text{НА-СА}} = 0,002$; χ^2 ; $p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; χ^2).

При анализе течения послеоперационного периода также отмечено, что он более благоприятно протекал у пациентов группы НА, о чем свидетельствовало количество тяжелых послеоперационных осложнений. В группе НА они отмечены в 12,1% (58 человек), в группе СА – в 26,3% (45 человек) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,001$; χ^2), а в группе ВА – в 55,6% (40 человек) случаев ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; χ^2).

Анализируя исход хирургического лечения данных больных, установлено, что наиболее частыми осложнениями, которые не удалось ликвидировать и отрицательно повлияли на исход операции, стали эмпиема плевральной полости с бронхиальным свищем (48/722 (6,6%) случаев) и обострение туберкулеза (22/722 (3,0%) случая).

Данные осложнения значимо реже возникали в послеоперационном периоде у больных в группе НА: эмпиема плевральной полости – у 3,3% (16 человек), обострение туберкулезного процесса – у 1,3% (6 человек). В группе СА эмпиема плевральной полости наблюдалась в 14,0% случаев (23 человека) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,001$; χ^2), обострение туберкулезного процесса – в 7% (12 человек) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,001$; χ^2), в группе ВА – эмпиема – в 40,3% (29 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; χ^2), обострение туберкулеза – в 19,4% (14 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; χ^2).

В целях исключения влияния объема операции на исход хирургического лечения проведен анализ во всех трех группах только у пациентов, перенесших пневмонэктомию.

Из 722 больных выполнены пневмонэктомии у 218 человек: в группе НА – у 100 человек, в группе СА – у 66, в группе ВА – у 52. После этой операции полный клинический эффект в группе НА достигнут у 90% (90/100 человек), в группе СА – у 80,3% (53/66 человека), а в группе ВА – лишь у 36,5% (19/52 человек) ($p_{\text{НА-СА}} = 0,08$; χ^2 ; $p_{\text{НА-ВА}} < 0,01$; χ^2).

При анализе послеоперационных осложнений после пневмонэктомии отмечено, что эмпиема плевральной полости намного реже развилась у пациентов группы НА – в 4% (4 человека), чем в группе СА – 15,2% (10 человек) ($p_{\text{НА-СА}} = 0,02$; ТТФ), и особенно в группе ВА – в 42,3% (22 человека) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; ТТФ).

По исходам летальности и неудовлетворительных результатов существенных различий между группами НА и СА не выявлено. Летальный исход возник в 6% случаев (6 человек) в группе НА и в 3% (2 человека) – в группе СА ($p_{\text{НА-СА}} = 0,48$; ТТФ), неудовлетворительный исход – в 4% (4 человека) в группе НА и в 12,1% (8 человек) в группе СА ($p_{\text{НА-СА}} = 0,07$; ТТФ). У больных группы ВА (пневмонэктомию выполнена в период выраженного обострения) летальность и неудовлетворительный результат значительно превышали аналогичные показатели в группе НА и составили: летальность – 19,2% (10 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} = 0,02$; ТТФ), неудовлетворительный исход – 32,8% (17 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; ТТФ).

Аналогичные результаты получены и при анализе исходов только резекции легкого в зависимости от активности туберкулезного процесса. В группе НА полный клинический эффект достигнут в 93,7% (355/379 случаев), в группе СА – в 70,5% (74/105), в группе ВА – только в 50% (10/20) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,001$; χ^2 ; $p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; χ^2).

При анализе госпитальной летальности между группами НА и СА различий не выявлено: 1,3% (5 человек) и 1,9% (2 человека) соответственно ($p_{\text{НА-СА}} = 0,99$; ТТФ), у пациентов группы ВА летальность была статистически значимо выше, чем в группе НА – 15% (3 человека) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; ТТФ). При анализе неблагоприятных исходов (ухудшение + летальность) выявлено, что они встречались в группе НА статистически значимо реже (3,1% случаев, 12 человек), чем в группе СА (9,5% случаев, 10 человек) ($p_{\text{НА-СА}} = 0,006$; χ^2) и в группе ВА (20% 4 человека) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; ТТФ).

В группе НА тяжелые послеоперационные осложнения возникали в 10,6% случаев (40 человек), в группе СА – в 30,5% (32 человека) ($p_{\text{НА-СА}} < 0,001$; χ^2), в группе ВА – в 45% (9 человек) ($p_{\text{НА-ВА}} < 0,001$; ТТФ). Эмпиема плевральной полости в послеоперационном периоде в группе НА развилась в 3,2% случаев (12 человек), в группе СА – в 13,3% (14 человек) и в группе ВА – в 35% (7 человек)

($p_{\text{HA-CA}} < 0,001$; χ^2 ; $p_{\text{HA-BA}} < 0,001$; ТТФ). Обострение туберкулезного процесса в послеоперационном периоде чаще происходило у пациентов группы СА (10,5% случаев, 11 человек) ($p_{\text{HA-CA}} < 0,001$, ТТФ) и в группе ВА (10%, 2 человека) ($p_{\text{HA-BA}} = 0,004$; ТТФ), чем в группе НА (1,3%, 5 человек).

Заключение

Показано, что исход резекционных операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, выполненных у пациентов с низкой активностью туберкулезного процесса, более благоприятный, чем во время средней и тем более высокой активности, о чем свидетельствуют достижение полного клинического эффекта у 92,7; 74,3; 37,5% соответственно и более благоприятное течение послеоперационного периода. Так, частота тяжелых послеоперационных осложнений была у 12,1; 26,3; 55,6% пациентов соответственно. Данное положение подтверждено и при однотипных операциях (среди пациентов с пневмомонэктомией и среди пациентов с резекцией легких).

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. Гарифуллин З. Р. Оптимизация хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 9-13.
2. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С., Елькин А. В. Анализ осложнений и рецидивов хирургического лечения больных с ограниченным легочным туберкулезом при разной морфологической активности специфического воспаления // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 20-23.
3. Елькин А. В., Титаренко О. Т., Эсмеляева Д. С. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 5. – С. 31-33.
4. Краснов В. А., Андренко А. А., Грищенко Н. Г. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза // Пробл. туб. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
5. Мамедбеков Э. Н., Алиев К. А., Шукюрова Р. Р., Меджидов Ф. А. Специфичность и чувствительность факторов риска послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 40-41.
6. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ,
660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Тел.: 8 (391) 261-76-82.

Омельчук Данил Евгеньевич

кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

REFERENCES

1. Garifullin Z.R. Optimization of surgical treatment of drug resistant respiratory tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2007, no. 6, pp. 9-13. (In Russ.)
2. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S., Elkin A.V. Analysis of complications and relapses of surgical treatment of the patients with limited pulmonary lesions and morphological activity of specific inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
3. Elkin A.V., Titarenko O.T., Esmelyaeva D.S. Evaluation of the risk of post-surgery infectious complications in fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2009, no. 5, pp. 31-33. (In Russ.)
4. Krasnov V.A., Andrenko A.A., Grischenko N.G. Surgery treatment of fibrous cavernous tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2002, no. 3, pp. 25-27. (In Russ.)
5. Mamedbekov E.N., Aliev K.A., Shukyurova R.R., Medzhidov F.A. Specificity and sensitivity of risk factors of post-surgery complications in destructive pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
6. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

V.F. Voyno-Yasnetsky State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.
Phone: +7 (391) 261-76-82.

Danil E. Omelchuk

Candidate of Medical Sciences,
Head of Tuberculosis Department with PO Training.
Email: OmelchukDE@yandex.ru

Большакова Ирина Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: Kras-kaftuber@mail.ru

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук, заведующий туберкулезным
легочно-хирургическим отделением.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
Тел.: 8 (383) 203-78-25
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Irina A. Bolshakova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Tuberculosis Department with PO Training.
Email: Kras-kaftuber@mail.ru

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Tuberculosis Pulmonary Surgery Department.
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Phone: +7 (383) 203-78-25
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 26.11.2018

Submitted as of 26.11.2018



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРАТКОСРОЧНЫХ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА¹, С. В. ПУГАЧЕВА², Л. В. ЗАРИЦКАЯ¹, Д. А. КУДЛАЙ³

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

²ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Цель исследования: изучить сроки и эффективность лечения туберкулеза с установленной и предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя у детей с разным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки включен 21 ребенок, больной туберкулезом с МЛУ (все из очагов МЛУ-туберкулеза) находившийся на стационарном лечении. У 3 детей имелось сочетание с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования. Длительность фазы интенсивной терапии у детей с ВИЧ-негативным статусом (19 детей) составила: 60 доз – 1 (5,3%) ребенок, 90 доз – 11 (57,9%) детей, 120 доз – 2 (10,5%) ребенка, 180 доз – 3 (15,8%) ребенка, 240 доз – 1 (4,3%) ребенок. Длительность фазы продолжения лечения: 120 доз у 1 (4,3%) ребенка, 150 доз у 1 (5,3%) ребенка, 180 доз у 12 (63,1%) детей, 270 доз у 1 (5,3%) ребенка, 320 доз у 3 (15,8%) детей.

Длительность фазы интенсивной терапии у 3 детей при сочетании МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции была 180 доз у 2 (66,6%) детей и 240 доз – у 1 (33,4%) ребенка. Фаза продолжения составила 180 доз у 2 (66,6%) детей и 320 – у 1 (33,4%) ребенка соответственно.

Исходы основного курса химиотерапии в большинстве случаев хорошие – рассасывание воспалительных изменений, уплотнение очагов и фибрирование легочной ткани.

Заключение. У больных туберкулезом детей при отсутствии бактериовыделения лечение назначается по результатам тестов на лекарственную чувствительность у источника инфекции. Ограниченность выявленного туберкулезного процесса позволяет сокращать срок лечения детей и при МЛУ возбудителя. Исходы укороченных курсов лечения у детей с туберкулезом благоприятные, чаще рассасывание и уплотнение изменений в легких. У детей с ВИЧ-инфекцией низкая приверженность к лечению ВИЧ-инфекции в социально неблагополучных семьях требует длительной контролируемой химиотерапии туберкулеза в сочетании с антиретровирусной терапией.

Ключевые слова: туберкулез у детей, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Зоркальцева Е. Ю., Пугачева С. В., Зарицкая Л. В., Кудлай Д. А. Опыт использования краткосрочных курсов химиотерапии в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей с разным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 27-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-27-31>

THE SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH DIFFERENT HIV STATUS

E. YU. ZORKALTSEVA¹, S. V. PUGACHEVA², L. V. ZARITSKAYA¹, D. A. KUDLAY³

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

²Regional Children Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

³Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective: to study the time frames and efficacy of treatment for tuberculosis with confirmed and suspected multiple drug resistance (MDR) in children with different HIV status.

Subjects and methods. The method of continuous sampling was used in the study which included 21 children with MDR tuberculosis, they all had been exposed to MDR TB and were treated in hospital. 3 children had concurrent HIV.

Results. The duration of the intensive care phase in HIV negative children (19 people) made: 60 doses – 1 (5.3%) child, 90 doses – 11 (57.9%) children, 120 doses – 2 (10.5%) children, 180 doses – 3 (15.8%) children, 240 doses – 1 (4.3%) child. The duration of the continuation phase was the following: 120 doses – 1 (4.3%) child, 150 doses – 1 (5.3%) children, 180 doses – 12 (63.1%) children, 270 doses – 1 (5.3%) children, 320 doses – 3 (15.8%) children.

The duration of the intensive phase of treatment in 3 children with concurrent MDR TB and HIV infection made 180 doses in 2 (66.6%) children and 240 doses in 1 (33.4%) child. The continuation phase included 180 doses in 2 (66.6%) children and 320 in 1 (33.4%) child respectively.

Outcomes of the main course of chemotherapy were favorable in the majority of the cases - inflammatory changes resolved, focuses consolidated and fibrosis formed in the lung tissue.

Conclusion. Should children have negative results of sputum tests, the treatment is prescribed based on the results of drug susceptibility tests of the index case. If limited tuberculous lesions are diagnosed, the duration of treatment of children with MDR can be shorter. The outcomes of short-course treatment in children with tuberculosis are favorable, changes in the lungs have resolved and thickened more frequently. In children with HIV infection, low adherence to HIV treatment in socially disadvantaged families requires long-term directly observed tuberculosis chemotherapy combined with antiretroviral therapy.

Key words: tuberculosis in children, HIV infection, multiple drug resistance

For citations: Zorkaltseva E.Yu., Pugacheva S.V., Zaritskaya L.V., Kudlay D.A. The short-course chemotherapy in the treatment of multiple drug resistant tuberculosis in children with different HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 27-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-27-31>

Неуклонный рост частоты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя в России создает предпосылки для заражения детей возбудителем туберкулеза с МЛУ [3, 5, 6]. Ситуация усугубляется при развитии туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией [9]. Высокая чувствительность и специфичность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным [10] позволили рекомендовать его для иммунодиагностики туберкулеза у детского населения, в том числе с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [7, 8]. Использование этой пробы [1, 2] и компьютерной томографии органов дыхания позволяет выявлять у детей в основном ограниченные процессы в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Это даже при наличии МЛУ-туберкулеза дает возможность для сокращения сроков лечения.

Цель исследования: изучить сроки и эффективность лечения туберкулеза с установленной и предполагаемой МЛУ возбудителя у детей с разным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы

В исследование методом сплошной выборки включен 21 ребенок, больной туберкулезом с МЛУ возбудителя [все из очагов туберкулеза с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ)]. Эти дети находились на лечении в областной детской туберкулезной больнице г. Иркутска. Средний возраст пациентов составил $7,6 \pm 0,5$ года: из них 0-3 лет – 8 (38,0%) детей, 4-8 лет – 4 (19,0%) ребенка, 11-15 лет – 9 (43,0%) детей.

Клиническая структура наблюдавшихся детей представлена в табл. 1.

Имели сочетанную с туберкулезом ВИЧ-инфекцию 3 (14,2%) ребенка: 1 – 4А стадию, 2 – 4Б стадию (CD4 – 500, 154 и 300 кл/мкл соответственно, старт антиретровирусной терапии (АРВТ) в стационаре). У 2 детей была генерализованная форма туберкулеза и у 1 – инфильтративный туберкулез легких.

Всем детям проведены микробиологические (мокрота – GeneXpert, бактериоскопия, посевы на плотные и жидкие питательные среды), лабораторные и рентгенологические (мультиспиральная компьютерная томография, рентгенография), ультразвуковые исследования в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза у детей (2014 г.), Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ (2015 г.)

Период наблюдения – 2015-2019 гг.

Таблица 1. Клиническая форма туберкулеза у обследованных детей

Table 1. The clinical form of tuberculosis in the examined children

Клиническая форма туберкулеза	абс.	%	Наличие осложнений, сочетанных локализаций
Первичный туберкулезный комплекс	2	9,5	
Туберкулезный менингоэнцефалит	1	4,8	Первичный туберкулезный комплекс – 1
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	6	28,5	Осложненное течение – 3
Очаговый туберкулез	1	4,8	
Инфильтративный туберкулез	4	19,0	
Диссеминированный туберкулез	3	14,3	Генерализованный туберкулез (5 локализаций) – 2
Туберкулезный плеврит	2	9,5	
Костно-суставной туберкулез	1	4,8	
Туберкулез мочевой системы	1	4,8	
Всего	21	100,0	6

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. Обработку и представление данных проводили с учетом рекомендованных в литературе принципов [4].

Результаты исследования

Туберкулез выявлен у 11/21 детей впервые при обследовании по поводу изменения иммунологических проб, по обращению за медицинской помощью или при первичном обследовании по контакту. Из них 1 ребенок заразился внутриутробно от матери туберкулезом и ВИЧ.

Еще 10 детей ранее наблюдались по IVA группе диспансерного учета (средняя продолжительность контакта составила $21,0 \pm 0,8$ мес.), все они получали профилактическое лечение, но только 1 ребенок – контролируемое, в условиях санаторной группы детского сада.

Результаты иммунологических проб у детей: туберкулиновая проба с 2 ТЕ (проба Манту) была отрицательная у 1 (4,8%) ребенка (заражение туберкулезом внутриутробно), положительная нормергическая – у 16 (76,2%) детей, гиперергическая – у 4 (19,0%) детей. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат диаскинтест) была отрицательная у 2 (9,5%) детей с 4Б стадией ВИЧ-инфекции, положительная

нормергическая – у 8 (38,2%), гиперергическая – у 11 (52,3%) детей. Средний размер папулы при пробе Манту составил $13,3 \pm 0,5$ мм, при пробе с АТР – $16,1 \pm 0,4$ мм. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции выявлено 14 (66,7%) детей, с инфицированием МБТ от 2 до 7 лет – 7 (33,3%) детей.

Заразились в очаге туберкулезной инфекции от больных бактериовыделителей с МЛУ туберкулезом 17 детей, 1 ребенок заразился туберкулезом и ВИЧ внутриутробно (мать умерла через неделю после родов), у 3 детей источник заражения не установлен.

По результатам микробиологических исследований мокроты устойчивость к рифампицину с помощью GeneXpert выявлена у 3 детей, методом посева – у 2 (резистентность МБТ к HRCm и HRSZPtKmPasE), то есть всего у 5/21 (23,8%) детей.

Режимы химиотерапии были назначены следующие: IV стандартный (по результатам GeneXpert) – 3 (14,3%) человека, IV индивидуализированный – 11 (52,3%) человек. Произведена смена режима химиотерапии с I или III на IV после приема от 8 до 120 доз схемы препаратов 7 детям в зависимости от сроков выявления МЛУ МБТ у ребенка или источника инфекции.

Состояние большей части пациентов характеризовалось как удовлетворительное (14 (66,7%) человек), процесс в легких или внутригрудных лимфатических узлах носил ограниченный характер, состояние средней степени тяжести было у 5 детей (диссеминированный туберкулез – 2, генерализованный туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией – 1, туберкулезный плеврит – 1 и осложненный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей раннего возраста – 1). Тяжелое состояние было у 2 детей: 1 – с врожденным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и 1 – с туберкулезным менингоэнцефалитом.

Выбор противотуберкулезных препаратов (ПТП) осуществлялся с учетом лекарственной устойчивости в очаге инфекции или у ребенка и возрастных ограничений к назначению ПТП в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ (2015 г.).

Назначены режимы химиотерапии в комбинациях из 5 у 17 детей, из 4 ПТП – у 4 детей (ограниченный процесс, возраст до 3 лет, несогласие родителей на применение некоторых ПТП). Назначение лечения осуществлялось на центральной врачебной консультативной комиссии (ЦВКК).

Частота использования различных ПТП была следующей: пиразинамид – у 21 (100,0%) ребенка, этамбутол – у 21 (100,0%) ребенка, левофлоксацин/моксифлоксацин – у 19 (90,5%) детей, канамицин/амикацин/капреомицин – у 17 (81,0%) детей, теризидон – у 10 (47,6%) детей, протионамид – у 14 (66,7%) детей, ПАСК – у 9 (42,8%) детей,

линезолид – у 2 (9,5%) детей, кларитромицин – у 1 (4,8%) ребенка.

На фоне этиотропного лечения даже у детей с распространенными процессами отмечена хорошая клинико-рентгенологическая динамика, поэтому, учитывая возраст детей, возрастные ограничения к назначению некоторых ПТП и отсутствие бактериовыделения, длительность интенсивной фазы химиотерапии удавалось сократить (что согласуется с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ, 2015 г.). Длительность фазы интенсивной терапии у 19 детей с ВИЧ-негативным статусом составила 60 доз – у 1 (4,3%) ребенка (возраст 1 год, ограниченный процесс во внутригрудных лимфатических узлах, отсутствие согласия родителей на прием фторхинолонов и теризидона); 90 доз – у 11 (57,9%) детей; 120 доз – у 2 (10,5%) детей; 180 доз – у 3 (15,8%); 240 доз – у 1 (4,3%) (1 – инфильтративный туберкулез легких с бактериовыделением, распадом и обсеменением).

Длительность фазы интенсивной терапии у 3 детей при сочетании МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции была 180 доз у 2 (66,6%) детей и 240 доз – у 1 (33,4%) ребенка. Фаза продолжения составила соответственно 180 доз у 2 (66,6%) детей и 320 – у 1 (33,4%) ребенка.

В фазе продолжения лечения применялись следующие ПТП: пиразинамид – у 19 (90,5%) детей, этамбутол – у 7 (33,3%), левофлоксацин/моксифлоксацин – у 16 (76,2%), теризидон – у 8 (38,1%), протионамид – у 12 (57,1%), ПАСК – у 7 (33,3%), линезолид – у 2 (9,5%) детей.

Длительность фазы продолжения лечения также определялась на ЦВКК или на врачебной комиссии (ВК) и составила у 19 детей с ВИЧ-негативным статусом 120 доз у 1 (5,3%) ребенка, 150 доз – у 1 (5,3%) ребенка, 180 доз – у 12 (63,1%) детей, 270 доз – у 1 (5,3%) ребенка, 320 доз – у 3 (21,0%) детей. У 3 детей с сочетанием МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции она составила 180 доз у 2 (66,6%) детей и 320 – у 1 (33,4%) ребенка.

Побочные реакции на ПТП отмечены только у 2 детей – нефропатия при назначении капреомицина, которая была купирована после отмены препарата, и неврологическая реакция на прием теризидона, также полностью купированная после его отмены.

Наибольшие сложности наблюдались в лечении детей с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. У 2 детей выявлена устойчивость к рифампицину с помощью GeneXpert, у 1 ребенка – переход на IV режим химиотерапии осуществлен в связи с отсутствием динамики процесса на фоне лечения по III режиму. Как уже было показано выше, старт АРВТ осуществлялся у всех 3 детей в стационаре, ранее 2 – не получали терапию, у одной девочки 15 лет терапия была прервана по вине родителей. У 2 детей наблюдалась лейкоцитопения, что требовало еженедельного контроля лабораторных по-

казателей, индивидуального подбора препаратов, наблюдение детей осуществлялось в тесном взаимодействии с врачом-инфекционистом. Длительность фазы интенсивной терапии составила 180 доз у 2 детей (1 – врожденный туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией и 1 – с прерыванием АРВТ и с инфильтративным туберкулезом в фазе распада) с выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой и 240 доз – у еще 1 ребенка. Фаза продолжения составила соответственно 180 доз у 2 детей и 320 – у еще 1 ребенка.

Исходы туберкулезного процесса представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исходы туберкулеза с МЛУ у детей с разным ВИЧ-статусом

Table 2. Outcomes of multiple drug resistant tuberculosis in children with various HIV status

Исходы	Туберкулез + ВИЧ-инфекция		Туберкулез	
	абс.	%	абс.	%
Рассасывание очагов/инфильтрации	-	-	3	16,7
Рассасывание, уплотнение	3	100,0	9	50,0
Кальцинация	-	-	4	22,2
Прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада	-	-	2	11,1
Всего	3	100,0	18	100,0

Исходы основного курса химиотерапии у всех детей благоприятные, в большинстве случаев (12 (57,1%) детей) – рассасывание воспалительных изменений с формированием фиброза в легочной ткани и плотных очагов.

Рецидива туберкулеза у детей в течение всего периода наблюдения не было. У одного ребенка с

генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, полностью завершившего основной курс лечения (240 доз – интенсивная фаза, 320 – фаза продолжения лечения), на фоне улучшения показателей иммунного статуса и неопределяемой вирусной нагрузки через 3 мес. отмечали прогрессирование процесса – абсцедирование пораженных туберкулезом периферических лимфатических узлов. В настоящее время ребенок получает повторный курс лечения с включением бедаквилина (ребенку 13 лет), линезолида и моксифлоксацина. Проведено оперативное лечение, операционный материал взят на микробиологическое исследование. При первом эпизоде лечения в мокроте обнаружена ДНК МБТ и определена устойчивость к рифампицину.

Выводы

1. В связи с отсутствием бактериовыделения у больных туберкулезом детей в большинстве случаев лечение назначается по результатам тестов на лекарственную чувствительность возбудителя у предполагаемого источника инфекции.
2. Небольшая распространенность туберкулезного процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах позволяет сократить сроки лечения детей с МЛУ-туберкулезом. Исходы укороченных курсов лечения благоприятные, чаще рассасывание и уплотнение инфильтратов и очагов.
3. У детей с ВИЧ-инфекцией имеет место комплекс неблагоприятных факторов – низкая приверженность к лечению ВИЧ-инфекции в социально неблагополучных семьях, низкий иммунный статус, что требует соблюдать длительность контролируемой химиотерапии туберкулеза в сочетании с АРВТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н.Ю., Курилла А. А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®: Методические рекомендации. – М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.

2. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.

3. Лозовская М. Э., Никифорова Н. А., Ключкова Л. В., Васильева Е. Б., Мосина А. В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 5. – С. 5-12.

4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. – М.: Практическая медицина, 2011. – 39 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena – Diaskintest®. Metodicheskie rekomendatsii. [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen – Diaskintest®. Guidelines]. Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2011, 12 p.

2. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)

3. Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasilieva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children of the tender age in St. Petersburg. Pediatr, 2018, vol. 9, no. 5, pp. 5-12. (In Russ.)

4. Mamaev A.N., Kudlay D.A. Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.

5. Мордык А. В., Плеханова М. А., Соботюк Н. В., Цыганкова Е. А., Подкопаева Т. Г. Социальные и эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 56-59.
6. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Полуэктова Ф. А., Хитева А. Ю., Вицелли Е. А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 17-21.
7. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
8. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартянов В. А., Кудлай Д. А., Филипов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
9. Тен М. Б., Литяева Л. А., Парфенова Т. А. Мониторинг случаев заболевания туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у детей и подростков Оренбургской области // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 60-62.
10. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
5. Mordyk A.V., Plekhanova M.A., Sobotyuk N.V., Tsygankova E.A., Podkopaeva T.G. Social and epidemiological risk factors of tuberculosis in children of the tender age. *Rossiyskiy Peditricheskiy Journal*, 2011, no. 2, pp. 56-59. (In Russ.)
6. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 17-21. (In Russ.)
7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskiy Journal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
8. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Fillipov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest®) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
9. Ten M.B., Lityaeva L.A., Parfenova T.A. Monitoring of cases of tuberculosis and HIV infection in the children and adolescents in Orenburg Region. *Detskiye Infektsii*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 60-62. (In Russ.)
10. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100.

Зоркальцева Елена Юльевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Зарицкая Лариса Васильевна

кандидат биологических наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией.
E-mail: zaritskaya_lv@igmapo.ru

Пугачева Светлана Витальевна

ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», главный врач.
664049, г. Иркутск, ул. Жигулевская, д. 4.
Тел.: 8 (3952) 54-43-88.
E-mail: odtb@list.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-79-22.
E-mail: D624254@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
100, Yubileyny R.D.,
Irkutsk, 664049

Elena Yu. Zorkaltseva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Infectious Diseases Department.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Larisa V. Zaritskaya

Candidate of Biological Sciences,
Head of Central Research Laboratory.
Email: zaritskaya_lv@igmapo.ru

Svetlana V. Pugacheva

Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
4, Zhigulevskaya St.,
Irkutsk, 664009
Phone: 8 (3952) 54-43-88.
Email: odtb@list.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115522
Phone: 8 (499) 617-79-22.
Email: D624254@gmail.com



ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ПРОБЕ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ

Е. П. ШИЛОВА¹, Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, И. М. СТЕПЧЕНКО²

¹ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ГБУЗ НСО «ОЦГБ», г. Обь, Новосибирская область, РФ

Цель: изучить проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с АТР и определить тактику их наблюдения.

Материалы и методы. У 217 детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), наблюдавшихся в противотуберкулезном диспансере, изучены результаты клинико-рентгенологического (мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ) обследования и оценены реакции пробы с АТР при мониторинге (в течение 3 лет) для обоснования сроков диспансерного наблюдения.

Результаты. Установлено, что использование пробы с АТР и МСКТ позволяет диагностировать как латентную туберкулезную инфекцию, так и выявить минимальные посттуберкулезные изменения (кальцинаты). Мониторинг проводился в 2 группах наблюдения: 1-я ($n = 112$) – с впервые выявленными кальцинатами в легких и внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ), 2-я ($n = 105$) – без установленных изменений в легких и ВГЛУ. Гиперергические реакции на пробу с АТР с одинаковой частотой регистрировались у пациентов обеих групп ($46,7 \pm 4,4$ и $48,2 \pm 4,7\%$). Стабилизация результатов пробы с АТР у детей без визуализируемых рентгенологически изменений наблюдается уже через два года, а при наличии кальцинатов – к трем годам наблюдения, что позволяет прогнозировать сроки наблюдения таких детей в диспансерной группе риска по туберкулезу.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, скрытая туберкулезная инфекция, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, динамика результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, кальцинаты

Для цитирования: Шилова Е. П., Поддубная Л. В., Степченко И. М. Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 32-37. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-32-37>

MANIFESTATIONS OF TUBERCULOUS INFECTION IN CHILDREN WITH A POSITIVE RESULT OF THE TEST WITH TUBERCULOSIS RECOMBINANT ALLERGEN

E. P. SHILOVA¹, L. V. PODDUBNAYA¹, I. M. STEPCHENKO²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Ob Central City Hospital, Ob, Novosibirsk Region, Russia

The objective: to study manifestations of tuberculous infection in children with a positive result of the test with TRA and determine the tactics for their follow-up.

Subjects and methods. In 217 children with a positive result of the test with tuberculosis recombinant allergen (TRA) followed up in a TB dispensary, the results of clinical and radiological (multispiral computed tomography MSCT) examinations were studied and the response to the test with TRA during monitoring (within 3 years) was evaluated to justify terms of dispensary follow-up.

Results. It was found that the test with TRA and MSCT allows diagnosing both latent tuberculous infection and detecting minimal post-tuberculous changes (calcifications). Monitoring was performed in 2 groups: Group 1 ($n = 112$) included patients with newly detected calcifications in the lungs and chest lymph nodes, Group 2 ($n = 105$) consisted of patients without detected changes in the lungs and chest lymph nodes. The frequency of hyperergic reactions to the test with TRA recorded in patients of both groups was the same (46.7 ± 4.4 and $48.2 \pm 4.7\%$). Results of the test with TRA in children without radiological changes stabilized two years, and in case of calcifications - in three years of follow-up, which allowed predicting the terms of follow-up for such children as belonging to tuberculosis risk group.

Key words: latent tuberculosis infection, dormant tuberculosis infection, test with tuberculous recombinant allergen, Mantoux test with 2 TU PPD-L, changes in the results of tests with tuberculous recombinant allergen, calcification

For citations: Shilova E.P., Poddubnaya L.V., Stepchenko I.M. Manifestations of tuberculous infection in children with a positive result of the test with tuberculosis recombinant allergen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 32-37. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-32-37>

Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей школьного возраста и подростков в настоящее время предусматривает применение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат диаскинтест). Дети и подростки с положительными результатами пробы подлежат углубленному клинико-рентгенологическому обследованию, включающему мультиспиральную компьютерную томографию

органов грудной клетки (МСКТ ОГК) [3]. Применение МСКТ ОГК позволяет выявить признаки активного туберкулезного процесса и посттуберкулезные изменения (чаще кальцинаты) у детей при отсутствии визуализируемых изменений на обзорных рентгенограммах и линейных томограммах ОГК. При отсутствии изменений состояние расценивается как латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [4].

При ЛТИ микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на пробу с АТР при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [2, 3]. При неадекватном (сниженном) иммунном ответе у человека начинается размножение МБТ и развиваются клинические формы туберкулеза. При сравнительно небольшой бактериальной популяции в условиях гиперчувствительности замедленного типа развившиеся специфические гранулемы подвергаются соединительнотканной трансформации, в зоне туберкулезного некроза откладываются соли кальция [8, 9]. Обратное развитие морфологических изменений туберкулезного воспаления и формирование кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) происходят в течение 2-3 лет [7, 10]. В заживших очагах персистируют МБТ, обеспечивая наличие положительных результатов иммунологических тестов на туберкулезную инфекцию.

К настоящему времени накоплен определенный опыт применения пробы с АТР в диагностике активного туберкулеза, ЛТИ и посттуберкулезных изменений (кальцинатов) у детей разных возрастных групп. Положительные результаты пробы с АТР регистрируются в 80-90% случаев при наличии активного туберкулеза у детей. Применение пробы с АТР позволяет выделять группы повышенного риска по заболеванию туберкулезом среди детского населения [1, 5, 6, 9].

Согласно клиническим рекомендациям [3], при положительной и сомнительной пробе с АТР при отсутствии клинико-рентгенологических признаков заболевания можно говорить о ЛТИ, но не решен вопрос о том, как правильно расценивать малые посттуберкулезные изменения на фоне положительной пробы с АТР и какова тактика ведения этих пациентов.

Цель: изучить проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с АТР и определить тактику их наблюдения.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 217 амбулаторных карт детей в возрасте 8-14 лет с положительными результатами пробы с АТР, наблюдавшихся в ОПТД г. Новосибирска и противотуберкулезном кабинете (г. Обь) в течение 3 лет. Изучены эпидемический анамнез, анамнез жизни, в том числе наличие сопутствующих заболеваний, динамика результатов иммунологических проб, данные традиционного рентгенологического обследования и МСКТ ОГК (при первичном обследовании и через год). Из исследования исключены дети с ВИЧ-инфекцией и дети с туберкулезом. Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Office Excel 2010. Статистическую значимость различий

определяли с использованием парного критерия Стьюдента, оценку связи между количественными данными производили с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Полученные различия и наличие связи между данными считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

На основании результатов МСКТ ОГК выделили две группы наблюдения: 1-я группа – 112 детей с впервые выявленными кальцинатами в легких и ВГЛУ, 2-я – 105 детей без изменений в легких и ВГЛУ.

Результаты исследования

Средний возраст детей в 1-й и 2-й группах сравнения составил $9,9 \pm 1,7$ и $9,7 \pm 1,5$ года соответственно; мальчики составили 55,4 и 53,3%, девочки – 44,6 и 46,7%. Все дети вакцинированы БЦЖ/БЦЖ-М, у $87,5 \pm 3,1\%$ детей 1-й группы и $86,7 \pm 3,3\%$ – 2-й группы сформировался поствакцинальный знак (средний размер $4,8 \pm 1,1$ и $4,7 \pm 1,2$ мм соответственно). Сопутствующие заболевания зарегистрированы у $22,3 \pm 3,9$ и $19,1 \pm 3,8\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно, преобладали хронические очаги инфекции (ГНМ, аденоидиты), реже встречались дискинезия желчевыводящих путей, атопический дерматит, паразитоз (хронический лямблиоз) и в единичных случаях – хронический пиелонефрит, бронхиальная астма. При проведении клинико-лабораторного обследования у детей обеих групп признаков заболевания не выявлено: физическое развитие детей соответствовало возрасту, отсутствовали симптомы интоксикации, воспалительные изменения в общем анализе крови, лейкоцитарная формула соответствовала возрастным нормам, при проведении традиционного рентгенологического обследования патологические изменения в легких и ВГЛУ не визуализировались.

При изучении эпидемического анамнеза установлено, что у 67% пациентов 1-й и у 66% детей 2-й группы был контакт с больным туберкулезом. При этом контакт с бактериовыделителем зарегистрировали у 47 пациентов 1-й группы (из них в $23,4 \pm 6,2\%$ с множественной лекарственной устойчивостью – МЛУ), у 34 детей 2-й группы ($14,7 \pm 6,1\%$ с МЛУ), однако статистические различия не значимы ($p > 0,05$). Семейный контакт отмечен у 88% пациентов 1-й группы и у 59% детей с ЛТИ, $p < 0,05$ (табл. 1). Это подтверждает эпидемическую значимость тесного и длительного общения с больными туберкулезом на развитие специфических изменений, даже минимальных.

При анализе результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) в динамике установлено, что средний возраст детей, в котором регистрировали «вираж» туберкулиновых проб, в 1-й группе составил $5,2 \pm 1,6$ года и во 2-й – $4,9 \pm 1,2$, $p > 0,05$. Длительность наблюдения после «виража» составила 2-8 лет, в среднем $4,5 \pm 1,7$ года в 1-й группе и $4,8 \pm 1,5$ года во 2-й группе, $p > 0,05$.

Таблица 1. Эпидемический анамнез**Table 1. Epidemic case histories**

Группы	Наличие тубконтакта				Характеристика контакта							
	есть		нет		МБТ+		(из них) МЛУ МБТ		семейный		другой	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа (n = 112)	75	67,0 ± 4,4	37	33,0 ± 4,4	47	62,7 ± 5,6	11	23,4 ± 6,2	66	88,0 ± 3,8*	9	12,0 ± 3,8
2-я группа (n = 105)	63	60,0 ± 4,8	42	40,0 ± 4,8	34	54,0 ± 6,3	5	14,7 ± 6,1	37	58,7 ± 6,2*	26	41,3 ± 6,2

Примечание: * – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами

У детей 1-й и 2-й групп при положительной пробе с АТР определены: размер папулы 3-14 мм – 51,8 и 53,3% соответственно, гиперергические пробы встречались также с одинаковой частотой (48,2 и 46,7% соответственно), $p > 0,05$. Средние размеры папулы у детей в группах достоверно не отличались (табл. 2).

У пациентов 1-й группы при проведении МСКТ ОГК кальцинаты преимущественно (75,9 ± 4,0%) определялись только во ВГЛУ, в легких и ВГЛУ – в 17,8 ± 3,6% случаев и изолированно в легких – в 6,3 ± 2,3%. Во ВГЛУ визуализировались от 1 до 5 кальцинатов (в среднем 3) размером от 1 до 8 мм, средний размер – 4,2 ± 1,3 мм. У 62,9% детей во ВГЛУ определялись мелкие кальцинаты (1-3 мм), у 29,5% – кальцинаты размером 4-6 мм и у 7,6% пациентов – 7-8 мм. Наиболее часто (61,9 ± 4,7%) кальцинаты определялись в бронхоппульмональных группах ВГЛУ. При этом у 36,2 ± 4,7% детей кальцинаты визуализировались только в одной группе ВГЛУ, у 29,5 ± 4,5% – в 2 группах ВГЛУ, у

34,3 ± 4,6% – в 3-4 группах ВГЛУ. В легких встречались единичные (1-2) кальцинаты, средний размер которых составил 3,3 ± 0,7 мм.

Для изучения характеристик пробы с АТР в зависимости от длительности инфицирования каждая группа разделена на 2 подгруппы: подгруппа А – дети с инфицированием МБТ от 2 до 4 лет, подгруппа Б – от 5 лет. В 1-й группе детей в подгруппу 1А вошло 69 пациентов, в 1Б – 43 человека. Во 2-й группе детей в подгруппу 2А включено 46 детей, в подгруппу 2Б – 59 пациентов. Результаты иммунологических тестов (ПМ и пробы с АТР) в группах представлены в табл. 3 и 4. Из табл. 3 видно, что гиперергическую чувствительность к туберкулину регистрировали у детей с наличием кальцинатов статистически достоверно чаще (группа 1), чем с ЛТИ (22,3 ± 3,9 и 12,4 ± 3,2% соответственно, $p < 0,05$). У пациентов 1-й группы, независимо от длительности инфицирования МБТ, гиперергические реакции регистрировались с одинаковой частотой (20,2 ± 4,8 и 25,6 ± 6,7% в 1А и 1Б подгруппах),

Таблица 2. Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов в группах наблюдения (при взятии на учет)**Table 2. Results of the test with tuberculous recombinant allergen in the patients from follow-up groups (when registered)**

Группы	Результат пробы				Средний размер (мм)
	положительный (папула 2-14 мм)		гиперергический		
	абс.	%	абс.	%	
1-я группа (n = 112)	58	51,8 ± 4,7	54	48,2 ± 4,7	13,8 ± 3,6
2-я группа (n = 105)	56	53,3 ± 4,9	49	46,7 ± 4,8	13,6 ± 4,9

Таблица 3. Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л**Table 3. Sensitivity to tuberculin based on Mantoux test with 2 TU PPD-L**

Группы		Размер папулы на пробу Манту с 2 ТЕ							
		5-9 мм		10-14 мм		15-16 мм		гиперергический	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа (n = 112)	1А (n = 69)	5	7,3 ± 3,1	30	43,5 ± 6,0	20	29,0 ± 5,5	14	20,2 ± 4,8
	1Б (n = 43)	3	7,0 ± 3,9	16	37,2 ± 7,4	13	30,2 ± 7,0	11	25,6 ± 6,7**
	Всего	8	7,1 ± 2,4	46	41,1 ± 4,7	33	29,5 ± 4,3	25	22,3 ± 3,9*
2-я группа (n = 105)	2А (n = 46)	7	15,2 ± 5,3	28	60,9 ± 7,2	4	8,7 ± 4,2	7	15,2 ± 5,3
	2Б (n = 59)	10	17,0 ± 4,9	34	57,6 ± 6,4	9	15,3 ± 4,7	6	10,2 ± 3,9**
	Всего	17	16,2 ± 3,6	62	59,0 ± 4,8	13	12,4 ± 3,2	13	12,4 ± 3,2*

Примечание: * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами, ** $p < 0,05$ между 1Б и 2Б подгруппами

Таблица 4. Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (при взятии на учет)

Table 4. Results of the test with tuberculous recombinant allergen (when registered)

Группы		Результат пробы			
		положительный		гиперергический	
		абс.	%	абс.	%
1-я группа (n = 112)	1А (n = 69)	42	60,9 ± 5,9	27	39,1 ± 5,9*
	1Б (n = 43)	16	37,2 ± 7,4	27	62,8 ± 7,4*
	Всего	58	51,8 ± 4,7	54	48,2 ± 4,7
2-я группа (n = 105)	2А (n = 46)	22	47,8 ± 7,4	24	52,2 ± 7,4
	2Б (n = 59)	34	57,7 ± 6,4	25	42,3 ± 6,4*
	Всего	56	53,3 ± 4,8	49	46,7 ± 4,4

Примечание: * – $p < 0,05$ между 1А и 1Б подгруппами

$p > 0,05$. У пациентов 2-й группы с ЛТИ частота гиперергических реакций статистически значимо не отличалась при разном сроке инфицирования МБТ в $15,2 \pm 5,3$ и $10,2 \pm 3,9\%$ случаев, $p > 0,05$, в 2А и 2Б подгруппах (табл. 3.). Таким образом, высокая сенсibilизация организма, определяемая ПМ, чаще встречалась у лиц с посттуберкулезными изменениями, чем у детей с ЛТИ. При этом длительность инфицирования МБТ не влияла на частоту гиперергических реакций.

Анализ результатов пробы с АТР (табл. 4) установил, что гиперергические реакции регистрировались у пациентов 1-й и 2-й групп одинаково часто ($48,2 \pm 4,7$ и $46,7 \pm 4,4\%$) и примерно в 2 раза чаще, чем по результатам ПМ. У детей 1Б группы (инфицированных в течение 5-8 лет) гиперергические реакции на пробу с АТР встречались статистически значимо чаще, чем у лиц этой группы, инфицированных МБТ в течение 2-4 лет ($62,8$ и $39,2\%$ соответственно), $p < 0,05$. Не установлена связь между размером папулы при пробе с АТР и размерами кальцинатов, $r = 0,22$ (слабая корреляционная связь), также между размером папулы и количеством кальцинатов, $r = -0,09$. Во 2-й группе детей частота гиперергических проб не зависела от длительности инфицирования МБТ и регистрировалась в $52,2$ и $42,3\%$ соответственно в 2А и 2Б подгруппах, $p > 0,05$ (табл. 4).

Все наблюдаемые пациенты 1-й и 2-й групп получали профилактическое лечение в амбулаторных

условиях. Большинство детей в группах получали два противотуберкулезных препарата ($92,9$ и $95,2\%$) в течение 3 мес. ($85,7$ и $93,3\%$). Динамическое наблюдение за результатами пробы с АТР позволило отметить ежегодное снижение числа детей с гиперергическими реакциями, но при этом у большинства детей сохранялись положительные пробы. После проведения курса химиотерапии в группах преобладали размеры папулы до 14 мм, средние размеры составили $12,7 \pm 3,7$ и $12,0 \pm 3,2$ мм, $p > 0,05$. При мониторинге результатов проб с АТР конверсию положительных реакций в отрицательные и сомнительные наблюдали в единичных случаях (табл. 5, 6). Так, отрицательные пробы у детей с кальцинатами (1-я группа) зарегистрированы только к 3-му году наблюдения, а у лиц с ЛТИ (2-я группа) – уже через год от начала наблюдения, что было в 2,5 раза чаще ($1,8$ и $4,8\%$, $p < 0,05$). Сомнительные пробы регистрировались уже через год в 1-й и 2-й группах, но также в единичных случаях ($5,4$ и $4,8\%$). Изменение результатов пробы с АТР чаще определяли у детей с гиперергическими реакциями в обеих группах, частота их с каждым годом уменьшалась, достигнув к 3 годам наблюдения $11,2$ и $10,9\%$ соответственно 1-й и 2-й группам (табл. 5, 6). Таким образом, отмечена общая тенденция к ежегодному снижению числа детей с гиперергическими пробами АТР. В единичных случаях наблюдалась конверсия положительных реакций в отрицательные. Всем

Таблица 5. Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в динамике, 1-я группа (n = 112)

Table 5. Changes in the results of the test with tuberculous recombinant allergen, Group 1 (n=112)

Сроки	Результат пробы								Средний размер (мм)
	отрицательный		сомнительный		положительный		гиперергический		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Взятие на учет					58	51,8 ± 4,7	54	48,2 ± 4,7*	13,8 ± 3,6
через 1 год	0		6	5,4 ± 2,1	69	61,6 ± 4,6	37	33,0 ± 4,4	12,7 ± 3,7
через 2 года	0		6	5,4 ± 2,1	82	73,2 ± 4,8	24	21,4 ± 3,4	11,4 ± 3,0
через 3 года	2	1,8 ± 1,3	7	6,2 ± 2,3	90	80,4 ± 3,8	13	11,6 ± 3,0*	11,2 ± 2,2

Примечание: * – здесь и в табл. 6 $p < 0,05$ между взятием на учет и сроками наблюдения

Таблица 6. Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в динамике, 2-я группа (n = 105)
Table 6. Changes in the results of the test with tuberculous recombinant allergen, Group 2 (n=105)

Сроки	Результат пробы								Средний размер (мм)
	отрицательный		сомнительный		положительный		гиперергический		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Взятие на учет					56	53,3 ± 4,9	49	46,7 ± 4,8*	13,6 ± 4,9
через 1 год	1	0,9 ± 0,9	5	4,8 ± 2,1	68	64,8 ± 4,7	31	29,5 ± 4,5	12,0 ± 3,2
через 2 года	4	3,8 ± 2,5	6	5,7 ± 2,3	81	77,2 ± 4,1	14	13,3 ± 3,3*	11,4 ± 3,0
через 3 года	5	4,8 ± 2,1	5	4,8 ± 2,1	82	78,0 ± 4,0	13	12,4 ± 3,2*	10,9 ± 2,6

детям через год после завершения превентивного лечения проведена контрольная МСКТ ОГК. У детей 1-й группы изменения сохранялись в прежнем объеме, рентгенологических признаков активности специфического воспаления не отмечалось. У пациентов 2-й группы патологические изменения во ВГЛУ и легких отсутствовали.

Отмечено, что стабилизация результатов пробы с АТР у детей без визуализируемых рентгенологически изменений наблюдается уже через два года, а при наличии кальцинатов – к трем годам наблюдения, что позволяет прогнозировать сроки наблюдения таких детей в диспансерной группе риска по туберкулезу.

Выводы

1. Использование пробы с АТР и МСКТ позволяет диагностировать ЛТИ и выявить детей с минимальными посттуберкулезными изменениями (кальцинатами преимущественно до 4 мм), которые составляют

группу риска по заболеванию туберкулезом и требуют проведения профилактического лечения.

2. Кальцинаты во ВГЛУ и легких чаще выявляли у детей при тесном и длительном общении с больными туберкулезом (семейный контакт).

3. Гиперергические реакции на пробу с АТР с одинаковой частотой регистрировались у пациентов с ЛТИ и у лиц с кальцинатами (46,7 ± 4,4 и 48,2 ± 4,7%, $p > 0,05$).

4. При длительном сроке инфицирования МБТ (более 5 лет) гиперергические реакции регистрировались у лиц с кальцинатами чаще, чем у детей с ЛТИ (62,8 и 42,3%).

5. Критериями эффективности профилактического лечения детей из группы риска по туберкулезу являются стабилизация и уменьшение папулы на пробу с АТР и отсутствие заболевания туберкулезом, что наблюдается у большинства детей с ЛТИ в течение двух лет после профилактического лечения, а у лиц с посттуберкулезными изменениями (кальцинатами) – трех лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 16-22.
- Всемирная организация здравоохранения: Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева, 2015.
- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: Клинические рекомендации. – М., 2016. – 44 с.
- Мезенцева А. В., Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Камаева Н. Г., Долматова И. А. Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 1. – С. 11-17.
- Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М., Кононенко В. Г. Иммунологические пробы у детей, их роль в формировании групп риска по туберкулезу // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 20-23.
- Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)
- ВОЗ. *Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey.* (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection). Geneva, 2015,
- Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Latent tuberculous infection (LTI) in children. Clinical recommendations]. Moscow, 2016, 44 p.
- Mezentseva A.V., Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P., Kamaeva N.G., Dolmatova I.A. The activity of tuberculosis when calcification is detected in the chest lymph nodes and lungs of children *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
- Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M., Kononenko V.G. Immunological tests in children, and their role in the formation of tuberculosis risk group. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2016, no. 1, pp. 20-23. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 5-16. (In Russ.)

7. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
8. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. акад. РМАН М. И. Перельмана. – М., 2007. – 512 с.
9. Шилова Е. П., Поддубная Л. В., Степченко И. М. Динамика чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 193-194.
10. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 335с.
7. Strukov A.I., Solovieva I.P. *Morfologiya tuberkulyoza v sovremennykh usloviyakh*. [Tuberculosis morphology in the current situation]. Moscow, Meditsina Publ., 1986, 224 p.
8. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, 2007, 512 p.
9. Shilova E.P., Poddubnaya L.V., Stepchenko I.M. Changes in susceptibility to tuberculous recombinant allergen in children with various manifestations of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 193-194. (In Russ.)
10. Yanchenko E.N., Greymer M.S. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors]. St. Petersburg, Gippokrat Publ., 1999, 335 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 8 (383) 222-32-04.

Шилова Елена Петровна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Поддубная Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: podd@ngs.ru

Степченко Ирина Минеевна

ГБУЗ НСО «ОЦГБ»,
детский фтизиатр.
633102, Новосибирская область, г. Обь.
Тел./факс: 8 (38373) 5-90-37.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: +7 (383) 222-32-04.

Elena P. Shilova

Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Email: ftizio12@ngs.ru

Ludmila V. Poddubnaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: podd@ngs.ru

Irina M. Stepchenko

Ob Central City Hospital,
Pediatric Phthisiologist.
Ob, Novosibirsk Region, 633102.
Phone/Fax: +7 (38373) 5-90-37.
Email: ftizio12@ngs.ru

Поступила 26.08.2018

Submitted as of 26.08.2018



ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА, В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ¹, Е. А. КРУК¹, С. П. МИШУСТИН¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Д. А. КУДЛАЙ³

¹ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

²ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения больных туберкулезом с преширокой лекарственной устойчивостью и с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) по V режиму химиотерапии (РХТ) с применением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе с длительным применением бедаквилина.

Материалы и методы. Изучены эффективность и безопасность лечения 39 больных по V РХТ. Из них с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 17 (43,6%), с ШЛУ-ТБ – 31 (79,5%), с ВИЧ-инфекцией – 9 (23,1%).

Результаты исследования. Эффективность лечения: излечены 32 (82,0%), неудача – 1 (2,6%), умерли не от туберкулеза – 4 (10,2%), самостоятельно прекратили лечение – 2 (5,1%). Принимали бедаквилин в течение всего курса химиотерапии 23 (69,7%) пациента (средний срок – 19,3 мес.). Из них 22 (95,6%) излечены, неудача лечения – 1 (4,4%). Отмечена хорошая переносимость препарата.

Нежелательные эффекты, потребовавшие отмены некоторых ПТП, зафиксированы у 9 (23,1%) пациентов. После абациллирования 30 (76,9%) пациентов лечились в стационарозамещающих условиях, в том числе у 10 из них использовался видеоконтроль приема препаратов. Постлечебное наблюдение осуществляется у 28 из 32 (2 сменили место жительства, 2 умерли не от туберкулеза) излеченных пациентов, средний срок 11,7 ± 6,3 мес., рецидива туберкулеза у них нет.

Ключевые слова: туберкулез легких, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, лечение по V режиму химиотерапии, длительный прием бедаквилина

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>

EXPERIENCE OF TREATING EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS INCLUDING CONTINUOUS USE OF BEDAQUILINE, IN TOMSK REGION: IMMEDIATE AND POSTPONED RESULTS

P. N. GOLUBCHIKOV¹, E. A. KRUK¹, S. P. MISHUSTIN¹, T. I. PETRENKO², D. A. KUDLAY³

¹Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective of the study: to evaluate the efficacy and safety of treatment of tuberculosis patients with pre-extensive drug resistance and extensive drug resistance (XDR-TB) with regimen V using new anti-tuberculosis drugs including continuous treatment with bedaquiline.

Subjects and methods. The treatment efficacy and safety were assessed in 39 patients treated with regimen V. Of them, 17 (43.6%) suffered from fibrous cavernous tuberculosis, 31 (79.5%), and 9 (23.1%) were HIV positive.

Results. Treatment efficacy: 32 (82.0%) were cured, 1 (2.6%) was treatment failure, 4 (10.2%) died of non-tuberculosis, 2 (5.1%) defaulted from treatment. 23 (69.7%) patients took bedaquiline for the entire course of chemotherapy (the average duration made 19.3 months). Of them, 22 (95.6%) were cured, 1 (4.4%) had treatment failed. It was observed that the drug was well tolerated.

Adverse events resulted in the cancellation of drugs were documented in 9 (23.1%) patients. After sputum conversion, 30 (76.9%) patients were treated using hospital-substituting technologies, including 10 of them who were treated under direct observation by video. Post-treatment follow-up is carried out in 28 out of 32 (2 changed their place of residence, 2 died of non-tuberculosis) of the treated patients, the average duration of follow-up have made 11.7 ± 6.3 months, the patients are relapse free.

Key words: pulmonary tuberculosis, extensive drug resistance, treatment with regimen V, continuous treatment with bedaquiline

For citations: Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 38-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>

Проблема лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является ведущей в мировой фтизиатрии

с начала 2000-х гг. По последним данным Всемирной организации здравоохранения [9], эффективное лечение больных с МЛУ *Mycobacterium tuberculosis*

(МБТ) в мире когорты 2015 г. (114 180 больных) зарегистрировано у 55%, а с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ (8 399 больных) – у 34% пациентов. В Российской Федерации [6] эффективность лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии (РХТ) когорты 2015 г. (24 367 больных) составила 53,5%.

За последние 3 года в России опубликованы результаты нескольких исследований по лечению больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) – бедаквилина, линезолида, показывающие более высокую эффективность лечения [2-4, 7, 8]. Однако в большей части исследований оценку эффективности проводили по итогам первых 6 мес. интенсивной фазы лечения, бедаквилин применялся 6 мес. (согласно инструкции по применению лекарственного средства).

С учетом необходимости лечения по V РХТ больных ШЛУ-ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью к малому количеству ПТП при переходе на поддерживающую фазу лечения с отменой инъекционного ПТП и отменой бедаквилина через 6 мес. применения зачастую пациенты получают схему с недостаточным числом ПТП с доказанной чувствительностью МБТ, что может негативно влиять на эффективность химиотерапии (ХТ) и на отдаленные результаты.

В мае 2019 г. опубликованы результаты исследования [1] по всему курсу лечения больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе с оценкой эффективности и безопасности длительного приема бедаквилина. Исследование показало более высокую эффективность основного курса ХТ при приеме бедаквилина более 24 нед. и хорошую переносимость лечения.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения больных с преШЛУ и ШЛУ-ТБ по V РХТ с использованием новых ПТП, в том числе с длительным применением бедаквилина.

Материалы и методы

В 2016 и 2017 г. в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» (ТФМЦ) включено в лечение по V РХТ 39 пациентов. Критерии включения: ТБ с преШЛУ и ШЛУ возбудителя, возраст более 18 лет, согласие пациента на лечение по V РХТ. Перед началом ХТ больным проводили тест на определение лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя к следующим ПТП: изониазид (Н), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (Е), пиразинамид (Z), канамицин (Km), капреомицин (Сm), амикацин (Am), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx) (0,5 и 2,0 г), этионамид/протионамид (Еto/Pto), аминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), линезолид (Lzd). Для оценки лекарственной чувствительности использовали твердые и жидкие питательные среды. У части больных не проведен

ТЛЧ к амикацину, пиразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду в связи с отсутствием чистых субстанций в первой половине 2016 г. Решение о начале лечения по V РХТ и формирование индивидуальной схемы режима принималось врачебной комиссией.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Windows Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение. Иллюстрацию и обработку данных проводили по общепринятым рекомендациям [5].

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов. Общая характеристика включенных в исследование пациентов: жители Томской области – 35 (89,7%) человек, жители других регионов – 4 (10,3%), в их числе 3 пациента, ранее признанные врачебной комиссией региона постоянного места жительства некурабельными. Преобладали мужчины – 29 (74,4%), женщин было 10 (25,6%). Возраст пациентов от 19 до 60 лет (средний возраст $36,6 \pm 11,4$ года; 95% ДИ 33,0-40,2). Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ – 20 (51,3%), впервые выявленных больных было 15 (38,5%), больных с рецидивом – 4 (10,2%). При этом средний срок течения заболевания у хронических больных ($n = 20$) составил $7,2 \pm 4,9$ года (95% ДИ 5,1-9,3). По клиническим формам ТБ распределение было следующим: фиброзно-кавернозный ТБ (ФКТ) – у 17 (43,6%) больных, инфильтративный ТБ – у 14 (35,9%), диссеминированный ТБ – у 4 (10,2%), казеозная пневмония – у 3 (7,7%), очаговый ТБ – у 1 (2,6%) пациента.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на эффективность лечения (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, синдром зависимости от психоактивных веществ), были у 19 пациентов, в том числе сочетание нескольких заболеваний: ВИЧ-инфекция – у 9 (23,1%), сахарный диабет – у 5 (12,5%), зависимость от алкоголя – у 9 (23,1%), текущая зависимость от наркотиков – у 7 (17,9%).

У 5 (12,8%) пациентов в анамнезе были операции по поводу ТБ: у 2 пациентов – резекция легкого, у 2 – резекция легкого с последующей торакопластикой (у 1 из них еще выполнялась клапанная бронхоблокация). У всех пациентов после применения оперативных вмешательств излечения ТБ не наступило.

Все пациенты на момент включения в V РХТ являлись бактериовыделителями. У 35 (89,7%; 95% ДИ 80-99) пациентов выявлен рост МБТ на твердых и жидких питательных средах, у 2 (5,1%) – выделена культура только при посеве на твердую

питательную среду, у 2 (5,1%) – только при посеве на жидкую питательную среду.

У 31 (79,5%; 95% ДИ 67-92) пациента имелся ШЛУ-ТБ, в том числе у 17 (43,6%) из них определялось сочетание устойчивости ко всем (из протестированных на лекарственную устойчивость) инъекционным ПТП и фторхинолонам. У 5 (12,8%) пациентов был преШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным ПТП, у 3 (7,7%) – преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам. Результаты тестов на лекарственную чувствительность к ПТП представлены в табл. 1.

С учетом довольно обширных спектров лекарственной устойчивости МБТ у пациентов формирование адекватной схемы в рамках V РХТ представляло сложности ввиду малого количества ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ. Наиболее сложные спектры лекарственной устойчивости МБТ представлены в табл. 2.

Следует отметить, что до 2017 г. в ОГАУЗ «ТФМЦ» не проводили ТЛЧ к амикацину и, как следствие, не

было данных о перекрестной устойчивости между канамицином и амикацином. В связи с этим амикацин не назначали включенным в данное исследование пациентам с устойчивостью к канамицину, исходя из убеждения о крайне высоком уровне перекрестной устойчивости этих препаратов, что создавало дополнительные трудности при формировании схемы ХТ.

Дальнейшие исследования чувствительности к канамицину и амикацину на аппарате Bactec MGIT 960, проводимые Томской Области в 2017-2019 гг., показали – уровень перекрестной устойчивости не более 40%, что при условии определения ТЛЧ к амикацину позволило использовать его в лечении по IV и V РХТ.

Формирование режима химиотерапии. При составлении схемы лечения по V РХТ руководствовались следующими принципами: базис терапии – бедаквилин и линезолид, назначали всем пациентам. Затем добавляли ПТП с подтвержденной лекарственной чувствительностью МБТ (наиболее часто это были циклосерин, моксифлоксацин). Если

Таблица 1. Устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам у пациентов, включенных в V РХТ
Table 1. Drug resistance in the patients treated with regimen 5

Противотуберкулезный препарат	Число пациентов (n = 39)		
	обследовано на лекарственную чувствительность МБТ	выявлена устойчивость МБТ	
		n	%
Этамбутол	39	38	97,4
Пиразинамид	34	32	94,1
Протионамид/этионамид	39	36	92,3
Канамицин	39	36	92,3
Офлоксацин	39	34	87,2
Напреомицин	39	30	76,9
Левоефлоксацин	37	28	75,7
ПАСК	39	29	74,4
Моксифлоксацин (0,5 г)	32	21	65,6
Аминацин	14	5	35,7
Циклосерин	37	7	18,9
Линезолид	31	2	6,5

Таблица 2. Число пациентов, имеющих самый обширный спектр лекарственной устойчивости МБТ
Table 2. The number of patients with extensive drug resistance

ПТП с определенной ЛУ	ПТП с определенной ЛЧ	ПТП, к которым ТЛЧ не проведен	Число пациентов
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Am, Ofx, Lfx, Mfx, Lzl	Cs	-	1
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Am, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Cs, Lzl	-	1
H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Lzl	Am	4
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Cs, Lzl	Am	2
H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx	-	Am, Mfx, Lzl	3
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx	Cs	Am, Mfx, Lzl	1
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx	Cs	Z, Am, Lfx, Mfx, Lld	3

Примечание: ПТП – противотуберкулезные препараты; ЛУ – лекарственная устойчивость; ЛЧ – лекарственная чувствительность, ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

в схеме не было 5-6 ПТП, добавляли меропенем в сочетании с амоксициллином + клавулановая кислота. Если при этом не удалось набрать в схему 5-6 ПТП, то включали ПТП, предположительно действующие (ПТП с пограничной чувствительностью, ПТП с расхождением ТЛЧ по посеву на твердых и жидких средах, моксифлоксацин при устойчивости в концентрации 0,5 г и чувствительности в концентрации 2,0 г (в том числе в дозе 0,6 г/сут), изониазид в высоких дозах (0,9 г) в сочетании с внутривенным введением ПАСК (предполагалось потенцирование действия с преодолением лекарственной устойчивости).

Из 39 пациентов 20 (51,3%) было назначено 6 ПТП, 10 (25,6%) – 7 ПТП, 8 (20,5%) – 5 ПТП, 1 (2,6%) – 4 ПТП.

Частота назначения противотуберкулезных препаратов при формировании схемы лечения представлена на рисунке.

Организация лечения пациентов. Все 39 пациентов начинали лечение в условиях круглосуточного стационара. В дальнейшем при прекращении бактериовыделения и удовлетворительной переносимости лечения они переводились на стационаро-

замещающие организационные формы, в том числе в интенсивную фазу лечения: дневной стационар, стационар на дому, фтизиатрические кабинеты районных больниц, фельдшерско-акушерские пункты районов области.

Часть пациентов дневного стационара при отмене инъекционного ПТП или со схемой ХТ без инъекционного ПТП осуществляли ежедневный контролируемый прием ПТП, используя технологию видеоконтроля, они посещали врача для медицинского осмотра и медицинскую сестру для получения ПТП на неделю. Для проведения хирургического лечения 1 пациентка направлена в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, 1 пациентка на фазе продолжения ХТ находилась в ФГБУ туберкулезный санаторий «Чемал» Минздрава России. Места нахождения пациентов во время лечения представлены в табл. 3.

Результаты лечения

1. Эффективность лечения
Результаты представлены в табл. 4.

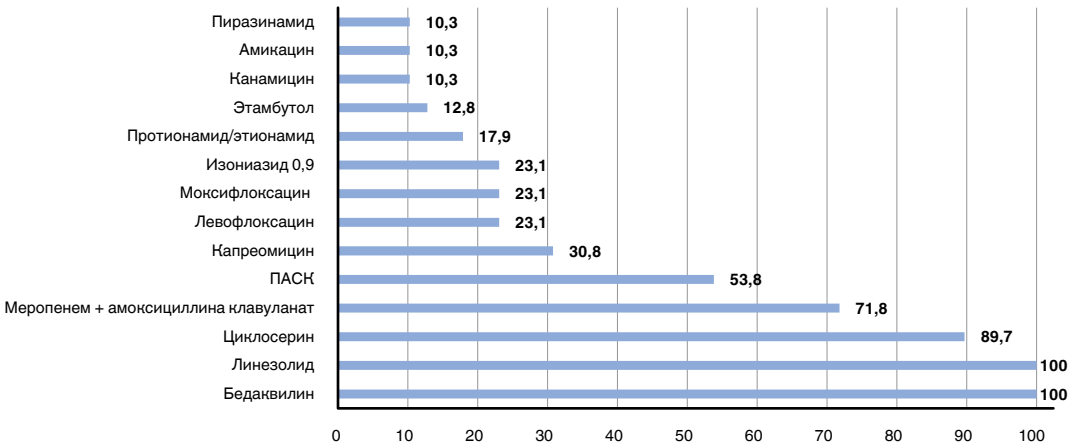


Рис. Частота (%) включения в схему ПТП при начале лечения по V PXT (n = 39)
Fig. Frequency (%) of inclusion of anti-tuberculosis drugs in the regimen when starting treatment with regimen V (n=39)

Таблица 3. Число пациентов, у которых использованы разные организационные технологии при лечении туберкулеза
Table 3. The number of patients in whom various technologies were used for treatment of tuberculosis

Организационные технологии	Число пациентов (n = 39, в том числе 5 пациентов – более 2 мест лечения)		
	абс.	%	примечания
Весь курс лечения в круглосуточном стационаре	9	23,1	3 – умерли; 2 – прервали лечение
после выписки из круглосуточного стационара:			
Дневной стационар	14	35,9	10 – видеоконтроль
Стационар на дому	8	20,5	
Фтизиатрический кабинет РБ	6	15,4	В том числе 2 пациентам был организован прием меропенема в процедурном кабинете РБ
ФАП	5	12,8	
НИИ туберкулеза	1	2,6	
Туберкулезный санаторий	1	2,6	

Примечание: ФАП – фельдшерско-акушерский пункт

Таблица 4. Результаты лечения больных
Table 4. Treatment outcomes

Всего пациентов	Исход ХТ									
	эффективный курс (излечены)		неэффективный курс (неудача)		умерло				прервали курс	
					от туберкулеза		не от туберкулеза			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
39	32	82,0	1	2,6	0	0,0	4	10,3	2	5,1

Среди пациентов, завершивших лечение, курс ХТ был признан эффективным у 86,5% (32/37).

Отметим, что результаты лечения 9 пациентов с ВИЧ-инфекцией сопоставимы с общей эффективностью: 7 (77,8%) – излечено, 1 (11,1%) – отрыв, 1 (11,1%) – умер от прогрессирования ВИЧ-инфекции. Всем ВИЧ-позитивным пациентам проводилась коррекция схемы антиретровирусной терапии с учетом применения бедаквилина.

2. Длительность курса химиотерапии

Средняя продолжительность лечения по V РХТ у излеченных пациентов ($n = 32$) составила $19,8 \pm 6,3$ мес. (от 16 до 26 мес.).

С учетом наличия в исследуемой группе пациентов с крайне ограниченными возможностями формирования адекватной схемы по V РХТ, у которых при отмене бедаквилина через 24 нед. в схеме могло остаться 1-2-3 эффективных ПТП (обычно линезолид и/или циклосерин), то этим больным курс бедаквилина продлялся по решению врачебной комиссии каждые 6 мес. (в том числе на весь курс ХТ). В табл. 5 представлены данные о длительности приема бедаквилина пациентами, завершившими лечение ($n = 33$, из них 32 – излеченные и 1 – неудача).

3. Оперативное лечение и коллапсотерапия у пациентов

Оперативное лечение и/или коллапсотерапия применены у 9 (23,1%) пациентов: искусственный пневмоторакс после видеотораскопии с рассечением спаек плевры – у 6 пациентов, в том числе у 1 – в сочетании с клапанной бронхоблокацией; атипичная резекция легкого – у 1 пациентки; пневмонэктомия у 1 пациентки с тотальной казеозной пневмонией правого легкого была применена на 14-м мес. лечения после негативации мокроты (по микроскопии и посеву), лекарственная чувствительность МБТ сохранена только к циклосерину (при лекарственной устойчивости МБТ: H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm,

Am, Ofx, Lfx, Mfx, Lzl); клапанная бронхоблокация – у 1 пациента с эмпиемой плевры и бронхоплевральным свищем (в итоге – закрытие свища, излечение эмпиемы). Осложнений при всех перечисленных вмешательствах не было.

Искусственный пневмоторакс как достаточно безопасный метод, позволяющий усилить эффективность ХТ, формировался у всех после видеотораскопии с рассечением спаек плевры одновременно с началом лечения по V РХТ у пациентов с сомнительным прогнозом на излечение (малое число препаратов с сохраненной чувствительностью МБТ (1-2-3 ПТП) в сочетании с распространенным деструктивным процессом в легких).

Из 9 пациентов, которым применены инвазивные методы лечения, 8 – излечены от ТБ, 1 – умер от инсульта (искусственный пневмоторакс был завершён за 2 мес. до смерти).

4. Причины неблагоприятных исходов лечения

Умерли не от ТБ 4 пациента. Причины смерти: инсульт, острая сердечная недостаточность, рак гортани, ВИЧ-инфекция.

Пациент, умерший от острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), – мужчина 60 лет, двусторонний ФКТ с выраженной клинической картиной, лекарственная чувствительность МБТ сохранена только к линезолиду (лекарственная устойчивость, МБТ: H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx, не проведен ТЛЧ к амикацину), имел сопутствующие заболевания в виде ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклероза сосудов, состояния после шунтирования бедренных артерий, состояния после излечения от рака щитовидной железы. Острая сердечно-сосудистая недостаточность (внезапная смерть) развилась на 16-й день лечения по V РХТ в круглосуточном стационаре для больных МЛУ-ТБ, без эффекта проводились реанимационные меро-

Таблица 5. Длительность приема бедаквилина пациентами, завершившими лечение ($n = 33$)
Table 5. Duration of treatment with bedaquiline the patients who completed treatment ($n=33$)

Временные интервалы приема бедаквилина	Число пациентов ($n = 33$)		
	абс.	%	средний срок приема бедаквилина, месяцы
6 мес.	4	12,1	6,0
7-12 мес.	6	18,2	10,2
В течение всего курса ХТ	23*	69,7	19,3

Примечание: * – в том числе 1 пациент с длительностью приема бедаквилина 26 мес.

приятия врачом анестезиологом-реаниматологом в соответствии со стандартами легочно-сердечной реанимации. С учетом крайне неблагоприятного фона решение о начале V РХТ принято, с согласия пациента, по жизненным показаниям из-за быстрого прогрессирования ТБ на фоне 24-месячного курса лечения по IV РХТ. С начала лечения по V РХТ с бедаквилином и моксифлоксацином до момента внезапной смерти (16 дней) пациенту 3 раза проводилась ЭКГ, последний раз за 3 дня до смерти, максимальный уровень QTcF составил 395 мс. Причинно-следственная связь с проводимым лечением по V РХТ и возникновением ОССН явно не определена по причине нормального уровня QTcF без тенденции к увеличению на фоне лечения.

Пациент, умерший от инсульта, мужчина 49 лет, преШЛУ с устойчивостью ко всем фторхинолонам и линезолиду, имел сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 1-го типа, алкогольная зависимость. Острый распространенный геморрагический инсульт произошел на 7-м мес. лечения в круглосуточном стационаре, после этого пациент был переведен в реанимационное отделение регионального сосудистого центра, но лечебные мероприятия были неэффективны. До возникновения инсульта пациент был абациллирован (по посевам на твердые и жидкие питательные среды). Связи с проводимым лечением по V РХТ и возникновением инсульта не выявлено.

Пациент, умерший от рака гортани, мужчина 40 лет, преШЛУ с устойчивостью ко всем фторхинолонам. ТБ выявлен одновременно с распространенной аденокарциномой гортани. ХТ рака была противопоказана из-за активного ТБ, хирургическое лечение не показано из-за распространенности опухолевого процесса на окружающие ткани. Пациенту начато лечение по V РХТ, он абациллирован (по микроскопии и посеву) на 1-м мес. лечения, на 3-м мес. лечения переведен на технологию «стационар на дому», направлен на лучевую терапию – гамма-терапия на область гортани в дозе 2 Гр/сут, 30 дней (СОД – 60 Гр) с целью уменьшения объема опухоли с последующим рассмотрением возможности оперативного лечения. Пациент скончался от кровотечения из распадающейся опухоли в отделении анестезиологии и реанимации ОГАУЗ «ТФМЦ».

Пациент 52 лет, умерший в отделении анестезиологии и реанимации ОГАУЗ «ТФМЦ» от болезни, вызванной ВИЧ, 4-й ст. (41 кл/мкл CD4⁺), с проявлениями множественных заболеваний, в их числе генерализованный ТБ, преШЛУ МБТ с устойчивостью к канамицину. Лечение по V РХТ (получено 46 доз) назначено по жизненным показаниям в связи с прогрессированием ТБ на фоне IV РХТ и начала антиретровирусной терапии.

5. Нежелательные реакции

Переносимость лечения была удовлетворительной. Серьезных неблагоприятных эффектов, потребовавших отмены лечения по V РХТ, не зафиксировано.

Неблагоприятные эффекты, потребовавшие постоянной отмены некоторых ПТП, зафиксированы у 9 (23,1%) пациентов. У 7 пациентов это были гепатотоксические реакции, потребовавшие отмены ПАСК и изониазида.

Неблагоприятные эффекты, потребовавшие временной отмены ПТП, наблюдались у 17 (43,6%) пациентов, после проведения дезинтоксикационной терапии эти реакции купировались.

Отметим частоту серьезных нежелательных реакций, вызванных линезолидом, в виде: 1) периферической полинейропатии, которая в дальнейшем требовала длительного лечения у 4 (10,3%) пациентов, из них у 3 потребовалось снижение дозы линезолида, у 1 – окончательной отмены линезолида; 2) угнетения кроветворения (тромбоцитопения и эритроцитопения) – у 3 (7,7%) пациентов с развитием геморрагического синдрома, что корректировалось трансфузионной терапией.

Удлинение интервала QTcF зафиксировано у 2 (5,1%) пациентов, на 4-м мес. лечения – до 472 мс, на 6 мес. лечения – до 501 мс. Отменены бедаквилин и моксифлоксацин. После дезинтоксикационной терапии прием бедаквилина возобновлен, но повторного удлинения интервала QTcF не последовало.

У 23 пациентов, принимавших бедаквилин в течение всего курса лечения, интервал QTcF оставался в пределах нормы.

Распределение по видам нежелательных реакций, потребовавших отмены ПТП, представлено в табл. 6.

6. Постлечебное наблюдение

Анализ проведен по результатам наблюдения за 32 пациентами с «эффективным курсом» ХТ. Из них 2 (6,3%) пациента выбыли из Томской области (срок выбытия – 1 и 3 мес. после завершения ХТ), постлечебное наблюдение далее не проводилось. Умерли не от ТБ 2 (6,5%) ВИЧ-положительные пациентки, причина смерти – острое отравление наркотическими средствами (1 пациентка) и прогрессирование ВИЧ-инфекции (1 пациентка). Срок их диспансерного наблюдения после завершения ХТ ТБ – 1 и 17 мес. Согласно судебно-медицинскому заключению активного ТБ при вскрытии у них не установлено. Под наблюдением ОГАУЗ «ТФМЦ» находятся 25 (78,1%) пациентов, еще 3 (9,4%) пациента – на диспансерном учете в других регионах. По состоянию на 15.07.2019 г. все 28 пациентов находятся в III группе диспансерного учета, рецидива ТБ нет. Средний срок постлечебного наблюдения составил $11,7 \pm 6,3$ мес.

Заключение

Лечение больных с преШЛУ и ШЛУ-ТБ (в том числе с ФКТ, с ВИЧ-инфекцией, с малым числом ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ) по V РХТ показывает высокую эффективность – 86,5%. Переносимость лечения сопоставима с лечением больных МЛУ-ТБ по IV РХТ, за исключением достаточно

Таблица 6. Виды нежелательных реакций, потребовавшие отмены ПТП (n = 39)

Table 6. Types of adverse events requiring cancellation of anti-tuberculosis drugs (n=39)

Виды нежелательных реакций	Временная отмена ПТП			Окончательная отмена ПТП		
	число пациентов	%	вероятный «виновник»	число пациентов	%	отмененный препарат
Гастроинтестинальные	2	5,1	сочетание ПТП	-	-	-
Гепатотоксические	10	25,6	сочетание ПТП	7	17,9	изониазид, ПАСК
Нейротоксические	3	7,7	линезолид	1	2,6	линезолид
Психиатрические	1	2,6	циклосерин	1	2,6	циклосерин
Удлинение интервала QTcF	2	5,1	бедаквилин + моксифлоксацин	-	-	-
Гематологические (анемия, тромбоцитопения)	3	7,7	линезолид	-	-	-

высокого процента серьезных нежелательных реакций на линезолид (периферической полинейропатии у 4 (10,3%) пациентов и угнетения кроветворения (тромбоцитопения и эритроцитопения) с развитием геморрагического синдрома – у 3 (7,7%) пациентов).
Использование стационарозаменяющих технологий при лечении в интенсивной и поддерживающей

фазах позволило продолжать лечение в комфортных для пациентов условиях, что способствовало приверженности к лечению.
Длительное применение бедаквилина (более 6 мес., в том числе весь курс ХТ) в рамках V РХТ позволил достичь высокого процента излечения больных и не влиял на безопасность ХТ.

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. Борисов С. Е., Филлипов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.

2. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-9.

3. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.

4. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.

5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. – М.: Практическая медицина, 2011. – 39 с.

6. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.

7. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.

8. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.

9. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 95-96.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Fillipov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)

2. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-9. (In Russ.)

3. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.)

4. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.)

5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh*. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.

6. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2018, 81 p.

7. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romsanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)

8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)

9. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 95-96.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634009 г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17.
Тел.: 8 (3822) 51-42-98.

Голубчиков Петр Николаевич

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Крук Евгений Александрович

главный врач.
E-mail: rf200@list.ru

Мишустин Сергей Павлович

заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях.
E-mail: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Tomsk Phthiopulmonology Medical Center,
17, R. Luxemburg St.,
Tomsk. 634009.
Phone: +7 (3822) 51-42-98.

Petr N. Golubchikov

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Evgeny A. Kruk

Head Physician.
Email: rf200@list.ru

Sergey P. Mishustin

Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Tatiana I. Petrenko

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-83-58.
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute
by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular
Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
Email: D624254@gmail.com

Поступила 17.07.2019

Submitted as of 17.07.2019



НАРАСТАНИЕ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ НА ФОНЕ НЕАДЕКВАТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

И. А. БУРМИСТРОВА, Э. В. ВАНИЕВ, А. Г. САМОЙЛОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

Представлено клиническое наблюдение пациентки с туберкулезом органов дыхания, у которой произошло нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза. Показана необходимость использования быстрых методов определения лекарственной устойчивости возбудителя, позволяющих своевременно подобрать адекватную схему терапии и тем самым минимизировать возможность расширения спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза

Для цитирования: Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>

AMPLIFICATION OF DRUG RESISTANCE AGAINST THE BACKGROUND OF INADEQUATE CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

I. A. BURMISTROVA, E. V. VANIEV, A. G. SAMOYLOVA, O. V. LOVACHEVA, I. A. VASILYEVA

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

The article presents a clinical case of a patient with respiratory tuberculosis, who experienced the amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for tuberculosis. It demonstrates the need for express drug susceptibility tests which allows timely prescription of the adequate regimen and thereby minimizing the chances of drug resistance amplification.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, drug resistance

For citations: Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 46-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>

В рамках выполнения Целей устойчивого развития ООН Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила задачу ликвидировать туберкулез к 2035 г. [3]. Одной из основных преград к достижению успеха является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. При этом появление таких случаев может быть результатом расширения спектра лекарственной устойчивости возбудителя в процессе лечения туберкулеза. Этому способствует длительный период ожидания результатов (ПОР) – время между началом проведения и готовностью результата лабораторного исследования по выявлению возбудителя туберкулеза и определения его лекарственной устойчивости. За это время лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) может нарастать вплоть до множественной и даже широкой [1].

Как показывают многочисленные исследования, устойчивость МБТ к рифампицину практически всегда сочетается с устойчивостью к изониазиду [2, 4], но наличие устойчивости МБТ к изониазиду такой зависимости не имеет. В связи с этим ВОЗ рекомендует очень внимательно относиться к лечению изониазид-резистентного туберкулеза [5].

Обоснование необходимости новых подходов исходит из довольно частой клинической практики, приводим одно из наших клинических наблюдений.

Пациентка К., 1977 г. р. (41 год), с ВИЧ-негативным статусом в феврале 2017 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на плохое самочувствие, быструю утомляемость, слабость, сухой кашель, снижение массы тела, субфебрильную температуру тела в вечернее время. Была выполнена флюорография – заподозрен туберкулез легких, и пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер. При дообследовании в мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 1+. По результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) в верхней доле левого легкого выявлены участки инфильтрации с деструкцией легочной ткани неправильной формы до 0,3 см в диаметре (рис. 1). Пациентка госпитализирована в стационар с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ (+)». Начато лечение по I режиму химиотерапии (ХТ) (табл.): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в дозах, соответствующ-

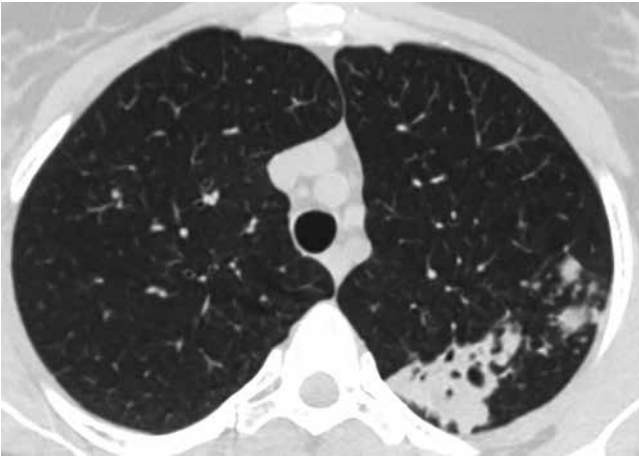


Рис. 1. Компьютерная томограмма ОГК от 16.02.2017 г. пациентки К. Описание в тексте

Fig. 1. Chest computed tomography of female patient K. as of 16.02.2017 Described in the text

щих массе тела пациентки. Переносимость ХТ была удовлетворительной. После интенсивной фазы ХТ в объеме 60 доз отмечена положительная динамика: клиническая – исчезновение жалоб и симптомов интоксикации; микробиологическая – негативация мокроты по методу микроскопии; рентгенологическая – частичное рассасывание инфильтрации.

Принято решение о переводе на фазу продолжения ХТ двумя препаратами – изониазидом и рифампицином. В этой фазе было принято 60 доз, когда были готовы результаты лекарственной чувствительности МБТ (посев на плотные питательные среды методом абсолютных концентраций, ПОР = 120 дней), согласно которым имелась устойчивость МБТ к стрептомицину и изониазиду, к остальным препаратам (рифампицин, этамбутол, этионамид, канамицин, офлоксацин, аминосалициловая кислота, циклосерин) была сохранена чувствительность. Пациентку перерегистрировали на II режим ХТ, назначили схему: рифампицин – 0,45 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут, протионамид – 0,5 г/сут, левофлоксацин – 0,75 г/сут, канамицин – 1,0 г/сут. На прием протионамида отмечены нежелательные реакции в виде тошноты, горечи во рту, снижения аппетита, поэтому препарат заменен этамбутолом в дозе 1,2 г/сут. Во время лечения ежемесячно проводили микроскопию мокроты и посев на плотные питательные среды, 1 раз в 3 мес. выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки. Через 6 мес. лечения по II режиму ХТ пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде появления кашля с мокротой слизисто-гнойного характера, потливости в ночное время. Рентгенологически выявлены нарастание инфильтрации и увеличение полости

Таблица. Этапы формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ на фоне неадекватного лечения туберкулеза

Table. Stages of extensive drug resistance development due to inadequate treatment of tuberculosis

Этапы лечения	Режим ХТ, фаза, препараты схемы	ЛУ	Срок ХТ дни	Препараты, включенные в схему ХТ			Рентгенологическая динамика
				ЛУ уже известна	ЛУ есть, но из-за ПОР не учитывалась	ЛУ нет	
02-2017 по 04-2017	I PXT- ИФ: HRZE	нет данных	60 (2 мес.)		Н	RZE	положительная
04-2017 по 06-2017	I PXT- ФП: HR	нет данных	60 (2 мес.)		Н	R	нет данных
В июне 2017 г. получены данные ЛУ МБТ к S H (на плотных питательных средах)							
06-2017 по 12-2017	II PXT-ИФ R 0,45 Z 1,5 Km 1,0 Pto 0,5 Lfx 0,75; Pto 0,5 E 1,2	S H	180 (6 мес.)		R E Z Pto	Km Lfx занижена дозировка	отрицательная
В декабре 2017 г. получены данные ЛУ МБТ к S H R E Z Eto Km Cm Ofx							
12-2017 по 07-2018	IV PXT: Lfx1,0г Cm1,0г Cs0,5г Pas8,0г Bq по схеме	SHREZ EtoKm CmOfx	210 (7 мес.)	Cm	Lfx	Pas Bq – занижена дозировка; Cs	отрицательная
07-2018 по 12-2019	V PXT: Lzd 0,6г Bq по схеме Mfx 0,4 г Cs 0,75г Pas 8,0г Mrp 2,0г Amx 2,0	SHREZ EtoKm CmOfx	540 (18 мес.)			Lzd Mfx Bq Cs Pas Mrp Amx 2,0	положительная

Примечание: ИФ – интенсивная фаза, ФП – фаза продолжения, Pto 0,5 E 1,2 – протионамид заменен этамбутолом, ПОР – период ожидания результата лабораторного анализа, ЛУ – лекарственная устойчивость МБТ, стрептомицин (S), изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E), пиразинамид (Z), этионамид (Eto), канамицин (Km), капреомицин (Cm), офлоксацин (Ofx), циклосерин (Cs), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), линезолид (Lzd), бедаквилин (Bq), меропенем (Mrp), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx), аминосалициловая кислота (Pas)

распада в верхней доле левого легкого (рис. 2). Курс лечения по II режиму ХТ признан неэффективным. Пациентка перерегистрирована на IV эмпирический режим ХТ. В декабре 2017 г. (через 10 мес. от начала лечения) получены данные по мокроте (собранной на 6-м мес. лечения в момент ухудшения самочувствия) – выявлены МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), включавшей стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид, этионамид, канамицин, капреомицин, офлоксацин. Назначено лечение по IV индивидуальному режиму ХТ (табл.): левофлоксацин – 1,0 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут, циклосерин – 0,5 г/сут, аминосалициловая кислота – 8,0 г/сут, бедаквилин по схеме. В схему включен капреомицин, хотя было уже известно о наличии устойчивости МБТ к нему. В июне 2018 г. (17 мес. от начала лечения и 7 мес. после назначения IV индивидуального режима) отмечена отрицательная динамика в виде появления новых участков деструкции в левом легком и увеличения количества очагов в левом и правом легких (рис. 3).

Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, госпитализирована в терапев-

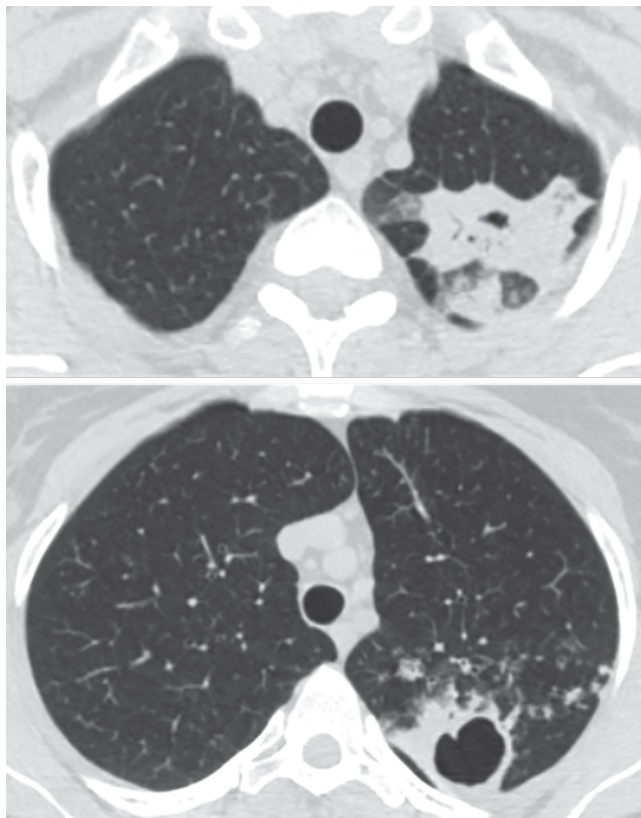


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК от 23.11.2017 г. пациентки К. Описание в тексте

Fig. 2. Chest computed tomography of female patient K. as of 23.11.2017 Described in the text

тическое отделение, где находилась с 25.07.2018 г. по 19.11.2018 г. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалобы на одышку при уме-

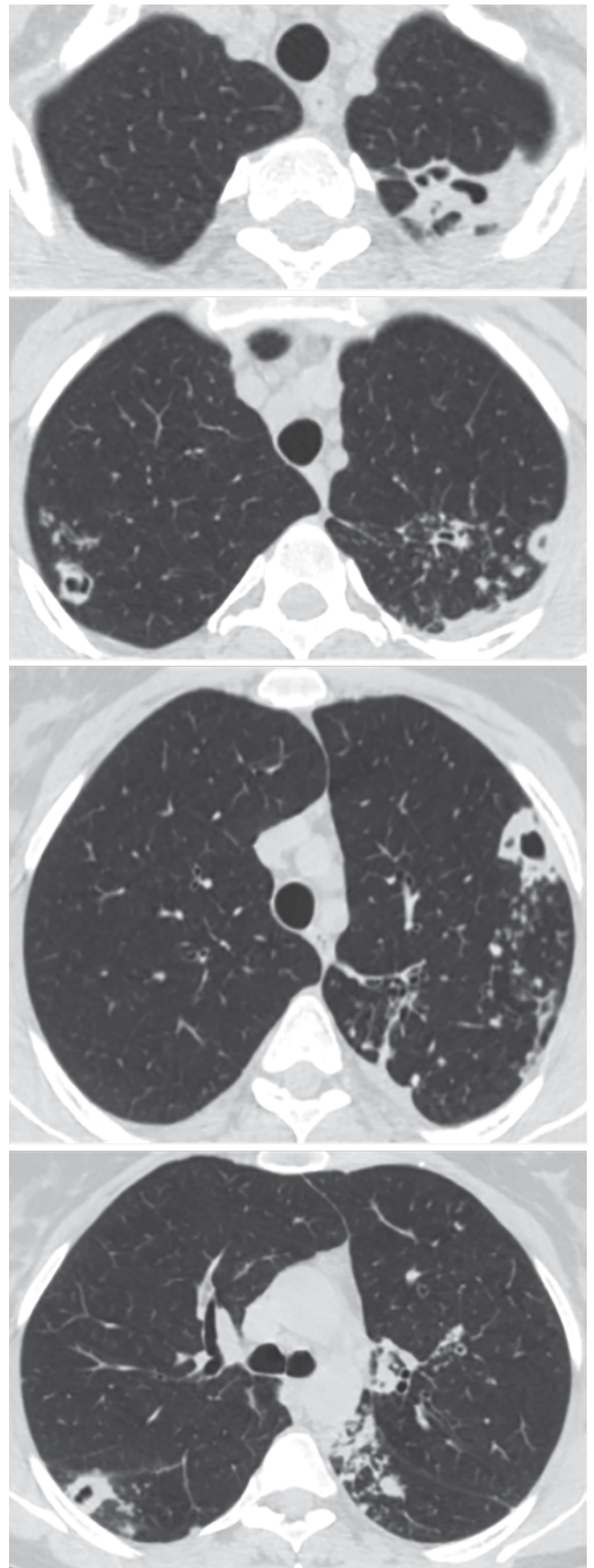


Рис. 3. Компьютерная томограмма ОГК от 26.06.2018 г. пациентки К. Описание в тексте

Fig. 3. Chest computed tomography of female patient K. as of 26.06.2018 Described in the text

ренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в течение дня. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. Аускультативно: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхних долей легких. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 86 в мин. Пульс умеренного наполнения, удовлетворительного напряжения. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Рост 180 см, масса тела 71 кг, индекс массы тела 21,9. В стационаре проведено комплексное обследование. В клиническом анализе крови: эритроциты – $5,19 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 30 мм/ч.

При люминесцентной микроскопии мокроты КУМ не обнаружены, методом полимеразной цепной реакции ДНК МБТ не обнаружены.

По данным СКТ ОГК от 26.06.2018 г.: в обоих легких определяются множественные сливные очаги и фокусы с участками деструкций разного калибра. При проведении бронхоскопии патологии трахеобронхиального дерева не выявлено.

По данным комплексного обследования поставлен диагноз «диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+). ШЛУ МБТ (S H R E Z Eto Km Cm Ofx)».

Согласно последним данным о лекарственной устойчивости МБТ от декабря 2017 г. развернуто лечение по V режиму химиотерапии: линезолид – 0,6 г/сут, бедаквилин по схеме, моксифлоксацин – 0,4 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, аминосалициловая кислота – 8,0 г/сут, меропенем – 2,0 г/сут, амоксициллин + клавулановая кислота – 875 + 125 г по 2 раза в сутки. На СКТ ОГК через 2 мес. ХТ по V режиму (20-й мес. от начала лечения) отмечена положительная динамика: уменьшение размеров полостей распада и частичное рассасывание инфильтрации в обоих легких, в верхней доле левого легкого сохранялись сформированные каверны с тонкими стенками, наибольшая из которых была 2 см в диаметре. Учитывая наличие ШЛУ МБТ, распространенный двусторонний диссеминированный процесс, сохранение каверн, для усиления процессов заживления 10.09.2018 г. проведена клапанная бронхоблокация. При фибробронхоскопии установлен эндобронхиальный клапан (ЭК) № 10 (фирма «Медланг» РФ) в устье верхнезонального бронха левого легкого. Эндоскопическую манипуляцию перенесла удовлетворительно, последующие три дня дополнительно получала противокашлевые препараты для профилактики смещения ЭК.

Химиотерапия проводилась в прежнем объеме, пациентка была выписана на амбулаторное лечение в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. На СКТ ОГК от 11.03.2019 г. (через 8 мес. лечения по V режиму ХТ, из них в сочетании с ЭК – 6 мес.) зафиксированы в верхней доле левого легкого формирование фиброателектаза сегментов $S_{1,2,3}$ и закрытие всех полостей распада в них (рис. 4). Пациентка повторно краткосрочно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, где 18.04.2019 г. при фибробронхоскопии проведено удаление ЭК из устья верхнезонального бронха левого легкого. Разрастания грануляций, часто сопровождающих клапанную бронхоблокацию, у данной пациентки не отмечено. Осмотрено после удаления ЭК устье верхнезонального бронха – хрящевой каркас не деформирован, просвет бронха сохранен полностью, на слизистой имеются повреждения – следы контакта с головной частью ЭК, которые при контрольной фибробронхоскопии через 5 дней уже не определялись. После удаления ЭК рентгенологическая динамика отсутствовала.

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана в противотуберкулезный диспансер по месту

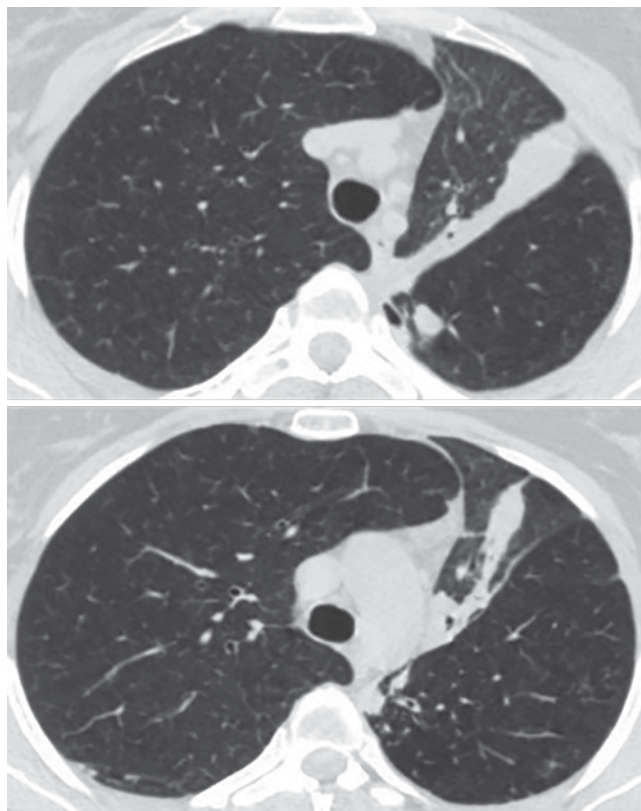


Рис. 4. Компьютерная томограмма ОГК от 11.03.2019 г. пациентки К. Описание в тексте

Fig. 4. Chest computed tomography of female patient K. as of 11.03.2019 Described in the text

жительства для продолжения лечения с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и рубцевания. МБТ (-). ШЛУ МБТ

(S H R E Z Eto Km Cm Ofx)». После выписки рекомендовано продолжить лечение до декабря 2019 г. по той же схеме.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы и причины формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ на фоне лечения туберкулеза (таб.). Изначально было назначено лечение по I режиму ХТ 4 препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) ввиду отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ. Учитывая позже полученные данные (ПОР = 120 дней) о лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, пациентка получала в интенсивной фазе лишь 3 эффективных препарата (рифампицин, пиразинамид, этамбутол). А при переводе на фазу продолжения – лишь один препарат рифампицин. При перерегистрации пациентки на II режим ХТ в схему был включен и рифампицин, о наличии устойчивости к которому еще не имелось сведений, при этом врач не учел, что был 2-месячный период, когда проводилась фактически монотерапия рифампицином, а значит, вероятность формирования устойчивости МБТ к нему велика. Также включенные в схему протионамид и левофлоксацин были назначены в заниженных дозах. В адекватных дозах назначены только пиразинамид и канамицин, что явно недостаточно для воздействия на популяцию МБТ. В результате клиническое прогрессирование процесса и расширение спектра устойчивости возбудителя до ШЛУ с включением стрептомицина, изониазида, рифампицина, этамбутола, пирази-

намида, этионамида, канамицина, капреомицина, офлоксацина. Далее при составлении схемы IV индивидуального режима также допущены ошибки: включены левофлоксацин, который уже входил ранее в неэффективную схему ХТ, капреомицин, к которому получены данные о наличии устойчивости МБТ, циклосерин – в низкой дозе, не соответствующей массе тела пациентки, результат – прогрессирование туберкулеза.

В общей сложности лечение пациентки составит 35 мес. с включением в схему лечения препаратов второго и третьего рядов. При ускоренном выявлении данных о лекарственной устойчивости МБТ с коротким ПОР (молекулярно-генетические методы с возможностью определения лекарственной устойчивости МБТ к ключевым противотуберкулезным препаратам и культуральные методы на жидких средах с установленными критическими концентрациями этих препаратов) и аккуратном выполнении врачом Федеральных рекомендаций при формировании схемы ХТ минимальный срок лечения туберкулеза у этой пациентки мог составить 9 мес., при этом были бы использованы менее токсичные и дорогостоящие препараты. Использование быстрых лабораторных методов необходимо как перед началом лечения, так и при подозрении на неэффективность проводимой ХТ. Рентгенологические методы должны быть использованы для оценки динамики туберкулезного процесса как одного из основных критериев успешности ХТ. Назначение неадекватных доз препаратов, а также добавление одного-двух эффективных препаратов к ранее неэффективной схеме ХТ приводит к неблагоприятному завершению этапа лечения, что и отражено в представленном случае.

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. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017.
2. Meyssonier V., Bui T. V., Veziris N., Jarlier V., Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis // *BMC Infect Dis.* – 2014. – № 14 (18). – P. 1-7. doi: 10.1186/1471-2334-14-18.
3. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015- Geneva: World Health Organization, – 2014.
4. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2016.
5. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – Geneva: World Health Organization, 2018.

REFERENCES

1. Samoylova A.G. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya i prichiny ee formirovaniya.* Diss. dokt. med. nauk. [Efficacy of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance and causes of its development. Doct. Diss.]. Moscow, 2017.
2. Meyssonier V., Bui T.V., Veziris N., Jarlier V., Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis.*, 2014, no. 14 (18), pp. 1-7. doi: 10.1186/1471-2334-14-18.
3. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015- Geneva: World Health Organization, 2014.
4. World Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2016.
5. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – Geneva: World Health Organization, 2018.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Бурмистрова Ирина Александровна
врач-фтизиатр.

Ваниев Эдуард Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий
амбулаторно-консультационным отделением.

Самойлова Анастасия Геннадьевна
доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Irina A. Burmistrova
Phthisiologist.

Eduard V. Vaniev
Candidate of Medical Sciences,
Head of Out-Patient Consulting Department.

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head Researcher.

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Поступила 29.04.2019

Submitted as of 29.04.2019



ЛЕФЛУНОМИД КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ВТОРОГО РЯДА В ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА

А. А. ВИЗЕЛЬ¹, И. Ю. ВИЗЕЛЬ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²ФБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

Саркоидоз – системный гранулематоз неизвестной природы, течение которого варьируется от спонтанной ремиссии до прогрессирования с развитием недостаточности органов и систем. Представлен обзор по современным подходам к терапии саркоидоза с акцентом на применении противоревматического препарата лефлуномида (ЛЕФ). ЛЕФ является пролекарством, производным изоксазола, которое быстро конвертируется печенью и стенкой кишечника в активный метаболит – А77-1726, ингибирующий биосинтез пиримидиновых нуклеотидов. ЛЕФ замедляет клеточный цикл, подавляет активность митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента пути первичного (*de novo*) синтеза пиримидинов, используемых лимфоцитами для клональной экспансии. В англоязычной литературе доступны 2 ретроспективных исследования ЛЕФ при рефрактерном к традиционной терапии саркоидозе и ряд описаний клинических случаев, которые дали обнадеживающие результаты. ЛЕФ оказался более безопасным в сравнении с метотрексатом при сопоставимой эффективности как при ревматоидном артрите, так и при саркоидозе. Данные литературы свидетельствуют о целесообразности изучения лефлуномида в клинике саркоидоза.

Ключевые слова: лефлуномид, саркоидоз, рефрактерность, лечение

Для цитирования: Визель А. А., Визель И. Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 52-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58>

LEFLUNOMIDE AS A POTENTIAL SECOND-LINE DRUG IN THE TREATMENT OF SARCOIDOSIS

A. A. VIZEL¹, I. YU. VIZEL^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Sarcoidosis is systemic granulomatosis of an unknown nature, the course of which varies from spontaneous remission to progression resulting in failure of organs and systems. The article presents a review of current approaches to treatment of sarcoidosis putting special emphasis on the use of the anti-rheumatic drug of leflunomide (LEF). LEF is a prodrug derived from isoxazole, which is rapidly converted by liver and intestinal wall into an active metabolite, A77-1726, which inhibits the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. LEF slows down the cell cycle, inhibits the activity of the mitochondrial enzyme dihydroorotate dehydrogenase, a key enzyme in the primary (*de novo*) synthesis of pyrimidines used by lymphocytes for clonal expansion. There are English reports on 2 retrospective studies of LEF used to manage sarcoidosis refractory to traditional therapy and a number of descriptions of clinical cases that provided encouraging results. LEF was found to be safer than methotrexate with comparable efficacy in both rheumatoid arthritis and sarcoidosis. Literature data indicate the feasibility of studying leflunomide in clinical practice of sarcoidosis.

Key words: leflunomide, sarcoidosis, refractivity, treatment

For citations: Vigel A.A., Vigel I.Yu. Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 52-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58>

Саркоидоз – системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием эпителиально-клеточного гранулематозного воспаления в пораженных тканях. Этиотропной терапии саркоидоза не существует, и потому лечение этого заболевания направлено на сохранение качества жизни пациентов и предотвращение нарушений функции органов и систем [7]. Болезнь склонна к спонтанным ремиссиям, но примерно у трети больных саркоидозом развивается хроническое заболевание, требующее длительной терапии для сохранения качества жизни [7, 22]. Прогрессирующий, или рефрактерный, саркоидоз легких встречается, по данным специализированных центров, в 10% случаев. Не существует универсального определения рефрактерного саркоидоза. Рекомендуются относить случаи к рефрактерным, если происходит прогрессирование заболевания, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (сГКС)

в эквиваленте преднизолона в дозе 10 мг и более в течение не менее 3 мес., и при необходимости в дополнительном лечении саркоидоза вследствие отсутствия эффективности, токсичности препаратов или их непереносимости [23].

Препаратами первого ряда в лечении саркоидоза считаются сГКС, которые в большинстве случаев позволяют достичь улучшения, но развитие нежелательных явлений (НЯ), негативное влияние на прогноз заболевания, а в ряде случаев рефрактерность к стероидной терапии требуют применения препаратов второй и третьей линий [7, 10]. Вполне очевидно, что длительная терапия сГКС способна приводить к НЯ и снижению качества жизни, конкурирующего по последствиям с самой болезнью [12]. Препаратами выбора второй линии считаются метотрексат (МТТ), азатиоприн, лефлуномид (ЛЕФ), хлорохины, а третьей линии – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) ин-

фликсимаб и адалимумаб, а также ритуксимаб (экспериментальная терапия). В отношении остальных иммуномодулирующих агентов доказательная база очень ограничена. Определенные надежды при развитии легочного фиброза при саркоидозе IV лучевой стадии связывают с такими антифибротическими средствами, как пирфенидон и нинтеданиб [23]. Важно понять преимущества и недостатки терапии второй и третьей линий, поскольку опыт их применения пока не велик. Необходима оценка длительного воздействия иммуносупрессивных агентов, оптимальных стартовых и поддерживающих доз, оптимальной длительности лечения и сроков его прекращения. Шагом персонализированной терапии является идентификация полиморфизма в ответ на лечение. Пока явно не хватает исследований, сфокусированных на фармакогенетических и фенотипических предикторах ответа на терапию и ее токсичности [33].

Среди инноваций, вошедших в практику лечения саркоидоза в XXI в., стало заимствование из ревматологической практики МТТ. МТТ рекомендован к применению при саркоидозе международным согласительным документом 2013 г., полностью совпадающим с тактикой лечения ревматоидного артрита (РА). Однако в том же документе отмечено, что применение МТТ не лишено НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и легких [16].

В последние годы все чаще в качестве препаратов третьей линии применяются ингибиторы ФНО-альфа, прежде всего инфликсимаб и адалимумаб [9]. Однако ретроспективное мультицентровое исследование показало, что препараты этой группы привели к улучшению в 64% случаев, а НЯ отмечены у 52% больных и потребовали прекращения лечения в 23% случаев. У каждого 10-го больного в среднем спустя 14 мес. по окончании лечения возник рецидив [19]. Более того, сами ингибиторы ФНО-альфа способны вызывать саркоидоз или саркоидные реакции, а взаимодействия этих препаратов между собой при саркоидозе до конца не установлены [20].

В связи с этим постоянно идет поиск новых альтернативных методов лечения саркоидоза, заимствуя препараты из трансплантологии, как, например, микофенолат, или из ревматологии, как, например, ЛЕФ [18].

В данном обзоре проанализированы свойства ЛЕФ и опыт его применения при саркоидозе.

ЛЕФ был разработан специально для лечения РА и изучен при этом заболевании в середине 90-х годов XX в. Способность препарата длительно удерживаться в организме позволяет достигать необходимой концентрации за очень короткий срок при использовании высоких доз в начале лечения. В связи с этим при РА ранее применяли схему назначения ЛЕФ, согласно которой больные принимали препарат по 100 мг/сут в первые 3 дня, а затем постоянно по 20 мг/сут. Доза 10 мг/сут применяется при пло-

хой переносимости препарата, но ее эффект при РА также считается доказанным [5]. В настоящее время высокие начальные дозы не применяются. ЛЕФ рекомендован для лечения псориатического артрита, но также применяется «out of label» (по назначению, не внесенным в инструкцию к препарату) при гранулематозе Вегенера, системной красной волчанке, саркоидозе и саркоидных реакциях. Недавно ЛЕФ начали использовать при некоторых кожных заболеваниях. Поиск в Medline/PubMed обнаружил 201 статью по его применению в дерматологии (в 21 – применяли инфузии). Текущий уровень доказательности и силы рекомендаций позволяет применять его при псориазе и псориатическом артрите, изучается применение ЛЕФ при тяжелом атопическом дерматите, системной красной волчанке, гранулематозе Вегенера, первичном синдроме Шегрена, буллезном пемфигоиде, дерматомиозите, саркоидозе и системном склерозе [28, 32].

Механизм действия ЛЕФ хорошо изучен при РА, при котором применяется с 1998 г., о чем свидетельствуют обзоры отечественных и зарубежных авторов. ЛЕФ в основном действует на Т-клетки, которые передают сигнал на макрофаги. Препарат нарушает взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов. Препарат снижает уровень металлопротеаз 3 и 9, простагландина E2, молекул адгезии, повышает уровень ингибитора рецептора ИЛ-1 и тканевого ингибитора металлопротеаз. ЛЕФ является пролекарством, производным изоксазола, которое быстро конвертируется печенью и стенкой кишечника в активный метаболит – A77-1726, ингибирующий биосинтез пиримидиновых нуклеотидов. ЛЕФ замедляет клеточный цикл, подавляет активность митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента пути первичного (*de novo*) синтеза пиримидинов, используемых лимфоцитами для клональной экспансии. Недостаток пиримидиновых нуклеотидов приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК в лимфоцитах, блокировке клеточного цикла в G1/S фазе, чем обусловлен цитостатический эффект не только Т-лимфоцитов, но и активированных моноцитов/макрофагов и В-лимфоцитов [6, 8, 28]. ЛЕФ подавляет лимфоцитарный ответ только в отношении активно стимулированных клонов.

Понимание лечения саркоидоза требует углубления в механизмы иммунного ответа. Выделяют два полярных фенотипа активированных макрофагов, обозначаемых как фенотипы M1 и M2. Макрофаги фенотипа M1 характеризуются активной выработкой провоспалительных цитокинов и цитотоксических молекул и участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа. Для макрофагов фенотипа M2 характерна высокая фагоцитарная активность, они участвуют в Т-хелперных иммунных реакциях 2-го типа, а также стимулируют процессы

пролиферации и ангиогенеза. Вместе в тем, возможно, фенотипы M1 и M2 представляют собой лишь крайние состояния поляризации макрофагального фенотипа, между которыми существует ряд промежуточных состояний. Фенотип активированного макрофага может зависеть от конкретного стимула и условий окружающей среды [2]. Современные терапевтические средства при саркоидозе нацелены на M1 или провоспалительные пути. Агенты, предупреждающие M2-поляризацию, регуляторный фенотип, способствующий фиброзу, являются заманчивой альтернативой в лечении, которое может предупреждать фиброз и связанные с ним угрожающие жизни осложнения. Эффективное лечение саркоидоза потенциально требует одновременную модуляцию обеих M1/M2-поляризаций вместо односторонней, подавляя один путь и восстанавливая иммунокомпетентные и неактивные (M0) макрофаги. В этом плане применение ЛЕФ – обнадеживающий вариант лечения саркоидоза, предупреждающий STAT-6 поляризацию (STAT – сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). ЛЕФ также регулирует воспаление, угнетая Th17-клетки (Th17 – третий тип Т-хелперов, связанный с продукцией ИЛ-17) и активируя функцию регуляторных Т-клеток (Tregs) [25]. Важным моментом в выборе терапии саркоидоза является влияние лечения на минеральную плотность костей, которая снижается как с возрастом, так и при применении сГКС. При сравнении ЛЕФ с другими синтетическими модифицирующими болезнь противоревматическими препаратами у больных РА с остеопорозом показано, что ЛЕФ является самым безопасным в отношении остеопороза средством [24].

Опыт применения лефлуномида при саркоидозе. Рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований ЛЕФ при саркоидозе не проводилось. Опубликованы результаты двух ретроспективных исследований.

В одном из ведущих центров по саркоидозу проведен анализ медицинских карт больных и отобрана информация о пациентах, получавших ЛЕФ или МТТ; 32 пациента получали ЛЕФ, 15 из них – вместе с МТТ. Наиболее частым показанием к лечению служило поражение глаз или легких. Полный или частичный ответ на ЛЕФ отмечен у 12 из 17 больных при монотерапии ЛЕФ и у 13 из 15 – при сочетании с МТТ. Не было достоверного различия в эффективности при поражении глаз [23/28 (82%)] или легких [12/16 (75%)]. Получали монотерапию ЛЕФ ввиду токсичности МТТ 17 пациентов (у 12 тошнота и легочные симптомы у 5). Только 2 пациента не переносили ЛЕФ. У 3 больных развилась тошнота, приведшая к прекращению лечения, но других серьезных реакций на ЛЕФ не было. Сделан вывод о том, что ЛЕФ хорошо переносится больными с хроническим саркоидозом. Он был столь же эффективен, как МТТ, но менее токсичен. Авторы рекомендовали его в качестве альтернативы

при непереносимости МТТ больными хроническим саркоидозом [13].

Второе ретроспективное исследование включало 76 пациентов. Наиболее частой причиной назначения ЛЕФ было прогрессирование болезни или недостаточность другой иммуномодулирующей терапии. Целью лечения служили процессы в легких у 33 (44%) больных и у 45 (59%) – внелегочные поражения. Не были отменены сГКС. Первые 3 дня больные получали по 100 мг ЛЕФ, а затем у большинства переходили на поддерживающую дозу в 20 мг/сут (1 получал 30 мг и 3-10 мг/сут). Средняя продолжительность лечения составляла 16 ± 13 мес.; 54 больных из 76 получали ЛЕФ не менее 6 мес.; 41 из них до начала применения ЛЕФ получал ГКС. К 6-му мес. у 13 больных ГКС были отменены. В целом по группе в начале лечения доза преднизона была 5-20 мг/сут, а через 6 мес. – 0-10 мг. До назначения ЛЕФ динамика ФЖЕЛ составляла $-0,1 \pm 0,3$ л, а через 6 мес. – $+0,09 \pm 0,3$ л ($p = 0,01$). Диффузионная способность легких до применения ЛЕФ снижалась, а спустя 6 мес. имела тенденцию к улучшению. В отношении внелегочных поражений в 51% случаев ответ был расценен как хороший, в 32% – как частичный. При внелегочном саркоидозе имела тенденция к лучшему ответу на комбинацию ЛЕФ/МТТ. Побочные эффекты, относящиеся к ЛЕФ, отмечены у 34% пациентов, а у 17% – потребовали отмены препарата. Авторы сделали вывод о том, что ЛЕФ является реальной альтернативой в лечении легочного и внелегочного саркоидоза. ЛЕФ позволяет снизить дозу или отменить ГКС и может рассматриваться в качестве монотерапии и дополнительной терапии в случае прогрессирования болезни [30].

Последующие обсуждения в литературе и рекомендации по применению ЛЕФ основаны на результатах этих двух исследований. Акцент сделан на эффективности ЛЕФ при разных формах саркоидоза, включая поражения глаз, его стероидзамещающем эффекте, относительной безопасности в сравнении с МТТ и азатиоприном, даже при применении в течение 16 мес. [15, 18].

Клинические случаи. Кроме опубликованных результатов двух исследований, в литературе имеются описания отдельных случаев применения ЛЕФ при саркоидозе.

Описан случай саркоидоза у 50-летнего мужчины, у которого наблюдались прогрессирующая одышка, кашель, боль в груди, снижение массы тела. На работе он подвергался воздействию асбеста и древесной пыли. Наряду со 2-й лучевой стадией внутригрудного саркоидоза, у него выявлен левосторонний плевральный выпот. Диагноз подтвержден двумя биоптатами, полученными при трансбронхиальной биопсии паренхимы легких и биопсии плевры при видеоторакоскопии. Результаты кожного туберкулинового теста (PPD) и серологии на вирус иммунодефицита были отрицательными. Посев жидкости

бронхоальвеолярного лаважа, материала биопсии легких и игольной аспирации лимфатических узлов средостения был отрицательным в отношении микобактериальной, грибковой и бактериальной флоры. Тест пролиферации лимфоцитов с бериллием был нормальным. Результаты исследования сыворотки крови на *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* и *Histoplasma* были отрицательными. Тест на антиген в моче *Histoplasma* был также отрицательным. Применение преднизона в дозе 20 мг/сут не привело к контролю над плевральным выпотом. У пациента сохранялись одышка и левосторонний плевральный выпот. Доза ГКС была снижена и назначен ЛЕФ. Уже спустя 1 мес. лечения было достигнуто улучшение, а через 3 мес. плевральный выпот полностью исчез [27].

В следующем наблюдении у 30-летнего афроамериканца выявлены внутригрудная лимфаденопатия и гранулематозное воспаление слизистой оболочки придаточных пазух носа. Биопсия показала неказеифицирующиеся гранулемы. Симптомы и признаки сохранялись несмотря на начальное лечение преднизонам 20 мг в день и МТТ 15 мг в неделю. В течение этого периода развилась сыпь на лице, соответствующая саркоидозу кожи. Прием МТТ был прекращен из-за гастроинтестинальных побочных эффектов и головной боли. Последующая терапия азатиоприном остановлена из-за НЯ со стороны ЖКТ и слабого клинического ответа. Гидроксихлорохин 400 мг в день также не дал желаемого клинического ответа. Пациент отказался от дальнейшей терапии преднизонам. Было начато лечение ЛЕФ 20 мг в день, и в течение нескольких месяцев достигнуты выраженный клинический ответ, полное разрешение синусовых симптомов и кашля, а также существенное улучшение картины кожных высыпаний. Пациент не имел никаких неблагоприятных клинических или биохимических нежелательных эффектов при терапии ЛЕФ [26].

Не менее показательно применение ЛЕФ после лечения ингибитором ФНО-альфа.

У афроамериканской женщины (возраст 41 год) с легочным саркоидозом в анамнезе возникли множественные подкожные узлы на конечностях после начала лечения адалимумабом. Заболевание выявлено 17 лет тому назад, когда у нее были кашель, одышка, снижение массы тела и при трансбронхиальной биопсии обнаружены некротизирующие гранулемы без признаков инфекционной причины. Изначально ее лечили сГКС с постепенным снижением по мере улучшения состояния. В течение 11 лет у нее не было симптомов, но через 6 лет возникла сильная боль в груди. Она была тщательно обследована и у нее выявлен костохондрит, обусловленный саркоидозом. Получена хорошая динамика при применении сГКС, но ввиду развития множественных НЯ для снижения дозы ГКС назначен МТТ. МТТ дал неполный клинический ответ, назначен адалимумаб 1 раз в неделю подкожно в дозе 40 мг.

Боль в груди разрешилась полностью через 2 мес. лечения, в течение 6 мес. дозу преднизона и МТТ снижали. На 8-м мес. применения адалимумаба у нее появились множественные подкожные узлы на конечностях. Они были плотными, подвижными и безболезненными, без изменений эпидермиса, размером 1-5 см. Такой узел был иссечен на ее левом предплечье и в биоптате выявлены неказеифицирующиеся гранулемы. Диагностирован подкожный узловой саркоидоз как следствие применения адалимумаба. Ингибитор ФНО-альфа был отменен. В течение нескольких дней после этого подкожные узлы исчезли, но уже через 1 мес. возобновилась боль в груди, введение адалимумаба возобновили совместно с 10 мг преднизона. Боль в груди прошла, но вновь появились подкожные узлы. К лечению добавлен ЛЕФ 20 мг в день, и подкожные узлы стали уменьшаться. Спустя 3 мес. применения ЛЕФ у больной не было боли в груди и подкожных узлов. Авторы отметили, что это было первое описание развития подкожного узлового саркоидоза, вызванного применением адалимумаба, как парадоксальная индукция развития гранулематоза. Механизм этого феномена остается неясным, по предполагается, что он связан с нарушением тонкого баланса основных цитокинов, участвующих в образовании гранул, включая ФНО-α, интерферон-γ и ИЛ-2. Присоединение к лечению ЛЕФ, который подавляет пролиферацию активированных и аутоиммунных лимфоцитов, вызывал регрессию вызванных адалимумабом подкожных саркоидных образований, что указывает на возможный путь подавления ятрогенной аутоиммунной индукции гранулематозной реакции [11].

В следующей работе представлено два случая применения ЛЕФ у пациентов с саркоидозом, рефрактерном к обычной терапии. У первой пациентки (46 лет) имелись увеличение внутригрудных лимфатических узлов, поражение кожи и назальных синусов в течение 16 лет. У нее были гипертензия и индуцированная талидомидом нейропатия нижних конечностей. Поражения кожи были резистентны к топическим стероидам, такролимусу, гидроксихлорохину; от орального преднизона пациентка отказалась. ЛЕФ в дозе 20 мг/сут назначен в виде монотерапии в связи с прогрессирующим синоназальным поражением и кожными проявлениями на конечностях и ягодицах, большим пятном на правой щеке. Уровень АПФ был повышен до 84 МЕ/мл. К 6-му мес. лечения ЛЕФ отмечены драматически быстрое улучшение кожных изменений до полной ремиссии, значительное улучшение синоназальной картины, нормализация уровня АПФ и кожных изменений на левой руке. Поскольку сохранялись суставные проявления, продолжено лечение ЛЕФ в дозе 10 мг/сут в течение 34 мес. без признаков обострения.

Вторая пациентка (51 год) с диабетом 1-го типа и гипертонией имела 1-ю стадию саркоидоза легких,

саркоидоз назальных синусов и тяжелые поражения лица *lupus pernio*. Полиорганный саркоидоз продолжался 9 лет и был резистентен к топическим и системным стероидам, таломиду, инфликсимабу, этанерцепту, эфализумабу, монотерапии МТТ и МТТ с гидроксихлорохином, а также к введению ГКС в области поражения. К стабильной дозе МТТ (20 мг в неделю) был добавлен ЛЕФ (20 мг/сут). Выраженная регрессия изменений кожи и синопальных симптомов произошла через 4 мес. после назначения ЛЕФ. Отмена МТТ и монотерапия ЛЕФ привели к частичному обострению кожных и синопальных симптомов. Возобновление МТТ (15 мг/нед.) восстановило частичную ремиссию. НЯ не отмечены. Авторы заключили, что длительное применение ЛЕФ эффективно при саркоидозе кожи, рефрактерном к другим методам лечения [14].

Следует отметить, что все авторы этих публикаций считают необходимым проведение больших проспективных исследований ЛЕФ при саркоидозе для окончательной оценки его места в лечении этого гранулематозного заболевания.

Безопасность лефлуномида. Определенный оптимизм двух ретроспективных исследований и клинических наблюдений дает надежду на включение ЛЕФ в схемы лечения саркоидоза, как это произошло 6 лет тому назад с МТТ [17]. Однако одной из ключевых позиций применения нового препарата является его безопасность, изученная прежде всего в клинике РА. Необходимо помнить, что период полувыведения ЛЕФ составляет более 30 дней, что обязывает учитывать даже редкие НЯ. При приеме ЛЕФ при РА отмечены гепатотоксичность, иммуносупрессия, кожные реакции, периферическая нейропатия, анемия, изменения со стороны ЖКТ и диарея, интерстициальные изменения легких и изменения слизистой полости рта [1, 34]. При применении ЛЕФ у собак с болезнями, связанными с патологией иммунной системы, диарея возникла у 3,3%, необъяснимые кровотечения – у 3,3%, тромбоцитопения – у 6,5% и повышение активности печеночных ферментов – у 6,3%. Положительный эффект был достигнут в 70,5% случаев [31]. В двух ретроспективных исследованиях больных РА НЯ возникали у одной трети больных, а частота отмен была не выше 15%. ЛЕФ обладает тератогенностью и противопоказан при беременности [15, 18].

Токсическое влияние на легкие. Систематический анализ литературы по данным PubMed на март 2013 г. относительно легочной токсичности ЛЕФ выявил 41 публикацию, детализирующую 4 популяционных исследования и отдельные случаи у 42 пациентов. В большинстве наблюдений изменения в легких возникали в течение первых 3 мес. применения препарата. Двусторонние затемнения

по типу матового стекла, диффузное повреждение альвеол были наиболее частыми рентгенологическими находками. Особенно высок риск для больных, у которых интерстициальные изменения уже имелись до начала лечения РА [29]. Последующее обобщение данных литературы показало, что ЛЕФ вызывал интерстициальные изменения легких реже чем в 1% случаев [18]. В большом анализе публикаций, включавших данные 4 579 больных РА, прием ЛЕФ не ассоциировался ни с повышенным риском общих неблагоприятных респираторных явлений, ни инфекционных заболеваний дыхательных путей. Кроме того, препарат снижал риск неинфекционных респираторных неблагоприятных событий [21].

Токсическое влияние на печень. В обзоре работ по лечению РА частота повышения активности печеночных ферментов не превышала 15% случаев, при этом их уровни могли нормализоваться без прекращения лечения. Тяжелые повреждения печени встречались крайне редко. Тем не менее контроль активности печеночных ферментов рекомендовано оценивать каждые 2 мес. [4]. Одни авторы отмечали, что гепатотоксичность ЛЕФ сопоставима с МТТ [33], другие сделали заключение о том, что гепатотоксичность ЛЕФ при монотерапии встречается редко, но чаще при сочетании ЛЕФ с МТТ [1]. Повышение риска безмолвного фиброза печени отмечено только у больных саркоидозом, получающих совместно ЛЕФ и МТТ [15].

При ретроспективном анализе данных о больных РА, которые были внесены врачами НИИР им. В. А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА, и анализе НЯ у больных РА, госпитализированных в течение 2011–2016 гг. в НИИР им. В. А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи, частота случаев отмены ЛЕФ вследствие неэффективности составляла 37%, в связи с развитием НЯ – 3%. При увеличении сроков наблюдения среди госпитализированных больных РА доля больных с неэффективностью возрастала до 57%, а с НЯ – до 26% [3].

При развитии НЯ рекомендовано назначение активированного угля и холестирамина, которые достоверно снижают период полужизни препарата, поскольку его энтерогепатическая циркуляция учитывается в случаях острой токсичности [29].

Заключение

Анализ литературы показал, что ЛЕФ по уровню эффективности и безопасности может стать одним из препаратов второй линии в лечении саркоидоза. Опубликованные к настоящему времени данные свидетельствуют о перспективности его дальнейшего изучения при этом гранулематозе.

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. Каратеев Д. Е., Орлова Е. В. Лефлуноמיד в лечении ревматоидного артрита: что нового? // Трудный пациент. – 2016. – Vol. 14, № 10-11. – С. 30-39.
2. Монастырская Е. А., Лямина С. В., Малышев И. Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 31-39.
3. Муравьев Ю. В., Гриднева Г. И., Муравьева Л. А., Алексеева А. В., Нурбаева К. С., Михайлов К. М., Розов А. В. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофациитиниба при ревматоидном артрите // Совр. ревматология. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 101-105.
4. Новиков П. И., Бурневич Э. З., Тихонова Н. Ю., Моисеев С. В. Гепатотоксичность противоревматических препаратов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 56-60.
5. Олюнин Ю. А. Лефлуноמיד в клинической практике // Совр. ревматология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 59-63.
6. Орлова Е. В. Место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 30. – С. 20-27.
7. Саркоидоз: Монография / под ред. Визеля А. А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А. Г.). – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
8. Сологова С. С., Чубарев В. Н., Максимов М. Л., Григоревских Е. М., Лапкина Н. А. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога // Рус. мед. журнал. – 2017. – Т. 25, № 14. – С. 1033-1038.
9. Adler B.L., Wang C. J., Bui T. L., Schilperoort H. M., Armstrong A. W. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018. – Oct 16. pii: S0049-0172(18)30381-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005. [Epub ahead of print].
10. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 735-737.
11. Au S., Mirsaeidi M., Aronson I. K., Swiss N. J. Adalimumab induced subcutaneous nodular sarcoidosis; a rare side effect of tumor necrosis factor- α inhibitor // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 249-251.
12. Baughman R. P., Barriuso R., Beyer K., Boyd J., Hochreiter J., Knoet C., Martone F., Quadder B., Richardson J., Spitzer G., Valeyre D., Ziosi G. Sarcoidosis: patient treatment priorities // *ERJ Open Res.* 2018. – Vol. 4, № 4. pii: 00141-2018. doi: 10.1183/23120541.00141-2018. eCollection 2018 Oct.
13. Baughman R. P., Lower E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 43-48.
14. Bohelay G., Bouaziz J. D., Nunes H., Rybojad M., Bagot M., Petit A., Laroche L. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 70, № 5. – P. e111-e113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
15. Brito-Zerón P., Pérez-Alvarez R., Pallarés L., Retamozo S., Baughman R. P., Ramos-Casals M.; SarcoGEAS-SEMI Study Group. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 17, № 18. – P. 2431-2448.
16. Cremers J. P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Swiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 545-561.
17. Cremers J. P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Swiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 545-561.
18. James W. E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. 677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706. Epub 2018 Jun 18.
19. Jamilloux Y., Cohen-Aubart F., Chapelon-Abrie C., Maucourt-Boulch D., Marquet A., Pérard L., Bouillet L., Deroux A., Abad S., Bielefeld P., Bouvry D., André M., Noel N., Bienvenu B., Proux A., Vukusic S., Bodaghi B., Sarrot-Reynauld F., Iwaz J., Amoura Z., Broussolle C., Cacoub P., Saadoun D., Valeyre D., Sève P. Groupe Sarcoidose Francophone. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study

REFERENCES

1. Karateev D.E., Orlova E.V. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: what is new? *Trudny Patsient*, 2016, vol. 14, no. 10-11, pp. 30-39. (In Russ.)
2. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in the immune response and pathology. *Patogenez*, 2008, vol. 6, no. 4, pp. 31-39. (In Russ.)
3. Muraviev Yu.V., Gridneva G.I., Muravieva L.A., Alekseeva A.V., Nurbaeva K.S., Mikhaylov K.M., Rozov A.V. Grounds to cancel basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biologic drugs and tofacitinib in case of rheumatoid arthritis. *Sov. Revmatologiya*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 101-105. (In Russ.)
4. Novikov P.I., Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. Hepatotoxicity of anti-rheumatoid drugs. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2013, vol. 22, no. 5, pp. 56-60. (In Russ.)
5. Olyunin Yu.A. Leflunomide in the clinical practice. *Sov. Revmatologiya*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 59-63. (In Russ.)
6. Orlova E.V. Place of leflunomide in the contemporary treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Trudny Patsient*, 2015, vol. 13, no. 30, pp. 20-27. (In Russ.)
7. *Sarkaidoz. [Sarcoidosis]*. Vizel A.A. eds., Chuchalin A.G., eds., Moscow, Izdatelsky Holding Atmosfera Publ., 2010, 416 p.
8. Sologova S.S., Chubarev V.N., Maksimov M.L., Grigorevskikh E.M., Lapkina N.A. Basic anti-rheumatoid drugs: a view of the clinical pharmacologist. *Russ. Med. Journal*, 2017, vol. 25, no. 14, pp. 1033-1038. (In Russ.)
9. Adler B.L., Wang C.J., Bui T.L., Schilperoort H.M., Armstrong A.W. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2018, Oct 16. pii: S0049-0172(18)30381-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005. [Epub ahead of print].
10. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 14, no. 4, pp. 735-737.
11. Au S., Mirsaeidi M., Aronson I.K., Swiss N.J. Adalimumab induced subcutaneous nodular sarcoidosis; a rare side effect of tumor necrosis factor- α inhibitor. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 3, pp. 249-251.
12. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K., Boyd J., Hochreiter J., Knoet C., Martone F., Quadder B., Richardson J., Spitzer G., Valeyre D., Ziosi G. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.*, 2018, vol. 4, no. 4. pii: 00141-2018. doi: 10.1183/23120541.00141-2018. eCollection 2018 Oct.
13. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 43-48.
14. Bohelay G., Bouaziz J.D., Nunes H., Rybojad M., Bagot M., Petit A., Laroche L. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, vol. 70, no. 5, pp. e111-e113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
15. Brito-Zerón P., Pérez-Alvarez R., Pallarés L., Retamozo S., Baughman R.P., Ramos-Casals M. SarcoGEAS-SEMI Study Group. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2016, vol. 17, no. 18, pp. 2431-2448.
16. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Swiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 545-561.
17. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Swiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 545-561.
18. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 7, pp. 677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706. Epub 2018 Jun 18.
19. Jamilloux Y., Cohen-Aubart F., Chapelon-Abrie C., Maucourt-Boulch D., Marquet A., Pérard L., Bouillet L., Deroux A., Abad S., Bielefeld P., Bouvry D., André M., Noel N., Bienvenu B., Proux A., Vukusic S., Bodaghi B., Sarrot-Reynauld F., Iwaz J., Amoura Z., Broussolle C., Cacoub P., Saadoun D., Valeyre D., Sève P. Groupe Sarcoidose Francophone. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study

- of 132 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 288-294. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.005.
20. Jung J. H., Kim J. H., Song G. G. Adalimumab-induced pulmonary sarcoidosis not progressing upon treatment with etanercept // *Z. Rheumatol.* 2017. – Vol. 76, № 4. – P. 372-374. doi: 10.1007/s00393-016-0262-4.
 21. Keen H. I., Conaghan P. G., Tett S. E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 581-588.
 22. Kolek V., Žurková M., Lošťáková V. Sarcoidosis – enigmatic disease still unresolved // *Vnitr. Lek. Winter.* – 2018. – Vol. 63, № 11. – P. 807-814.
 23. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R. P., Sweiss N. J. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach // *Clin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 67-75.
 24. Kwon O. C., Oh J. S., Hong S., Lee C. K., Yoo B., Kim Y. G. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2019. – Feb 11. [Epub ahead of print].
 25. Le V., Crouser E. D. Potential immunotherapies for sarcoidosis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 399-407. doi: 10.1080/14712598.2018.1427727.
 26. Majithia V., Sanders S., Harisdangkul V., Wilson J. G. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42, № 5. – P. 700-702.
 27. Modrykamien A., Arrossi A., Reddy A. A 50-year-old man with stage 2 sarcoidosis with pleural involvement // *J. Hosp. Med.* – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. E1-E3. doi: 10.1002/jhm.466.
 28. Pinto P., Dougados M. Leflunomide in clinical practice // *Acta Reumatol. Port.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 215-224.
 29. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review) // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 167-176.
 30. Sahoo D. H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J. G., Lazar C. A., Chapman J. T., Culver D. A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
 31. Sato M., Veir J. K., Legare M., Lappin M. R. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs // *J. Vet. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 1502-1507. doi: 10.1111/jvim.14810. Epub 2017 Aug 21.
 32. Sehgal V. N., Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective // *J. Dermatolog. Treat.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 89-95. doi: 10.1093/09546634.2011.595383. Epub 2011 Jul 31.
 33. Vorselaars A. D., Cremers J. P., Grutters J. C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 479-487. doi: 10.1097/MCP.0000000000000078.
 34. Yavuz F., Guzelkucuk U. An unusual case report of gingival overgrowth associated with the use of leflunomide // *Acta Reumatol. Port.* – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 171-172.
 20. Jung J.H., Kim J.H., Song G.G. Adalimumab-induced pulmonary sarcoidosis not progressing upon treatment with etanercept. *Z. Rheumatol.*, 2017, vol. 76, no. 4, pp. 372-374. doi: 10.1007/s00393-016-0262-4.
 21. Keen H.I., Conaghan P.G., Tett S.E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 581-588.
 22. Kolek V., Žurková M., Lošťáková V. Sarcoidosis – enigmatic disease still unresolved. *Vnitr. Lek. Winter*, 2018, vol. 63, no. 11, pp. 807-814.
 23. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R.P., Sweiss N.J. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.*, 2016, vol. 23, no. 2, pp. 67-75.
 24. Kwon O.C., Oh J.S., Hong S., Lee C.K., Yoo B., Kim Y.G. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2019, Feb 11. [Epub ahead of print].
 25. Le V., Crouser E.D. Potential immunotherapies for sarcoidosis. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 399-407. doi: 10.1080/14712598.2018.1427727.
 26. Majithia V., Sanders S., Harisdangkul V., Wilson J.G. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, vol. 42, no. 5, pp. 700-702.
 27. Modrykamien A., Arrossi A., Reddy A. A 50-year-old man with stage 2 sarcoidosis with pleural involvement. *J. Hosp. Med.*, 2009, vol. 4, no. 4, pp. E1-E3. doi: 10.1002/jhm.466.
 28. Pinto P., Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol. Port.*, 2006, vol. 31, no. 3, pp. 215-224.
 29. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2013, vol. 30, no. 3, pp. 167-176.
 30. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J.G., Lazar C.A., Chapman J.T., Culver D.A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 5, pp. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
 31. Sato M., Veir J.K., Legare M., Lappin M.R. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 1502-1507. doi: 10.1111/jvim.14810. Epub 2017 Aug 21.
 32. Sehgal V.N., Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective. *J. Dermatolog. Treat.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 89-95. doi: 10.1093/09546634.2011.595383. Epub 2011 Jul 31.
 33. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 479-487. doi: 10.1097/MCP.0000000000000078.
 34. Yavuz F., Guzelkucuk U. An unusual case report of gingival overgrowth associated with the use of leflunomide. *Acta Reumatol. Port.*, 2016, vol. 41, no. 2, pp. 171-172.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Визель Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой.
E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: tatpulmo@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical University,
49, Butlerova St.,
Kazan, 420012

Aleksandr A. Vizel

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department.
Email: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: tatpulmo@mail.ru



К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИЛЬИ САМУИЛОВИЧА ГЕЛЬБЕРГА. ВРАЧ, УЧЕНЫЙ, УЧИТЕЛЬ

THE 90TH ANNIVERSARY OF ILYA S. GELBERT
DOCTOR, RESEARCHER, TEACHER



Илья Самуилович родился 29 июля 1929 г. в г. Киеве в семье известного советского микробиолога С. И. Гельберга. До начала Великой Отечественной войны семья проживала в Минске. В период войны семья жила в эвакуации. Там Илья Самуилович поступил в Киргизский государственный медицинский институт, закончил его с отличием и 8 лет работал фтизиатром в Джалал-Абадском и Ошском облтубдиспансерах, туберкулезном санатории «Иссык-Куль». В Киргизском НИИ туберкулеза он учился в клинической ординатуре и защитил кандидатскую диссертацию «О влиянии антибактериальных препаратов на приобретенный иммунитет к туберкулезу и туберкулиновую аллергию в эксперименте». В 1959 г. по возвращении в Белоруссию Илья Самуилович работал в Гродненском облтубдиспансере заведующим организационно-методическим кабинетом, а с 1 сентября 1960 г. – в Гродненском медицинском институте ассистентом кафедры факультетской терапии.

В 1961 г. И. С. Гельберг участвовал в организации в Гродненском медицинском институте (университете)

курса фтизиатрии, в дальнейшем кафедры фтизиопульмонологии, которой руководил до сентября 2002 г. В 1987 г. И. С. Гельберг защитил докторскую диссертацию на тему «Нарушения витаминного баланса и их коррекция в комплексном лечении туберкулеза (клинико-экспериментальное исследование)», в 1990 г. ему присвоено ученое звание профессора. С сентября 2002 г. по настоящее время И. С. Гельберг – фтизиатр со стажем более 60 лет, продолжает плодотворно трудиться в должности профессора кафедры.

Неоценим вклад Ильи Самуиловича в развитие фтизиатрии Республики Беларусь. Основными направлениями научных исследований, которые выполнялись на кафедре под руководством И. С. Гельберга, были: разработка и усовершенствование методов патогенетической терапии туберкулеза на основании изучения клинического течения болезни, показателей резистентности и метаболизма; изучение обеспеченности пациентов витаминами в зависимости от характера туберкулезного процесса, при антибактериальной и гормональной терапии;

исследования о влиянии факторов риска на особенности клиники и течение туберкулеза.

Значимый вклад И. С. Гельберг внес в осуществление программы по профилактике и организации борьбы с туберкулезом в 1973-1981 гг., когда Гродненская область была одной из экспериментальных баз во Всесоюзной программе по снижению заболеваемости туберкулезом: проводились сплошные и дифференцированные флюорографические обследования, определение групп риска, изучались различные методики химиотерапии и др. Результаты этих исследований вошли в современную концепцию организации противотуберкулезных мероприятий, применяются в Беларуси и за ее пределами.

Значительное место занимают научные исследования, проведенные сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии под руководством И. С. Гельберга, посвященные проблемам изучения эффективности лечения и реабилитации пациентов, больных туберкулезом, при наличии факторов риска.

В настоящее время И. С. Гельберг осуществляет руководство исследованиями, посвященными влиянию современной химиотерапии туберкулеза на показатели резистентности организма и течение метаболических процессов у пациентов.

Различным проблемам фтизиатрии И. С. Гельберг посвятил более 460 опубликованных работ, из них 108 – за рубежом. Он является автором и соавтором 14 патентов, более 70 рационализаторских предложений и более 39 учебно-методических материалов для практического здравоохранения и студентов.

И. С. Гельберг – главный автор учебного пособия «Фтизиатрия» с грифом Министерства образования Республики Беларусь. Под руководством И. С. Гельберга были защищены 1 докторская, 1 магистерская и 12 кандидатских диссертаций.

Долгие годы профессор И. С. Гельберг был председателем правления Гродненского областного общества фтизиатров, членом президиума Республиканского общества, в настоящее время является почетным председателем Гродненского отделения Республиканского респираторного общества.

Илья Самуилович – почетный доктор Гродненского медицинского университета, один из основателей и руководителей научной школы по фтизиатрии ГрГМУ, член совета по защите кандидатских диссертаций ГрГМУ. Он ведет постоянную консультативную работу в медицинских учреждениях, много труда вкладывает в подготовку и повышение квалификации врачей-фтизиатров. Целая плеяда его выпускников работает в противотуберкулезных учреждениях республики. Можно смело утверждать, что все фтизиатры Гродненщины – это ученики Ильи Самуиловича.

И. С. Гельберг награжден медалями «За доблестный труд», «К 100-летию В. И. Ленина», «Ветеран труда», медалью им. И. И. Мечникова Российской Академии естественных наук, многочисленными грамотами.

И. С. Гельберг – это патриарх белорусской фтизиатрии. Доброжелательность, отзывчивость, высочайший профессионализм и эрудированность, постоянная готовность прийти на помощь снискали Илье Самуиловичу огромное уважение, искреннюю благодарность и любовь фтизиатров, сотрудников и студентов университета и многочисленных пациентов.

В связи с юбилеем желаем Илье Самуиловичу крепкого здоровья, бодрости духа, радости бытия, прекрасного настроения, дальнейшего творческого вдохновения.

Сотрудники кафедры, коллеги и благодарные ученики



ВАСИЛИЙ СПИРИДОНОВИЧ ОДИНЕЦ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

VASILIIY S. ODINETS
(DEVOTED TO THE 70TH ANNIVERSARY)



10 августа 2019 г. исполнилось 70 лет Василию Спиридоновичу Одинцу, талантливому фтизиатру и организатору здравоохранения, работающему в Ставропольском крае РФ.

Василий Спиридонович родился в Ставропольском крае, получил медицинское образование в Ставропольском государственном медицинском институте, а свою трудовую деятельность начал в качестве врача-фтизиатра противотуберкулезного диспансера в г. Алатырь Чувашской республики. С 1975 г. Василий Спиридонович начал работать врачом-фтизиатром в ЦРБ Благодарненского района Ставропольского края. Незаурядные способности в области организации здравоохранения и высокая работоспособность обеспечили ему карьерный рост.

С 21 июня 1990 г. по настоящее время В. С. Одинец – главный врач Ставропольского краевого клинического противотуберкулезного диспансера.

Возглавил диспансер и противотуберкулезную службу края Василий Спиридонович во времена политических и экономических потрясений, когда

эпидемическая ситуация по туберкулезу в стране резко ухудшилась, а средств для нормального функционирования противотуберкулезной службы катастрофически не хватало. Но именно под его руководством удалось контролировать ситуацию по заболеваемости туберкулезом в крае, а с середины 90-х гг. начать мероприятия по оптимизации работы диспансера. В 1999 г. в диспансере организован дневной стационар для больных туберкулезом органов дыхания и внелегочных локализаций, развивались амбулаторные контролируемые методы лечения. С начала 2000-х гг. диспансер участвует в международных проектах, средства которых направлены на совершенствование оказания противотуберкулезной помощи населению Ставропольского края: проект Международного банка реконструкции и развития «Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза и СПИДа», проект «Борьба с мультирезистентным туберкулезом путем усовершенствования диагностики в Ставропольском крае» в рамках программы Всемирной организации здравоохранения «Туберкулез

в мире», выделение средств из бюджета края – все это позволило осуществить строительство нового лабораторного корпуса и полностью оснастить его комплексом современного высокотехнологичного оборудования. В бактериологической лаборатории в настоящее время выполняются все виды этиологической диагностики туберкулеза. Необходимо особо отметить личное участие Василия Спиридоновича в решении многих вопросов и проблем в ходе реализации данного проекта, куратором которого был профессор Кнут Фельдман.

К 2005 г. в несколько этапов в крае проведена реорганизация противотуберкулезной службы. Закрыты маломощные, малоэффективные стационары при ЦРБ. Пять противотуберкулезных учреждений края вошли в структуру Краевого клинического противотуберкулезного диспансера как его филиалы.

Реорганизация противотуберкулезной службы позволила оптимизировать коечный фонд, улучшить материально-техническое состояние учреждений, перешедших из муниципальной собственности в краевую, организовать эффективное методическое, юридическое и финансовое руководство в филиалах со стороны головного учреждения.

С 2010 г. противотуберкулезная служба Ставропольского края представлена тремя государственными бюджетными противотуберкулезными учреждениями краевого значения. В структуре ведущего противотуберкулезного учреждения края, возглавляемого В. С. Одинцом, три филиала, шесть стационарных отделений для лечения больных туберкулезом органов дыхания и внелегочных локализаций, в том числе три хирургических отделения. В диспансерах с филиалами с 2016 г. выделены и успешно работают отделения для больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Сохраненная и модернизированная система профилактических осмотров населения с целью своевременного выявления туберкулеза, которая определена нормативной документацией, действующей на территории края с 2005 г., позволила повысить охват населения края к 2018 г. до 81,0%.

В 2011-2013 гг. диспансер включен в краевую программу «Программа модернизации здравоохранения

Ставропольского края на 2011-2013 гг.», в результате которой значительно улучшилось материально-техническая база.

Сегодня государственное бюджетное учреждение Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» в своей деятельности придерживается ориентиров, определенных целями устойчивого развития и рекомендациями, предложенными Всемирной организацией здравоохранения. Диспансер является: организационно-методическим центром по проведению противотуберкулезных мероприятий в крае; центром прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу в крае и на его территориях; клинической базой Ставропольского государственного медицинского университета. Именно под руководством Василия Спиридоновича за прошедшие 29 лет диспансер приобрел статус современного клинического центра по оказанию противотуберкулезной помощи на юге России.

В 1996 г. Одинец В. С. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тема его диссертации «Новые организационные формы лечения туберкулеза».

В. С. Одинец – заслуженный врач Российской Федерации, награжден медалью «За доблестный труд III степени», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», знаком «Серебряный орден «Отличник качества Ставрополья», медалью «За заслуги перед Ставропольским краем».

В 2017 г. Василию Спиридоновичу присуждена премия им. акад. М. И. Перельмана в номинации «Лучший организатор здравоохранения». Постановлением губернатора Ставропольского края за особые трудовые заслуги, существенный вклад в социально-экономическое развитие края, многолетнюю добросовестную работу 07.12.2018 г. В. С. Одинец был награжден медалью «Герой труда Ставрополья».

Василий Спиридонович! Сотрудники руководимого Вами учреждения, коллеги, друзья поздравляют Вас с юбилеем, желают здоровья и дальнейших успехов в любимой профессии, Ваш опыт бесценен, служение выбранному делу – пример для молодых фтизиатров.

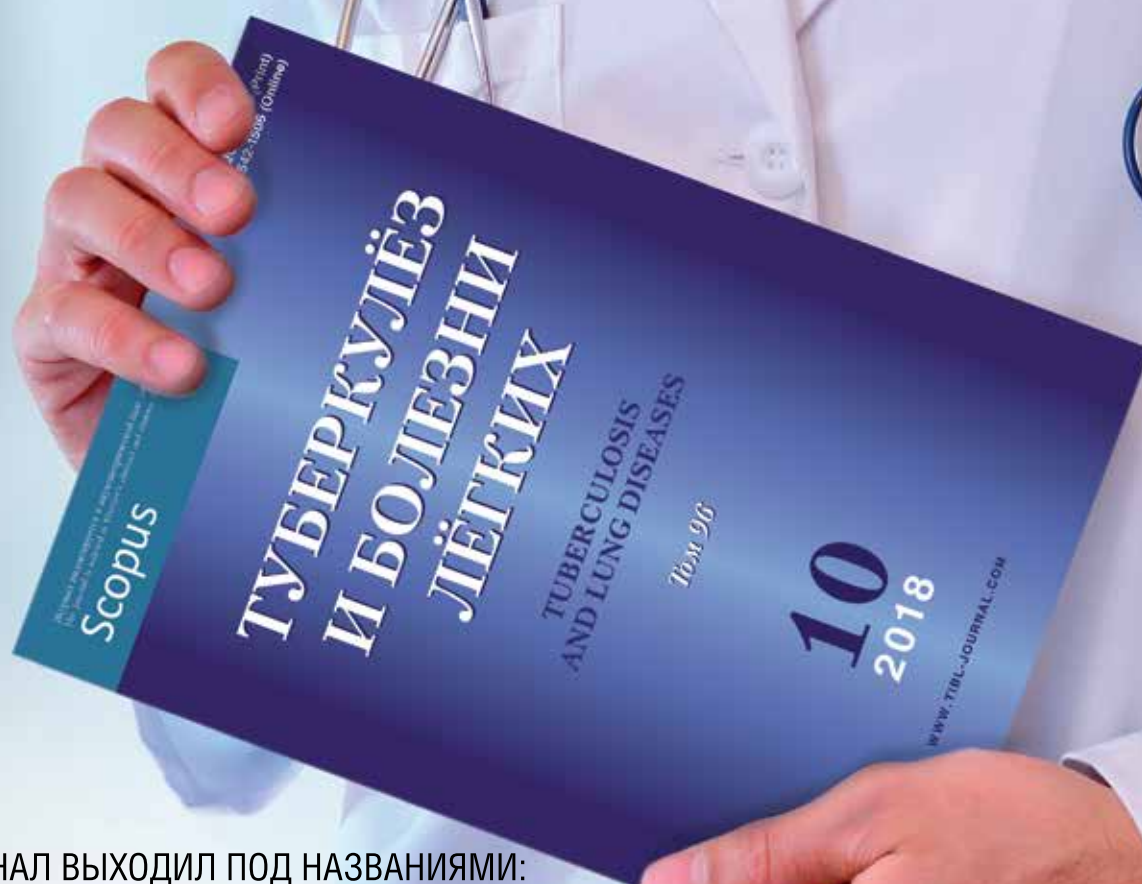
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.

Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

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

Том 97, № 8, 2019

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

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

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

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

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 25 августа 2019 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 97, no. 8, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: August 25, 2019

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

Фтизоэтам®

**ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ:
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.**

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год, утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013