

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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 98

1
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семичкина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. - № 1. - С.99-103.
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., Литвинев В.И., Качетков Я.А., Семичкина 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 98
1
2020

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

ОВСЯНКИНА 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

Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г.

Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. 5

Риск заболевания туберкулезом и эффективность его химиопрофилактики у трудовых мигрантов, жителей Республики Таджикистан

Бобоходжаев О. И., Раджабзода А. С., Мирзоева Ф. О., Шарипов Ф. Р., Алиев С. П., Али-Заде С. Г. 16

Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких

Хренов А. А., Федосеева В. М., Гришин М. М. 22

Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Нудлай Д. А. 27

Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя

Аскалонова О. Ю., Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. 35

Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения

Челнокова О. Г., Голованова М. Н., Сенин И. Г. 41

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Случаи диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении

Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Галушко Н. А., Лисина О. В., Гелич М. Е. 46

ОБЗОР

Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний)

Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Баласанянц Г. С., Васильева И. А. 54

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98

1
2020

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

Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019 <i>Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V.</i>	5
The risk to develop tuberculosis and efficacy of its preventive treatment in labor migrants residing in the Republic of Tajikistan <i>Bobokhodzhaev O.I., Radzhabzoda A.S., Mirzoeva F.O., Sharipov F.R., Aliev S.P., Ali-Zade S.G.</i>	16
Systemic cytokine potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease who completed treatment for pulmonary tuberculosis <i>Khrenov A.A., Fedoseeva V.M., Grishin M.M.</i>	22
Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination <i>Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Kudlay D.A.</i>	27
Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis <i>Askalonova O.U., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E.</i>	35
Specific perception of the problem of tuberculosis by physicians from primary medical care <i>Chelnokova O.G., Golovanova M.N., Senin I.G.</i>	41

CLINICAL CASE

Cases of granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease) diagnosed in the regional TB dispensary <i>Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Galushko N.A., Lisina O.V., Gelich M.E.</i>	46
--	----

REVIEW

Drug resistance of <i>M. tuberculosis</i> (historical aspects, current level of knowledge) <i>Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A.</i>	54
--	----



Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г.

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ, О. В. РОДИНА, А. В. ФИЛИПPOB, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Н. В. ЛИТВИНОВА

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

Цель: оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в условиях клинической практики.

Методы. Проведен ретроспективный анализ частоты, спектра, тяжести и факторов риска нежелательных реакций (НР) при реализации режимов химиотерапии согласно рекомендациям ВОЗ 2019 г. у 122 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью в рамках программного применения новых противотуберкулезных препаратов.

Результаты. Частота НР составила 64,8% (95%-ный ДИ 55,9-72,7%), преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические реакции, фактором риска являлось наличие сопутствующей патологии (ОШ = 6,44, 95%-ный ДИ 1,91-21,76). НР 3-4-й степени тяжести отмечены у 24,6% (95%-ный ДИ 17,8-33,0%), с преобладанием нейро-, ото- и гепатотоксических реакций, факторами риска являлись женский пол (ОШ = 3,15, 95%-ный ДИ 1,32-7,53) и осложнения химиотерапии в анамнезе (ОШ = 3,50, 95%-ный ДИ 1,49-8,70). Отмена минимум одного противотуберкулезного препарата в связи с НР потребовалась у 26,2% (95%-ный ДИ 19,2-34,7%), любого из препаратов группы А в течение первых 6 мес. химиотерапии – у 13,9% (95%-ный ДИ 8,8-21,3%) пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, нежелательные реакции, факторы риска

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>

Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV, O. V. RODINA, A. V. FILIPPOV, T. N. IVANUSHKINA, N. V. LITVINOVA

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

The objective: safety assessment of chemotherapy regimens compiled in accordance with the recommendations of World Health Organization (WHO), 2019, in patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR) in clinical practice settings.

Subjects: Frequency, patterns, severity and risk factors of adverse events (AE) of chemotherapy regimens compiled in accordance with the WHO recommendations as of 2019 were analyzed in 122 patients with MDR and XDR respiratory tuberculosis within programmatic use of new anti-tuberculosis drugs.

Results. The frequency of AE made 64.8% (95% CI 55.9-72.7%), gastrointestinal, cardiovascular and allergic events prevailed, the comorbidity was the risk factor of AE development (OR 6.44; 95% CI 1.91-21.76). AEs of with severity degrees 3-4 were observed in 24.6% (95% CI 17.8-33.0%), neurotoxic, ototoxic and hepatotoxic reactions prevailed; risk factors included female sex (OR 3.15, 95% CI 1.32-7.53) and complications of chemotherapy in the past (OR 3.50, 95% CI 1.49-8.70). At least one anti-tuberculosis drug was canceled due to AE in 26.2% (95% CI 19.2-34.7%), and any of Group A drugs was canceled during the first 6 months of chemotherapy in 13.9% (95% CI 8.8-21.3%) of patients.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance of tuberculosis mycobacteria, adverse reactions, risk factors

For citations: Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 5-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>

Проблема лечения туберкулеза (ТБ) с множественной и широкой лекарственной (МЛУ/ШЛУ) устойчивостью сохраняет свою актуальность в России и во всем мире. Недостаточная эффективность рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) режимов химиотерапии (ХТ), основанных на традиционных противотуберкулезных препаратах (ПТП) второго ряда (54-55% для случаев ТБ с МЛУ, 34% – для случаев ТБ с ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по данным мирового и российского когортного анализа [2, 7]), а также накопление доказательной базы

в отношении новых ПТП послужили стимулом для совершенствования существующих подходов. В январе 2019 г. опубликованы рекомендации ВОЗ, декларирующие принципиально новый подход к формированию режимов ХТ, с приоритетным включением комбинации новых препаратов с антимикобактериальной активностью [14]. Согласно этим рекомендациям пересмотрена группировка препаратов по очередности включения в режим ХТ при выявлении *M. tuberculosis* с МЛУ или устойчивостью к рифампицину. К группе А (приоритетной по очередности включения в схему лечения) отне-

сены левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквили-лин и линезолид, к группе В (включение во вторую очередь) – клофазимин и циклосерин/теризидон, к группе С (при невозможности использования препаратов групп А и В) – этамбутол, деламанид, пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, аминосалициловая кислота. При назначении учитывают лекарственную чувствительность возбудителя, переносимость препаратов пациентом и наличие сопутствующей патологии. Оптимальным считается назначение не менее 4 препаратов в составе схемы лечения с длительностью интенсивной фазы 6-7 мес., общей продолжительностью лечения 18-20 мес. [14].

Среди рекомендуемых препаратов присутствуют деламанид и клофазимин, не зарегистрированные на территории Российской Федерации. Применение данных рекомендаций в российской фтизиатрической практике требует изменений существующих нормативных документов, в частности пересмотра Федеральных клинических рекомендаций по лечению ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ. Столь ответственные решения требуют взвешенного анализа пользы и риска.

Следует учитывать, что в новые режимы ВОЗ в качестве приоритетных включены препараты с незавершенным циклом клинических исследований (КИ) у больных ТБ с МЛУ возбудителя. И если эффективность предлагаемых режимов в целом не вызывает сомнений, то факт одновременного длительного применения трех малоизученных препаратов и более ставит вопрос о безопасности таких режимов для здоровья пациента.

Доказательная база новых рекомендаций ВОЗ включает данные отдельных завершенных КИ бедаквила (режимы, включающие ПТП 1-го и 2-го рядов без линезолида и фторхинолонов IV поколения) и линезолида (без бедаквила в составе режима ХТ), а также ряда наблюдательных исследований с небольшим числом пациентов [14]. Данные о безопасности применения исследуемых препаратов неоднозначны. В частности, в КИ II фазы отмечена высокая частота нежелательных реакций (НР) III и IV степеней тяжести (более чем у 40% больных), а также увеличение смертности от причин, не связанных с ТБ (12,7% против 2,5% при приеме плацебо, $p = 0,017$) в группах пациентов, получавших бедаквиллин, по сравнению с плацебо [5]. По данным метаанализа L. Mbuagbaw et al. (2019), включившего 5 когортных исследований бедаквиллинсодержащих режимов (в рамках программного применения, расширенного доступа, научных программ) с участием 565 пациентов в разных странах, общая частота НР достигала 91,1% (95%-ный ДИ 82,2-95,8%), при этом НР 3-4-й степени тяжести развились только у 11,2% (95%-ный ДИ 5,0-23,2) пациентов [9]. Сетевой метаанализ индивидуальных данных пациентов (individual patient data, IPD)

2016 г. не показал значимой частоты НР, связанных с бедаквилином и повлекших за собой необходимость отмены препарата в течение интенсивной фазы ХТ [14].

Данные о безопасности линезолида менее оптимистичны: именно с линезолидом, согласно результатам сетевого метаанализа, была связана наибольшая частота НР 3-4-й степени тяжести, повлекших за собой необходимость отмены препарата в первые месяцы ХТ (до 22,6% пациентов, получавших препарат), в первую очередь гематологических реакций, оптической и периферической нейропатии [14]. Общая частота НР на фоне режимов с включением данного препарата (без бедаквила), по данным отдельных исследований, достигала 79,3% [12]. Не решен вопрос суточной дозы линезолида, оптимальной для соотношения риск – польза: по данным метаанализа 2012 г. (11 КИ, 148 участников), при дозе 600 мг в сутки и менее доля НР, требующих прекращения терапии ТБ с ШЛУ МБТ, составляла 36,2%, более 600 мг в сутки – до 61,5%. Точная оценка частоты и характера НР оказалась невозможной в связи с широкой вариабельностью и/или недостатком данных о дозе препарата, продолжительности наблюдения и числе участников в разных исследованиях [4].

КИ режимов с одновременным включением бедаквила и линезолида еще не завершены. Неясными остаются вопросы, связанные с безопасностью новых режимов, в частности влияние НР на эффективность лечения и прогноз, роль лекарственных взаимодействий в условиях полиморбидности и полипрагмазии, предикторы серьезных НР и ранней отмены ключевых для лечения препаратов, способы минимизации этого риска, организация клинико-лабораторного мониторинга и своевременной коррекции НР.

Результаты контролируемых КИ не могут дать объективного ответа на перечисленные вопросы. Строгие критерии отбора делают невозможным экстраполяцию полученных данных на больных с наибольшим риском развития НР и вынужденной отмены препаратов – с тяжелой сопутствующей патологией, анамнезом лекарственной непереносимости, алкоголизмом, наркоманией, преимущественно формирующих российскую популяцию больных ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ [1, 2]. Таким образом, объективная оценка безопасности предлагаемых режимов предполагает минимальный перечень критериев отбора и максимальное приближение к «полевым» условиям клинической практики в рамках так называемых *real-life*-исследований [8].

Возможность такой оценки получена при анализе данных одноцентрового нерандомизированного наблюдательного исследования, проводимого с 2014 г. в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») с целью изучения

эффективности и безопасности бедаквилинсодержащих режимов ХТ у больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя [1]. Его преимуществами являются программное назначение комбинации максимально эффективных препаратов (частично превосходящее принципы нового руководства ВОЗ) всем, кто в этом нуждается, минимум критериев отбора и возможность длительного наблюдения пациентов в соответствии с традициями real-life study [8]. Достаточный объем выборки (более 300 субъектов исследования) и разнообразие применяемых схем ХТ дает возможность ретроспективного формирования и анализа подгруппы пациентов, получавших ХТ в полном соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ [14].

Цель исследования: оценка безопасности режимов ХТ, сформированных согласно принципам рекомендаций ВОЗ 2019 г., у больных ТБ органов дыхания с МЛУ возбудителя в условиях повседневной клинической практики. Данная оценка подразумевала определение частоты, типа, тяжести, факторов риска НР при проведении интенсивной фазы ХТ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, завершивших участие в проспективном открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании эффективности и безопасности режимов ХТ, включающих бедаквилин, у больных ТБ органов дыхания на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2014-2018 гг., результаты которого опубликованы [1].

Критериями включения пациентов являлись наличие активного ТБ с подтвержденной МЛУ возбудителя (либо при заболевании из контакта с больным ТБ) и/или невозможность формирования полноценного (минимум пятикомпонентного) ре-

жима ХТ вследствие лекарственной устойчивости МБТ, серьезной сопутствующей патологии и анамнеза лекарственной непереносимости. В исследование не включали пациентов с длительностью скорректированного интервала QTc на ЭКГ более 450 мс и/или имевших серьезные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови.

Решение о назначении пациенту режима ХТ, включающего бедаквилин, составе этого режима и тактике ведения принимала центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», руководствуясь следующими принципами: 1) максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ТБ в актуальной редакции; 2) назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов с высоковероятной эффективностью у конкретного пациента; 3) приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента препаратов; 4) учет данных о спектре лекарственной устойчивости и непереносимости лечения.

Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин) (табл. 1).

Всего в ретроспективное исследование включено 122 взрослых больных ТБ без ВИЧ-инфекции (из 315 принимавших участие в исследовании [1]), режимы лечения которых полностью соответствовали декларируемым ВОЗ в руководстве 2019 г. [14], с обязательным назначением всех трех препаратов группы А, а информация о безопасности и переносимости лечения была наиболее полной (пациенты получали лечение в условиях круглосуточного стационара с регулярным клинико-лабораторным мониторингом).

Таблица 1. Частота назначения противотуберкулезных препаратов в составе режимов химиотерапии в исследуемой группе (n = 122)

Table 1. Frequency of prescribing anti-tuberculosis drugs within chemotherapy regimens in the study group (n=122)

Лекарственный препарат	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Бедаквилин	122	100	-
Линезолид	122	100	-
Моксифлоксацин	91	74,6	66,2-81,5
Левифлоксацин	34	27,9	20,7-36,4
Циклосерин	74	60,7	51,8-68,9
Теризидон	38	31,1	23,6-39,9
Аминацин	36	29,5	22,1-38,2
Протионамид	36	29,5	22,1-38,2
ПАСК	58	47,5	38,9-56,3
Карбапенемы+клавулановая кислота	5	4,1	1,5-9,5
Пиразинамид	32	26,2	19,2-34,7
Этамбутол	21	17,2	11,5-25,0

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В анализируемую группу включено 122 больных ТБ органов дыхания в возрасте от 18 до 73 лет (медиана 37 лет, интерквартильный размах 29-48 лет), госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной ХТ в 2014-2018 гг. Основные характеристики больных представлены в табл. 2, следует отметить преобладание пациентов с наиболее неблагоприятными особенностями туберкулезного процесса, что отличает данную группу от обычного состава участников КИ и отражает контингент пациентов, нуждающихся в назначении новых режимов в условиях реальной клинической практики.

Так, наиболее многочисленную группу составили пациенты с ранее неэффективным лечением (прогрессированием процесса, сохранением бактериовыделения после интенсивной фазы лечения по поводу ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ) – 80 человек (65,6%, 95%-ный ДИ 56,8-73,4%). Большинство пациентов наблюдались в течение двух лет и более (75 человек, 61,5%, 95%-ный ДИ 52,6-69,6%), 22 (18,0%, 95%-ный ДИ 12,2-25,9%) – более 10 лет.

Наиболее частыми клиническими формами являлись фиброзно-кавернозный и инфильтративный ТБ (в равных долях). Преобладали распространен-

ные деструктивные процессы. Поражение обоих легких отмечено у половины (61,5%) пациентов, наличие полостей деструкции – у 80,3%, часто крупных (более 3 см) и в обоих легких (у 44 пациентов, 36,1%, 95%-ный ДИ 28,1-44,9%), что являлось косвенным свидетельством массивности популяции МБТ [11].

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, на момент включения в исследование сохранялось у 96 человек (78,7%, 95%-ный ДИ 70,6-85,1%). Лекарственная устойчивость МБТ была подтверждена у 117 из 122 пациентов, из них у 112 (91,8%, 95%-ный ДИ 85,4-95,6%) возбудитель был устойчив к изониазиду и рифампицину, наиболее многочисленной была группа пациентов с ШЛУ МБТ (68 человек, 55,7%, 95%-ный ДИ 46,9-64,2%).

Сопутствующие заболевания выявлены у 107/122 человек (87,7%, 95%-ный ДИ 80,6-92,5%), их спектр представлен на рис. 1. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких, патология центральной нервной системы (энцефалопатия различного генеза), заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения зрения (чаще катаракта и нарушения аккомодации).

Наркомания установлена у 12 пациентов (9,8%, 95%-ный ДИ 5,6-16,5%), алкогольная болезнь – у 33 (27,0%, 95%-ный ДИ 19,9-35,6%), табачная зави-

Таблица 2. Основные клиничко-демографические характеристики 122 больных, включенных в исследование

Table 2. Main clinical and demographic characteristics of 122 patients enrolled into the study

Показатель	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Мужской пол	88	72,1	63,6-79,4
Форма туберкулеза			
-инфильтративная	46	37,7	29,6-41,6
-фиброзно-кавернозная	46	37,7	29,6-41,6
-диссеминированная	14	11,5	6,8-18,5
-множественные туберкулемы	6	4,9	2,0-10,5
-очаговая	3	2,5	0,5-7,3
-туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2	1,6	0,1-6,1
Длительность заболевания			
-До года	35	28,7	21,4-37,3
-1-2 года	12	9,8	5,6-16,5
-2-5 лет	32	26,2	19,2-34,7
-5-10 лет	21	17,2	11,5-25,0
- Более 10 лет	22	18,0	12,2-25,9
Категория заболевания			
-выявлен впервые	23	18,9	12,8-26,8
-рецидив	16	13,1	8,1-20,3
- перерыв курса	3	2,5	0,5-7,3
-неэффективный курс	80	65,6	56,8-73,4
Наличие полости деструкции			
- суммарный размер полостей > 3 см	98	80,3	72,3-86,5
Поражение обоих легких	75	61,5	52,6-69,6
Туберкулез внелегочных локализаций	6	4,9	2,0-10,5
Бактериовыделение	96	78,7	70,6-85,1
Лекарственная устойчивость МБТ			
МЛУ	117	95,9	90,8-98,4
ПреШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам	45	36,9	28,8-45,3
ПреШЛУ с устойчивостью к аминогликозидам	17	13,9	8,8-21,3
ШЛУ	20	16,4	10,8-24,1
ШЛУ	68	55,7	46,9-64,2
Хирургическое лечение туберкулеза в анамнезе	29	23,8	17,1-32,1
Сопутствующие заболевания	107	87,7	80,6-92,5



Рис. 1. Спектр сопутствующих заболеваний в исследуемой группе (122 человека)

Fig. 1. Profile of comorbidities in the study group (122 patients)

симось — у 69 (56,6%, 95%-ный ДИ 47,7-65,0%). Осложнения предыдущей ХТ имели место у 32 человек (26,2%, 95%-ный ДИ 19,2-34,7%), чаще нейро-сенсорная тугоухость (у 11 человек, 9,0%), энцефало- и полинейропатии (у 6). Индекс коморбидности Charlson [16] варьировал от 1 до 8 баллов (медиана 1 балл). По показаниям проводили коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний в рамках терапии сопровождения.

Методы контроля безопасности лечения

Обследование пациента перед назначением режима ХТ включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением интервала QT, скорректированного по формуле Фредерика (QTcF), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография), микробиологическое исследование мокроты, консультации специалистов (по показаниям). В конце 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения повторяли комплекс клинических и лабораторных исследований. Чаще анализировали анализы мокроты (каждые 2 нед. в течение первых 24 нед. лечения, далее ежемесячно) и ЭКГ (при фоновой кардиальной патологии и тенденции к удлинению интервала QTcF — еженедельно или чаще).

Анализ безопасности и переносимости лечения включал оценку частоты и спектра НР, а также частоты и спектра НР 3-й и 4-й степени тяжести, определяемых с помощью критериев токсичности Национального института аллергических и инфекционных болезней США [6]. Связь НР с каждым из препаратов в составе режима лечения определяли с помощью шкалы Наранжо [3] и экспертной оценки. Основным критерием оценки безопасности лечения была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НР или обострения сопутствующих заболеваний.

Прием ПТП прекращали при НР 3-й и 4-й степени тяжести, а также при субъективных проявлениях

непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом, по мере разрешения НР возобновляли либо окончательно отменяли по решению врачебной комиссии. Участие пациента в исследовании прекращали при развитии НР, требующих полного прекращения приема бедаквилина или всех остальных ПТП, при отказе от продолжения лечения или решении врачебной комиссии о нецелесообразности дальнейшего лечения в соответствии с протоколом исследования. Таким образом, 13 пациентов (10,7%, 95%-ный ДИ 6,2-17,5%) выбыли до 24-й нед. наблюдения, остальные 109 человек (89,3%, 95%-ный ДИ 82,5-93,8%) получили 6-месячный курс ХТ по избранному режиму, из них у 67 пациентов (54,9% от общего числа, 95%-ный ДИ 46,1-63,5%) интенсивная фаза ХТ с включением всех трех препаратов группы А была продолжена: до 9 мес. (36 нед.) — у 31 (25,4%) пациента, до года и более — у 36 (29,5%) пациентов. Медиана длительности наблюдения с учетом выбывших досрочно составила 40 нед., ИКР — 26,0-51,3 нед., что согласуется с контингентом больных и соответствует доле выбывших из КИ новых препаратов [4, 5, 13].

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 25.0. Оценивали частоту и характер НР с расчетом 95%-ных доверительных интервалов (95%-ных ДИ). Для сравнительного анализа использовали критерии χ^2 (для качественных признаков) и Манна — Уитни (для количественных). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту различных типов НР, с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного ДИ. Для оценки влияния разных факторов на сроки развития НР использовали лог-ранговый тест с построением кривых Каплана — Майера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая частота НР в исследуемой группе составила **64,8%** (у 79 человек, 95%-ный ДИ 55,9-72,7%). Всего зарегистрировано 205 случаев НР (от одной до семи на пациента, медиана 2 НР), или 17,8 на 100 человеко-месяцев наблюдения (95%-ный ДИ 15,5-20,04). Большинство НР развивалось в течение первых месяцев лечения (медиана для первых НР составила 4 нед., интерквартильный размах (ИКР) 2-7 нед., рис. 2а и 2б). В общем спектре НР преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические (рис. 3).

При гастроинтестинальных НР преобладала симптоматика диспепсии (появление тошноты, рвоты, анорексии у 17 (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%) больных на сроках от 3 дней до 11 нед. терапии). Боли и дискомфорт в области живота отмечали 12 пациентов (9,8%, 95%-ный ДИ 5,6-16,5%), диарею — 10 че-

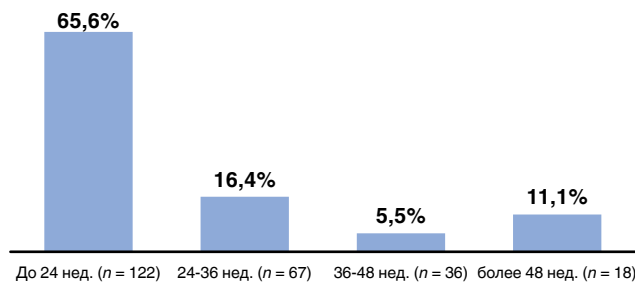


Рис. 2а. Частота возникновения НР на разных сроках химиотерапии (% от общего числа пациентов, получавших интенсивную фазу химиотерапии в течение указанного срока)

Fig. 2a. Frequency of AE during different chemotherapy periods (% of the total number of patients receiving the intensive phase of chemotherapy during the specified period)

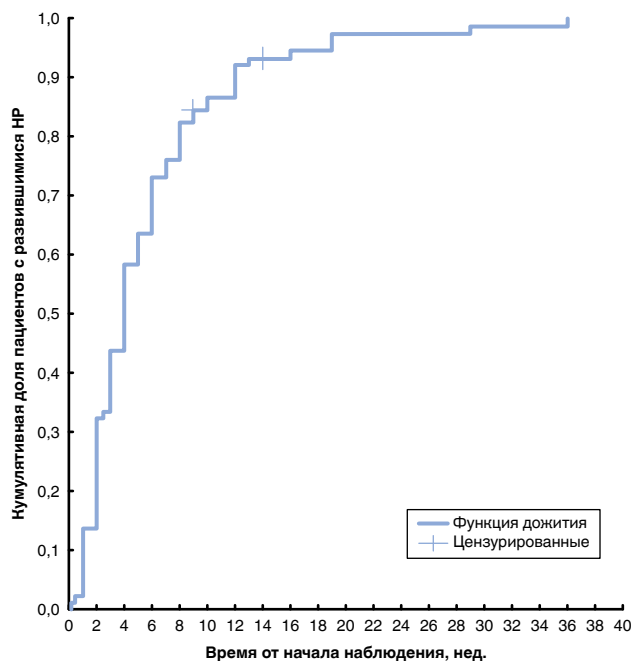


Рис. 2б. Темпы появления новых эпизодов НР при проведении химиотерапии у пациентов

Fig. 2b. The rate of new episodes of AE in the patients receiving chemotherapy

люোক (6,7%, 95%-ный ДИ 4,4-14,6%), ксеростомию – 4 пациента (3,3%, 95%-ный ДИ 1,0-8,4%).

При сердечно-сосудистых НР наблюдали:

- удлинение интервала QTc более 450 мс у 23 пациентов (18,9%, 95%-ный ДИ 12,8-26,8%), максимально до 536 мс (медиана 466 мс, ИКР 452-470 мс);
- нарушения ритма – единичная желудочковая экстрасистолия у 1 пациента;
- боли и дискомфорт в области сердца, в том числе в рамках прогрессирования стенокардии напряжения (у 6 человек, 4,9%), ассоциированные с приемом бета-блокатора (возможная или определенная связь по шкале Наранжо);
- эпизоды резкого снижения артериального давления с развитием пресинкопе и синкопе у 7 человек

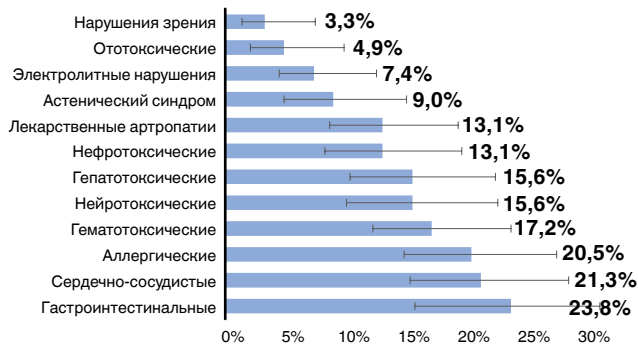


Рис. 3. Спектр нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии в исследуемой группе (122 человека). Указаны частота каждого типа реакций в % и метки 95%-ных доверительных интервалов

Fig. 3. Profile of AE during anti-tuberculosis chemotherapy in the study group (122 patients). The frequency of each type of the event is specified in % and 95% confidence intervals

(5,7%, 95%-ный ДИ 2,6-11,6%). Только у 1 пациента 70 лет с внезапной потерей сознания зарегистрировано удлинение QTc до 500 мс (без признаков аритмии на ЭКГ). У одной пациентки коллаптоидное состояние было связано с острой дегидратацией на фоне рвоты и диареи, развившихся в ответ на сочетанное назначение ПАСК и протионамида.

Удлинение QTcF более 450 м регистрировали у 23 пациентов (18,9%, 95%-ный ДИ 12,8-26,8%) преимущественно в течение первых месяцев ХТ (медиана 6 нед.). В большинстве случаев повышение было умеренным (450-480 мс): только у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%) – 500 мс и более. Учитывали также степень прироста QTcF от исходного уровня, у 9 (7,4%, 95%-ный ДИ 3,8-13,6%) этот показатель составлял от 30 до 60 мс, у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%) – 60 мс и более. У 2 пациентов умеренное удлинение QTcF сопровождалось появлением и прогрессированием ангинозноподобных болей, у 1 – редкой желудочковой экстрасистолией. Не выявлено взаимосвязи частоты удлинения QTcF с электролитными нарушениями, исходной продолжительностью интервала, выбором лево- или моксифлоксацина.

Аллергические НР отмечены у 25 пациентов (20,5%, 95%-ный ДИ 14,2-28,6%), преобладали случаи эозинофилии без четких симптомов аллергической реакции (у 22 пациентов, 18,0%, 95%-ный ДИ 12,2-25,9%). Гиперэозинофилия (более 20%) отмечена только у 1 пациента, кожные проявления аллергии (кожный зуд, сыпь, лекарственный дерматит) – у 5 (4,1%).

Миелотоксические НР проявлялись угнетением преимущественно тромбоцитарного, реже – эритроцитарного ростков кроветворения. Тромбоцитопению отмечали у 17 пациентов (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%), анемию – у 4 (3,3%, 95%-ный ДИ 1,0-8,4%). В большинстве случаев степень сни-

жения показателей была легкой и умеренной, не требовавшей отмены препаратов, гемотрансфузий и стимулирующей терапии.

Нейротоксические НР включали симптоматику поражения центральной, периферической и вегетативной нервной систем. НР со стороны центральной нервной системы (у 10 пациентов, 8,2%, 95%-ный ДИ 4,4-14,6%) проявлялись нарушениями сна (3 человека), настроения (2 человека), нарастанием симптомов энцефалопатии с когнитивной дисфункцией (2 человека), головной болью (2 человека), а также генерализованными судорожными приступами у одного пациента, ассоциированными с приемом моксифлоксацина. Симптомы периферической нейропатии развились у 2 пациентов (1,6%, 95%-ный ДИ 0,1-6,2%), у 3 – отмечено развитие вегетативных пароксизмов по типу вагоинсулярных кризов, прекратившихся после отмены теризидона.

Факторы риска любых нежелательных реакций

Вероятность НР была выше у пациентов с любой сопутствующей патологией – 70,1% по сравнению 29,9% среди пациентов без сопутствующей патологии (ОШ 6,44, 95%-ный ДИ 1,91-21,76). Значимым фактором риска НР являлось наличие двух сопутствующих заболеваний и более (ОШ 3,71, 95%-ный ДИ 1,63-8,43) независимо от их типа и индекса коморбидности Charlson. Число НР, развившихся в течение всего курса ХТ, было выше у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($p = 0,008$) и осложнениями ХТ в анамнезе ($p = 0,011$ по критерию Манна – Уитни).

НР 3-й и 4-й степени тяжести развились у 30 больных (24,6%, 95%-ный ДИ 17,8-33,0%), всего констатировано 38 случаев НР, от одного до четырех на человека, или 3,3 на 100 человеко-месяцев наблюдения (95%-ный ДИ 2,37-4,49), что было значительно ниже аналогичного показателя при лечении больных ТБ с МЛУ МБТ по традиционным схемам (5,79 на 100 человеко-месяцев наблюдения, 95%-ный ДИ 5,16-6,49 в ретроспективном исследовании M. Merid et al., 2019 [10]). Преобладали нейро-, ото- и гепатотоксические реакции (рис. 4). К тяжелым нейротоксическим реакциям (у 10 пациентов, 7,4%, 95%-ный ДИ 3,8-13,6%) отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, повторных приступов grand mal, а также развитие тяжелой периферической нейропатии, связанной с приемом линезолида. Снижение слуха, головокружение развились у 8 человек (6,6%, 95%-ный ДИ 3,2-12,6%). Лекарственный гепатит отмечен у 6 пациентов (6,0%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%).

В течение периода наблюдения умерли 6 пациентов (6,0%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%), из них 2 до завершения 6-месячного курса лечения. Причиной летального исхода у 5 пациентов было прогрессирование тяжелого, распространенного туберкулезного процесса, у 1 пациента с поливалентной наркотиче-

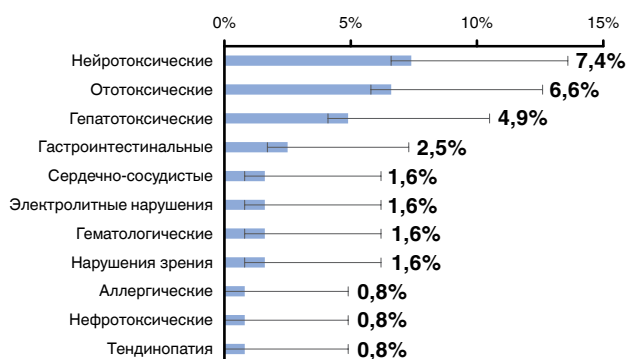


Рис. 4. Спектр нежелательных реакций 3-4-й степени тяжести при проведении противотуберкулезной химиотерапии в исследуемой группе (122 человека). Указаны частота каждого типа реакций в % и метки 95%-ных доверительных интервалов

Fig. 4. Profile of AE of severity degree 3 and 4 during anti-tuberculosis chemotherapy in the study group (122 patients). The frequency of each type of reactions is specified in % and 95% confidence intervals

ческой зависимостью – развитие терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) на фоне системного амилоидоза с неконтролируемой гиперкалиемией и неэффективностью гемодиализа к 18-й нед. лечения. Данный пациент получал в составе режима ХТ четыре препарата (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, теризидон, с коррекцией дозы в соответствии с функцией почек) до 16-й нед. терапии с последующей отменой. Случаев летального исхода, ассоциированных с возможными НР на используемые препараты, не отмечено.

Факторами риска тяжелых НР в исследуемой группе служили женский пол (НР 3-й и 4-й степени развились у 41,2% женщин и 17,0% мужчин, $p = 0,018$, ОШ = 3,15, 95%-ный ДИ 1,32-7,53) и наличие тяжелых НР при предшествующих курсах ХТ (43,8% против 16,7%, $p = 0,007$, ОШ 3,50, 95%-ный ДИ 1,49-8,70). Эти же факторы способствовали более раннему развитию тяжелых НР (рис. 5а, 5б).

Влияние НР на реализацию режима химиотерапии

Частота НР, повлекших за собой отмену как минимум одного ПТП, составила 26,2% (у 32 из 122 пациентов, 95%-ный ДИ 19,2-34,7%), у 8 (6,6%) пациентов отмена была временной, прием препарата удалось восстановить через интервал от нескольких дней до 4 нед. Причиной отмены в 40% случаев служили объективно тяжелые НР – нейро- и ототоксические (рис. 6). Следует отметить роль гастроинтестинальных нарушений как ведущей причины ранней отмены препаратов, только у 3 пациентов тяжесть симптомов отвечала 3-й степени, в остальных случаях препарат отменяли в связи с субъективной непереносимостью и трудностями симптоматической коррекции.

НР, требующие отмены препаратов, чаще развивались у женщин (47,1% по сравнению с 18,2% в подгруппе мужчин, $p = 0,003$, ОШ 3,719, 95%-ный

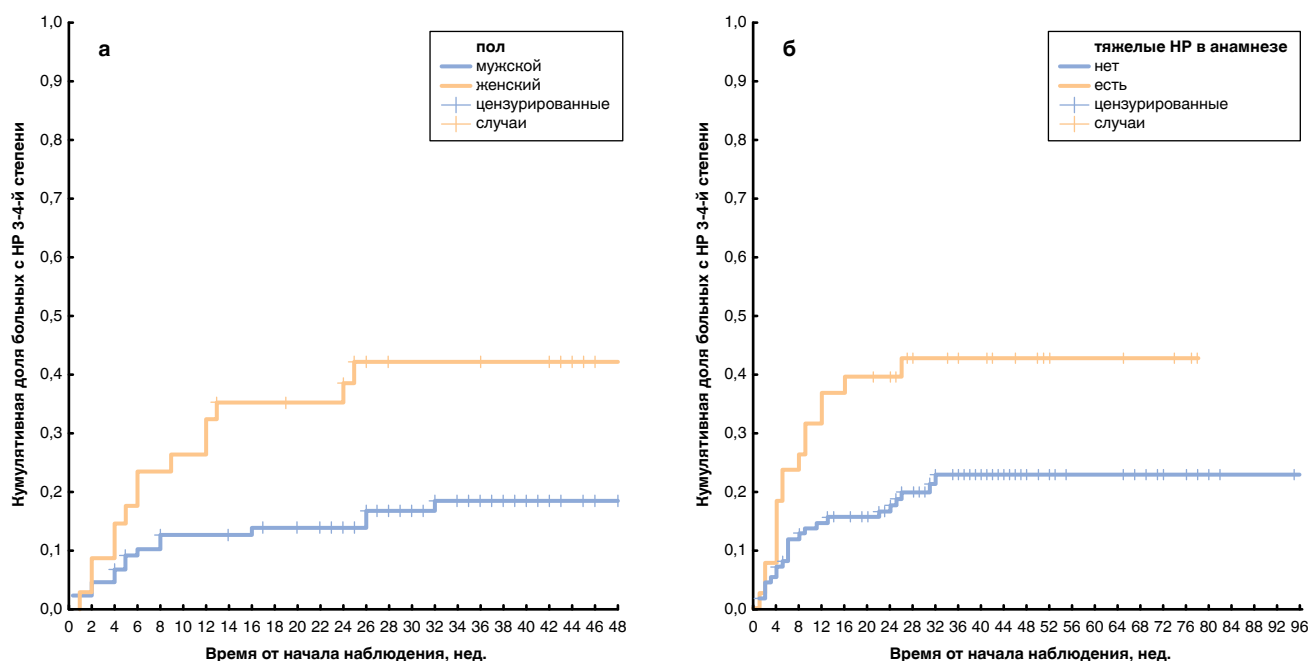


Рис. 5. Сроки развития НР 3-4-й степени тяжести: а) в зависимости от пола; б) в зависимости от наличия осложнений при ранее проводимой химиотерапии. Указано значение p по лог-ранговому критерию

Fig. 5. The time periods for development of AE with severity degree 3 and 4: а) depending on gender; б) depending on complications during previous chemotherapy. The value of p as per the log-rank criterion is specified

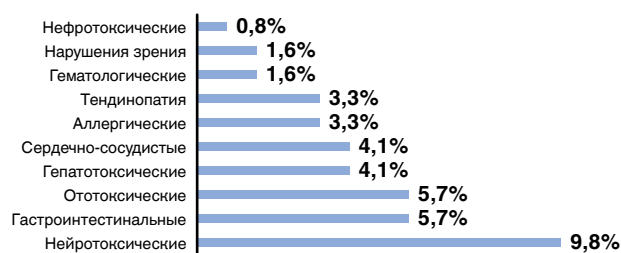


Рис. 6. Спектр НР, потребовавших отмены как минимум одного противотуберкулезного препарата (в % от общего числа пациентов)

Fig. 6. Profile of AE requiring cancellation of at least one anti-tuberculosis drug (represented as % of the total number of patients)

ДИ 1,58-8,74) и у лиц с тяжелыми НР в анамнезе (37,5% против 22,2%, $p = 0,04$, ОШ 2,39, 95%-ный ДИ 1,01-5,68).

Отмена любого из препаратов группы А потребовалась у 18 человек (14,8%, 95%-ный ДИ 9,5-22,2%), из них у 17 (13,9%, 95%-ный ДИ 8,8-21,3%) – в течение первых 6 мес. ХТ, чаще у женщин (ОШ 2,47, 95%-ный ДИ 1,02-5,71).

Чаще отменяли моксифлоксацин (всего у 13 пациентов, 10,7%, 95%-ный ДИ 6,2-17,5%), отмена левофлоксацина в связи с НР потребовалась только у 1 пациента (рис. 7). Медиана срока до отмены составила 8,5 нед., 13 из 14 пациентов были вынуждены прервать прием фторхинолонов в связи с НР на сроке до 6 мес. от начала лечения, преимущественно в связи с нейротоксическими и гастроинтестинальными реакциями.

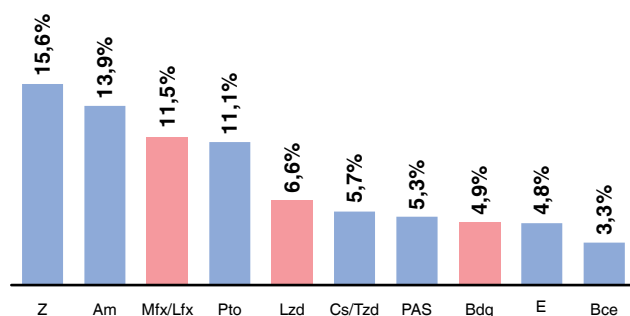


Рис. 7. Частота отмены различных противотуберкулезных препаратов в связи с нежелательной реакцией (в % от числа пациентов, получавших каждый препарат). Красным выделены препараты группы А

Fig. 7. The frequency of cancellation of various anti-tuberculosis drugs due to an adverse event (as % of the number of patients receiving each drug). Group A drugs are highlighted in red

Линезолид отменяли у 8 больных (6,6% от 122 человек, 95%-ный ДИ 3,2-12,6%), чаще у пациентов с сопутствующим поражением периферической нервной системы (ОШ 7,27, 95%-ный ДИ 1,16-45,49). В 2 случаях причиной отмены стало развитие *de novo* частично обратимой периферической полинейропатии (на сроках 3 и 37 нед. ХТ), в 2 – гематологические осложнения (тромбоцитопения до $23 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом и анемия со снижением уровня гемоглобина менее 70 г/л), в 2 – аллергические реакции, в 1 – выраженное головокружение. Еще у 1 пациента ХТ была прекращена в связи с прогрессированием ХБП. Случаев оптической нейропатии, ассоциированной с приемом пре-

парата, не отмечено. У 7 из 8 пациентов линезолид отменяли в первые 24 нед. ХТ (медиана 12,5 нед.).

Отмена бедаквилина потребовалась у 6 пациентов (4,9%, 95%-ный ДИ 2,0-10,5%), у 5 (4,1%) – в первые 6 мес. лечения (медиана 8,5 нед.). Основной причиной отмены служили кардиотоксические реакции и гепатит (по 1,6%), в единичных случаях – тяжелая анемия и прогрессирование ХБП. В 2 случаях кардиотоксических реакций прием препарата удалось восстановить, длительность перерыва не превысила 3 нед.

Полная отмена ХТ по сформированному режиму потребовалась у 4 (3,3%) пациентов из 122, только у 1 из них прием препаратов удалось возобновить через 2 нед., у остальных ХТ была полностью прекращена либо после длительного перерыва сформирован альтернативный режим.

Заключение

Проведенное исследование представляет собой первую попытку оценить риск внедрения предложенных ВОЗ режимов для лечения российских больных ТБ в реальной клинической практике. При анализе полученных данных следует отметить:

- отсутствие ожидаемого роста общей частоты НР (с учетом комбинации препаратов и бремени коморбидности) – показатель 64,8% является вполне приемлемым при лечении ТБ с лекарственной устойчивостью [15];

- значимую частоту НР 3-4-й степени тяжести (24,6%), почти вдвое превышающую аналогичную по данным метаанализов ВОЗ [14, 15];

- необходимость отмены препаратов в связи с НР у 26,2% больных, у 14,8% – с отменой препаратов группы А на сроках до 24 нед. от начала ХТ;

- преобладание в спектре НР нейротоксических реакций, по-видимому, за счет сочетания в режиме ХТ как минимум трех препаратов с известным нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны);

- отсутствие значимого кардиотоксического действия, несмотря на сочетанное применение нерекommendуемой комбинации бедаквилина и моксифлоксацина [13]; необходимость мониторинга не только интервала QTcF, но также клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда, ассоциированной с приемом бедаквилина;

- необходимость разработки алгоритмов профилактики и эффективной симптоматической коррекции нейротоксических и гастроинтестинальных нарушений с целью предупреждения ранней отмены ключевых ПТП. В особом внимании нуждаются пациенты из групп риска НР: женщины, лица с коморбидной патологией и отягощенным лекарственным анамнезом. Влияние пола может быть обусловлено разной фармакокинетикой ПТП у мужчин и женщин, что предполагает возможность улучшения переносимости за счет коррекции дозы препарата.

В целом полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и возможности широкого применения указанных режимов ХТ с учетом их высокой эффективности у больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя.

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., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
3. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2018 г.).
4. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 447-454.
5. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.)
3. *Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo» (klassifikatsiya i metody): metodicheskie rekomendatsii*. [Defining the degree of causal relationships between an adverse event and the drug (classification and methods): guidelines]. Federalnaya Sluzhba Po Nadzoru V Sfere Zdravookhraneniya I Sotsialnogo Razvitiya Publ., Moscow, 2008, Available: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2018).
4. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 447-454.
5. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.

6. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadultox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013 г.).
7. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – pp. 95-96.
8. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27: 180080.
9. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 936-943. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2505.181823>.
10. Merid M. W., Gezie L. D., Kassa G. M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 286. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1>.
11. Perrin F. M., Woodward N., Phillips P. P. et al. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 12. – P. 1596-1602.
12. Singh B., Cocker D., Ryan H., Sloan D. J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3, № 3. CD012836.
13. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
15. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
16. Yamaguti V., Rijo R., Crepaldi N., Ruffino-Netto A., Carvalho I., Alves D. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil // *Procedia Computer Science.* – 2018. – Vol. 138. – P. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.10.037>.
6. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadultox.pdf>. (Available: 09.07.2013).
7. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. World Health Organization, 2018, pp. 95-96.
8. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.*, 2018, vol. 27: 180080.
9. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 5, pp. 936-943. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2505.181823>.
10. Merid M.W., Gezie L.D., Kassa G.M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.*, 2019, vol. 19, pp. 286. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1>.
11. Perrin F.M., Woodward N., Phillips P.P. et al. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 12, pp. 1596-1602.
12. Singh B., Cocker D., Ryan H., Sloan D.J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2019, vol. 3, no. 3, CD012836.
13. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013, 57 p.
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
15. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2013, Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.03.2019).
16. Yamaguti V., Rijo R., Crepaldi N., Ruffino-Netto A., Carvalho I., Alves D. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil. *Procedia Computer Science*, 2018, vol. 138, pp. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.10.037>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Иванова Диана Александровна

доктор медицинских наук, ученый секретарь.
Тел./факс: +7 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: +7 (499) 268-50-10, +7 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Родина Ольга Викторовна

заведующая туберкулезным легочным отделением № 1
Клиники № 2.
E-mail: o.v.rodina179@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Diana A. Ivanova

Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary.
Phone/Fax: +7 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.
Email: d-ivanova@list.ru

Sergey E. Borisov

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

Olga V. Rodina

Head of Tuberculosis Lung Department no. 1
of Clinic no. 2.
Email: o.v.rodina179@mail.ru

Филиппов Алексей Вениаминович

старший научный сотрудник научно-клинического отдела.

E-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

Иванушкина Таисия Николаевна

заведующая туберкулезным легочным отделением № 2

Клиники № 1.

E-mail: taisiyai@mail.ru

Литвинова Наталья Витальевна

ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.

E-mail: natali.litvinova2015@yandex.ru

Aleksey V. Filippov

Senior Researcher of Research Clinical Department.

Email: alex.phil.2010@yandex.ru

Taisia N. Ivanushkina

Head of Tuberculosis Lung Department no. 2

of Clinic no. 1.

Email: taisiyai@mail.ru

Natalia V. Litvinova

Leading Researcher of Research Clinical Department.

Email: natali.litvinova2015@yandex.ru

Поступила 15.06.2019

Submitted as of 15.06.2019



Риск заболевания туберкулезом и эффективность его химиопрофилактики у трудовых мигрантов, жителей Республики Таджикистан

О. И. БОБОХОДЖАЕВ¹, А. С. РАДЖАБЗОДА², Ф. О. МИРЗОЕВА², Ф. Р. ШАРИПОВ³, С. П. АЛИЕВ³, С. Г. АЛИ-ЗАДЕ¹

¹ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», г. Душанбе, Таджикистан

²ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», г. Душанбе, Таджикистан

³ГУ «НИИ профилактической медицины Таджикистана», г. Душанбе, Таджикистан

Цель исследования: изучить среди трудовых мигрантов, жителей Республики Таджикистан, распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), факторы риска перехода ЛТИ в туберкулез (ТБ) и эффективность химиопрофилактики ТБ у лиц с ЛТИ.

Материал и методы. В Республике Таджикистан наблюдали 500 жителей – основная группа (ОГ), которые были в трудовой миграции более 3 мес. и вернулись на Родину в течение одного года до включения в данное исследование. Всем им проведены анкетирование для выявления факторов риска развития ТБ и обследование, включавшее пробу Манту с 2 ТЕ (ПМ), рентгенографию органов грудной клетки. Группу сравнения (ГС) составили 500 граждан той же половозрастной категории, не выезжавшие в трудовую миграцию, которым был проведен тот же комплекс обследования.

Результаты исследования. Положительная ПМ при нормальной рентгенограмме была выявлена у 40% лиц ОГ и 33,4% – ГС.

Установлено, что в ОГ чаще, чем в ГС, имели место следующие факторы соответственно: частый и длительный контакт с больным ТБ – 78,2 и 23,1% ($p < 0,01$); несоблюдение профилактики ТБ – 83,1 и 48,4% ($p < 0,01$); проживание и труд в неблагоприятных условиях – 87,9 и 13,6% ($p < 0,01$); неадекватное питание и отсутствие одежды по сезону – 79,4 и 24,3% ($p < 0,01$); ограниченный доступ к медицинским услугам – 85,4 и 22,6% ($p < 0,01$). Установлен более высокий суммарный коэффициент риска в ОГ ($r = 4,75$) по сравнению с ГС ($r = 2,0$), $p < 0,01$. За 2-3-летнее наблюдение у лиц с ЛТИ, не прошедших химиопрофилактическое лечение изониазидом, заболевание ТБ диагностировано у 44,4% лиц ОГ и у 18,5% лиц ГС. Внедрение комплексного подхода по контролю ТБ среди лиц, готовящихся к трудовой миграции, позволило добиться снижения доли (с 19,7 до 13,7%) трудовых мигрантов в структуре заболеваемости ТБ.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, активный туберкулез, трудящиеся мигранты, факторы риска

Для цитирования: Бобоходжаев О. И., Раджабзода А. С., Мирзоева Ф. О., Шарипов Ф. Р., Алиев С. П., Али-Заде С. Г. Риск заболевания туберкулезом и эффективность его химиопрофилактики у трудовых мигрантов, жителей Республики Таджикистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 16-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-16-21>

The risk to develop tuberculosis and efficacy of its preventive treatment in labor migrants residing in the Republic of Tajikistan

O. I. BOBOKHODZHAEV¹, A. S. RADZHABZODA², F. O. MIRZOEVA², F. R. SHARIPOV³, S. P. ALIEV³, S. G. ALI-ZADE¹

¹Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

²Republican TB Control Center, Dushanbe, Tajikistan

³Preventive Medicine Research Institute of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

Objective: to study the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI), risk factors for LTBI to develop into active tuberculosis, the efficacy of preventive treatment in those with LTBI among labor migrants, residing in the Republic of Tajikistan.

Subjects and methods. In the Republic of Tajikistan, 500 residents were followed up as Main Group, they all were labor migrants for more than 3 months and returned to their homeland within one year before inclusion in this study. All of them participated in a questionnaire survey to identify risk factors for developing tuberculosis and had the examination that included Mantoux test with 2 TE and chest X-ray. Comparison Group (CG) consisted of 500 citizens of compatible gender and age who did not travel as labor migrants; they all participated in the same survey and had the same examination.

Results. The positive results of Mantoux test with no abnormalities on X-ray were observed in 40% of people in Main Group and 33.4% of people in Comparison Group.

The following factors were found to be more frequent in Main Group versus Comparison Group, respectively: frequent and continuous exposure to a TB case – 78.2 and 23.1% ($p < 0.01$); no tuberculosis prevention – 83.1% and 48.4% ($p < 0.01$); poor accommodation and work conditions – 87.9 and 13.6% ($p < 0.01$); inadequate diet and lack of proper clothes – 79.4 and 24.3% ($p < 0.01$); limited access to medical care – 85.4 and 22.6% ($p < 0.01$). MG was found to have a higher summarized risk coefficient ($r = 4.75$) versus CG ($r = 2.0$), $p < 0.01$. During 2–3-year follow-up of those with LTBI who had no preventive treatment with isoniazid, tuberculosis was diagnosed in 44.4% of people from MG and 18.5% of people from CG. The introduction of the integrated approach to tuberculosis control among people preparing for labor migration allowed reducing the proportion (from 19.7 to 13.7%) of labor migrants in the structure of TB incidence.

Key words: latent tuberculosis infection, active tuberculosis, labor migrants, risk factors

For citations: Bobokhodzhaev O. I., Radzhabzoda A. S., Mirzoeva F. O., Sharipov F. R., Aliev S. P., Ali-Zade S. G. The risk to develop tuberculosis and efficacy of its preventive treatment in labor migrants residing in the Republic of Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 16-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-16-21>

Известно, что не у всех людей, инфицированных *M. tuberculosis*, развивается активный туберкулез (ТБ) и риск прогрессирования латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) до активного ТБ составляет 5-10% в течение всей жизни человека [1]. Тем не менее предотвращение развития активного ТБ путем лечения ЛТИ является самым важным элементом стратегии Всемирной организации здравоохранения «Конец ТБ» [11].

С другой стороны, ряд авторов обнаружили, что среди трудовых мигрантов, заболевших ТБ, миграционный период может содержать факторы, способствующие переходу ЛТИ в ТБ [3, 10]. Серия публикаций была посвящена изучению высокой распространенности ЛТИ среди жителей Колонии в Сан-Квинтин (Мексика), что является серьезной проблемой общественного здравоохранения и зависит от множества факторов, повышающих риск заражения микобактериями туберкулеза, включая низкий социально-экономический статус и частую миграцию среди этого населения [4, 5, 9].

Имеются публикации, где обосновываются группы риска заболевания ТБ, которые должны быть охвачены тестированием на ЛТИ. Среди них мигранты занимали основную группу, им проводили туберкулиновый кожный тест и рентгенограмму органов грудной клетки, по результатам которых 41,4% были направлены для наблюдения и/или профилактического лечения, из них 41,7% получили профилактическое лечение, что снизило частоту развития ТБ [7, 8]. В Таджикистане распространенность ЛТИ и риск ее перехода в ТБ не изучены.

Цель исследования: изучить среди трудовых мигрантов, жителей Республики Таджикистан, распространенность ЛТИ, факторы риска перехода ЛТИ в ТБ и эффективность химиопрофилактики ТБ у лиц с ЛТИ.

Материал и методы

Мы наблюдали за 500 жителями Республики Таджикистан – основная группа (ОГ), которые были в трудовой миграции более 3 мес. и вернулись на Родину в течение одного года до включения в данное исследование. Всем им было проведено анкетирование для выявления факторов риска развития ТБ,

а также комплексное обследование, включавшее: клинико-анамнестические данные, кожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ (ПМ), рентгенографию органов грудной клетки, анализ крови на глюкозу, ВИЧ-инфекцию.

Группу сравнения (ГС) составили 500 граждан Республики Таджикистан той же половозрастной категории, не выезжавшие в трудовую миграцию, которым проведен тот же комплекс обследования. Возрастно-половая структура лиц из групп наблюдения представлена в табл. 1.

При положительном результате ПМ, отсутствии клинико-рентгенологических проявлений и отягощенного по ТБ анамнеза, лицам обеих групп проводилась монотерапия изониазидом в течение 6 мес., после этого мониторинг состояния их здоровья осуществлялся в течение 2 лет. При этом лица из ОГ (при условии прохождения профилактического обследования каждые 6 мес. после возвращения на родину) были включены в программу мотивационной поддержки (продуктовая помощь семье каждые 6 мес. в течение 2 лет). Продуктовая помощь оказывалась при поддержке местной НПО «Авесто».

Также проанализированы данные отраслевой статистики по динамике заболеваемости ТБ трудовых мигрантов за последние 8 лет.

Для статистического анализа использованы пакеты программ Microsoft Excel-2013 и STATISTICA-7.0. Для сравнения двух независимых групп исследования между собой по количественному признаку, независимо от характера распределения, а также по качественному признаку использовали непараметрический критерий – точный критерий Фишера. Корреляционный анализ двух порядковых признаков проводили с помощью непараметрического метода Кендалла. Оценку ассоциации факторов с высоким риском развития ТБ выполняли с использованием метода мультивариантной логистической регрессии. При всех вычислениях уровень значимости *p* принимали равным и менее 0,05.

Результаты исследования

Как видно из табл. 1, по возрастно-половому составу группы статистически значимо не различались.

Таблица 1. Возрастно-половая структура лиц из групп наблюдения

Table 1. Age and gender structure of people being followed up

Группы	Пол				Возраст			
	муж.		жен.		18-24		25-44	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n = 500)	370	74,0	130	26,0	385	77,0	115	23,0
<i>p</i>	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	
Группа сравнения (n = 500)	355	71,0	145	29,0	360	72,0	140	28,0

Примечание: *p* здесь и в табл. 2, 3 – статистическая значимость различий показателей между группами (точный критерий Фишера)

Проведение ПМ выявило положительные результаты разной степени выраженности у 200 (40,0%) лиц ОГ и 167 (33,4%) – ГС (табл. 2).

Всем лицам с положительным результатом ПМ при условии отсутствия каких-либо жалоб и анамнестических данных, позволяющих заподозрить ТБ, а также при отсутствии патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки выставлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция» и назначена химиопрофилактика изониазидом в течение 6 мес. ежедневно по 5 мг на кг массы тела (но не более 300 мг). При этом завершили лечение 164 человека (164/200; 82,0%) из ОГ и 140 (140/167; 83,8%) – из ГС, остальные, соответственно 36 и 27 человек, по разным причинам отказались от лечения или лечение не удалось провести (табл. 3). Статистически значимых различий по числу пролеченных лиц между группами не было.

Далее проанализированы: частота встречаемости факторов риска с последующим корреляционным анализом взаимосвязи между причинными факторами и развитием ТБ. В публикациях описан ряд факторов риска развития ТБ среди мигрантов [2]. Нами изучены следующие: наличие контакта с больным активным ТБ; уровень информированности о профилактике и лечении ТБ; условия труда; качество питания и возможность одеваться по сезону; жилищные условия; доступ к медицинским услугам; психологический фактор. Отдельно анализировали случаи наличия сахарного диабета, ВИЧ-инфекции.

Установлено, что все изучаемые факторы чаще имели место в ОГ, чем в ГС: более частый и длительный контакт с больным ТБ – 78,2 и 23,1% соответственно ($p < 0,01$); отсутствие условий по соблюдению профилактики ТБ, в том числе в связи с высоким уровнем стигмы – 83,1 и 48,4% ($p < 0,01$); длительность пребывания и труда в неблагопри-

ятных условиях – 87,9 и 13,6% ($p < 0,01$); неадекватное питание и одежда не по сезону – 79,4 и 24,3% ($p < 0,01$); плохие жилищные условия; ограниченный доступ к медицинским услугам – 85,4 и 22,6% соответственно ($p < 0,01$). В каждой из наблюдаемых групп было выявлено по 1 больному с сахарным диабетом и 1 больному ВИЧ-инфекцией.

Наблюдение в течение 2 лет позволило отследить частоту развития ТБ в обеих группах. Из 164 лиц ОГ и 140 лиц ГС, у которых выставлен диагноз «ЛТИ» и проведена химиопрофилактика ТБ, были по разным причинам потеряны для наблюдения в течение 2 лет 65 и 27 человек соответственно. У всех лиц с ЛТИ в обеих группах, которым была назначена, но не проведена химиопрофилактика, успешно завершено наблюдение в течение 2 лет.

Среди лиц, успешно прошедших двухлетний период наблюдения, ТБ был диагностирован в группе ОГ ($n = 36$) у 16 (44,4%) человек, в ГС ($n = 27$) – у 5 (18,5%) человек, $p < 0,05$ (табл. 4).

Среди заболевших ТБ оказались оба больных сахарным диабетом и оба больных ВИЧ-инфекцией. В обеих группах лица с ЛТИ, получившие профилактическое лечение, ТБ не заболели за двухлетний период наблюдения.

Корреляционный анализ в обеих наблюдаемых группах выявил прямую зависимость заболевания ТБ от каждого из вышеперечисленных факторов риска и, соответственно, более высокий суммарный коэффициент риска в группе ОГ – трудовых мигрантов (суммарный $r = 4,75$) по сравнению с лицами ГС, не выезжавших из республики (суммарный $r = 2,0$), $p < 0,01$.

Проанализированы данные отраслевой статистики по динамике заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов за 8 лет. Так, до 2015 г. число мигрантов в структуре больных ТБ ежегодно увеличивалось

Таблица 2. Результаты пробы Манту у лиц обеих групп

Table 2. Results of Mantoux test in people from both groups

Группы	Отрицательный		Сомнительный		Положительный							
					слабовыраженный		средневыраженный		выраженный		гиперергический	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа, $n = 500$	288	57,6	12	2,4	42	8,4	128	25,6	24	4,8	6	1,2
p	$< 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$	
Группа сравнения, $n = 500$	324	64,8	9	1,8	36	7,2	112	22,4	15	3,0	4	0,8

Таблица 3. Итоги химиопрофилактики ЛТИ у лиц наблюдаемых групп

Table 3. Results of preventive treatment of latent tuberculosis infection in the people being followed up

Группы	Исходы химиопрофилактики			
	лечение завершено, $n = 304$		лечение не удалось провести, $n = 63$	
	абс.	%	абс.	%
Основная группа, $n = 200$	164	82,0	36	18,0
p	$> 0,05$		$> 0,05$	
Группа сравнения, $n = 167$	140	83,8	27	16,2

Таблица 4. Частота заболевания ТБ у лиц с ЛТИ в течение 2 лет наблюдения

Table 4. Incidence of active tuberculosis in those with LTBI during 2-year follow up

Группы	Химиопрофилактика	Заболевание ТБ					
		легочные формы		внелегочные формы		всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОГ, n = 99	проведена, n = 63	0	-	0	-	0	-
	не проведена, n = 36	12	33,3	4	11,1	16	44,4*
ГС, n = 113	проведена, n = 86	0	-	0	-	0	-
	не проведена, n = 27	4	14,8	1	3,7	5	18,5*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей ОГ и ГС (точный критерий Фишера)

и достигло 20%, то есть почти каждый пятый больной, взятый на учет с диагнозом ТБ, был в трудовой миграции. В 2015 г. разработана специальная программа по усилению контроля за состоянием здоровья трудовых мигрантов. В столице страны и во всех регионах были организованы «Центры предвыездной экспертизы состояния здоровья мигрантов», которые были тесно связаны с деятельностью «ТБ-центров», и заключение о возможности выезда давалось только в случае исключения активной формы заболевания ТБ, после комплексного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Одновременно стали проводиться массовые обследования на выявление ЛТИ среди контактных лиц и их профилактическое лечение. Был изменен подход поиска контактов больных ТБ. В результате комплексного подхода ситуация улучшилась, ежегодные статистические данные свидетельствуют о стабильной тенденции к снижению доли мигрантов в структуре заболевших ТБ (рис.).

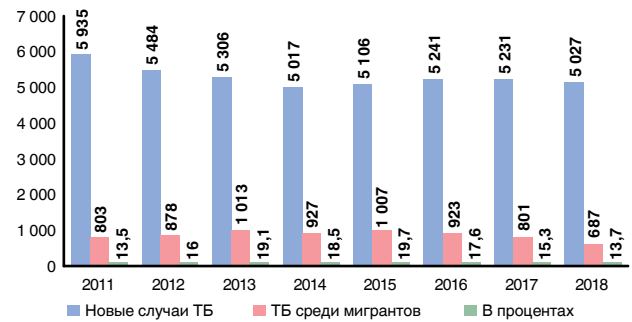


Рис. Новые случаи ТБ в стране (абс.), из них у трудовых мигрантов (абс./%), 2011-2018 гг.

Fig. New TB cases in the country (abs.), and labor migrants of them (abs./%), 2011-2018

В настоящее время созданы межсекторальные рабочие группы между Республикой Таджикистан и Российской Федерацией, диаспоры и лица, пере-

болевшие ТБ, активно вовлекаются в мероприятия трансграничного контроля ТБ, разработана «дорожная карта» по реализации «Минимального пакета услуг по трансграничному контролю за ТБ» [6] среди таджикских мигрантов, адаптируется протокол медицинского освидетельствования трудящихся мигрантов.

Заключение

ЛТИ была выявлена у 40% лиц группы трудовых мигрантов и 33,4% лиц из сопоставимой группы населения, не бывших в трудовой миграции. Установлено, что в ОГ чаще, чем в ГС, имели место следующие факторы: частый и длительный контакт с больным ТБ – 78,2 и 23,1% соответственно ($p < 0,01$); отсутствие условий по соблюдению профилактики ТБ, в том числе в связи с высоким уровнем стигмы – 83,1 и 48,4% соответственно ($p < 0,01$); длительность пребывания и труда в неблагоприятных условиях – 87,9 и 13,6% соответственно ($p < 0,01$); неадекватное питание и отсутствие одежды по сезону – 79,4 и 24,3% соответственно ($p < 0,01$); плохие жилищные условия; ограниченный доступ к медицинским услугам – 85,4 и 22,6% соответственно ($p < 0,01$). Установлен статистически значимый более высокий суммарный коэффициент риска в группе трудовых мигрантов ($r = 4,75$) по сравнению с лицами, не выезжавшими для работы из республики ($r = 2,0$), $p < 0,01$.

За двухлетнее наблюдение у лиц с ЛТИ, не прошедших химиопрофилактическое лечение, заболевание ТБ диагностировано у 44,4% лиц ОГ и у 18,5% лиц ГС. Внедрение комплексного подхода по усилению контроля за ТБ среди лиц, готовящихся к трудовой миграции, позволило в Республике добиться значительного снижения доли (с 19,7 до 13,7%) трудовых мигрантов в структуре заболеваемости ТБ.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Латентная туберкулезная инфекция: обновленное и объединенное руководство по программному ведению // Руководство. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2018. – С. 77.
2. Нечаева О. Б., Казанец И. Э., Сергеев Б. И. Влияние миграционных процессов на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 4-10.
3. Abu-Taleb A. M., El-Sokkary R. H., El Tarhouny S. A. Interferon-gamma release assay for detection of latent tuberculosis infection in casual and close contacts of tuberculosis cases // East. Mediterr. Health J. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 749-753.
4. Alonso Rodriguez N., Chaves F., Inigo J., Bouza E., Garcia de Viedma D., Andres S. Transmission permeability of tuberculosis involving immigrants, revealed by a multicentre analysis of clusters // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 435-442.
5. Burgos J. L., Kahn J. G., Strathdee S. A., Valencia-Mendoza A., Bautista-Arredondo S., Laniado-Laborin R. Targeted screening and treatment for latent tuberculosis infection using Quanti-FERON-TB Gold is cost-effective in Mexico // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, № 8. – P. 962-968.
6. Dara Masoud et al. Minimum package for cross-border TB control in the WHO European Region: a Wolfhese Consensus Statement // Eur. Resp. J. – 2012. – Vol. 34, № 5. – P. 1181-1190.
7. Flynn M. G., Brown L. K. Treatment of latent tuberculosis in migrants to Victoria // CDI. – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 578-583.
8. Flynn M., Brown L., Tesfai A., Lauer T. Post-migration screening for active tuberculosis in Victoria, Australia // Inter. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 50-54.
9. Garfein R. S., Burgos J. L., Rodriguez-Lainz A., Brodine S., Pietrucha A., Rondinelli A. Latent tuberculosis infection in a migrant agricultural community in Baja California, Mexico // J. Immigrant Minority Health. – 2011. – № 13. – P. 940-947.
10. Truzyan N., Crape B., Grigoryan R., Martirosyan H., Petrosyan V. Increased Risk for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Migratory Workers, Armenia // Emerging Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 474-476.
11. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H. M. WHO's new end TB strategy // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9979. – P. 1799-1801.

REFERENCES

1. Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya: obnovlennyye i konsolidirovannyye rukovodstva po programmnomu upravleniyu. Rukovodstvo. [Latent tuberculous infection: updated and consolidated guidelines on the program management. Guidelines]. World Health Organisation, Geneva, 2018. pp. 77.
2. Nechaeva O.B., Kazanets I.E., Sergeev B.I. Impact of migration on tuberculosis and HIV epidemic situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 4-10. (In Russ.)
3. Abu-Taleb A.M., El-Sokkary R.H., El Tarhouny S.A. Interferon-gamma release assay for detection of latent tuberculosis infection in casual and close contacts of tuberculosis cases. *East. Mediterr. Health J.*, 2011, vol. 17, no. 10, pp. 749-753.
4. Alonso Rodriguez N., Chaves F., Inigo J., Bouza E., Garcia de Viedma D., Andres S. Transmission permeability of tuberculosis involving immigrants, revealed by a multicentre analysis of clusters. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, no. 5, pp. 435-442.
5. Burgos J.L., Kahn J.G., Strathdee S.A., Valencia-Mendoza A., Bautista-Arredondo S., Laniado-Laborin R. Targeted screening and treatment for latent tuberculosis infection using Quanti-FERON-TB Gold is cost-effective in Mexico. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 8, pp. 962-968.
6. Dara Masoud et al. Minimum package for cross-border TB control in the WHO European Region: a Wolfhese Consensus Statement. *Eur. Resp. J.*, 2012, vol. 34, no. 5, pp. 1181-1190.
7. Flynn M.G., Brown L.K. Treatment of latent tuberculosis in migrants to Victoria. *CDI*, 2015, vol. 39, no. 4, pp. 578-583.
8. Flynn M., Brown L., Tesfai A., Lauer T. Post-migration screening for active tuberculosis in Victoria, Australia. *Inter. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 50-54.
9. Garfein R.S., Burgos J.L., Rodriguez-Lainz A., Brodine S., Pietrucha A., Rondinelli A. Latent tuberculosis infection in a migrant agricultural community in Baja California, Mexico. *J. Immigrant Minority Health*, 2011, no. 13, pp. 940-947.
10. Truzyan N., Crape B., Grigoryan R., Martirosyan H., Petrosyan V. Increased Risk for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Migratory Workers, Armenia. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 474-476.
11. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M. WHO's new end TB strategy. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9979, pp. 1799-1801.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»,
734025, Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, д. 139.

Бобоходжаев Октаи Икрамович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
Тел.: +992985868080.
E-mail: bobokhojaev@mail.ru

Али-Заде Сухроб Ганиевич

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел.: +992928217755.
E-mail: suhrob_a@mail.ru

ГУ «Республиканский центр по защите населения
от туберкулеза»,
734025, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Бухоро, д. 53.

Раджабзода Аслиддин Саидбурхонович

директор.
Тел.: +992900001444.
E-mail: asliddin.81@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Avicenna Tajik State Medical University,
139, Rudaki Ave., Dushanbe, 734025, Tajikistan

Oktam I. Bobokhodzhaev

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiopulmonology Department.
Phone: +992985868080,
Email: bobokhojaev@mail.ru

Sukhrob G. Ali-Zade

Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Phone: +992928217755,
Email: suhrob_a@mail.ru

Republican TB Control Center,
53, Bukhoro St.,
Dushanbe, 734025, Tajikistan

Asliddin S. Radzhabzoda

Director.
Phone: +992900001444,
Email: asliddin.81@mail.ru

Мирзоева Фарангиз Октамовна

врач-фтизиатр.

Тел.: +992937776602.

E-mail: fmirzoeva@gmail.com

ГУ «НИИ профилактической медицины Таджикистана»,
734025, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Шевченко, д. 69.

Шарипов Фируз Рустамович

соискатель.

Тел.: +992919666685.

E-mail: f85jon@mail.ru

Алиев Самариддин Партоевич

директор.

Тел.: +992907707397.

E-mail: asamardin@mail.ru

Farangis O. Mirzoeva

Phthisiologist.

Phone: +992937776602,

Email: fmirzoeva@gmail.com

Preventive Medicine Research Institute of Tajikistan,
69, Shevchenko St., Dushanbe, 734025, Tajikistan

Firuz R. Sharipov

Postgraduate Student.

Phone: +992919666685,

Email: f85jon@mail.ru

Samariddin P. Aliev

Director.

Phone: +992907707397,

Email: asamardin@mail.ru

Поступила 11.04.2019

Submitted as of 11.04.2019



Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких

А. А. ХРЕНОВ¹, В. М. ФЕДОСЕЕВА¹, М. М. ГРИШИН²

¹Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» МОН РФ, г. Симферополь, РФ

²ГБУЗ «Крымский Республиканский центр фтизиатрии и пульмонологии», Республика Крым, РФ

Цель исследования: изучить состояние цитокинового потенциала (TGF- β 1, TNF- α , IL-1 β , IL-4) в системном кровотоке больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких, в зависимости от наличия у них хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 118 больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких к моменту данного обследования. В 1-ю группу включено 79 больных с разными формами туберкулеза легких без ХОБЛ, во 2-ю группу – 39 больных с разными формами туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ. Контрольная группа состояла из 24 здоровых лиц.

У всех больных в системном кровотоке определяли уровни IL-1 β , TNF- α и IL-4, а также активной формы TGF- β 1 методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем.

Результаты. Установлено, что на момент успешного завершения курса лечения туберкулеза у пациентов с ХОБЛ формируются: особая Th2-ассоциированная форма иммунного дисбаланса, характеризующаяся сниженным системным уровнем TNF- α в сочетании с повышенным уровнем IL-4; повышенный риск развития и прогрессирования фиброза легких за счет высокого уровня фактора роста TGF- β 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ); повышенный уровень TGF- β 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ), создающий благоприятный эндогенный фон для рецидива туберкулеза.

Ключевые слова: цитокины, факторы роста, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких

Для цитирования: Хренов А. А., Федосеева В. М., Гришин М. М. Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 22-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-22-26>

Systemic cytokine potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease who completed treatment for pulmonary tuberculosis

A. A. KHRENOV¹, V. M. FEDOSEEVA¹, M. M. GRISHIN²

¹S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²State budgetary health care institution «Crimean republican centre of Phthisiology and Pulmonology», Republic Of Crimea, Russia

The objective: to investigate the cytokine potential (TGF- β 1, TNF- α , IL-1 β , IL-4) in the systemic blood circulation of patients who successfully completed treatment for pulmonary tuberculosis, depending on whether they have chronic obstructive lung disease (COPD).

Subjects and methods. The study included 118 patients who had successfully completed treatment for pulmonary tuberculosis by the time of the examination. Group 1 included 79 patients with different forms of pulmonary tuberculosis without COPD, Group 2 – 39 patients with different forms of pulmonary tuberculosis and concurrent COPD. The Control Group consisted of 24 healthy individuals.

In all patients, the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-4, as well as the active form of TGF- β 1 were tested in the systemic blood circulation using commercial ELISA test systems.

Results. By the time of successful tuberculosis treatment completion, COPD patients were found to develop the following: a special Th2-associated form of immune imbalance characterized by the reduced systemic level of TNF- α in combination with the increased level of IL-4; the increased risk of development and progression of pulmonary fibrosis due to the high level of growth factor TGF- β 1 (in comparison with patients without COPD); elevated levels of TGF- β 1 (compared with patients without COPD), creating favorable endogenous conditions for tuberculosis relapse.

Key words: cytokines, growth factors, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis

For citations: Khrenov A.A., Fedoseeva V.M., Grishin M.M. Systemic cytokine potential in patients with chronic obstructive pulmonary disease who completed treatment for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 22-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-22-26>

Факторы роста (growth factor – GF) представляют собой гетерогенную группу белков, играющих важную роль в регуляции клеточного цикла за счет участия в стимулировании дифференцировки и деления клеток. Среди наиболее детально исследованных GF – трансформирующие факторы роста (TGF- α , TGF- β), а также провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β (механизм влияния которых на деление и дифференциров-

ку клеток различного гистотипа менее изучен [3, 11]).

При изучении течения туберкулезного процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) выявлено, что элементы клеточных мембран микобактерий туберкулеза влияют на продукцию TNF- α , IL-1 β и IL-6 мононуклеарными фагоцитами [14]. Представители провоспалительных цитокинов (в первую очередь – TNF- α

и IL-1β) при развитии туберкулеза задействованы в таких тканевых процессах, как инкапсулирование микобактерий с развитием гранулем, некроз, реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [13]. Помимо этого, TNF-α активно влияет на дифференцировку макрофагов и стимулирует фагоцитоз [6], участвует в формировании каверн и развитии туберкулезной кахексии [9]. Известно также, что TGF-β и TNF-α обладают и стимулирующим и ингибирующим рост эффектами. Лимфокин IL-1 – еще один представитель медиаторов, воздействующий на реализацию митогенного сигнала клеток и их созревание [4, 10, 15]. TNF-α также относят к провоспалительным цитокинам, играющим, с одной стороны, существенную роль в прогрессировании ХОБЛ, с другой – проявляющим антимикобактериальный эффект посредством поддержания взаимодействия моноклеарных фагоцитов и Т-клеток [7, 8].

Цель исследования: изучить состояние цитокинового потенциала (TGF-β1, TNF-α IL-1β, IL-4) в системном кровотоке больных, успешно завершивших лечение туберкулеза легких, в зависимости от наличия у них ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование включено 118 больных, проходивших лечение в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» по поводу туберкулеза легких и успешно завершивших его к моменту данного обследования. В 1-ю группу включено 79 больных с разными формами туберкулеза легких без ХОБЛ, во 2-ю группу – 39 больных с разными формами туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ. Контрольная группа состояла из 24 здоровых лиц. Пол и возраст обследованных во всех трех группах были сопоставимы. Клинические формы перенесенного туберкулеза были сопоставимы по частоте в 1-й и 2-й группах.

Для определения в сыворотке крови уровня IL-1β использовали тест-систему фирмы «Цитокин» (Россия), уровня TNF-α и IL-4 – тест-систему

ProCon фирмы «Протеиновый контур» (Россия). Сывороточную концентрацию TGF-β1 (активная форма) исследовали иммуноферментным методом (тест-система "TGFβ1 E_{max}[®]ImmunoAssay System", Promega, США) с последующей фотометрической оценкой результатов.

При статистическом описании выборок использовали определение среднего арифметического (М) и его ошибки (m). Значимость различий между выборками определяли вычислением непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Критерием достоверности различия средних величин служил уровень значимости (p). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп после завершения курса противотуберкулезной химиотерапии представлены в таблице. Там же приведены данные, полученные у здоровых лиц контрольной группы.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что после успешного завершения курса противотуберкулезной химиотерапии у пациентов 1-й и 2-й групп средний показатель сывороточной концентрации TGF-β1 был статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, при этом во 2-й группе он был самым высоким и статистически значимо отличался от такового в 1-й группе.

TGF-β1 – ключевой иммунорегуляторный цитокин, влияющий на противоинфекционный Т-клеточный иммунный ответ [1]. Учитывая, что выявлена прямая зависимость между уровнями TGF-β и развитием фиброза, можно утверждать, что после завершения лечения туберкулеза легких у больных с ХОБЛ имеется более высокий риск развития и прогрессирования фиброза легких за счет более высокого уровня TGF-β1, чем у пациентов без ХОБЛ. Повышенный уровень TGF-β1 является эндоген-

Таблица. Уровень цитокинов в сыворотке крови у пациентов 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

Table. The level of serum cytokines in the patients of groups 1 and 2 and healthy individuals

Группы		Уровень содержания (пг/мл)			
		TGF-β1	TNF-α	IL-1β	IL-4
1-я группа	M ± m	416,30 ± 16,46	22,08 ± 0,94	52,51±2,17	7,25 ± 0,48
	n	79	79	79	79
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,5
2-я группа	M ± m	535,95 ± 26,72	18,98 ± 0,69	45,10 ± 2,47	8,80 ± 0,39
	n	39	39	39	39
	p	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Здоровые лица	M ± m	274,64 ± 14,87	15,77 ± 1,21	35,89 ± 2,20	6,51 ± 0,49
	n	24	24	24	24
	p ₁	< 0,001	< 0,01	< 0,05	< 0,02

Примечание: n – число наблюдений, статистически значимые различия p – в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – в сравнении с 1-й группой пациентов

ным фоном для рецидива туберкулеза [14], поэтому у пациентов, успешно закончивших лечение туберкулеза, этот риск может быть выше при наличии ХОБЛ.

В нашем исследовании обнаружено повышенное содержание TNF- α у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми лицами, при этом самым высоким оказался средний показатель у пациентов 1-й группы (табл.), статистически значимо отличаться от такового во 2-й группе. Известно, что развитие легочного туберкулеза сопровождается повышением плазменной концентрации TNF- α и его растворимых рецепторов (sTNF-R), дисбалансом уровней TNF- α и sTNF-R, IL-1 β и его рецепторов (IL-1R) [9]. Известно, что TNF- α также связан с ХОБЛ-ассоциированными фенотипами, которые играют существенную роль в нарушении противовоспалительных механизмов бронхолегочной системы [5].

Формирование высокого цитокинового потенциала в бронхолегочной системе при туберкулезе легких имеет четко выраженную антимикобактериальную направленность, а снижение цитокинового профиля сопровождается формированием лекарственной резистентности возбудителя [7]. Можно предположить, что статистически значимое снижение уровня TNF- α у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой отражает цитокиновый дисбаланс, сопутствующий ХОБЛ.

IL-1 β имеет принципиальное значение для процесса иммуногенеза и реализации интеграции иммунной, эндокринной и нервной систем [12]. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о повышении концентрации IL-1 β в системной циркуляции у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению со здоровыми лицами, причем у пациентов 1-й группы более высокий уровень цитокина ($p_1 < 0,05$). Таким образом, статистически значимое снижение уровня IL-1 β у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы дополняет концепцию комплексного нарушения защитного цитокинового потенциала у больных ХОБЛ и может способство-

вать формированию повышенного риска рецидива туберкулеза после завершения курса противотуберкулезной химиотерапии.

Уровень цитокина IL-4 в сыворотке крови оказался повышенным только во 2-й группе пациентов, в 1-й группе он сохранялся на уровне здоровых лиц (табл.). Известно, что IL-4 прежде всего продуцирует синтез клеток Th2 (субпопуляция лимфоцитов CD4⁺), способствующих осуществлению гуморальных иммунных реакций. Развитие фиброза при туберкулезе также ассоциировано с Th2-типом иммунного ответа, особенностью которого, в частности, является секреция Т-клетками цитокина IL-4; снижение же уровня IL-4 приводит к резкому снижению уровня TGF- β , уменьшению легочного фиброза и бактериального роста [2]. Таким образом, отсутствие нормализации уровня IL-4 у больных 2-й группы может расцениваться как неблагоприятный прогностический фактор прогрессирования пневмофиброза и нарастания легочной недостаточности.

Выводы

1. Наличие ХОБЛ у пациентов, успешно завершивших курс химиотерапии туберкулеза, формирует условия развития и прогрессирования фиброза легких за счет повышенного уровня фактора роста TGF- β 1. При этом повышенный уровень TGF- β 1 формирует у больных ХОБЛ благоприятный эндогенный фон для рецидива туберкулеза.

2. Можно предположить, что у пациентов, успешно закончивших лечение туберкулеза, статистически значимое снижение уровня TNF- α между группами с наличием и отсутствием ХОБЛ отражает цитокиновый дисбаланс, характерный для ХОБЛ. Статистически значимо сниженный системный уровень TNF- α в сочетании с повышенным уровнем IL-4 позволяет предположить, что у больных ХОБЛ после успешного завершения курса лечения туберкулеза проявляется Th2-ассоциированная форма иммунного дисбаланса, характерная для ХОБЛ.

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. Belchamber K. B. R., Donnelly L. E. Macrophage dysfunction in respiratory disease // *Results Probl. Cell Differ.* - 2017. - Vol. 62. - P. 299-313. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0_12.
2. Borthwick L. A., Wynn T. A., Fisher A. J. Cytokine mediated tissue fibrosis // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2013. - № 1832 (7). - P. 1049-1060. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.09.014.
3. Broekman W., Amatngalim G. D., de Mooij-Eijk Y., Oostendorp J., Roelofs H., Taube C., Stolk J., Hiemstra P. S. TNF- α and IL-1 β -activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing in vitro via activation of the epidermal growth factor receptor // *Respir. Res.* - 2016. - Vol. 17. - P. 3. doi: 10.1186/s12931-015-0316-1.

REFERENCES

1. Belchamber K.B.R., Donnelly L.E. Macrophage dysfunction in respiratory disease. *Results Probl. Cell Differ.*, 2017, vol. 62, pp. 299-313. doi: 10.1007/978-3-319-54090-0_12.
2. Borthwick L.A., Wynn T.A., Fisher A.J. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2013, no. 1832 (7), pp. 1049-1060. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.09.014.
3. Broekman W., Amatngalim G.D., de Mooij-Eijk Y., Oostendorp J., Roelofs H., Taube C., Stolk J., Hiemstra P.S. TNF- α and IL-1 β -activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing in vitro via activation of the epidermal growth factor receptor. *Respir. Res.*, 2016, vol. 17, pp. 3. doi: 10.1186/s12931-015-0316-1.

4. Caramori G, Adcock I. M., Di Stefano A., Chung K. F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* - 2014. - Vol. 9. - P. 397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544.
5. Caramori G., Di Stefano A., Casolari P., Kirkham P. A., Padovani A., Chung K. F., Papi A., Adcock I. M. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Med Chem.* - 2013. - № 20(35). - P. 4317-4349.
6. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S. A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection // *Microbiol. Spectr.* - 2016. - 4, № 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016.
7. Harris J., Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity // *Clin. Exp. Immunol.* - 2010. - № 161(1). - P. 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x.
8. Hossain M., Norazmi M.-N. Pattern Recognition Receptors and Cytokines in Mycobacterium tuberculosis Infection - The Double-Edged Sword? // *Biomed. Res. Int.* - 2013; 179174. doi: 10.1155/2013/179174.
9. Monin L., Khader S. A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly // *Semin Immunol.* - 2014. - Vol. 26, № 6. - P. 552-558. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.004.
10. Murugan V., Peck M. J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Lung. Res.* - 2009. - Vol. 35, № 6. - P. 439-485.
11. Niedźwiedz A., Borowicz H., Kubiak K., Nicpoń J., Skrzypczak P., Jaworski Z., Cegielski M., Nicpoń J. Evaluation of serum cytokine levels in recurrent airway obstruction // *Pol. J. Vet. Sci.* - 2016. - Vol. 19, № 4. - P. 785-791. doi: 10.1515/pjvs-2016-0099.
12. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A., Salami O., Iwakura Y., Nicod L. P., Marsland B. J. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9, № 2. - P. e98440. doi: 10.1371/journal.pone.0098440.
13. Slight S. R., Khader S. A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2013. - Vol. 24, № 2. - P. 105-113. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002.
14. Su W. L., Perng W. C., Huang C. H., Yang C. Y., Wu C. P., Chen J. H. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis // *Clin. Vaccine Immunol.* - 2010. - Vol. 17, № 2. - P. 223-231. doi: 10.1128/CI.00381-09.
15. Won E. J., Choi J. H., Cho Y. N., Jin H. M., Kee H. J., Park Y. W., Kwon Y. S., Kee S. J. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease // *Infect.* - 2017. - Vol. 74, № 3. - P. 281-293. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.010.
4. Caramori G, Adcock I.M., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.*, 2014, vol. 9, pp. 397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544.
5. Caramori G., Di Stefano A., Casolari P., Kirkham P.A., Padovani A., Chung K.F., Papi A., Adcock I.M. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Med. Chem.*, 2013, no. 20(35), pp. 4317-4349.
6. Domingo-Gonzalez R., Prince O., Cooper A., Khader S.A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol. Spectr.*, 2016, 4, no 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016.
7. Harris J., Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, no. 161(1), pp. 1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x.
8. Hossain M., Norazmi M.N. Pattern Recognition Receptors and Cytokines in Mycobacterium tuberculosis Infection - The Double-Edged Sword? *Biomed. Res. Int.*, 2013, 179174. doi: 10.1155/2013/179174.
9. Monin L., Khader S.A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Semin Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 552-558. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.004.
10. Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung. Res.*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 439-485.
11. Niedźwiedz A., Borowicz H., Kubiak K., Nicpoń J., Skrzypczak P., Jaworski Z., Cegielski M., Nicpoń J. Evaluation of serum cytokine levels in recurrent airway obstruction. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 785-791. doi: 10.1515/pjvs-2016-0099.
12. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A., Salami O., Iwakura Y., Nicod L.P., Marsland B.J. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e98440. doi: 10.1371/journal.pone.0098440.
13. Slight S.R., Khader S.A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 105-113. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002.
14. Su W.L., Perng W.C., Huang C.H., Yang C.Y., Wu C.P., Chen J.H. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, vol. 17, no. 2, pp. 223-231. doi: 10.1128/CI.00381-09.
15. Won E.J., Choi J.H., Cho Y.N., Jin H.M., Kee H.J., Park Y.W., Kwon Y.S., Kee S.J. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *Infect.*, 2017, vol. 74, no. 3, pp. 281-293. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.010.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В. И. Вернадского» МОН РФ,
295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бульвар Ленина, д. 5/7.
Тел.: 8 (3652) 55-49-11.
E-mail: office@ma.cfuv.ru

Хренов Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины.
E-mail: studentdoctorprofessor@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Федосеева Виктория Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины.
E-mail: 7victoria10@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

FOR CORRESPONDENCE:

S.I. Georgievsky Medical Academy
of V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
Russian Ministry of Education and Science,
5/7, Lenina Blv.,
Simferopol, Crimea, 295006
Phone: +7 (3652) 55-49-11.
Email: office@ma.cfuv.ru

Aleksandr A. Khrenov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Propedeutics of Internal Diseases Department.
Email: studentdoctorprofessor@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Viktoria M. Fedoseeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Propedeutics of Internal Diseases Department.
Email: 7victoria10@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Гришин Михаил Михайлович

ГБУЗ «Крымский Республиканский центр фтизиатрии
и пульмонологии»,
врач-фтизиатр.

РФ, 297577, Республика Крым, Симферопольский район,
с. Пионерское, ул. Майская, 1А.

Тел.: 8 (978) 723-25-95

E-mail: grishin_mm@mail.ru

ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-1195-1891>

Mikhail M. Grishin

State budgetary health care institution

«Crimean republican centre of Phthisiology and Pulmonology»,
phthisiatrician.

Russia, 297577, Republic of Crimea, Simferopol region,
Mayskaya street, 1A.

Phone: +7 (978) 723-25-95

E-mail: grishin_mm@mail.ru

ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-1195-1891>

Поступила 03.05.2019

Submitted as of 03.05.2019



Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Д. А. КУДЛАЙ³

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ, Москва, РФ

²ФГБУЗ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

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

Цель исследования: анализ некоторых показателей иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Материалы и методы. У 24 детей с развившимся осложнением после противотуберкулезной вакцинации в виде БЦЖ-остита, БЦЖ-лимфаденита исследованы показатели иммунного статуса. Определение популяции лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Bekman Coulter).

Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке определяли методом иммунодиффузии в агаре по Манчини. Фагоцитарную активность лейкоцитов крови изучали с помощью проточной цитофлюорометрии (цитофлюориметр Cytomics FC 500) с использованием ФИТЦ-меченных стафилококков.

Результаты. Из 24 детей с БЦЖ-лимфаденитом или БЦЖ-оститом у 22 (92%; 95%-ный ДИ 73-99%) определено отклонение в иммунном статусе.

Из 24 детей снижение CD3⁺ зафиксировано у 7, повышение – у 9. Уровень CD4⁺ был понижен у 4 детей, повышен – у 15. Содержание CD8⁺ было снижено у 21 ребенка (88%; 95%-ный ДИ 72-97%). Содержание уровня CD16⁺ снижено у 11 детей, повышено – у 2. У 10 детей снижение уровня CD16⁺ сочеталось со снижением CD8⁺. Содержание CD19⁺ снижено у 10 детей, повышено – у 4. Фагоцитарный индекс лейкоцитов был резко (до 37%) снижен только у 1 ребенка, а у 23 детей колебался от 60 до 90%.

Уровень IgG у 13 (54%) детей был снижен, у 2 (8%) – повышен. IgA у 6 (25%) детей был снижен, у 8 (33,3%) – полностью отсутствовал. Уровень IgM у 4/24 (17%) детей был повышен, у 1/24 (4%) – снижен. Из 8 детей с отсутствием IgA уровень IgG был снижен у 5, у 3 – в норме, а уровень IgM повышен у 2 детей, у 6 – в норме. При полном отсутствии IgA сочетание с нормальным уровнем IgG и IgM было у 1 ребенка.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, осложнения БЦЖ, вакцинация БЦЖ, дети

Для цитирования: Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Кудлай Д. А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 27-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>

Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination

T. A. SEVOSTYANOVA¹, V. A. AKSENOVA², D. A. KUDLAY³

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

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

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

The objective of the study: to analyze certain parameters of immune status in children with complications after BCG/BCG-M vaccination.

Subjects and methods. The immune status parameters were tested in 24 children who developed complications after TB vaccination such as BCG-ostitis, BCG-lymphadenitis. Lymphocyte population was assessed using flow cytometry by Cytomics FC 500 (Bekman Coulter).

The serum level of immunoglobulins IgG, IgA, IgM was tested by immunodiffusion in Mancini agar. The leukocyte phagocytic activity was tested using flow cytometry (Cytometer Cytomics FC 500) with FITC-labeled staphylococcus.

Results. Of the 24 children with BCG lymphadenitis or BCG ostitis, 22 (92%; 95% CI 73-99%) had abnormality in immune status.

Of the 24 children, 7 had low CD3⁺ count, while 9 had an elevated level of CD3⁺. The level of CD4⁺ was low in 4 children and elevated in 15 pediatric patients. CD8⁺ count was low in 21 children (88%; 95% CI 72-97%). 11 children had low CD16⁺ number, and it was elevated in 2 children. In 10 children, low level of CD16⁺ was combined with low level of CD8⁺. 10 children had low CD19⁺ number, and it was elevated in 4 children. The leukocyte phagocytic index drastically decreased (down to 37%) only in 1 child, and in 23 children, it varied from 60 to 90%.

IgG level was low in 13 (54%), and elevated in 2 (8%) children. IgA level was low in 6 (25%), and it was not detected at all in 8 (33.3%) children. IgM level was elevated in 4/24 (17%) children, while it was low in 1/24 (4%). In 8 children with no IgA detected, the IgG level was low in 5 of them, 3 had a normal level, and IgM level was elevated in 2 children, 6 children had a normal level of IgM. With IgA completely absent, 1 child had the normal level of IgG and IgM.

Key words: primary immunodeficiency, BCG complications, BCG vaccination, children

For citations: Sevostyanova T.A., Aksanova V.A., Kudlay D.A. Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 27-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>

Наличие дефектов иммунной системы у новорожденных может явиться причиной возникновения осложнений при вакцинации БЦЖ. Диссеминированная инфекция с высокой долей вероятности

предполагает наличие у больного иммунного дефекта [9, 10]. Провести у детей дифференциальную диагностику между патологией, вызванной штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, и осложнениями,

вызванными вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis BCG*, помогают кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или лабораторные тесты IGRA. Показана высокая чувствительность этих проб у детей, больных туберкулезом, и при латентной туберкулезной инфекции [4, 7, 15, 19].

Среди больных с первичным иммунодефицитом (ПИД) повышенная склонность к туберкулезу, BCG-инфекции и микобактериозам наблюдается при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (SCID), хронической гранулематозной болезни (CGD), X-сцепленном гипер-IgM-синдроме (HIGM1), ниймеген-синдроме (NBS) [11, 16, 17, 18].

SCID – иммунодефицит, характеризующийся отсутствием или снижением числа и/или функции Т-лимфоцитов и выраженными нарушениями других компонентов адаптивного иммунитета. При лабораторном обследовании в большинстве случаев выявляются лимфоцитопения, гипогаммаглобулинемия и снижение пролиферативной активности лимфоцитов. Близкое к норме количество лимфоцитов у новорожденных может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери. У детей с SCID описано большое число случаев развития осложнений после вакцинации БЦЖ [5, 6, 12, 20]. Диссеминация процесса наблюдается часто и является одной из причин летальных исходов.

CGD является следствием врожденного дефекта превращения NADPH-оксидазы, в результате чего нарушается бактерицидная активность фагоцитирующих клеток. В 80% случаев заболевание носит X-сцепленный характер (болеют только мальчики), а в 20% – аутосомно-рецессивный (болеют мальчики и девочки). При развитии патологического процесса, вызванного микобактериями, формирование гранул нарушено. Осложнением вакцинации БЦЖ у таких детей является БЦЖ-лимфаденит [14]. Он протекает в виде ранней выраженной местной реакции, установлено маркерное значение этого осложнения для диагностики больных с CGD [1, 2, 21].

Имуноглобулины классов А, М, G имеют существенное значение в формировании иммунитета у детей. В сыворотке крови доношенного здорового новорожденного уровень IgM колеблется от 6 до 10% от уровня у взрослого, содержание IgG соответствует таковому у взрослых за счет материнских антител. Содержание IgA незначительно или совсем отсутствует. Внутриутробная инфекция вызывает повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM может достигать значений взрослого [16].

Селективный дефицит IgA – причиной развития является нарушение переключения изотипов, связанное с мутацией в гене, кодирующем α -цепь IgA, характеризуется низким уровнем IgA (менее 0,05 мг/мл) при нормальном содержании IgG и IgM.

Может проявиться инфекционными заболеваниями дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунными, аллергическими заболеваниями [17].

Имуноглобулины класса М первыми синтезируются в ответ на антигенное раздражение. Они способны связывать большое количество антигенов и играют важную роль в формировании антибактериального и антитоксического иммунитета. Повышение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг/мл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования [8].

Гипер-IgM-синдром является гетерогенным ПИД, в основе которого лежат мутации в гене, от которых зависит переключение изотипов в В-клетках с IgM/IgD на последующие изотипы. При этом IgM образуется в избытке, а другие изотипы не формируются. При X-сцепленном IgM-синдроме наблюдается мутация в гене *CD40L*, которая ведет к отсутствию экспрессии молекул CD40L при взаимодействии Т- и В-клеток [1]. Следствием является отсутствие рекомбинационного процесса и переключения синтеза с IgM на IgG и IgA, поэтому в сыворотке больных с гипер-IgM-синдромом наблюдается повышение или нормальное количество IgM при сниженном количестве IgG и IgA. Гипер-IgM-синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, склонностью к инфекциям, вызываемым внутриклеточными бактериями [5, 13, 16].

Введение дополнительной нагрузки при вакцинации БЦЖ ребенку с генетическим дефектом иммунной системы может усугубить иммунные нарушения и способствовать развитию БЦЖ-осложнения.

Цель исследования: анализ некоторых показателей иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Материалы и методы

В ходе исследования использованы сведения из форм федерального статистического наблюдения: форма № 33 ФСН «Сведения о больных туберкулезом», форма № 5 ФСН «Сведения о профилактических прививках», форма № 8 ФСН «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Объектом наблюдения являлись 358 детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, находившихся на обследовании и лечении в педиатрическом, консультативно-диагностическом отделениях ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (2004-2014 гг.). У 24 детей с осложнением в виде БЦЖ-остита, БЦЖ-лимфаденита были исследованы показатели иммунного статуса. Детей с местными формами осложнений (инфильтраты, холодные абсцессы) в данное ис-

следование не включали, так как эти проявления явились следствием нарушения техники введения вакцины БЦЖ/БЦЖ-М. Лабораторные исследования проводили в НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова по направлению врача-фтизиатра.

Определение популяции лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Bekman Coulter) с использованием моноклональных антител с маркерами CD45⁺CD3⁺ – Т-клеток, CD45⁺CD3⁺CD4⁺ – Т-хелперов, CD45⁺CD3⁺CD8⁺ – Т-супрессоров-цитотоксических киллеров, CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – натуральных киллеров, CD45⁺CD3⁺CD19⁺ – В-лимфоцитов.

Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке определяли методом иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови изучали с помощью проточной цитофлюориметрии (цитофлюориметр Cytomics FC 500) с использованием ФИТЦ-меченных стафилококков.

Перед проведением данного исследования от родителей всех 24 детей получено информированное согласие, а само исследование одобрено Комитетом по этике ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Статистические расчеты проводили с использованием EpiInfo, программы Statistica версии 10, стандартных функций электронных таблиц MS Excel, входящих в пакет MS Office XP. Рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели (95%-ный интервал неопределенности), средние величины, стандартное отклонение.

Результаты исследования

Возраст 24 детей к моменту обследования колебался от 3 до 36 месяцев, средний возраст – 10,2 ± 6,1 месяца. БЦЖ-лимфадениты диагностированы у 19 (79%; 95%-ный ДИ 58-93%), БЦЖ-оститы – у 5 (21%; 95%-ный ДИ 7-42%) детей. Проявления осложнений от момента введения вакцины БЦЖ-М выявлялись ранее 6 мес. – в 68% случаев, через 6-12 мес. – в 13%, более 12 мес. – в 19%.

Контактов с больными туберкулезом не выявлено, все дети были из социально благополучных семей. Привиты БЦЖ-М в родильном доме на 3-7-е сутки жизни, медицинских противопоказаний для проведения вакцинации неонатологами не выявлено.

Поражение периферических лимфатических узлов левой подмышечной области было у 17 из 19 детей, других локализаций – надключичных, паховых, подчелюстных – у 7/19. У 9/19 детей лимфадениты осложнялись отсевами в области плеча или были в виде поражения двух и более (конгломерат) лимфатических узлов. У 9/19 детей на фоне специфической антибактериальной терапии не достигнуто

положительной динамики в виде уменьшения лимфатических узлов до 0,5-1,0 см в диаметре, поэтому через 4-6 мес. лечения лимфатические узлы были удалены хирургическим путем.

Изучение уровня субпопуляций лимфоцитов (индивидуальные данные представлены в табл. 1) показало, что из 24 детей содержание Т-лимфоцитов CD3⁺ сохранялось в пределах возрастной нормы у 8 детей, снижение зафиксировано у 7 человек, повышение – у 9. Уровень Т-хелперов CD4⁺ был понижен у 4 детей, повышен у 15 пациентов, у 5 – в пределах нормы. Содержание CD8⁺ Т-супрессоров/цитотоксических киллеров снижено у 21 ребенка (88%; 95%-ный ДИ 72-97%), что отражалось в показателе иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺. На рис. 1 представлена частота отклонений от нормы субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺).

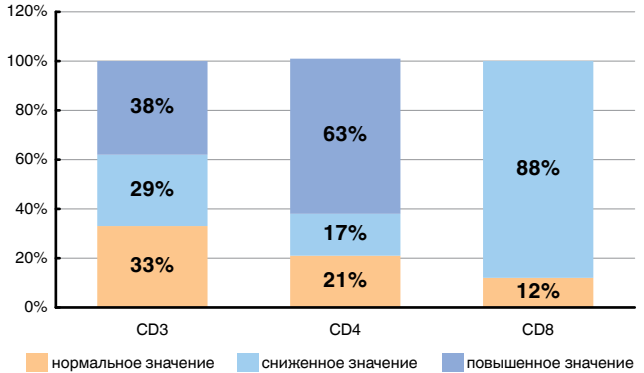


Рис. 1. Частота отклонений от нормы субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, n = 24

Fig. 1. Frequency of abnormality in T-lymphocytes subpopulations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) in children with complications after BCG/BCG-M vaccination, n = 24

Содержание уровня натуральных киллеров CD16⁺ в пределах нормы отмечено у 11 детей, еще у 11 детей уровень CD16⁺ был снижен, у 2 – повышен (рис. 2). В 10 случаях снижение уровня CD16⁺ сочеталось со снижением CD8⁺ (табл. 1).

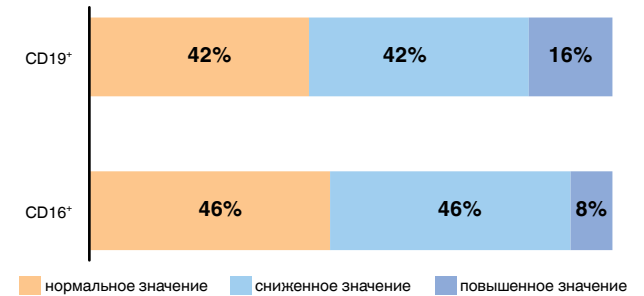


Рис. 2. Частота отклонений от нормы CD16⁺- и CD19⁺-лимфоцитов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, n = 24

Fig. 2. Frequency of abnormality in CD16⁺ and CD19⁺ lymphocytes in children with complications of BCG/BCG-M vaccination, n=24

Таблица 1. Индивидуальные показатели некоторых показателей иммунного статуса 24 детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Table 1. Individual parameters of certain immune status indicators in 24 children with complications after BCG/BCG-M vaccination

№	Ф.И.	Возраст, мес.	Лейко- циты, %	Лимфо- циты, %	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD16 ⁺		CD19 ⁺		ИРИ, CD4/CD8	Фагоци- тарный индекс, %
					%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л		
Возрастная норма			6,4-11,0	35-59	62-69	1,8-3,0	30-40	1,0-1,8	25-32	0,8-1,5	8-15	0,2-0,6	21-28	0,7-1,3	1,2-2,0	65-85
БЦЖ-лимфаденит																
1	М.О.	7	7,6	40	54↓	1,6↓	47↑	1,4	17↓	0,5↓	8,0	0,24	27,0	0,8	2,7↑	60,0↓
2	Т.П.	3	12,0↑	56	64	4,3↑	41↑	2,7↑	20↓	1,4	6,0↓	0,4	30,0↑	2,0↑	2,0	77,0
3	Т.В.	24	9,7	52	73↑	3,7↑	46↑	2,3↑	22↓	1,1	6,0↓	0,3	19,0↓	0,9	2,0	70,0
4	Н.Д.	17	7,5	55	65	2,7	33	1,3	28	1,1	8,0	0,3	25,0	1,0	1,5	93,0↑
5	У.В.	6	8,3	62↑	64	3,3↑	37	1,9↑	23↓	1,2	10,0	0,5	20,0↓	1,0	1,6	67,0
6	З.Г.	3	6,6	53	43↓	4,5↑	23↓	0,8↓	22↓	0,7↓	22,0↑	0,7↑	25,0	0,9	1,0↓	65,0
7	Р.А.	11	8,0	33↓	78↑	2,4	52↑	1,6	17↓	0,5↓	4,0↓	0,12↓	24,0	0,7	3,0↑	54,0↓
8	Е.М.	7	8,0	55	54↓	2,3	28↓	1,2	24↓	1,0	10,0	0,4	37,0↑	1,6↑	1,2↓	82,0
9	Ю.А.	9	8,3	36	90↑	2,6	53↑	1,6	26	0,7↓	4,0↓	0,12↓	7,0↓	0,2↓	2,0↑	62,0↓
10	Б.Д.	8	5,6↓	51	72↑	2,0	50↑	1,4	17↓	0,5↓	10,0	0,28	17,0↓	0,5↓	2,9↑	64,0↓
11	С.М.	2	9,8	58	58↓	3,2↑	29↓	1,6	18↓	1,0	21,0↑	1,2↑	33,0↑	1,8↑	1,6	72,0
12	Щ.С.	8	9,2	49	73↑	3,3↑	48↑	2,1↑	14↓	0,6↓	6,0↓	0,27	17,0↓	0,7	3,4↑	62,0↓
13	К.Л.	3	12,5↑	75↑	72↑	6,8↑	52↑	4,9↑	14↓	1,3	3,0↓	0,28	25,0	2,3↑	3,7↑	55,0↓
14	П.Г.	5	8,0	60↑	62	2,9	50↑	2,4↑	10↓	0,5↓	9,0	0,45	7,2↓	0,3↓	5,0↑	63,0↓
15	Р.Г.	8	9,6	57	74↑	4,0↑	53↑	2,9↑	16↓	0,8	4,0↓	0,21	18,0↓	1,0	3,3↑	65,0
16	А.Э.	4	10,0	58	69	4,0↑	50↑	2,9↑	16↓	0,9	4,0↓	0,2	27,0	1,6↑	3,1↑	58,0↓
17	О.А.	5	5,3↓	21↓	41↓	0,5↓	28↓	0,31↓	11↓	0,12↓	13,0	0,15↓	28,0	0,3↓	2,54↑	63,0↓
18	Г.Д.	8	12,0↑	61↑	69	5,3↑	57↑	4,2↑	11↓	0,8	3,0↓	0,22	25,0	1,8↑	5,1↑	56,0↓
19	Г.А.	3	10,0	72↑	73↑	5,3↑	44↑	3,2↑	27	1,9↑	8,0	0,57	12,0↓	0,9	1,62	64,0↓
БЦЖ-остит																
20	У.П.	24	8,0	36	55↓	1,6↓	36	1,0	16↓	0,46↓	9,0	0,26	25,0	0,72	2,25↑	62,0↓
21	М.М	15	12,0↑	38	74↑	3,3↑	47↑	2,1↑	20↓	0,91	3,3↓	0,15↓	22,0	1,0	2,35↑	62,0↓
22	А.С.	17	12,0↑	41	67	3,4↑	44↑	2,16↑	18↓	0,88	8,0	0,4	20,0↓	0,9	2,4↑	37,0↓
23	Р.Е.	36	4,4↓	48	67	1,4↓	38	0,8↓	24↓	0,5↓	15,0	0,3	19,0↓	0,4↓	1,6	67,0
24	Г.М.	11	10,0	52	59↓	3,1↑	40	2,1↑	16↓	0,8	3,0↓	0,16↓	36,0↑	1,8↑	2,5↑	66,0

Примечание: ↑↓ – повышение и понижение показателей по сравнению с нормой

Содержание В-клеток CD19⁺ в границах нормы отмечено у 10 детей, было снижено у 10 детей, повышено – у 4 (рис. 2).

Фагоцитарный индекс лейкоцитов (табл. 1) был резко (до 37%) снижен только у 1 ребенка, а у 23 детей этот показатель колебался от 60 до 90%.

В табл. 2 представлен индивидуальный уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у 24 детей. Уровень IgG у 13 (54%) детей был снижен, у 2 (8%) – повышен, у 9 (38%) – соответствовал норме. Уровень иммуноглобулина IgA у 6 (25%) детей был снижен, у 8 (33,3%) – полностью отсутствовал, у 10 (42%) – соответствовал норме. Уровень IgM у 4/24 (17%) детей был повышен, у 1/24 (4%) – снижен, у 19/24 (79%) был в норме.

Из 8 детей с отсутствием IgA определялся уровень в границах возрастной нормы для IgG только у 3 (у остальных был снижен), а IgM – у 6 детей (у остальных повышен). При полном отсутствии IgA сочетание с нормальным уровнем IgG и IgM

было лишь у 1 ребенка, случаев одновременного изменения IgG и IgM не было (табл. 2).

Таким образом, у 8 детей полностью отсутствовал IgA в сыворотке, выявлен селективный дефицит IgA еще у 6 детей. У 4 детей диагностировано увеличенное содержание IgM, у 2 из них в сочетании с отсутствием IgA заподозрен гипер-IgM-синдром. Причиной развития осложнений вакцинации БЦЖ могло явиться снижение уровня IgA у 14 (58%; 95%-ный ДИ 38-77) детей, но у других 10 (42%; 95%-ный ДИ 23-62) уровень IgA был в норме, при этом развился лимфаденит подмышечных лимфатических узлов. Возможно, что причиной развития лимфаденитов являлось снижение у 11 детей уровня CD16⁺, у 10 из них это сочеталось со снижением CD8⁺.

Полученные результаты свидетельствуют, что из 24 детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов у 22 (92%; 95%-ный ДИ 73-99%) детей

Таблица 2. Индивидуальный уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (n = 24)

Table 2. Individual serum immunoglobulin levels in children with complications after BCG/BCG-M vaccination (n=24)

№	Ф.И.	Возраст, мес.	IgG, мг/мл, норма 4,9-12,5	IgA, мг/мл, норма 0,35-2,05	IgM, мг/мл, норма 0,47-1,88	Вид осложнения
1	М.О.	7	4,2↓	0↓	1,7	БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТ
2	Т.П.	3	1,7↓	0↓	1,3	
3	Т.В.	24	1,8↓	0↓	1,4	
4	К.Д.	17	9,0	0↓	2,4↑	
5	У.В.	6	7,3	0↓	1,5	
6	Г.Д.	8	13,2↑	0,6	1,1	
7	З.Г.	3	2,6↓	0↓	0,8	
8	Р.А.	11	2,9↓	0↓	0,8	
9	Е.М.	7	7,7	0,3↓	1,5	
10	Ю.А.	9	4,5↓	0,4	0,7	
11	Б.Д.	8	8,6	0,7	0,7	
12	А.Э.	4	8,0	0,4	0,5	
13	О.А.	5	2,9↓	0,1↓	0,6	
14	С.М.	2	4,1↓	0,2↓	0,9	
15	Щ.С.	8	9,8	1,2	0,8	
16	К.Л.	3	2,9↓	0,2↓	5,4↑	
17	П.Г.	5	3,9↓	0,3↓	0,7	
18	Г.А.	3	3,4↓	0,3↓	0,4↓	
19	Р.Г.	8	4,0↓	0,4	0,9	
20	Г.М.	11	14,0↑	0,9	0,8	БЦЖ-ОСТИТ
21	М.М.	15	4,9	0↓	2,0↑	
22	А.С.	17	10,2	1,6	1,4	
23	У.П.	24	6,9	0,5	1,9↑	
24	Р.Е.	36	6,9	0,7	1,1	

Примечание: ↑↓ – повышение и понижение показателей иммуноглобулинов по сравнению с нормой

отмечен дефицит гуморального или клеточного иммунитета.

Ниже представлено клиническое наблюдение ребенка с иммунодефицитом и осложнением БЦЖ-вакцинации.

Клинический пример. Мальчик Р., возраст 3 месяца, находился на обследовании и лечении с диагнозом «осложненное течение вакцинного процесса, левосторонний подмышечный лимфаденит, с отсевом на внутреннюю поверхность левого плеча, холодный абсцесс, ПИД».

Ребенок от 2-й беременности и родов, родился в срок. Масса тела при рождении 3 750 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов.

Фтизиатрический анамнез и анамнез заболевания: контакт с больным туберкулезом не установлен. Родители обследованы, здоровы. Ребенок вакцинирован БЦЖ-М (серия № 967) в родильном доме на 3-и сут после рождения. Первые признаки заболевания были отмечены в 2-месячном возрасте: на месте вакцинации появился инфильтрат до 10 мм с признаками воспаления, увеличение подмышечного лимфатического узла слева, на внутренней поверхности левого плеча опухолевидное образование до 0,8 см в диаметре.

Обратились к педиатру, рекомендована консультация фтизиатра.

Фтизиатром проведено обследование: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – результат 10-мм папула; кожная проба с АТР (препарат диаскинтест) – результат отрицательный. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, корни легких прикрыты срединной тенью, синусы свободны, тень средостения расширена в верхнем отделе за счет тени вилочковой железы.

Осмотр хирургом – в левой подмышечной области определяются: увеличенный узел округлой формы до 2,5 см в диаметре, подвижный, без признаков воспаления; на внутренней поверхности левого плеча – плотный инфильтрат с признаками воспаления (отсев) до 0,8 см (рис. 3а).

УЗИ периферических лимфатических узлов: в левой подмышечной области гипоэхогенный, неоднородный очаг 1,3 × 1,5 см, глубиной до 1,2 см, с мелкими включениями. Отсев лимфатического узла до 0,8-1,2 см на внутренней поверхности левого плеча.

Результаты иммунологического исследования сыворотки крови: IgG – 1,69 мг/мл, IgA – 0 мг/мл,



Рис. 3. Ребенок Р. (мальчик, 3 месяца). Локальные кожные поражения, «отсев» из лимфатического узла в мягкие ткани левого плеча до лечения (а) и через 6 мес. после лечения (б)

Fig. 3. Child R. (a boy, 3 months old). Local skin lesions, the infection dissemination from the lymph node to the soft tissues of the left shoulder before treatment (a) and in 6 months after treatment (б)

IgM – 1,25 мг/мл, лейкоциты – 12%, лимфоциты – 56%, CD3⁺ – 64%, $4,3 \times 10^9$ /л; CD4⁺ – 41%, $2,7 \times 10^9$ /л; CD8⁺ – 20%, $1,4 \times 10^9$ /л; CD16⁺ – 6%, $0,4 \times 10^9$ /л; CD19⁺ – 30%, $2,0 \times 10^9$ /л; ИРИ – 2,4; фагоцитарный индекс – 77,0. Заключение иммунолога: у ребенка установлен диагноз гипер-IgM-синдрома на основании отсутствия IgA, снижения уровня IgG и небольшого повышения IgM.

Обследован 2-летний брат ребенка, у которого также оказался иммунный статус, характерный для гипер-IgM-синдрома.

Ребенок получил лечение: изониазид 15 мг/кг; рифампицин 12 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг внутримышечно, а также витамин B₆. Местно на область отсева лимфатического узла делали аппликации с димексидом и рифампицином. На фоне проводимой терапии через 2 нед. отсев лимфатического узла самопроизвольно вскрылся с образованием свища. Результаты морфологического исследования отделяемого: на фоне эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов встречаются скопления эпителиоидных клеток по типу Пирогова – Лангханса. Заключение – специфическое воспаление. В отделяемом выявлена *M. bovis* BCG молекулярно-генетическим методом ПЦР в реальном времени.

Лечение проводилось в течение 6 мес. Рана свища на месте отсева зажила первичным натяжением, признаков воспаления нет. Лимфатический узел уменьшился до 0,5 см, плотноэластической консистенции, безболезненный при пальпации (рис. 3б).

Данный клинический пример показывает, что развитие осложнения после вакцинации БЦЖ дает

основание предполагать наличие иммунодефицита у ребенка и требует обязательной консультации иммунолога для определения правильной тактики лечения и наблюдения.

Заключение

Одним из звеньев патологии вакцинного процесса БЦЖ у 24 детей могло быть нарушение иммунной системы, проявившееся у 58% ($n = 14$) детей дефицитом IgA, у 17% ($n = 4$) – гипер-IgM-синдромом, у 46% ($n = 11$) – снижением уровня лимфоцитов CD16⁺, у 42% ($n = 10$) – снижением уровня лимфоцитов CD19⁺. По всей видимости, появление осложнений обусловлено не только стойким, генетическим расстройством иммунитета, но и преходящими нарушениями иммунного ответа за счет различных факторов.

При появлении осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) необходимо проводить обследование для выявления иммунодефицитных состояний. Дети с иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов для решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции.

Наличие иммунодефицита является абсолютным противопоказанием для противотуберкулезной вакцинации, однако на 3-7-е сут, когда проводится вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М, установить наличие врожденного иммунодефицита клинически сложно, так как еще нет характерных проявлений болезни.

В настоящее время появились тесты [3] для диагностики иммунного статуса детей в первые дни жизни, возможно, их использование уменьшит частоту осложнений при противотуберкулезной вакцинации.

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. Аксёнова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 9-12.
2. Гомес Пагола Лина. Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
3. Корсунский И. А., Продеус А. П., Румянцев А. Г., Гордукова М. А., Корсунский А. А., Кудлай Д. А., Филипенко М. Л., Шустер А. М. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 1-6.
4. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия им. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169, № 3. – P. 213-219.
6. Aronson J. D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination // Amer. Rev. Tuberc. – 1948. – Vol. 58. – P. 255-281.
7. Bae W., Park K. U., Song E. Y., Kim S. J., Lee Y. J., Park J. S., Cho Y. J., Yoon H. I., Yim J. J., Lee C. T., Lee J. H. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0156917. Published 2016 Jun 3. doi: 10.1371/journal.pone.0156917.
8. Bruton O. C. Agammaglobulinemia // Pediatrics. – 1952. – № 9. – P. 722-728.
9. Casanova J. L. Mendelain Susceptibility to mycobacterial infection in man // Swiss Med. Wkly. – 2001. – № 131. – P. 445-454.
10. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: The human model // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – № 20. – P. 581-620.
11. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R., Valenzuela M. T., Henriquez A., Ramos M. I., Sorensen R. U. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1989. – Vol. 8, № 4. – P. 201-206.
12. Hugosson C., Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // Pediatr. Radiol. – 1991. – № 21. – P. 384-385.
13. Kagina B. M., Abel B., Bowmaker M., Scriba T. J., Gelderbloem S., Smit E., Erasmus M., Nene N., Walzl G., Black G., Hussey G. D., Hesselning A. C., Hanekom W. A. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, № 40. – P. 5488-5495. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.103.
14. Kobayashi Y., Komazawa Y., Kobayashi M., Matsumoto T., Sakura N., Ishikawa K., Usui T. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literature // Clin. Pediatr. (Phila). – 1984. – Vol. 23, № 10. – P. 586-589.
15. Kudlay D. A., Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № S56. – P. 416.
16. Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C., Fischer A., Tovo P., Bordigoni P., Resnick I., Fasth A., Baer M., Gomez L., Sanders E. A., Tabone M. D., Plantaz D., Etzioni A., Monafó V., Abinun M., Hammarstrom L., Abrahamsen T., Jones A., Finn A., Klemola T., DeVries E., Sanal O., Peitsch M. C., Notarangelo L. D. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome // J. Pediatr. – 1997. – Vol. 131 (1 Pt. 1). – P. 47-54.
17. Recalcati M. P., Valtorta E., Romitti L., Giardino D., Manfredini E., Vaccari R., Larizza L., Finelli P. Characterisation of complex chromosome 18p rearrangements in two syndromic patients with immunological deficits // Eur. J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 53, № 4. – P. 186-191. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.04.002.

REFERENCES

1. Aksyonova V.A., Mushkin A.YU., Kovalenko K.N. BCG-ostitis in children: epidemiological rates of some regions of Russia. *Probl. Tub.*, 2007, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
2. Gomes Pagola Lina. *Pervichnye immunodefitsitnye sostoyaniya s preimushchestvennoy nedostatochnostyu kletchnogo immuniteta. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Primary immunodeficiency with prevailing deficiency of cell immunity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 1992.
3. Korsunskiy I.A., Prodeus A.P., Rummyantsev A.G., Gordukova M.A., Korsunskiy A.A., Kudlay D.A., Filipenko M.L., Shuster A.M. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk group for immunoregulatory disorders requiring medical follow-up. *Pediatrya*, 2019, vol. 98, no. 3, pp. 1-6. (In Russ.)
4. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. The effectiveness of new methods of immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatrya im. Speranskogo*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, vol. 169, no. 3, pp. 213-219.
6. Aronson J.D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1948, vol. 58, pp. 255-281.
7. Bae W., Park K.U., Song E.Y., Kim S.J., Lee Y.J., Park J.S., Cho Y.J., Yoon H.I., Yim J.J., Lee C.T., Lee J.H. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, pp. e0156917. Published 2016 Jun 3. doi: 10.1371/journal.pone.0156917.
8. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, no. 9, pp. 722-728.
9. Casanova J.L. Mendelain Susceptibility to mycobacterial infection in man. *Swiss Med. Wkly*, 2001, no. 131, pp. 445-454.
10. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: The human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, no. 20, pp. 581-620.
11. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R., Valenzuela M.T., Henriquez A., Ramos M.I., Sorensen R.U. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989, vol. 8, no. 4, pp. 201-206.
12. Hugosson C., Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency. *Pediatr. Radiol.*, 1991, no. 21, pp. 384-385.
13. Kagina B.M., Abel B., Bowmaker M., Scriba T.J., Gelderbloem S., Smit E., Erasmus M., Nene N., Walzl G., Black G., Hussey G.D., Hesselning A.C., Hanekom W.A. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 40, pp. 5488-5495. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.103.
14. Kobayashi Y., Komazawa Y., Kobayashi M., Matsumoto T., Sakura N., Ishikawa K., Usui T. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literature. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1984, vol. 23, no. 10, pp. 586-589.
15. Kudlay D.A., Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.
16. Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C., Fischer A., Tovo P., Bordigoni P., Resnick I., Fasth A., Baer M., Gomez L., Sanders E.A., Tabone M.D., Plantaz D., Etzioni A., Monafó V., Abinun M., Hammarstrom L., Abrahamsen T., Jones A., Finn A., Klemola T., DeVries E., Sanal O., Peitsch M.C., Notarangelo L.D. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Pediatr.*, 1997, vol. 131 (1 Pt. 1), pp. 47-54.
17. Recalcati M.P., Valtorta E., Romitti L., Giardino D., Manfredini E., Vaccari R., Larizza L., Finelli P. Characterisation of complex chromosome 18p rearrangements in two syndromic patients with immunological deficits. *Eur. J. Med. Genet.*, 2010, vol. 53, no. 4, pp. 186-191. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.04.002.

18. Reichenbach J., Rosenzweig S., Döffinger R., Dupuis S., Holland S. M., Casanova J. L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 503-511.
19. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.
20. Stýblo K., Danková D., Drápela J., Galliová J., Jezek Z., Krivánek J., Kubík A., Langerová M., Radkovský J. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64) // *Bull World Health Organ.* – 1967. – Vol. 37, № 6. – P. 819-874.
21. Urban C., Becker H., Mutz I., Fritsch G. BCG-infection in chronic granulomatous disease // *Klin. Padiatr.* – 1980. – № 192. – P. 13-18.
18. Reichenbach J., Rosenzweig S., Döffinger R., Dupuis S., Holland S.M., Casanova J.L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, vol. 1, no. 6, pp. 503-511.
19. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.
20. Stýblo K., Danková D., Drápela J., Galliová J., Jezek Z., Krivánek J., Kubík A., Langerová M., Radkovský J. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64). *Bull World Health Organ.*, 1967, vol. 37, no. 6, pp. 819-874.
21. Urban C., Becker H., Mutz I., Fritsch G. BCG-infection in chronic granulomatous disease. *Klin. Padiatr.*, 1980, no. 192, pp. 13-18.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Севостьянова Татьяна Александровна

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
доктор медицинских наук, заведующая детским
консультативно-диагностическим отделением.
107014, Москва,
ул. Барболина, д. 3, к. 10.
Тел.: 8 (499) 268-27-41.
E-mail: sewata@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1499-4934

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный детский специалист фтизиатр МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии.
115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-10-27.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467

FOR CORRESPONDENCE:

Tatiana A. Sevostyanova

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Consulting Diagnostic Department.
3, Barbolina St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-27-41.
Email: sewata@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1499-4934

Valentina A. Aksenova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Academician of RANS,
Head of Department of Tuberculosis in Children
and Adolescents, Chief Pediatric TB Expert.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-92-36.
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

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.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
Phone: +7 (499) 617-10-27.
Email: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467

Поступила 15.09.2019

Submitted as of 15.09.2019



Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя

О. Ю. АСКАЛОНОВА¹, Е. А. ЦЕЙМАХ², А. В. ЛЕВИН³, П. Е. ЗИМОНИН¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Барнаул, РФ

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, РФ

³Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Москва, РФ

Цель исследования: оценить результаты комплексного лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя путем применения клапанной бронхоблокации.

Материалы и методы. Анализируются результаты лечения 97 пациентов с ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В основной группе (ОГ) наблюдались 42 пациента, у которых применяли метод клапанной бронхоблокации. В группу сравнения (ГС) включено 55 больных. В обеих группах применялся искусственный пневмоперитонеум.

Результаты. Прекращение бактериовыделения достигнуто через 12 мес. лечения в ОГ у 40 (95,2%) пациентов, в ГС – у 32 (58,2%) ($p < 0,01$). Положительная рентгенологическая динамика через 12 мес. от начала лечения отмечена у 42 (100%) пациентов ОГ и у 40 (72,7%) – ГС. Закрытие полости деструкции наблюдалось через 12 мес. только у пациентов ОГ (26 (61,9%) человек). После завершения исследования показания для хирургического лечения в ОГ сохранялись у 4 (9,5%) пациентов, а в ГС – у 35 (63,6%).

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез, клапанная бронхоблокация, лекарственная устойчивость возбудителя

Для цитирования: Аскалонова О. Ю., Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 35-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40>

Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis

O. U. ASKALONOVA¹, E. A. TSEYMAKH², A. V. LEVIN³, P. E. ZIMONIN¹

¹Altai Regional TB Dispensary, Barnaul, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³Russian Society of Phthisiologists, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the efficacy of complex treatment with endobronchial valve implantation in the patients suffering from drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. Treatment outcomes in 97 patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis were analyzed. Main Group included 42 patients who had bronchial valve block implanted. Comparison Group included 55 patients. Artificial pneumoperitoneum was used in both groups.

Results. In Main Group, sputum conversion was achieved in 12 months in 40 (95.2%) patients, and in 32 patients (58.2%) in Comparison Group ($p < 0.01$). In 12 months after treatment start, positive X-ray changes were observed in 42 (100%) patients of Main Group and 40 (72.7%) patients of Comparison Group. Healing of cavities in 12 months was observed only in the patients from Main Group (26 (61.9%) patients). Upon completion of the study, surgery was still indicated to 4 (9.5%) of patients from Main Group and to 35 (63.6%) patients from Comparison Group.

Key words: fibrous cavernous tuberculosis, bronchial valve block, drug resistant

For citations: Askalonova O.U., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 35-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40>

Одной из самых неблагоприятных в прогностическом плане и наиболее эпидемически опасной формой туберкулеза легких является фиброзно-кавернозная [9]. Показатель заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) органов дыхания в России, по данным разных авторов, составляет 4,0-7,3% среди впервые выявленных больных, а среди лиц, находящихся на учете в противотуберкулезных диспансерах, достигает 53,3% [3, 11]. ФКТ, по данным аутопсий, является причиной смерти у 38,9-45,1% пациентов, умерших от туберкулеза [1, 4, 8, 11]. С каждым годом

среди заболевших туберкулезом органов дыхания увеличивается доля случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) [13, 15, 16]. Распространение множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя у больных ФКТ значительно снижает эффективность лечения и повышает число летальных исходов [1, 2, 14].

Излечение больных ФКТ возможно только при условии заживления или удаления фиброзной каверны. Возможности консервативного лечения у этих пациентов часто исчерпаны, а провести хи-

рургическое лечение возможно только у 15% из них из-за сопутствующих заболеваний и/или распространенности процесса [9]. Этим обусловлена необходимость применения альтернативных немедикаментозных методов лечения данной тяжелой категории больных [12]. Имеется ряд сообщений об успешном применении метода клапанной бронхоблокации для лечения у больных ФКТ легких [5, 6, 7, 10].

Цель исследования: оценить результаты комплексного лечения с использованием клапанной бронхоблокации у больных ограниченным ФКТ легких с лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование. Проанализированы результаты лечения 97 больных (67 мужчин и 30 женщин) с ограниченным ФКТ легких в фазе инфильтрации и обсеменения, проходивших лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер». Ограниченным считали ФКТ легких с локализацией каверн в одной доле одного легкого. Всем больным проведены стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007, Statistica 10.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью u-критерия Манна – Уитни, χ^2 Пирсона. В случае значений менее 5 в четырехпольной таблице использовали точный тест Фишера. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

При включении в исследование все пациенты рандомизировались в две группы. В основной группе (ОГ) – 42 пациента, в комплексном лечении применяли клапанную бронхоблокацию, противотуберкулезную терапию (ПТТ) и искусственный пневмоперитонеум (ИПП). В группе сравнения (ГС) – 57 пациентов, в комплексном лечении использовали только ПТТ и ИПП. Возраст пациентов в обеих группах колебался от 18 до 65 лет. Группы

были сопоставимы по полу, возрасту пациентов. Проявления бронхолегочного и интоксикационного синдромов встречались приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах: наиболее частыми были жалобы на общую слабость, быструю утомляемость. Между группами не было статистически значимых различий по частоте у пациентов жалоб, таких как гипертермия, повышенная потливость, потеря массы тела, анорексия. У всех пациентов обеих групп имелось бактериовыделение и определены штаммы МБТ с наличием лекарственной устойчивости. Виды лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, между группами не было статистически значимых различий по видам лекарственной устойчивости возбудителя.

Дыхательная недостаточность наблюдалась у 36/42 (85,7%) пациентов ОГ, у 45/55 (81,8%) – ГС ($p > 0,5$), легочное сердце – у 8 (19,0%) и 10 (18,2%) пациентов соответственно ($p > 0,5$). В анамнезе спонтанный пневмоторакс был у 4 (9,5%) пациентов ОГ и у 1 (1,8%) – ГС ($p > 0,5$), туберкулезный плеврит был у 4/42 (9,5%) пациентов ОГ и у 4/ 55 (7,3%) – ГС ($p > 0,5$), легочное кровотечение было у 13/42 (30,9%) пациентов ОГ и у 7/55 (12,7%) – ГС ($p < 0,05$).

Для проведения клапанной бронхоблокации использовали эндобронхиальные клапаны необходимого размера фирмы «Медланг» Россия. Длительность окклюзии бронха эндобронхиальным клапаном в ОГ составила в среднем $387,5 \pm 18,6$ дня (от 8 до 16 мес.). Длительность поддержания лечебного пневмоперитонеума составила в ОГ $305,3 \pm 28,4$ дня, в ГС – $264,5 \pm 21,2$ дня ($p > 0,5$) и варьировала у пациентов обеих групп от 6 до 16 мес. ($p > 0,5$).

Результаты исследования

Динамику клинических и лабораторных показателей у пациентов оценивали непосредственно в процессе лечения. Средний срок нормализации этих показателей у больных обеих групп показан на рис.

Таблица 1. Виды и частота лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у пациентов обеих групп

Table 1. Drug resistance frequency and patterns in the patients from both groups

Лекарственная устойчивость МБТ	Группы больных				p
	ОГ (n = 42)		ГС (n = 55)		
	абс.	%	абс.	%	
Монорезистентность	3	7,1	8	14,5	0,2091**
Полирезистентность	4	9,5	6	10,9	0,5502**
Множественная лекарственная устойчивость	30	71,4	37	67,3	0,6608*
Широкая лекарственная устойчивость	5	12,0	4	7,3	0,3322**
Всего	42	100	55	100	

Примечание: здесь и в табл. 3, 4 * – χ^2 Пирсона, ** – ТТФ

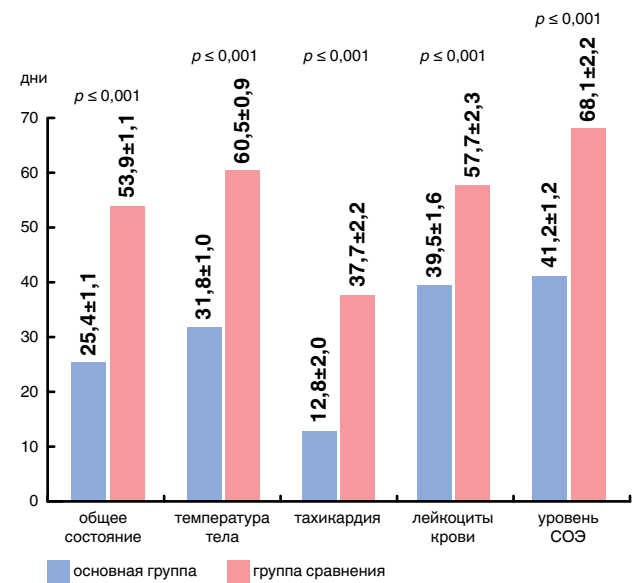


Рис. Средний срок нормализации во время исследования клинических и лабораторных показателей у пациентов обеих групп
Fig. The mean time period for clinical and laboratory parameters to become normal in patients from both groups

По всем показателям – общее состояние, температура, тахикардия, содержание лейкоцитов в крови, СОЭ – у пациентов ОГ средние показатели сроков нормализации были статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем в ГС.

Эффективность лечения оценивали через 6 и 12 мес. после начала исследования. Важнейшим показателем успешного лечения больного является прекращение бактериовыделения. Данные о паци-

ентах обеих групп, прекративших бактериовыделение (по данным люминесцентной микроскопии мокроты и посева на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена) к сроку 6 и 12 мес. от начала исследования представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, в ОГ этот процесс шел быстрее и успех был достигнут у большего числа пациентов, чем в ГС. Так к 12 мес. в ОГ прекратили бактериовыделение 40/42 (95,2%) пациентов, что статистически значимо больше, чем в ГС – 32/55 (58,2%) ($p < 0,01$).

Варианты изменения рентгенологической картины в процессе лечения и их частота в каждой группе представлены в табл. 3 (к 6 мес. исследования) и в табл. 4 (к 12 мес. исследования).

Через 6 мес. исследования положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у 37/42 (88,1%) пациентов ОГ и у 29/55 (52,7%) – ГС ($p = 0,0002$, ТТФ). Закрытие полости деструкции отмечено к 6 мес. только у 7/42 (16,7%) пациентов ОГ, в ГС таких случаев не было (табл. 3).

Через 12 мес. от начала лечения положительная рентгенологическая динамика отмечена (табл. 4) у всех 42 (100%) пациентов ОГ и лишь у 40/55 (72,7%) ГС ($p = 0,0001$, ТТФ). К 12 мес. лечения у 26/42 (61,9%) пациентов ОГ, наряду с рассасыванием очагов и инфильтрации, произошло заживление полости распада, что не наблюдалось в ГС ($p = 0,00001$, ТТФ).

Отрицательная рентгенологическая динамика через 12 мес. от начала лечения у больных ОГ не отмечалась, а в ГС была у 9 (16,3%) больных ($p = 0,0044$, ТТФ). Отсутствие рентгенологической динамики на протяжении 12 мес. лечения отмечено

Таблица 2. Число пациентов, прекративших бактериовыделение, в каждой из групп к 6 и 12 мес. исследования
Table 2. The number of patients in each group who had sputum conversion by the 6th and 12th month of the study

Сроки исследования	Число больных, прекративших бактериовыделение				p**
	ОГ (n = 42)		ГС (n = 55)		
	абс.	%	абс.	%	
6 мес.	36	85,7	28	50,9	0,00001
12 мес.	40	95,2	32	58,2	0,00001

Примечание: ** – ТТФ

Таблица 3. Рентгенологическая динамика через 6 мес. от начала исследования у пациентов обеих групп
Table 3. X-ray changes in 6 months from the study start in the patents from both groups

Рентгенологические изменения	Число пациентов				p**
	ОГ (n = 42)		ГС (n = 55)		
	абс.	%	абс.	%	
Рассасывание, уплотнение очагов, уменьшение инфильтрации	2	4,8	2	3,6	0,5836**
Рассасывание, уплотнение очагов, уменьшение инфильтрации и размеров полости деструкции	25	59,5	24	43,6	0,1210*
Уменьшение размеров полости деструкции	3	7,1	3	5,5	0,5256**
Рассасывание, уплотнение очагов, уменьшение инфильтрации и закрытие полости деструкции	7	16,7	0	0	0,0021**
Всего	37	88,1	29	52,7	0,0002**

Таблица 4. Рентгенологическая динамика через 12 мес. от начала исследования у пациентов обеих групп
Table 4. X-ray changes in 12 months from the study start in the patents from both groups

Рентгенологические изменения	Число больных				p**
	ОГ (n = 42)		ГС (n = 55)		
	абс.	%	абс.	%	
Рассасывание, уплотнение очагов и уменьшение инфильтрации	4	9,5	4	7,3	0,4836**
Рассасывание, уплотнение очагов, уменьшение инфильтрации и размеров полости деструкции	12	28,6	34	61,8	0,0012*
Рассасывание, уплотнение очагов, уменьшение инфильтрации и закрытие полости деструкции	26	61,9	0	0	0,00001**
Уменьшение размеров полости деструкции	0	0	2	3,6	0,3189**
Без динамики	0	0	6	10,9	0,0293**
Отрицательная динамика	0	0	9	16,3	0,0044**
Всего	42	100	55	100	

у 6 (10,9%) пациентов ГС, в ОГ таких больных не было ($p = 0,0293$, ТТФ).

После удаления ЭК осложнения в ОГ наблюдались у 6/42 (14,2%) пациентов – диагностировано разрастание грануляционной ткани в месте установки эндобронхиального клапана, у 3/42 (7,1%) из них позже сформировался стеноз временно блокированного бронха I-II ст. Грануляционная ткань удалялась с помощью биопсийных щипцов с последующим гистологическим исследованием.

После удаления эндобронхиального клапана в ОГ статистически значимо реже имелись показания для оперативного лечения – у 4/42 (9,5%), по сравнению с ГС – у 35/55 (63,6%) ($p = 0,00001$, ТТФ). У 7/55 (12,7%) пациентов ГС выполнены резекционные операции различного объема, у пациентов ОГ такого вида оперативные вмешательства не проводили ($p = 0,0158$, ТТФ) ($p < 0,05$). Остеопластическая торакопластика для стабилизации туберкулезного процесса выполнена у 4/42 (9,5%) больных ОГ и у 27/55 (49,1%) – ГС, ($p = 0,00001$, χ^2). Шестиреберная экстраплевральная фрагментационная

торакопластика проведена только у 1 (1,8%) пациента ГС. Осложнений после оперативных вмешательств в ОГ не было, в ГС наблюдались у 7 (20,0%) из 35 оперированных пациентов ($p = 0,0158$, ТТФ) ($p < 0,05$).

Заключение

У пациентов, у которых в комплексном лечении ограниченного ФКТ с лекарственной устойчивостью применялась клапанная бронхоблокация, быстрее улучшалось общее состояние, исчезали симптомы интоксикации, нормализовались показатели периферической крови, чем у пациентов ГС, где эта методика не использовалась.

Применение клапанной бронхоблокации в течение 12 мес. позволяет добиться у 95,2% пациентов прекращения бактериовыделения и закрытия полости деструкции у 61,9%, а также сокращает 6,7 раза потребность в оперативном лечении. При этом уменьшаются объем, травматичность оперативных вмешательств и частота послеоперационных осложнений.

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. Баласанянц Г. С., Шалыгин К. В. Анализ пациентов, умерших от туберкулеза в 2015 г. в Санкт-Петербурге // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 30-34.
2. ВОЗ. 2015. ШЛУ-ТБ. [Электронный ресурс] — www.who.int/tb/challenges/mdr.
3. Кеферова З. Ш., Байсултанова Ф. Х., Пшегусова М. Х. Современные аспекты клинической картины туберкулеза легких // Новая наука: теоретический и практический взгляд. – № 117-3. – 2016 – С. 48-53.
4. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 37 с.
5. Краснов Д. В., Грищенко Н. Г., Бесчетный Т. Г., Скворцов Д. А., Рейхруд М. В., Склюев С. В., Козлова Н. Б., Каменская Я. К. Непосредственная эффективность остеопластической торакопластики, дополненной клапанной бронхоблокацией в лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 4. – С. 218-219.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Shalygin K.V. Analysis of cases died of tuberculosis in 2015 in St. Petersburg. *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 30-34. (In Russ.)
2. WHO, 2015, SHLU-TB. [XDR-TB]. Epub. Available: www.who.int/tb/challenges/mdr.
3. Keferova Z.Sh., Baysultanova F.Kh., Pshegusova M.Kh. Modern aspects of clinical signs of pulmonary tuberculosis. *Novaya Nauka: Teoreticheskiy i Prakticheskiy Vzglyad*, no. 117-3, 2016, pp. 48-53. (In Russ.)
4. Kononets A.S. *Effektivnost lecheniya lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza legkikh v ispravitelnykh uchrezhdeniyakh FSIN Rossii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Treatment efficiency of drug resistant pulmonary tuberculosis in the Russian penitentiary system. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2008, 37 p.
5. Krasnov D.V., Grischenko N.G., Beschety T.G., Skvortsov D.A., Reykhurd M.V., Sklyuev S.V., Kozlova N.B., Kamenskaya Ya.K. Immediate efficacy of osteoplastic thoracoplasty supplemented by valve bronchial block in the treatment of patients suffering from disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 4, pp. 218-219. (In Russ.)

6. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е., Самуйленков А. М., Николаева О. Б., Евдокимов С. Н. Случай успешного применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2008. – Т. 85, № 3. – С. 35-38.
7. Ловачева О. В., Сивокозов И. В., Эргешов А. Э., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р. Использование клапанного бронхоблокатора в комплексном лечении пациентки с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2008. – Т. 85, № 10. – С. 8-61.
8. Логиновская В. В., Новичкова О. Н., Манылова В. Р. Структура смертности больных туберкулезом в течение первого года с момента диагностики туберкулеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (ч. 1). – С. 101-104.
9. Перельман М. И. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М. И. Перельман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
10. Попова Л. А., Шергина Е. А., Багдасарян Т. Р., Черных Н. А., Сидорова Н. Ф., Ловачева О. В. Динамика вентиляционной и газообменной функций легких при эффективной эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 35-44.
11. Рублева Н. В. Формирование контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и их реабилитация в условиях стабилизации эпидемической ситуации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 26 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М., 2015. – 23 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
13. Baussano I., Williams B. G., Nunn P., Beggiato M., Fedeli U., Scano F. Tuberculosis Incidence in Prisons: a systematic review // Plos Med. – 2010. – Vol. 7, № 12. – P. e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>.
14. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Fourth edition. WHO/HTM/TB/2009. 422–83 P.
15. Gupta M., Lobo F. D., Adiga D. S., Gupta A. A histomorphological pattern analysis of pulmonary tuberculosis in lung autopsy and surgically resected specimens // Pathology Research International. – 2016. – DOI: 10.1155/2016/8132741.
16. Gupte A., Padm apriyadarsini C., Mave V. et al. Cohort for tuberculosis research by the Indo-US Medical Partnership (CTRIUMPH): Protocol for a multicentric prospective observational study // DMJ Open. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. e010542.
6. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E., Samuylenkov A.M., Nikolaeva O.B., Evdokimov S.N. A clinical case of successful valve bronchial block in the complex treatment of fibrous cavernous tuberculosis with multiple drug resistance. *Probl. Tub.*, 2008, vol. 85, no. 3, pp. 35-38. (In Russ.)
7. Lovacheva O.V., Sivokozov I.V., Ergeshov A.E., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R. Implantation of valve bronchial block within complex treatment of the female patient with disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, vol. 85, no. 10, pp. 8-61. (In Russ.)
8. Loginovskaya V.V., Novichkova O.N., Manylova V.R. The structure of lethal cases died of tuberculosis during the first year after diagnosis. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 4, (p. 1). pp. 101-104. (In Russ.)
9. Perelman M.I. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 506 p.
10. Popova L.A., Shergina E.A., Bagdasaryan T.R., Chernykh N.A., Sidorova N.F., Lovacheva O.V. Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 35-44. (In Russ.)
11. Rubleva N.V. *Formirovaniye kontingentov bolnykh fibrozno-kavernozyym tuberkulezom legkikh i ikh reabilitatsiya v usloviyakh stabilizatsii epidemicheskoy situatsii*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Formation of contingents of patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and their rehabilitation in a stable epidemic situation. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2015, 26 p.
12. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, 2015. 23 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
13. Baussano I., Williams B.G., Nunn P., Beggiato M., Fedeli U., Scano F. Tuberculosis Incidence in Prisons: a systematic review. *PLoS Med.*, 2010, vol. 7, no. 12, pp. e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>.
14. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Fourth edition. WHO/HTM/TB/2009. 422, 83 p.
15. Gupta M., Lobo F.D., Adiga D.S., Gupta A. A histomorphological pattern analysis of pulmonary tuberculosis in lung autopsy and surgically resected specimens. *Pathology Research International*, 2016, doi: 10.1155/2016/8132741.
16. Gupte A., Padm apriyadarsini C., Mave V. et al. Cohort for tuberculosis research by the Indo-US Medical Partnership (CTRIUMPH): Protocol for a multicentric prospective observational study. *DMJ Open*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. e010542.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер»,
656045, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 110.

Аскалонова Олеся Юрьевна

врач-фтизиатр.
Тел.: +7 (3832) 68-82-62.
E-mail: askalonova_o@mail.ru

Зимонин Павел Евгеньевич

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист.
Тел.: +7 (3832) 68-85-68.
E-mail: pzim@mail.ru

Цеймах Евгений Александрович

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой общей хирургии, топографической и
хирургической анатомии.
656001, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 24-48-73.
E-mail: yea220257@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Altai Regional TB Dispensary,
110, Zmeinogorsky Tr., Barnaul, Altai Kray, 656045

Olesya Yu. Askalonova

Phthisiologist.
Phone: +7 (3832) 68-82-62.
Email: askalonova_o@mail.ru

Pavel E. Zimonin

Candidate of Medical Sciences, Endoscopist.
Phone: +7 (3832) 68-85-68.
Email: pzim@mail.ru

Evgeny A. Tseymakh

Altai State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of General Surgery,
Regional and Surgical Anatomy Department.
40, Lenin Ave., Barnaul,
Altai Kray, 656001.
Phone: +7 (3852) 24-48-73.
Email: yea220257@mail.ru

Левин Арнольд Вольфович

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»,

доктор медицинских наук, профессор,
научный консультант президента РФ.

E-mail: levin@medlung.org

Arnold V. Levin

All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Scientific Consultant of RSP President.

Email: levin@medlung.org

Поступила 27.04.2019

Submitted as of 27.04.2019



Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения

О. Г. ЧЕЛНОВА¹, М. Н. ГОЛОВАНОВА¹, И. Г. СЕНИН²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль, РФ

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», г. Ярославль, РФ

Цель исследования: изучить особенности восприятия проблемы туберкулеза у врачей первичного звена здравоохранения и повысить эффективность мотивации по реализации противотуберкулезных мероприятий.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 114 врачей общей лечебной сети до и после образовательной лекции по фтизиатрии. Изучены субъективная оценка уровня знаний по вопросам фтизиатрии (самооценка) и результаты объективной оценки, проведено сравнение этих двух оценок.

Результаты. Среди врачей страх заражения и заболевания туберкулезом имел место в 30%. Уровень теоретических знаний у врачей общей лечебной сети по разделу фтизиатрии недостаточен, у 58,8% самооценка этих знаний завышена.

Ключевые слова: врачи общей лечебной сети, психологическое восприятие туберкулеза, фтизиатрическая настороженность

Для цитирования: Челнова О. Г., Голованова М. Н., Сенин И. Г. Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>

Specific perception of the problem of tuberculosis by physicians from primary medical care

O. G. CHELNOKOVA¹, M. N. GOLOVANOVA¹, I. G. SENIN²

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

The objective: to study the perception of the problem of tuberculosis in physicians working in primary medical care and enhance motivation to implement tuberculosis control activities.

Subjects and methods. A questionnaire survey was conducted in 114 physicians from primary medical care before and after the lecture on phthisiology. A subjective assessment of the knowledge on tuberculosis (self-assessment) and results of an objective assessment were studied and compared.

Results. 30% of physicians had the fear of getting infected and developing tuberculosis. The level of theoretical phthisiologic knowledge among physicians from primary medical care is insufficient; the self-assessment of this knowledge is overstated in 58.8%.

Key words: physicians of general medical services, psychological perception of tuberculosis, tuberculosis alertness

For citations: Chelnokova O.G., Golovanova M.N., Senin I.G. Specific perception of the problem of tuberculosis by physicians from primary medical care. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 41-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>

Более ста лет работы советской, российской фтизиатрии позволили накопить огромный опыт организации успешной борьбы с туберкулезом. Кроме диагностического и лечебного процесса, фтизиатрическая служба всегда выполняла организационно-методическую, контролирующую и мобилизующую функции в отношении первичного звена здравоохранения. Приоритет ранней диагностики и профилактики туберкулеза, безусловно, принадлежит врачам общей лечебной сети [3, 4, 8]. С течением времени данный приоритет не потерял своей значимости, но наблюдается негативная тенденция в вопросах его практической реализации. Все чаще приходится сталкиваться с явлениями блокирования или даже отторжения знаний по фтизиатрии врачами других специальностей. Необходимость повышения настороженности в отношении туберкулеза, усиления противотуберкулезных мер со стороны врачей общей лечебной сети, особенно в условиях первичной медико-санитарной помощи, рассматривается многими авторами и находит отражение в нормативно-правовых документах [2, 9, 11].

Ранняя диагностика преимущественно малых форм туберкулеза, быстрое выявление больных с бактериовыделением, своевременная диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией врачами общей лечебной сети имеет ключевое значение для снижения бремени туберкулеза [5, 6].

Одним из основополагающих моментов в реализации фтизиатрической настороженности врачей всех специальностей является уровень теоретической подготовки по фтизиатрии, при этом в публикациях находят отражение необходимость и положительная роль проведения обучающих семинаров и чтения лекций по вопросам диагностики туберкулеза [1, 2, 7]. Психологические проблемы в отношении туберкулеза, с которыми сталкиваются врачи общей лечебной сети при обучении и в практической деятельности, не отражены в литературе.

Цель: изучить особенности восприятия проблемы туберкулеза у врачей первичного звена здравоохранения и оценить их уровень самооценки и реальных знаний по фтизиатрии с помощью анкетирования.

Материалы и методы

Использован метод анкетирования, в котором приняли добровольное анонимное участие 114 врачей: педиатры – 95 (83,3%), терапевты – 19 (16,7%). Наблюдалось закономерное для первичного звена здравоохранения преобладание женщин – 107 (94%). Возраст половины врачей, принявших участие в исследовании, был более 50 лет. Стаж работы 30 лет и более имели 38 (33,3%) врачей, 20-29 лет – 24 (21%), 10-19 лет – 27 (23,7%), 0-9 лет – 16 (14%), не указали свой стаж 9 (8%) участников. Большая часть врачей работала в поликлинике – 86,8%, в стационарах – 8,6%, не указали место работы 4,6% респондентов. При сравнительной оценке вариативности ответов у респондентов с разным стажем работы не получено достоверных различий в группах ($p > 0,05$).

Анкетирование проводилось до (анкета I из 10 вопросов) и после (анкета II из 3 вопросов) образовательной лекции по фтизиатрии в рамках курсов повышения квалификации врачей (педиатров и терапевтов) по основной специальности. Вопросы анкет были по трем основным направлениям:

1) субъективная оценка уровня знаний по вопросам фтизиатрии – участникам анкетирования предложено оценить себя по 10-балльной шкале до и после образовательной лекции. При указании пограничных баллов, например 6-7, учитывали максимальное значение. Для объективизации данных установлены следующие критерии уровня самооценки знаний: 1-2 балла – низкий уровень, 3-4 балла – уровень ниже среднего, 5-6 баллов – средний уровень, 7-8 баллов – выше среднего, 9-10 баллов – высокий уровень знаний;

2) субъективный уровень знаний по фтизиатрии сравнивали с объективной оценкой (количество верных ответов на вопросы анкеты I, касающиеся противотуберкулезной работы врачей общей лечебной сети). Предложено четыре вопроса (суммарно 8 правильных ответов): 1) верно/неверно утверждение: контакт с больным туберкулезом всегда приводит к заболеванию; 2) верно/неверно равенство: вакцинация БЦЖ-М = инфицирование микобактериями туберкулеза; 3) перечислите условия, при которых социально благополучный человек может заболеть туберкулезом (если предложено 3-4 верных условия – ответ считали правильным); 4) предложено из списка выбрать меры профилактики и ранней диагностики туберкулеза у пациентов. Каждый правильно выбранный вариант засчитывался как верный ответ: а) контроль регулярности прохождения флюорографии (ФЛГ) взрослыми и иммунодиагностики детьми; б) знакомство со списками больных туберкулезом (на участке) и своевременный контроль обследования на туберкулез лиц в очаге; в) применение в работе действующих законодательных документов, касающихся фтизиатрии; г) включение туберкулеза в дифференциальный ряд при трудностях в диагнозе

у пациента и проведение необходимого обследования на туберкулез; е) направление на консультацию к фтизиатру. При интерпретации результатов придерживались следующих критериев: более трех неверных ответов – объективный уровень знаний низкий, три неверных ответа – уровень знаний ниже среднего, два – средний, один – выше среднего, все ответы верны – высокий уровень знаний;

3) эмоциональное отношение врачей первичного звена к туберкулезу как медицинской проблеме и применительно к своей личности – в анкете I предложено оценить в процентах вероятность своей встречи с больным туберкулезом во время работы и в быту и дать ответы на следующие вопросы: при обучении на кафедре фтизиатрии боитесь (боялись) ли вы «заразиться» туберкулезом? (варианты ответов «да/нет»); во время осуществления своей профессиональной деятельности боитесь ли вы «заразиться» туберкулезом? (варианты ответов «да/нет»).

В образовательную лекцию по фтизиатрии для врачей общей лечебной сети, наряду с традиционными разделами по эпидемиологии, диагностике, дифференциальной диагностике и профилактике туберкулеза, были включены результаты научной разработки по картографии очагов туберкулеза в режиме онлайн [10]. Демонстрация в режиме реального времени позволила выбирать территории «участков» работы врачей, непосредственно присутствующих на лекции.

При разборе каждого участка, неблагополучного по туберкулезу, рассматривались возможные варианты эпидемических связей с учетом особенностей указанных источников туберкулезной инфекции и необходимость активизации противотуберкулезной работы прежде всего со стороны участковых педиатров и терапевтов. Разбирались показательные клинические случаи, выявляющие трудности и ошибки диагностики туберкулеза, недостатки профилактики с акцентом на специфичность работы первичного звена здравоохранения. После образовательной лекции проведена оценка мотивации врачей в отношении повышения знаний по фтизиатрии, их практического применения, целесообразности и необходимости проведения лекций.

Статистическую обработку данных, полученных при анкетировании, проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты исследования

При изучении самооценки знаний врачей по фтизиатрии до образовательной лекции получены следующие данные: 49 (43%) врачей оценили себя на 7-8 баллов (выше среднего), 42 (36,8%) – поставили себе 5-6 баллов (средний уровень), 8 (7%) – выбрали вариант менее 5 баллов (уровень ниже среднего), 7 (6,2%) врачей поставили 9-10 баллов (высокий уровень знаний). После образовательной лекции у 28 (24,6%) врачей наблюдался значитель-

ный рост субъективного показателя уровня знаний в градации высокий уровень самооценки, 45 (39,5%) врачей оценили себя на 7-8 баллов, средний уровень знаний указали 23 (20,2%) врача, оценку ниже 5 баллов поставили себе лишь 3 (2,6%) специалиста, и 15 (13,1%) врачей не захотели оценить повторно свой уровень знаний.

Оценка объективного уровня знаний врачей была следующей. На вопрос «Верно ли равенство: вакцинация БЦЖ-М = инфицирование микобактериями туберкулеза?» 12 (10,5%) врачей дали неправильный ответ. Для большинства анкетированных (106/114, 93%) оказалось сложным перечислить условия, при которых социально благополучный человек может заболеть туберкулезом. Установлено, что 112/114 (98,2%) врачей первичного звена проводят своевременную профилактику и выявление туберкулеза в ходе работы посредством контроля периодичности ФЛГ и иммунодиагностики, при этом 30,7% из них не знают о существовании на своем участке очагов туберкулеза и фактически не предпринимают никаких действий по работе в них, 35% не используют в своей работе действующие законодательные документы, касающиеся фтизиатрии, 29 (25,4%) врачей не сталкивались с необходимостью включения в дифференциально-диагностический ряд туберкулеза, и у 49 (43%) врачей никогда не возникала необходимость в направлении пациентов на консультацию фтизиатра, несмотря на то что 78% опрошенных имели стаж работы более 10 лет.

По результатам объективной оценки «низкий» и «ниже среднего» уровни знаний (три ошибки и более) имели 40,3% врачей (табл. 1). Для большей наглядности в табл. 1 также приведены общие данные самооценки знаний врачей по фтизиатрии до образовательной лекции. Соотношение субъективной и объективной оценок уровня знаний вычислялось индивидуально для каждого анкетированного.

Исследование индивидуального соотношения субъективного и объективного уровней знаний по фтизиатрии показало, что самооценка знаний существенно завышена у 67 (58,8%) врачей, занижена у 21 (18,4%) и соответствует у 26 (22,8%) врачей.

Таблица 1. Результаты объективной и субъективной оценок уровня знаний по фтизиатрии в группе респондентов (n = 114)

Table 1. The results of objective and subjective assessments of the level of knowledge about tuberculosis in the group of respondents (n = 114)

Уровень знаний	Объективная оценка		Субъективная оценка	
	абс.	%	абс.	%
Низкий	16	14	-	-
Ниже среднего	30	26,3	8	7
Средний	36	31,6	42	36,8
Выше среднего	31	27,2	49	43
Высокий	1	0,9	7	6,2
Не ответили	-	-	8	7

При оценке эмоциональной составляющей анкетированные были разделены на три группы:

1) своеобразный психологический защитный блок «туберкулез где-то есть, но не может быть у меня» наблюдался у 73 (64%) врачей. В эту группу включены врачи, оценивающие риски столкновения с больным туберкулезом на работе и/или в быту менее 50%. Их объективный уровень знаний был от «низкого» до «среднего» включительно;

2) страх собственного заболевания туберкулезом выявлен у 34 (30%) врачей, из них 11 (32,4%) боятся контакта с больным туберкулезом независимо от места нахождения, т. е. и на кафедре фтизиатрии, и на работе, 11 (32,4%) – только на кафедре и 12 (35,2%) – только на работе;

3) адекватный уровень реагирования установлен лишь у 7 (6%) врачей, которые оценили риски контакта с больным туберкулезом на работе/в быту как 50/50% и более. Все они имели объективный уровень знаний «выше среднего».

После прослушивания образовательной лекции по фтизиатрии 90,3% анкетированных отметили повышение настороженности в отношении диагностики туберкулеза. Мнения врачей о мотивации повышения уровня знаний по вопросам туберкулеза и необходимости проведения лекций по фтизиатрии представлены в табл. 2. Большинство (81/114, 71%) врачей выбрали лекции как основной способ получения знаний по фтизиатрии.

Заключение

Неадекватное восприятие проблемы туберкулеза выявлено у 94% врачей первичного звена здравоохранения. Наличие у 64% врачей своеобразного психологического защитного блока «туберкулез где-то есть, но не может быть у меня» и, наоборот, страха заболевания туберкулезом (30%) порождает предубеждения, создает трудности при обучении и осуществлении профессиональной деятельности по разделу «противотуберкулезная помощь». Выявлена объективно недостаточная теоретическая подготовка по фтизиатрии у 40,3% врачей, которая сочетается с существенно завышенной самооценкой знаний, что препятствует получению достаточных

Таблица 2. Результаты оценки заинтересованности врачей вопросами фтизиатрии после лекции по фтизиопульмонологии

Table 2. Results of assessing physicians' interest towards phthisiology after a lecture on phthisiopulmonology

Варианты:	абс.	%
а) вы получили оптимальный уровень знаний для себя, большего для вашей деятельности не требуется	25	21,9
б) вас заинтересовали проблемы туберкулеза, и вы будете посещать подобные лекции еще	81	71
в) вас заинтересовали проблемы туберкулеза, и вы самостоятельно займетесь изучением этой темы	31	27,2
д) вы считаете, что потратили время зря, ничего нового для себя не узнали	0	0
е) не ответили	12	10,5

знаний по фтизиатрии. Психологические особенно-сти неадекватного восприятия проблем фтизиатрии, низкий уровень знаний по фтизиатрии и преимуще-ственно пассивная позиция врачей по получе-нию новых знаний о профилактике и диагностике туберкулеза во многом объясняют сложившуюся ситуацию по недостаточной противотуберкулезной работе врачей первичного звена. Регулярная визу-

ализация и обсуждение эпидемической ситуации по туберкулезу на территории обслуживания, кли-нические разборы с теоретическим подкреплением знаний позволяют врачам первичного звена видеть результаты собственного влияния на ход фтизи-атрических событий и способствуют повышению мотивации проведения противотуберкулезных ме-роприятий.

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. Баранчукова А. А., Шилова Е. П., Колпакова Т. А. Фтизиатрия на после-дипломном обучении врачей общей лечебной сети // III конгресс нацио-нальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2014. – С. 242.

2. Бородулина Э. В., Суслин С. А. Совершенствование организации диа-гностики туберкулеза в практике участкового терапевта // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко. – 2017. – № 4. – С. 16-21.

3. Зими́на В. Н., Васильева И. А., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р., Самойлова А. Г. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 3-10.

4. Кибрик Б. С. Туберкулез. Избранные лекции [Электронный ресурс]: Клиническая эпидемиология туберкулеза. Ч. 1. – Ярославль: Б.и., 2016. – 152 сл.: ил.

5. Краткое руководство по организации борьбы с туберкулезом для врачей первичной медико-санитарной помощи: врачей общей практики (семей-ных врачей) и участковых терапевтов: Уч.-метод. пособие. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 79 с.

6. Краткое руководство по туберкулезу для работников первичной меди-ко-санитарной помощи для стран европейского региона ВОЗ с высоким и средним бременем туберкулеза – Дания: отдел публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ, 2004. – 60 с.

7. Некрасов Е. В., Филинук О. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В., Ана-стасов О. В., Фелькер И. Г., Щегерцов Д. Ю., Янова Г. В. Особенности преподавания фтизиатрии на примере разбора врачебных ошибок // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4. – С. 111-113.

8. Перельман М. И., Богдельникова И. В. Фтизиатрия. 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 448 с.

9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемио-логических правил СП 3.1.2.3114-13 “Профилактика туберкулеза”». 16 мая 2014 г.

10. Свидетельство о гос. регистрации № 2016618813. Программа учета и мо-ниторинга очагов туберкулеза на территории / И. А. Ефремов, О. Г. Челно-кова, А. Г. Николаев, М. Н. Голованова, Е. В. Беликова. Дата государствен-ной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 08.08.2016 г. Роспатент.

REFERENCES

1. Baranchukova A.A., Shilova E.P., Kolpakova T.A. *Phthisiology in the postgradu-ate training of physicians of the general medical network. II kongress Natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov*. [IInd Congress of National Association of Phthisiologists. Abst. Book]. St. Petersburg, 2014, pp. 242. (In Russ.)

2. Borodulina E.V., Suslin S.A. Improvement of organization of tuberculosis detection in the practice of a district general practitioner. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obschestvennogo Zdorovya im. N. A. Semashko*, 2017, no. 4, pp. 16-21. (In Russ.)

3. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Samoylova A.G. Diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 3-10. (In Russ.)

4. Kibrik B.S. *Tuberkulez. Izbrannye lektsii: Klinicheskaya epidemiologiya tuber-kuleza*. [Tuberculosis. Selected lectures. Clinical epidemiology of tuberculosis]. Part 1, (Epub.), Yaroslavl, B.I. Publ., 2016, 152 p.

5. *Kratkoe rukovodstvo po organizatsii borby s tuberkulezom dlya vrachey pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi: vrachey obschey praktiki (semeynykh vrachey) i uchastkovykh terapevtov: Uch.-metod. posobie*. [Brief guidelines on tuberculosis control orga-nization for physicians of primary medical: general practitioners (family doctors) and local therapists: a handbook]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2008, 79 p.

6. *Kratkoe rukovodstvo po tuberkulezu dlya rabotnikov pervichnoy mediko-san-itarnoy pomoschi. Dlya stran evropeyskogo regiona VOZ s vysokim i srednim bremenem tuberkuleza*. [Brief guidelines on tuberculosis control for health workers of primary medical services. For countries of WHO European Region with high and medium burden of tuberculosis]. Denmark, Publications Divi-sion, WHO Regional Office for Europe, 2004. 60 p.

7. Nekrasov E.V., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V., Anastasov O.V., Felker I.G., Schegertsov D.Yu., Yanova G.V. Teaching phthisiology using medi-cal errors analysis as an example. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2009, no. 4, pp. 111-113. (In Russ.)

8. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. *Ftiziatriya*. [Phthisiology]. 4th ed., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 448 p.

9. Edict by the Chief State Sanitary Doctor of Russia no. 60 as of October 22, 2013 On Approval of Sanitary Epidemiological Rules of SP 3.1.2.3114-13 on Tuberculosis Prevention. May 16, 2014. (In Russ.)

10. *Registration certificate no. 2016618813. Programma ucheta i monitoringa ocha-gov tuberkuleza na territorii*. [The software for registration and monitoring of

11. Шевченко С. Ю., Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т., Холтобин Д. П. Определение уровня настороженности (Index suspicion) в отношении мочевого туберкулеза у специалистов различного профиля // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 76-81.
- tuberculosis nidi in the region]. I.A. Efremov, O.G. Chelnokova, A.G. Nikolaev, M.N. Golovanova, E.V. Belikova. Registered in the State Software Register as of 08.08.2016. Rospatent.
11. Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Kholobin D.P. Defining the index of suspicion of urogenital tuberculosis in doctors specializing in various fields. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 10, pp. 76-81. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.
Тел.: +7 (4852) 48-41-38.

Челнокова Ольга Германовна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: chelnokova@bk.ru

Голованова Мария Николаевна

ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: seyfor@mail.ru

Сенин Иван Геннадьевич

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова»,
кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии труда и организационной психологии.
150003, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14.
Тел.: +7 (4852) 79-77-02
E-mail: i.senin@uniyar.ac.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl, 150000
Phone: +7 (4852) 48-41-38.

Olga G. Chelnokova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.
Email: chelnokova@bk.ru

Maria N. Golovanova

Assistant of Phthisiology Department.
Email: seyfor@mail.ru

Ivan G. Senin

P.G. Demidov Yaroslavl State University,
Candidate of Psychological Sciences,
Associate Professor of Labor and Organizational Psychology Department
14, Sovetskaya St., Yaroslavl, 150003
Phone: +7 (4852) 79-77-02
Email: i.senin@uniyar.ac.ru

Поступила 22.12.2018

Submitted as of 22.12.2018



Случаи диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении

В. В. ТИНЬКОВА, М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР, Н. А. ГАЛУШКО, О. В. ЛИСИНА, М. Е. ГЕЛИЧ

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

В статье представлены 2 случая диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезни Вегенера) в областном противотуберкулезном диспансере. Проведен обзор публикаций по основным клиническим, рентгенологическим и морфологическим проявлениям гранулематоза с полиангиитом, выделены особенности, необходимые для дифференциальной диагностики данного заболевания с туберкулезом. Данная публикация демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода к дифференциальной диагностике туберкулеза.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика туберкулеза, гранулематоз с полиангиитом

Для цитирования: Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Галушко Н. А., Лисина О. В., Гелич М. Е. Случаи диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53>

Cases of granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease) diagnosed in the regional TB dispensary

V. V. TINKOVA, M. V. LEKHLIYDER, N. A. GALUSHKO, O. V. LISINA, M. E. GELICH

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

The article describes 2 cases when granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease) were diagnosed in the regional TB dispensary. Publications on the main clinical, radiological and morphological manifestations of granulomatosis with polyangitis were reviewed, the specific parameters required for differential diagnosis of this disease from tuberculosis were highlighted. This article demonstrates the need for the interdisciplinary approach to the differential diagnosis of tuberculosis.

Key words: differential diagnosis of tuberculosis, granulomatosis with polyangitis

For citations: Tinkova V. V., Lekhlyayder M. V., Galushko N. A., Lisina O. V., Gelich M. E. Cases of granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease) diagnosed in the regional TB dispensary. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53>

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера) относится к системным васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). По Международной классификации болезней 10-го пересмотра данное заболевание кодируется М31.3. Кроме ГПА, группа АНЦА-ассоциированных васкулитов включает микроскопический полиангиит (код М31.7) и эозинофильный ГПА (Черджа – Стросса – М30.1). При всех васкулитах данной группы поражаются легкие. Своевременная диагностика данных заболеваний является трудной клинической задачей и оказывает существенное влияние на исход заболевания [2, 4, 6, 11].

По данным литературы, ГПА является самым часто встречающимся из АНЦА-ассоциированных васкулитов, возникает в любом возрасте, наиболее часто в возрасте от 40 до 60 лет, в равной степени поражаются мужчины и женщины [8, 16]. Несмотря на то что в последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению числа больных с ГПА, распространенность его составляет 8,5 на 1 млн населения и зависит от географического региона [9, 17].

Традиционно к основным клиническим проявлениям относят поражения лор-органов, легких, кожи и почек. Даже наличие всего симптомокомплекса вызывает трудности в своевременной диагности-

ке [1, 3, 16]. Ряд исследователей отмечают, что в последние годы данное заболевание может манифестировать изолированным поражением легких и лишь впоследствии имеет развернутую картину системного заболевания [7, 9, 18]. Более того, ряд исследователей подчеркивают, что лор-органы и верхние дыхательные пути могут вообще не поражаться [2, 3, 7].

Симптомокомплекс в виде лихорадки, кровохарканья, выраженной тяжести состояния, инфильтративных изменений с распадом легочной ткани на рентгенограмме, изолированного поражения легких, отсутствия ответа или ухудшения на фоне антимикробной терапии приводит у таких пациентов к ошибочной диагностике туберкулезного процесса [13, 14, 18]. Следует отметить и низкую настороженность врачей всех специальностей при диагностике ГПА [9, 14].

Инфильтративные изменения с деструкцией и очагами, локализованные в верхних отделах легких, действительно имеют сходство с туберкулезным процессом. Проведение МСКТ в таких ситуациях имеет большое диагностическое значение, так как позволяет выявить и некоторые характерные для ГПА рентгенологические особенности. Основными признаками ГПА являются плотные очаги и узловые зоны консолидации размером от 1 до 10 см, в

среднем – 2-4 см. По данным литературы, эти изменения, как правило множественные (не менее 10), двухсторонние, располагаются субплеврально или перибронхиально, с четкими контурами, округлой или овальной, реже неправильной формы [1, 10, 15]. В очагах более 2 см часто наблюдается формирование полостей распада с четкими, неровными внутренними контурами, без жидкого содержимого. Формирование таких полостей связано с развитием некротизирующего васкулита, вовлекающего артерии среднего калибра.

К важным диагностическим критериям относят «симптом ареола» (симптом «хало») – появление зоны матового стекла вокруг участка консолидации, что связано с геморрагическим пропитыванием за счет местного поражения мелких сосудов. Внутригрудная лимфоаденопатия не характерна для ГПА и, как правило, связана с присоединением вторичной инфекции. Важным для диагностики является также поражение трахеи, которое наиболее часто локализуется в подглоточной области, проявляющееся циркулярным утолщением трахеи с вовлечением мембранозной части без последующей кальцификации. Утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов – также частый КТ-признак при ГПА. Плевральные выпоты случаются редко, обычно односторонние и часто связаны не только с гранулематозным воспалением, но и с развитием почечной недостаточности [5, 9].

При гистологическом исследовании биоптата легкого наиболее характерным для ГПА является сочетание полиморфно-клеточного некротического гранулематозного воспаления, некротического васкулита и очагов некроза. Некротические гранулемы в легких имеют неправильную форму и содержат разнообразные клетки: нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, гигантские многоядерные клетки гистиоциты, эозинофилы. Гистиоциты часто расположены в «палисадной» конфигурации вокруг очагов некроза. Некротический васкулит – независимо от степени, некроз присутствует либо в стенках сосудов, либо в инфильтрирующих воспалительных клетках, поражаются сосуды различного типа: артерии, вены и капилляры [12]. Описана стадийность развития гранулемы от микро- до макронекрозов [13].

Различия между ГПА и туберкулезом при гистологическом исследовании являются вариантом дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных гранулематозных процессов, требующих проведения комплекса исследований, включая обязательную окраску материала по Цилю – Нильсену (на микобактерии), ШИК-реакцию, окраску серебрением по Грокотту (на грибы), проведение полимеразной цепной реакции на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ).

В ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» за 3 года (2016-2018 гг.) было 5 случаев дифференциальной

диагностики ГПА с туберкулезом легких, 2 из них представлены в качестве клинических наблюдений.

Случай 1. Мужчина (53 года) направлен к фтизиатру с подозрением на туберкулез легких в фазе распада. Предъявляет жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, выраженную слабость, снижение аппетита, потерю массы тела на 15 кг в течение полутора месяцев, боли в правой половине грудной клетки при глубоком дыхании и кашле, повышение температуры тела до фебрильных цифр.

Из анамнеза заболевания известно, что контакта с больными туберкулезом не было, на учете в противотуберкулезном диспансере (ПТД) не состоял. Предыдущее флюорографическое обследование около 6 мес. назад, когда был описан участок фиброза в верхней доле правого легкого. Отмечает ухудшение состояния в течение полутора месяцев, когда после сильного переохлаждения появились кашель, субфебрилитет. Самостоятельно принимал противовирусные препараты, антибиотик (название не помнит) – температура тела нормализовалась. Через 2 нед. повторное повышение температуры до 39°C, появились одышка, боли в грудной клетке справа, снижение аппетита, периодически кровохарканье до 5 мл/сут. Обратился к врачу, проведены рентгенологическое обследование органов грудной клетки и кожная проба с диаскинтестом, которая оказалась отрицательной. Выявленные рентгенологические изменения интерпретированы как инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения. Диагноз подтвержден районным фтизиатром, и пациент направлен на лечение в ПТД. Проводилась химиотерапия по 1-му режиму, в интенсивной фазе. На фоне противотуберкулезной терапии в течение 2 нед. состояние пациента не улучшалось, все вышеперечисленные жалобы сохранялись. Учитывая острое начало, связь с переохлаждением, отсутствие бактериовыделения и сохранение клиники заболевания на фоне противотуберкулезного лечения, высказаны сомнения в диагнозе. Пациент направлен в диагностическое отделение ГБУЗ «ЧОКПТД». С предварительным диагнозом «внегоспитальная полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная абсцедированием» для проведения дифференциального диагноза с туберкулезом легких.

При поступлении состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома, объема поражения легких, сохраняется лихорадка до фебрильных цифр (38,5-40,0°C), SatO₂ – 97%. Кожные покровы и слизистые бледные, влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания. При перкуссии притупление справа в подмышечной области. Аускультативно выслушивается ослабленное дыхание в подмышечной области, в верхних отделах справа. Хрипов, крепитации, шума трения плевры нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в 1 мин. Тоны сердца приглуше-

ны, аритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 143 в 1 мин. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания области почек отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ крови: гемоглобин – 98 г/л, лейкоциты – $17,6 \times 10^9$ /л (формула: эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 16%, сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 15%, моноциты – 5%), тромбоциты – 650, СОЭ – 6 мм/ч, анизоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов. Общий анализ мочи: плотность – 1,014, белок – 1,5 г/л, сахар не обнаружен, лейкоциты 10-12 в поле зрения, эпителий – 1-2 кл, бактерии – 2+. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 12,1 мкмоль/л, общий белок – 76 г/л, СРБ – отрицательный, мочевины – 5,80 ммоль/л, креатинин – 107 мкмоль/л, сахар – 5,37 ммоль/л, сывороточное железо – 1,7 мкмоль/л, АЛТ – 44,9 МЕ/л, АСТ – 26,5 МЕ/л, прокальцитонин – 1,86 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Общий анализ мокроты: цвет – зеленый, характер – слизистый, лейкоциты – 4-8 в поле зрения, эпителий – 2-4 в поле зрения. Мокрота на МБТ: кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в трех анализах не выявлены, ДНК МБТ не обнаружена в трех анализах, роста на жидких питательных средах нет, рост патогенной микрофлоры в мокроте отсутствует.

Анализ крови на сифилис отрицательный, антитела к ВИЧ, маркеры гепатитов В, С не обнаружены.

Вентиляционная функция легких нарушена по смешанному типу средней степени. Жизненная емкость легких – 60%. ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 125 в 1 мин, зарегистрирован один комплекс по типу WPW. Нарушение реполяризации по нижней стенке. Электрическая ось сердца не отклонена. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца: дилатация обоих предсердий, нижней полой вены, дискинез межжелудочковой перегородки, недостаточность митрального клапана 1-й степени, трикуспидально-го – 1-й степени, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) – 50-55 мм рт. ст., фракция выброса (ФВ) – 51%.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, жировой гепатоз, удвоение чашечно-лоханочной системы справа, уролит слева, обеднение кровоснабжения почек.

Фибробронхоскопия (ФБС): стеноз правого ВДБ 1-2-й степени за счет перибронхиального сдавления лимфатическими узлами. Остальные бронхи без патологии. Браш-биопсия слизистой верхнедолевого бронха справа: КУМ и атипичные клетки не обнаружены. При осмотре оториноларинголога обнаружен атрофический ринит.

Рентгенологическое обследование. Верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме, в C_{1-2} массивная инфильтрация с ателектатическими явлениями и большой полостью распада $8,5 \times 4,2$ см, фокусы

инфильтрации с множественными мелкими полостями распадами в C_2 , C_3 , C_4 , C_6 , слева в $C_{1,2}$ фокус инфильтрации $5,8 \times 4,0$ см с деструкцией. Правый корень расширен за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Отрицательная динамика в сравнении с обследованием 2 нед. назад.

Учитывая тяжесть состояния пациента, после консультации клинического фармаколога продолжена антимикробная терапия в объеме: эртапимем 1,0 г в/в, кларитромицин 0,5 г внутривенно $\times 2$ раза в сутки, линезолид 0,6 г 1 раз в сутки, моксифлоксацин 0,4 г внутривенно капельно, флюконазол, тигециклин 0,05 г внутривенно капельно, будесонид + форматерол в ингаляциях.

На фоне проводимого лечения состояние пациента продолжало ухудшаться, нарастали симптомы интоксикации, сохранялась фебрильная лихорадка, в общем анализе крови нарастала анемия (74 г/л), воспалительные изменения, СОЭ (38 мм/ч), тромбоцитоз (743×10^9 /л). В течение 7 дней зарегистрирована отрицательная рентгенологическая динамика. Несмотря на активные поиски, МБТ не выявлены. Проведена МСКТ органов грудной клетки, заключение – инфильтративные изменения с распадом и очаговые изменения в паренхиме обоих легких, внутригрудная лимфоаденопатия, наиболее вероятно деструктивная пневмония. Динамика рентгенологических изменений и данные МСКТ органов грудной клетки представлены на рис. 1.

Высказано предположение о сепсисе, исследована кровь на посев (результат отрицательный), прокальцитонин тест – 1,86 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Учитывая прогрессирование заболевания при проведении антимикробной терапии, отрицательные маркеры сепсиса, отсутствие достоверных признаков туберкулеза и грибкового поражения, высказано предположение о системном заболевании. Из группы системных заболеваний такая клинико-рентгенологическая картина наиболее характерна для ГПА. Сделан анализ на АНЦА (скрининг IgG) – результат 5,7 (норма < 1).

Пациент проконсультирован ревматологом установлен диагноз «системный васкулит по типу ГПА, АНЦА-ассоциированный, высокой степени активности, BVAS = 29 баллов с поражением почек (по типу нефрита), легких (некротизирующий альвеолит), суставов (артралгии), сердца (кардиопатия), серозных оболочек (правосторонний плеврит)».

Перед переводом в ревматологическое отделение у пациента появились выраженные изменения в общем анализе мочи (протеинурия) и заложенность носа. В ревматологическом отделении проведено лечение: индукционная терапия циклофосфамидом, метилпреднизолоном, азатиопримом, впоследствии к лечению добавлены инфузии ритуксимаба с хорошей клинической и рентгенологической динамикой (рис. 2).

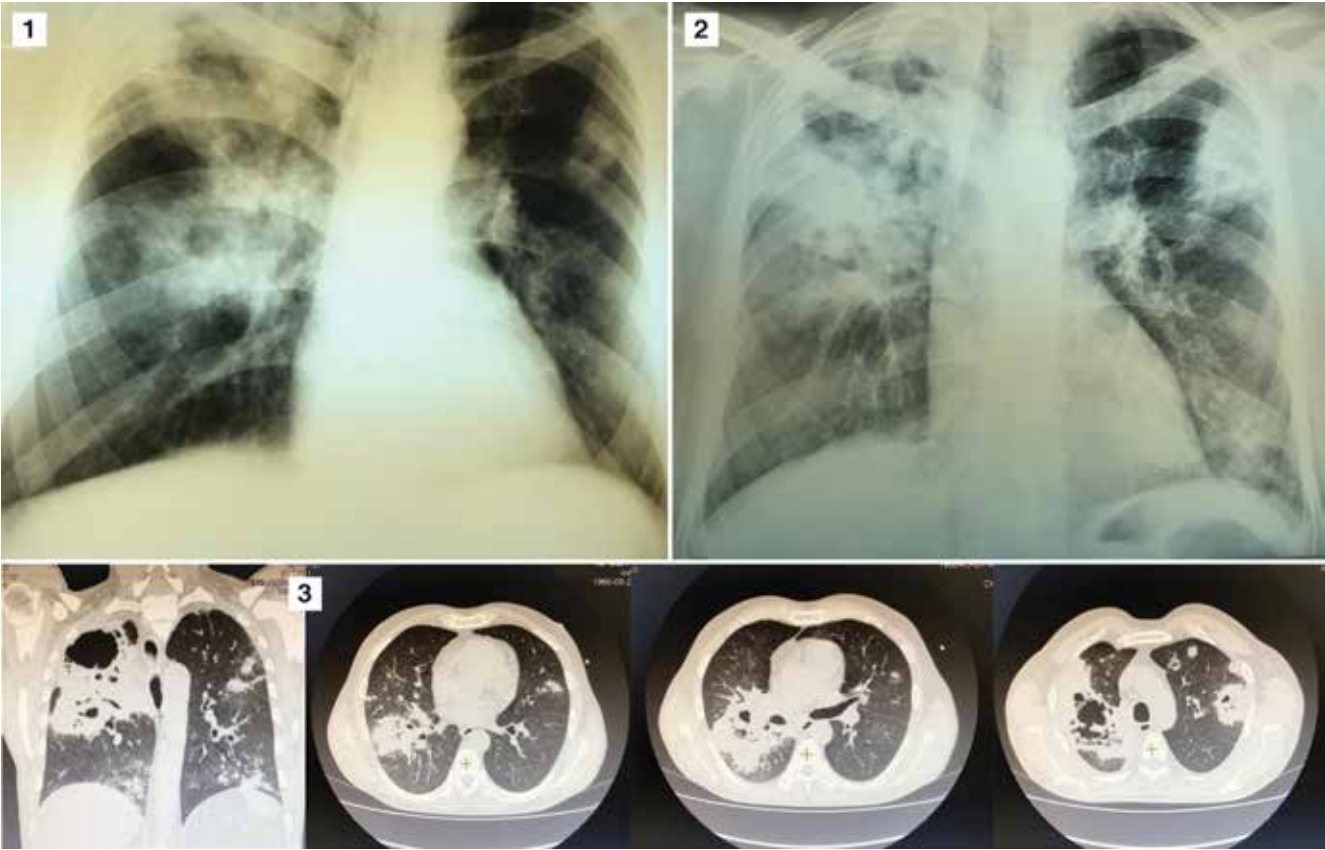


Рис. 1. Случай 1: 1 – обзорная рентгенограмма при обращении за медицинской помощью; 2 – отрицательная динамика на фоне противотуберкулёзной терапии в течение 2 нед.; 3 – МСКТ при госпитализации в ГБУЗ «ЧОКПТД»

Fig. 1. Case 1: 1 – chest X-ray by the referral for medical help; 2 – the progression of the disease during 2 weeks of anti-tuberculosis therapy; 3 – MSCT by the admission to Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary

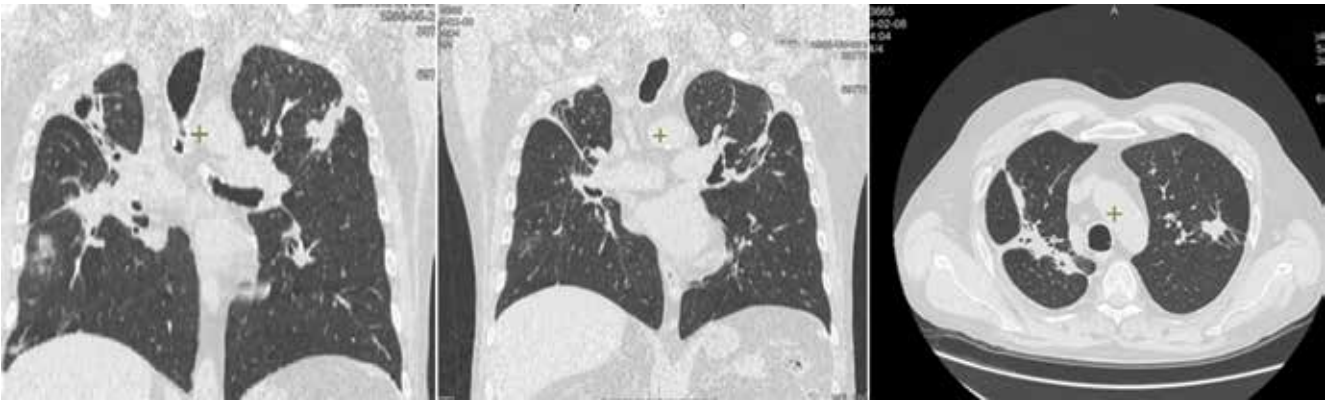


Рис. 2. Случай 1: динамика изменений в легких после иммуносупрессивной терапии

Fig. 2. Case 1: Changes in the lungs after immunosuppressive therapy

У этого пациента срок диагностики от начала заболевания составил 86 дней, 70 дней с момента обращения в противотуберкулезную службу, 16 дней от госпитализации в дифференциально-диагностическое отделение ГБУЗ «ЧОКПТД».

Случай 2. Женщина (70 лет) направлена с диагнозом «хронический абсцесс правого легкого» на консультацию к фтизиатру для исключения туберкулеза легких. Из анамнеза известно, что ранее туберкулезом не болела, на учете в ПТД не состояла, контакт

с больными туберкулезом отрицает. Флюорографическое обследование ежегодно. В апреле 2018 г. обратилась к терапевту по поводу выраженной слабости, сопровождавшейся падением. При флюорографии выявлено образование в нижней доле правого легкого. Пролечена по поводу пневмонии в ЦРБ по месту жительства с апреля по май. Рентгенологической динамики нет, сохранялись жалобы на выраженную слабость, кашель с мокротой, боли в грудной клетке, периодические подъемы температуры.

МСКТ органов грудной клетки: в паренхиме обоих легких очаги консолидации с лучистыми контурами, с сохраненными просветами бронхов. Имеются воздушные полости в легочной ткани, размеры: в C_1 справа – 43×22 мм, в C_9 справа – 70×27 мм, в C_8 справа – до 14 мм, в C_9 слева 34×21 мм в диаметре. Данные изменения накапливают контраст. Необходимо дифференцировать полиочаговое поражение легких и метастатическое поражение.

Госпитализирована в онкологический диспансер для проведения инструментального обследования. Фибробронхоскопия – без патологии. Показатели онкомаркеров (СА 19-9, СА 125) в пределах нормы. При фибробронхоскопии с эндоУЗИ выявлены эндоскопические признаки новообразования нижней доли правого легкого, проведена его игловая биопсия. Гистологически: клеток опухоли не обнаружено, морфологическая картина соответствует хроническому неспецифическому гранулематозному воспалению. Проведена трансторакальная пункция образования нижней доли правого легкого, гистологическое заключение: хроническое гранулематозное воспаление с продуктивно-некротической реакцией, возможная этиология: микоз, туберкулез, саркоидоз.

Учитывая, что туберкулез на основании обследования был исключен на предыдущем этапе, установлен диагноз «саркоидоз». Назначено лечение: альфа-токоферола ацетат, ибупрофен, гидроксиклорохина сульфат внутрь. Пациентка принимала данную терапию с августа по ноябрь. На фоне приема препаратов состояние вновь ухудшилось: отметила появление слабости, тошноты и повышение температуры тела вечером до $37,7^\circ\text{C}$. В конце ноября температура постоянно $38,5^\circ\text{C}$. После рентгенологического обследования установлен диагноз «пневмония». Госпитализирована в стационар, где получала антимикробную терапию: цефотаксим, азитромицин, имипинем + циластатин, ципрофлоксацин, флюконазол, метронидазол, цефепим. Состояние не улучшилось, сохранялся выраженный астенический синдром, лихорадка. Повторно направлена на консультацию к фтизиатру, госпитализирована в диагностическое отделение ГБУЗ «ЧОКПТД».

При поступлении предъявляла жалобы на слабость, одышку при физической нагрузке, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38°C в течение последних 6 мес. При объективном обследовании состояние средней степени тяжести за счет явлений интоксикации и астении. Кожа, слизистые бледные, влажные, периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка астенической формы, участвует в акте дыхания симметрично, при перкуссии звук коробочный, при аускультации везикулярное дыхание, единичные хрипы в проекции нижней доли правого легкого, ЧДД – 18 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет, ЧСС – 84 в 1 мин. АД – 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезенка не уве-

личены. Симптом поколачивания области почек отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

В общем анализе крови: СОЭ – 54 мм/ч, гемоглобин – 98 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $386 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $10,3 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 33%, моноциты – 10%). В общем анализе мочи: плотность – 1,012 г/л, прозрачная, рН мочи – кислая, белок, глюкоза – не обнаружены, лейкоциты – 4-6 в поле зрения, эпителий – 2-3 в поле зрения, эритроциты – 4-6 в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты – 3 000 в 1 мл, лейкоциты – 2 500 в 1 мл. Биохимический анализ крови: кальций общий – 2,11 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, С-реактивный белок – положительно, АСТ – 15,4 МЕ/л, АЛТ – 17,9 МЕ/л, креатинин – 88 мкмоль/л, общий билирубин – 24,2 мкмоль/л, прямой билирубин – 4,4 мкмоль/л, общий белок – 62,6 г/л, мочевины – 3,3 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л. Маркеры вирусных гепатитов и антитела к ВИЧ не обнаружены, иммуноферментный анализ на сифилис отрицательный. При исследовании мокроты: консистенция – вязкая, цвет – беловатый, характер – слизистый, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эпителий – 2-5 в поле зрения. Исследование мокроты на грибы: обнаружены бластомеры, псевдомицелий грибов типа *Candida*. Рост в мокроте *Candida albicans* 10^4 . Методом люминесцентной микроскопии МБТ не обнаружены в трех анализах мокроты. ДНК МБТ не обнаружена. Кожная проба с диаскинтестом – отрицательная.

ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 72 в 1 мин. Нарушение реполяризации боковой стенки, электрическая ось сердца не отклонена. При УЗИ сердца выявлены уплотнение стенок аорты, фиброзные изменения створок аортального, митрального клапанов, незначительная дилатация обоих предсердий, аневризма межпредсердной перегородки, недостаточность митрального и трикуспидального клапана 2-й степени, клапана легочной артерии – 1-й степени, СДПЖ – 42 мм рт. ст., ФВ – 58%. При исследовании функции легких выявлена легкая степень нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ – 79,2%).

ФБС от 30.01.2019 г. – двусторонний хронический атрофический эндобронхит вне обострения. Гистология – хронический неспецифический бронхит. Цитогамма бронхоальвеолярного лаважа: альвеолярные макрофаги – 44%, лимфоциты – 51%, нейтрофилы – 5%, эозинофилы – 0%, базофилы – 0%, атипичные клетки, КУМ, грибы не обнаружены.

Данные рентгенологического обследования и МСКТ представлены на рис. 3. На рентгенограмме органов грудной клетки: справа в C_2 и C_{10} на границе с S_6 толстостенные полости распада неправильной формы $6,4 \times 3,6$ и $8,1 \times 5,6$ см, фокусы инфильтрации в C_{10} правого легкого и в C_{10} левого легкого. Описание МСКТ (через 1,5 мес. после предыдущего

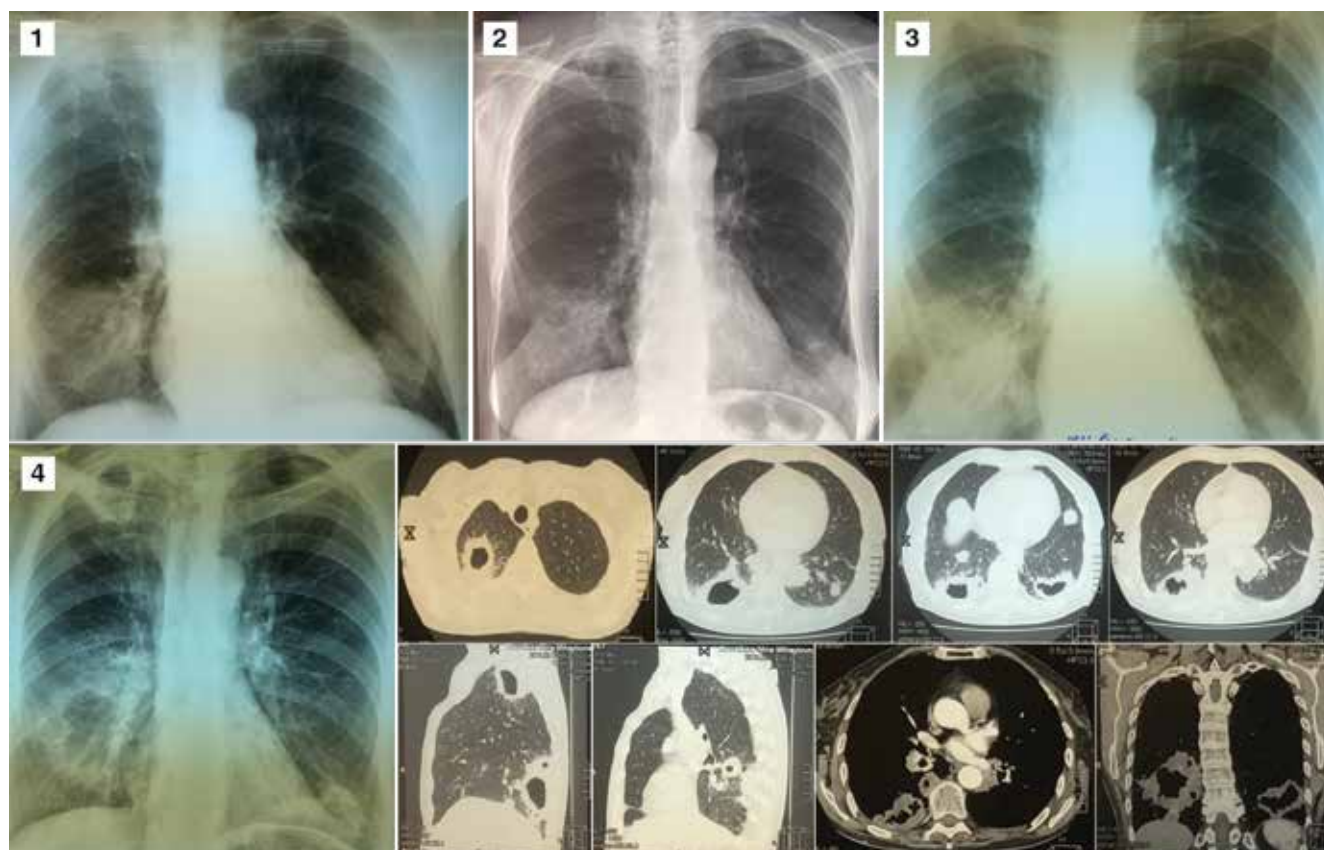


Рис. 3. Случай 2: динамика рентгенологических изменений в течение 8 мес. заболевания и результаты МСКТ: 1 – обзорная рентгенограмма при первичном обращении за медицинской помощью; 2 – обзорная рентгенограмма после курса противопневмонической терапии в течение 1 мес.; 3 – обзорная рентгенограмма через 4 мес. после начала заболевания; 4 – обзорная рентгенограмма и МСКТ при поступлении в ГБУЗ «ЧОКПТД»

Fig. 3. Case 2: X-ray changes during 8 months of the disease and MSCT results: 1 – chest X-ray by the first referral for medical help; 2 – chest X-ray after 1-month anti-pneumonia treatment course; 3 – chest X-ray in 4 months after the disease onset; 4 – chest X-ray and MSCT by the admission to Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary

исследования): в S_2 , S_6 , S_9 , S_{10} обоих легких и в S_5 левого легкого определяются участки консолидации легочной ткани различной формы и размеров (от 8 мм в диаметре до 79×51 мм), с неровными нечеткими контурами, прилегающие одним из контуров к утолщенной костальной, медиастинальной и междолевой участкам плевры, окруженные участками утолщенных междольковых перегородок. Плотность данных участков консолидации легочной ткани неоднородная, от +2 до +22 HU, они накапливают контраст по периферии. В структуре большинства участков консолидации определяются полости распада различных размеров. Трахея и крупные бронхи свободно проходимы, не деформированы. Внутригрудные лимфоузлы единичные, самый крупный – 12 мм по короткой оси, остальные меньших размеров. Данные рентгенологического исследования в динамике представлены на рис. 3.

Учитывая длительное течение заболевания, отсутствие эффекта на антимикробные препараты, выявление гранулематозной реакции при биопсии легкого, высказано предположение о ГАП. Анализ крови АНЦА IgG, нРИФ 1:80 (норма < 1:40), пери-

нуклеарный тип свечения, АНЦА IgA (ИФ) < 1:40 (норма < 1:40).

На основании полученных данных после консультации ревматолога установлен диагноз «М 31.9 АНЦА-ассоциированный васкулит с полиангиитом, с поражением легких (полости в легких), почек (умеренная протеинурия), лихорадка, снижение массы тела, 2-й степени активности, BVAS 5 баллов, ФК-2». Пациентка переведена в ревматологическое отделение областной больницы. Назначена базовая терапия: преднизолон – 20 мг, азатиоприн – 50 мг $\times$ 2 раза в сутки. Пациентка выписана со значительным улучшением.

Таким образом, сроки диагностики заболевания составили 8 мес., в том числе 21 день от госпитализации в дифференциально-диагностическое отделение ГБУЗ «ЧОКПТД».

Заключение

Приведенные клинические примеры наглядно демонстрируют сложности диагностики ГПА, решать которую зачастую приходится врачу-фтизиатру. Особенно сложны случаи, в которых заболевание ма-

нифестируется изолированным поражением легких, как в приведенных случаях. Для подтверждения диагноза необходимы исследование на наличие АНЦА и консультация ревматолога. Данное исследование не входит в перечень обследований больного туберкулезом, требует либо заключения договора с коммерческими лабораториями, либо выполнения его за счет средств пациента. Пока решаются организационные проблемы и проводится исследование крови,

состояние пациента продолжает ухудшаться. Важно отметить, что в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению системных васкулитов», разработанными ассоциацией ревматологов России, такие проявления заболевания, как кровохарканье и/или легочное кровотечение, наличие множественных очагов в легких при рентгенологическом обследовании, являются показанием для обследования на антитела АНСА [8].

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. Аверьянов А. В., Лесняк В. Н., Коган Е. А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 248 с.
2. Анаев Э. Х. Легочные васкулиты: дифференциальная диагностика // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 51-57.
3. Анаев Э. Х., Баранова И. А., Белевский А. С. Легочные васкулиты: диагностика и лечение // Терапевтический архив. – 2018. – № 3. – С. 99-105.
4. Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Звонаренко М. С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение) // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 49-54.
5. Войцеховский В. В., Погребная М. В., Гоборов Н. Д., Фомина О. П., Горячева С. А. Клиническое наблюдение пациента с гранулематозом Вегенера // Бюллетень физиологии и патологии органов дыхания. – 2017. – № 66. – С. 87-97.
6. Гриб В. М., Кузьмич Т. В., Крючкова А. М., Семак В. Н. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера в пульмонологической практике // Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 113-116.
7. Демко И. В., Гордеева Н. В., Мамаева М. Г. и др. Дифференциальная диагностика в практике врача-пульмонолога: гранулематоз с полиангиитом // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 211-213.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. – ООО «Ассоциация ревматологов России». – 2013. – 29 с.
9. Новиков П. И. Клиническая оценка вариантов течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 113 с.
10. Соколова И. А., Королева И. М. Возможности компьютерной томографии в диагностике первичных легочных васкулитов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 1. С. 10-18. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-1-10-18>.
11. Castañer E., Alguersuari A., Gallardo X., Andreu M., Pallardó Y., Mata J. M., Ramírez J. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues // Radiographics. – 2010. – Jan. № 30 (1). – P. 33-53. doi: 10.1148/rg.301095103.
12. El-Zammar O. A., Katzenstein A. L. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review // Histopathology. – 2007. – Feb. – № 50 (3). – P. 289-310.
13. Iijima Yuki, Kobayashi et al. A case report of granulomatous polyangiitis complicated by tuberculous lymphadenitis // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – Issue 43. – P. 124-130 /doi: 10.1097.
14. Jiakai Li, Chuangui Li, and Jiaojiao Li Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: Computed tomography findings and analysis of misdiagnosis // Exp. Ther. Med. – 2018. – № 16 (1). – P. 413-419. doi: 10.3892/etm.2018.6154.
15. Martinez F., Chung J. H., Digumarthy S. R., Kanne J. P., Abbott G. F., Shepard J. A., Mark E. J., Sharma A. Common and Uncommon Manifestations of Wegener Granulomatosis at chest CT: radiologic – pathologic correlation // Radiographics. – 2012. – № 32 (1). – P. 51-69. doi: 10.1148/rg.321115060.
16. Pandhi N., Kagal N. C., Nagaraja C. L., Swathi K., Prabhudesai R. Wegener's granulomatosis disease mimicking pulmonary tuberculosis // J. Assoc. Chest Physicians. – 2015. – № 3. – P. 63-65.

REFERENCES

1. Averyanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. *Redkie zabolevaniya legkikh: diagnostika i lechenie*. [Rare lung diseases: diagnostics and treatment]. Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2016, 248 p.,
2. Анаев Э.Х. Pulmonary vasculitis: differential diagnostics. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, no. 1, pp. 51-57. (In Russ.)
3. Анаев Э.Х., Баранова И.А., Белевский А.С. Pulmonary vasculitis: diagnostics and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2018, no. 3, pp. 99-105. (In Russ.)
4. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonarenko M.S. Difficulties in diagnostics of Wegener's disease in adults in contemporary clinical practice (a clinical case). *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, no. 3, pp. 49-54. (In Russ.)
5. Voytsekhovskiy V.V., Pogrebnyaya M.V., Goborov N.D., Fomina O.P., Goryacheva S.A. A clinical case of Wegener's disease. *Byulleten Fiziologii i Patologii Organov Dykhaniya*, 2017, no. 66, pp. 87-97. (In Russ.)
6. Grib V.M., Kuzmich T.V., Kryuchkova A.M., Semak V.N. Difficulties in diagnosis of Wegener's disease in pulmonary practice. *Meditsinskiy Zhurnal*, 2014, no. 3, pp. 113-116. (In Russ.)
7. Demko I.V., Gordeeva N.V., Mamaeva M.G. et al. Differential diagnostics in the practice of a pulmonologist: granulomatosis with polyangitis. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2017, no. 3, pp. 211-213. (In Russ.)
8. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnykh vaskulitov*. [Guidelines for diagnostics and treatment of systemic vasculitis]. ООО Assotsiatsiya Revmatologov Rossii Publ., 2013, 29 p.
9. Novikov P.I. *Klinicheskaya otsenka variantov techeniya i prognoza granulematoza s poliangiitom (Vegenera)*. Diss. kand. med. nauk. [Clinical assessment of variants of the course and prognosis of granulomatosis with polyangitis (Wegener's disease). Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 113 p.
10. Sokolina I.A., Koroleva I.M. Potential of computed tomography in the diagnostics of primary lung vasculitis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2014, no. 1, C. 10-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-1-10-18>.
11. Castañer E., Alguersuari A., Gallardo X., Andreu M., Pallardó Y., Mata J.M., Ramírez J. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics*, 2010, Jan. no. 30 (1), Epub., pp. 33-53. doi: 10.1148/rg.301095103.
12. El-Zammar O.A., Katzenstein A.L. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*, 2007, Feb. no. 50 (3), pp. 289-310.
13. Iijima Yuki, Kobayashi et al. A case report of granulomatous polyangiitis complicated by tuberculous lymphadenitis. *Medicine*, 2018, vol. 97, issue 43, pp. 124-130 /doi: 10.1097.
14. Jiakai Li, Chuangui Li, and Jiaojiao Li Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: Computed tomography findings and analysis of misdiagnosis. *Exp. Ther. Med.*, 2018, no. 16 (1), pp. 413-419. doi: 10.3892/etm.2018.6154.
15. Martinez F., Chung J.H., Digumarthy S.R., Kanne J.P., Abbott G.F., Shepard J.A., Mark E.J., Sharma A. Common and Uncommon Manifestations of Wegener Granulomatosis at chest CT: radiologic – pathologic correlation. *Radiographics*, 2012, no. 32 (1), pp. 51-69. doi: 10.1148/rg.321115060.
16. Pandhi N., Kagal N.C., Nagaraja C.L., Swathi K., Prabhudesai R. Wegener's granulomatosis disease mimicking pulmonary tuberculosis. *J. Assoc. Chest Physicians*, 2015, no. 3, pp. 63-65.

17. Watts R. A., Al-Taïar A., Scots D. G., Macgregor A. J. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 61 (10). – P. 1412-1416. doi: 10.1002/art.24544.
18. Zahib Farooq Baig, Khalid Mahmood Raja, Fahad Abbas. Tuberculosis versus vasculitis // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2014. – № 26 (4). – P. 630-632.
17. Watts R.A., Al-Taïar A., Scots D.G., Macgregor A.J. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum.*, 2009, no. 61 (10), pp. 1412-1416. doi: 10.1002/art.24544.
18. Zahib Farooq Baig, Khalid Mahmood Raja, Fahad Abbas. Tuberculosis versus vasculitis. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, 2014, no. 26 (4), pp. 630-632.

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.: 8-351-2321537.
E-mail: info@chokptd74.ru

Лехляйдер Марина Владимировна

главный врач.
Тел.: 8-351-2321537
E-mail: info@chokptd74.ru

Галушко Наталья Александровна

заведующая 3-м стационарным фтизиатрическим
отделением (дифференциально-диагностическое отделение).
Тел.: 8-351-2320701.
E-mail: luloka12.05@mail.ru

Лисина Ольга Викторовна

заведующая рентгеновским отделением № 2.
Тел.: 8-351-2320701.
E-mail: lisinaolga3112@mail.ru

Гелич Мария Евгеньевна

врач-фтизиатр 3-го стационарного фтизиатрического
отделения (дифференциально-диагностическое отделение).
E-mail: gelich2012@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Valentina V. Tinkova

Deputy Head Physician for Medical Activities, Head Physician
Phone: +7-351-2321537.
Email: info@chokptd74.ru

Marina V. Lekhlyayder

Head Physician
Phone: +7-351-2321537
E-mail: info@chokptd74.ru

Natalia A. Galushko

Head of In-Patient Phthisiology Department no. 3
(Department for Differential Diagnostics).
Phone: +7-351-2320701.
Email: luloka12.05@mail.ru

Olga V. Lisina

Head of X-ray Department no. 2.
Phone: +7-351-2320701.
Email: lisinaolga3112@mail.ru

Maria E. Gelich

Phthisiologist of In-Patient Phthisiology Department no. 3
(Department for Differential Diagnostics).
Email: gelich2012@mail.ru

Поступила 12.06.2019

Submitted as of 12.06.2019



Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний)

И. А. БУРМИСТРОВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, Т. Е. ТЮЛЬКОВА¹, Э. В. ВАНИЕВ¹, Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ², И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

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

²ФГБ ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

В обзоре приведены данные о частоте выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ), а также об изменении спектра ЛУ в России и за рубежом с середины 50-х годов XX в. до настоящего времени. Наряду с известными механизмами формирования ЛУ МБТ, представлены новые исследования с описанием мутаций, сопряженных с наличием ЛУ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, генетические мутации

Для цитирования: Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Баласаниянц Г. С., Васильева И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>

Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge)

I. A. BURMISTROVA¹, A. G. SAMOYLOVA¹, T. E. TYULKOVA¹, E. V. VANIEV¹, G. S. BALASANYANTS², I. A. VASILYEVA¹

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

²S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

The review presents data on the frequency of detection of drug resistant (DR) tuberculosis mycobacteria (MTB) as well as on the change in DR patterns in Russia and abroad from the mid-50s of the 20th century till the present. Along with the well-known mechanisms for DR MTB development, it tells about new research describing mutations associated with drug resistance.

Key words: tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, drug resistance, anti-tuberculosis drugs, genetic mutations

For citations: Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 54-61. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>

Одной из серьезных проблем современной фтизиатрии является повышение частоты случаев туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Диагностика лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ у каждого больного туберкулезом позволяет подбирать оптимальную схему противотуберкулезных препаратов (ПТП), обеспечивающих высокую эффективность лечения, а также оценивать эпидемическую ситуацию по туберкулезу с ЛУ МБТ в масштабах отдельных регионов и в мире. В 1994 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и «Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [46].

Сопровождая всю историю туберкулеза, ЛУ МБТ многократно усилилась при использовании ПТП. После применения первых ПТП медицинское сообщество констатировало факт развития к ним устойчивости МБТ. Первые системные данные о распространённости первичной ЛУ к стрептомицину и изониазиду были получены уже в 50-е годы XX в. в результате эпидемиологических исследований, ко-

торые провели страны с высоким (9,4% в Японии и Индии) и низким (0,6-2,8% в США и Великобритании) уровнем ЛУ МБТ к этим двум препаратам, устойчивость к стрептомицину регистрировалась несколько чаще, чем к изониазиду [8].

В 80-х годах XX в. появились работы, обосновывающие необходимость полихимиотерапии и создание стратегий, предотвращающих развитие ЛУ МБТ. Основываясь на частоте спонтанных мутаций в генах МБТ, влекущих развитие ЛУ, Shima T. в 1987 г. доказал, что вероятность возникновения случаев туберкулеза с ЛУ может быть практически нулевой, когда для лечения используется комбинация из трех эффективных препаратов [39]. Так, частота спонтанных мутаций в генах МБТ, ведущих к этамбутол-устойчивости, составляла 10^{-4} , пирозинамид-устойчивости – 10^{-4} , изониазид-устойчивости – 10^{-6} , стрептомицин-устойчивости – 10^{-7} , рифампицин-устойчивости – 10^{-8} , применение комбинаций из трех ПТП позволило снизить ее путем суммирования эффекта до 10^{-18} или 10^{-20} [39].

Тогда же Британским советом медицинских исследований и другими организациями оптимизированы режимы лечения туберкулеза, состоящие из различных сочетаний ПТП. Для больных легоч-

ным туберкулезом наиболее коротким, лучше всего переносимым и самым эффективным режимом (с излечением до 97% больных) стала комбинация препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин и пиразинамид), принимаемая в течение 2 мес. с последующим назначением изониазида и рифампицина на 4 мес. [37]. В конце 90-х годов XX в. зарубежные и отечественные ученые рекомендовали вышеуказанную комбинацию, ставшую стандартной, с возможной заменой стрептомицина этамбутолом в начальной (интенсивной) фазе лечения до получения лабораторных результатов о чувствительности МБТ к препаратам [10, 45].

Благодаря предпринятым ВОЗ мерам организационного характера стал возможен анализ частоты встречаемости ЛУ в мире, который показал, что в 1996-1999 гг. резистентность МБТ к изониазиду составляла в среднем 10,7% [47]. В 2014 г. она зафиксирована на уровне 9,5% случаев [13], в 2018 г. у впервые выявленных больных составила 7,2% (95%-ный ДИ 6,2-8,2%), у ранее леченных – 11,6% (95%-ный ДИ 9,9-13,3) [42, 48]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения России в рамках государственного задания № 056-00012-18-00, частота ЛУ МБТ к изониазиду (при чувствительности к рифампицину) у больных туберкулезом с бактериовыделением, зарегистрированных для лечения в 2015 г., в Российской Федерации составила 10% (впервые выявленные) и 7,6% (ранее леченные) [53].

Исследование [7], проведенное в 2000 г. на нескольких экспериментальных территориях Российской Федерации, показало, что частота встречаемости первичной ЛУ МБТ к разным ПТП колеблется в пределах 26,29-26,85% случаев, при этом в 8,05-12,04% случаев штаммы МБТ имели монорезистентность. Частота вторичной ЛУ МБТ на этих территориях была значительно выше (68,23-71,26%) с преобладанием полирезистентных штаммов [7].

В Амурской области с 1993 по 2003 г. показатели ЛУ МБТ к стрептомицину и изониазиду не превышали 33,9 и 28,1% соответственно. Показатели ЛУ к рифампицину и рифампицину + изониазид в этот период регистрировалось на уровне 13,9 и 10,8% соответственно. С 1997 по 2003 г. в этой области произошло двукратное увеличение частоты первичной ЛУ МБТ к этамбутолу [6].

В Иркутской области с 2008 по 2010 г. у больных наблюдалась тенденция к утяжелению структуры ЛУ МБТ: значительное снижение доли монорезистентных штаммов (у впервые выявленных – в 1,5 раза, у ранее леченных – почти в 2 раза); увеличение доли полирезистентных и штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (у впервые выявленных – в 1,2 раза, у ранее леченных – в 1,4 раза) [2].

В Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере изучено изменение первичной ЛУ МБТ у больных с инфильтративным туберкулезом легких за 9-летний период (2003-2011 гг.): частота первичной ЛУ возросла в 1,4 раза, МЛУ – в 3 раза, в том числе в сочетании последней с устойчивостью к резервным препаратам [5].

В 2007-2012 гг. в провинции Хэйлунцзян в Китае обследовано 1 427 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, у которых устойчивость МБТ к препаратам первого ряда в виде моно- и полирезистентности встречалась в 57%, а МЛУ – в 22,8% случаев [22].

В 2009 г. многоцентровое исследование случай-контроль в странах Балтии (Латвии, Литве, Эстонии) показало, что МЛУ МБТ в 49,7% случаев имела устойчивость по крайней мере к одному ПТП второго ряда, а в 13,1% это была широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ [18].

В 2010-2011 гг. многоцентровое исследование в 23 центрах 16 стран Европы обнаружило в 52,4% случаев первичную МЛУ МБТ. В начале лечения протестированные штаммы МБТ имели устойчивость к пиразинамиду в 59,7%, к инъекционным препаратам – в 26,6%, к фторхинолонам – в 17,6%, к другим ПТП – в 6,8% случаев [17].

В 2012-2014 гг. в Саудовской Аравии зарегистрирована монорезистентность МБТ к изониазиду в 1,8% случаев, к рифампицину – в 1,4%, к стрептомицину – в 1,9%, к этамбутолу – в 1,1% и к пиразинамиду – в 2,1%, первичная МЛУ МБТ выявлена в 4% случаев [15].

В 1994 г. ВОЗ и «Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [46]. В 1997-2011 гг. периодически, один раз в 1-3 года, ВОЗ совместно с «The Union» выпускала отчеты по начатому в 1994 г. глобальному проекту «Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в мире» («Anti-TB Drug Resistance in the World»). С 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и его результатах стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ. Общее число МЛУ и рифампицин-резистентного (РР) туберкулеза в 2018 г. составило 484 000 случаев [48]. Многострановой анализ устойчивости к левофлоксацину у пациентов с МЛУ/РР ТБ показал ее наличие в 20,8% случаев (95%-ный ДИ 16,3-25,8%) [48].

В 2017 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования Пекинского Национального клинического центра за период с 2011 по 2015 г., свидетельствующие об увеличении доли ШЛУ МБТ с 6,3 до 9,1%. В этих случаях использовались комбинации препаратов с включением линезолида,

что позволяло достигать благоприятного результата лечения чаще, чем у пациентов, не получавших его (OR = 27,00; 95%-ный ДИ 2,50-291,19; $p = 0,003$) [24, 35].

Отмечаемое повсеместно увеличение числа случаев туберкулеза, вызванного ЛУ МБТ, обусловлено многими факторами, в их числе доступность химиотерапии, появление статистических форм регистрации ЛУ МБТ, организация мониторинга ЛУ МБТ, улучшение диагностики с появлением новых сведений о генетических мутациях и новых лабораторных возможностей.

Современные методы исследования МБТ не только определяют ген, где произошли мутации, но и устанавливают локус [11]. Например, секвенирование целого генома С4 МБТ обнаружило замену аденина (А) гуанином (G) в области перекрытия между генами *tlyA* и *ppnK*, что обусловило развитие ЛУ к капреомицину, то есть найден новый механизм, участвующий в формировании резистентности МБТ [14]. Внедрение масс-спектрометрии позволило найти новые биомаркеры ЛУ, МЛУ и полирезистентности [25]. Ранее известные механизмы развития ЛУ у возбудителей инфекционных заболеваний (разложение или инактивация антимикробного препарата ферментами (например, β -лактамазой), генные мутации) дополнились факторами резистентности. Среди последних отмечались интеграция чужеродной ДНК, ее рекомбинация с гомологичными генами МБТ с образованием комплекса из двух частично комплементарных цепей нуклеиновых кислот и/или перенос экстрахромосомной кольцевой ДНК – R-плазмиды, содержащей фактор переноса устойчивости (resistance transfer factor – RTF) и γ -детерминанту (детерминанту устойчивости), из одной бактериальной клетки в другую [9]. ЛУ формируется путем селекции возникающих изменений или за счет адаптации МБТ к изменяющимся в процессе ее жизнедеятельности условиям [7]. D. A. Mitchinson et al. в 1998 г. показали, что селекция способствовала отбору и преимущественному выживанию тех МБТ, в генах которых имелись мутации, ассоциированные с устойчивостью к антибактериальным агентам [29]. В основе адаптации микроорганизмов к неблагоприятным воздействиям лежит спонтанный мутагенез, происходящий в каждой бактериальной клетке. Если резистентность к одному препарату может возникать в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ, контролирующих различные функции возбудителя, то формирование МЛУ в результате таких мутаций практически невозможно, так как нет единого гена, ее кодирующего, а мутации, приводящие к устойчивости МБТ к различным ПТП (в том числе одновременно к изониазиду и рифампицину), генетически не связаны между собой [19]. Несмотря на простую химическую структуру, механизм действия изониазида очень сложен и включает несколько различных

концепций, часть которых определяется нарушением синтеза миколовой кислоты (*inhA*). Мутация в гене *katG* МБТ, ответственном за активацию пролекарства изониазида каталазой-пероксидазой, является основной причиной развития резистентности к изониазиду [1], за которой следуют мутации *oxyR*, *ahpC*, *kasA*, *ndh*, *iniABC*, *fadE*, *furA*, *Rv1592c* и *Rv1772*. Недавно обнаружена ассоциация генов *Rv1634*, *Rv0194*, *Rv3239c*, ответственных за выброс изониазида из клетки (трансмембранный лекарственный насос) и провоцирующий развитие резистентности к этому препарату. Этот феномен возможен и при нарушении синтеза белков (malonyl CoA-acyl carrier protein transacylase и пропионил-КоА-карбоксилаза бета-цепь) соответствующих генов *fabD* и *accD* [41]. Мутации в гене *furA* приводят к нарушению детоксикации пероксида и метаболизма железа МБТ, аналогично мутациям в генах *ahpC*, *katG1* и *katG2* [25], а мутации в гене *ideR* – к нарушению транскрипции МБТ [41], что обуславливает ЛУ к изониазиду.

Резистентность к аминогликозидам (стрептомицину и канамицину) развивается при снижении проницаемости клеточной оболочки за счет мутаций в генах *rpsL* и *rrs*, вызывающих повреждения рибосомального белка 16SpPHK [12]. Мутации в области 1400 *rrs*, *tlyA* и *eis*-промоторе обуславливают устойчивость к инъекционным ПТП (second-line injectable drug – SLID) – капреомицину и канамицину [20]. Механизм устойчивости к капреомицину ассоциирован с мутацией в гене *tlyA*, который кодирует 2'-О-метилтрансферазу, модифицирующую нуклеотид 1409 в спирали 44 16S рPHK и нуклеотид С1920 в спирали 69 23S рPHK [20].

Резистентность к этамбутолу формируется при появлении мутации в гене *embAB*, ответственном за синтез арабиногалактанов (арабинозил-трансфераза) [1]. Пиразинамид оказывает свое антимикробактериальное действие, нарушая энергетику мембран, процесс трансляции, подкисление цитоплазмы и, возможно, синтез коэнзима А, который необходим для выживания МБТ [32]. Резистентность к нему развивается при наличии мутации в гене *pncA*, блокирующем фермент пиразинамидазу и нарушающем превращение пиразинамида в активный компонент – пиразиновую кислоту [21]. При секвенировании гена *pncA* обнаружены три мутации (Asp12Ala, Pro54Leu и His57Pro), отсутствующие у чувствительного к пиразинамиду штамма МБТ [27]. Устойчивость к рифампицину кодируется в единственном гене *rpoB*, при мутации в котором ингибируется активность РНК-полимеразы, нарушается синтез РНК МБТ [1]. Применение современных технологий позволило расшифровать мутации Н451D/Y в гене *rpoB* и предложить новый механизм формирования ЛУ к рифампицину на атомном уровне [50].

Развитие устойчивости к этионамиду обусловлено нарушением синтеза миколитических кислот (енол-АСР-редуктаза) и изменением соотношения

НАД/НАДФ в клетке МБТ (НАДФ-дегидрогеназа), закодированные в *inhA*- и *ndh*-генах [37]. Резистентность к цикloserину формируется при нарушении синтеза клеточной стенки D-аланин рацемазой вследствие мутации в гене *alrA*, а к офлоксацину и другим фторхинолонам – за счет репликации ДНК и транскрипции РНК (ДНК-топоизомераза, ДНК-гираза) в результате мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [26, 30, 34]. При секвенировании транскриптома и метилома для изучения потенциальных биологических характеристик устойчивости к левофлоксацину у МБТ H37Rv идентифицировали дифференциально экспрессируемые гены и дифференциально метилированные гены [23]. В этой публикации авторы показали, что гены *pgi*, *fadE4*, *php*, *cyp132*, *pckA*, *rpmB1*, *pfkB*, *acg* и *ctpF*, особенно *cyp132*, *pckA* и *pfkB*, экспрессировали пониженную мРНК и повышенную метилированную активность, определяющую резистентность к изучаемому препарату [23].

Устойчивость МБТ к парааминосалициловой кислоте определяется мутациями в гене *thyA* (тимидилат синтаза) [51].

В настоящее время описаны механизмы резистентности к новым ПТП и перепрофилированным антимикробным препаратам. Резистентность к линезолиду обусловлена нарушением синтеза 23S rRNA (рРНК) метилтрансферазы TsnR [52], к деламаиду – возникновением мутаций 81Ser и 81Asp в соответствующих генах *serS* и *aspS* [44], к карбапенемам – в гене *parA* [43], к бедаквилину – в генах *atpE*, *mmpR* (*Rv0678*), *pepQ* [31, 52].

Феномен перекрестной ЛУ связан с одинаковым механизмом антибактериальной активности препаратов. В наибольшей степени это характерно для фторхинолонов и аминогликозидов. Резистентность к фторхинолонам обусловлена преимущественно мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* [26, 33]. В исследовании [30] показано, что мутации в *gyrB* встречались несколько реже, чем в *gyrA*. Причем устойчивость к фторхинолонам при наличии мутации в *gyrB* коррелировала с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) для левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина [34], что обуславливало выбор препаратов этой группы при формировании режимов химиотерапии туберкулеза.

Одновременное использование генетических и фенотипических методов определения ЛУ МБТ в редких случаях выявляет несоответствие их результатов. По данным авторов [28], такое несоответствие имели 5% пациентов, тестируемых на наличие ЛУ к изониазиду и рифампицину. Наличие ЛУ, определяемой фенотипическими методами

при отсутствии подтверждения таковой методом MTBDRplus, означает, что в генах МБТ есть другие мутации, не обнаруживаемые указанными тест-системами. Например, мутация MUT3 в области *rpoB* при ЛУ к рифампицину регистрируется в 52% случаев, имеющих расхождение результата, а MUT1 и MUT2A – в 12,5 и 15% соответственно. При ЛУ МБТ к изониазиду расхождения встречались при наличии мутации MUT1 в генах *katG* (95%) и *inhA* (30%) [28]. При определении фенотипическими методами ЛУ МБТ к этамбутолу оказалось, что 30% этих штаммов не имели мутаций в гене *embB*, определяемой при помощи MTBRsl [28]. В исследовании [30] показано, что 4 из 48 резистентных к офлоксацину штаммов МБТ, выявленных фенотипическими методами, не имели мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*. В другой работе описана мутация Asn-533→Thr в *gyrB*, при которой чувствительность к офлоксацину была сохранена, но обнаруживалась ЛУ к моксифлоксацину и гатифлоксацину [16]. Недавно идентифицированные мутации R485H, S486F, A506G, A547V, G551R и G559A в *gyrB* у резистентных штаммов МБТ, выявленных фенотипически, не участвовали в формировании ЛУ к фторхинолонам, а резистентность могла быть обусловлена мутацией ДНК-гиразы. Поэтому исключать эту группу препаратов из режимов химиотерапии больных туберкулезом только на основании наличия мутаций в *gyrB* не следует [34]. Расхождением между данными о ЛУ к SLID, полученной генетическими и фенотипическими методами, объяснялось: наличием МИК близкой к критической концентрации (8,15% случаев), редко встречающейся гетерорезистентностью, не выявленной путем секвенирования генов (8,15% случаев) и другими механизмами устойчивости, которые в настоящее время не охарактеризованы (до 7,13%) [12].

Появление мутаций, приводящих к лекарственно-устойчивому туберкулезу, связано с неправильным лечением лекарственно-чувствительного туберкулеза [36]. Резистентные к лекарственным препаратам штаммы микроорганизмов, в том числе МБТ, наилучшим образом приспосабливаются к условиям окружающей среды и противостоят воздействию не только лекарственных препаратов [3], но и дезинфицирующих средств [4]. Этот факт способствует их распространению в окружающей среде и человеческой популяции. Быстрое выявление ЛУ МБТ у пациентов доступными способами из любого диагностического материала и своевременное назначение комбинации препаратов для скорейшего прекращения бактериовыделения предотвращают распространение резистентных штаммов возбудителя в популяции [36].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Воробьева О. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современный взгляд на проблему // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
2. Воробьева О. А., Семечкина В. С. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза, распространенных на территории Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – № 5. – 2012. – С. 32-34.
3. Давыдов Н. С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 50-56. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
4. Канищев В. В., Еремеева Н. И. Некоторые научно-практические аспекты эффективного использования в медицинских организациях дезинфицирующих средств без возможности адаптации к ним болезнетворных организмов // Дезинфекционное дело. – 2017. № 4 (102). – С. 41-48.
5. Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – № 1. – С. 66-69.
6. Макаров И. Ю., Григоренко А. А., Андреева Л. П. Анализ структуры и тенденций развития лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза на территории Амурской области. – 2003. – С. 50-52.
7. Севастьянова Э. В., Шульгина М. В., Пузанов В. А., Мартынова Л. П. и др. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах России, внедряющих программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом // Пробл. туб. – 2002. – № 12. – С. 11-14.
8. Томен К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980. – С. 114-132.
9. Уразова О. И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 5-13.
10. Хоменко А. Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России // М.: ПМЖ, 1998. – Т. 6, № 17. – С. 5.
11. BabaiiKochaksareii M., Kaboosi H., Ghaemi E. A. MIRU-VNTR 15 loci capability in diagnosis of Beijing *M. tuberculosis* strains in comparison with Real Time PCR // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2019. – Vol. 65, № 7.
12. Brossier F., Pham A., Bernard C., Aubry A., Jarlier V., Veziris N., Sougakoff; CNR-MyRNA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France // Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61, № 2. pii: e01299-16. doi: 10.1128/AAC.01299-16.
13. D'Ambrosio L., Migliori G. B., Sotgiu G. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? // Lancet Infect. Dis. – Vol. 17, Issue 2. – P. 127-128.
14. Du Q., Long Q., Mao J., Fu T., Duan X., Xie J. Characterization of a novel mutation in the overlap of tlyA and ppnK involved in capreomycin resistance in *Mycobacterium* // IUBMB Life. 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 405-414. doi: 10.1002/iub.1277.
15. Elhassan M. M., Hemeg H. A., Elmekki M. A., Turkistani K. A., Abdul-Aziz A. A. Burden of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among new cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia // Infect. Disord. Drug Targets. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 14-23. doi: 10.2174/187152651766616116104242.
16. Groll A., Martin A., Jureen P., Hoffner S., Vandamme P., Portaels F., Palomino J. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB // P. Silva. Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 10. – P. 4498-4500.
17. Günther G., van Leth F., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., Magis-Escurra C., McLaughlin A. M., Muylle I., Polcová V., Pontali E., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Lange C.; TBNET. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.
18. Ignatyeva O., Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Koshkarova E., Radiulyte B., Davidaviciene E., Riekstina V., Jaama K., Danilovits M., Popa C. M., Drobniewski F. A. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95, № 5. – P. 581-588. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.018.
19. Iseman M. D., Madsen L. A. Drug resistant tuberculosis // Clin. Chest Med. – 1989. – Vol. 10. – P. 341-353.
1. Vorobieva O.A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* – current views on the problem. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2008, no. 2, pp. 5-8. (In Russ.)
2. Vorobieva O.A., Semechkin V.S. Specific biological properties of tuberculosis mycobacteria prevalent in Irkutsk Region. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, no. 5, 2012, pp. 32-34. (In Russ.)
3. Davydov N.S. The Russian Federation national strategy aimed to prevent the spread of antimicrobial resistance: the challenges and prospects of controlling the one of the global biological threats of the 21st century. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 50-56. (In Russ.) doi: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
4. Kanishev V.V., Eremeeva N.I. Certain scientific and practical aspects of effective use of disinfectants in medical organizations preventing adaptation of organisms to these disinfectants. *Dezinfektsionnoe Delo*, 2017, no. 4 (102), Epub, pp. 41-48. (In Russ.)
5. Koretskaya N.M., Chushkina A.A., Narkevich A.N. Changes in primary drug resistance in case of infiltrative tuberculosis. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2013, no. 1, pp. 66-69. (In Russ.)
6. Makarov I.Yu., Grigorenko A.A., Andreeva L.P. *Analiz struktury i tendentsiy razvitiya lekarstvennoy rezistentnosti mikobakteriy tuberkuleza na territorii Amurskoy oblasti*. [Analysis of structure and tendencies in drug resistance development of tuberculous mycobacteria in Amur Region]. 2003, pp. 50-52.
7. Sevastyanova E.V., Shulgina M.V., Puzanov V.A., Martynova L.P. et al. Analysis of tuberculosis mycobacteria drug resistance in the pilot regions of Russia introducing WHO TB control program. *Probl. Tub.*, 2002, no. 12, pp. 11-14. (In Russ.)
8. Toman K. *Tuberkulez: vyyavleniye i khimioterapiya. Voprosy i otvety*. [Russ. Edition of Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring. Questions and answers]. Geneva, 1980. pp. 114-132.
9. Urazova O.I. Molecular genetic factors of pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2010, no. 5, pp. 5-13. (In Russ.)
10. Khomenko A.G. Current tendencies for tuberculosis transmission in Russia. Moscow, *RMJ*, 1998, vol. 6, no. 17, pp. 5. (In Russ.)
11. BabaiiKochaksareii M., Kaboosi H., Ghaemi E. A. MIRU-VNTR 15 loci capability in diagnosis of Beijing *M. tuberculosis* strains in comparison with Real Time PCR. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2019, vol. 65, no. 7.
12. Brossier F., Pham A., Bernard C., Aubry A., Jarlier V., Veziris N., Sougakoff; CNR-MyRNA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 2. pii: e01299-16. doi: 10.1128/AAC.01299-16.
13. D'Ambrosio L., Migliori G.B., Sotgiu G. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, issue 2, pp. 127-128.
14. Du Q., Long Q., Mao J., Fu T., Duan X., Xie J. Characterization of a novel mutation in the overlap of tlyA and ppnK involved in capreomycin resistance in *Mycobacterium*. *IUBMB Life*, 2014, vol. 66, no. 6, pp. 405-414. doi: 10.1002/iub.1277.
15. Elhassan M.M., Hemeg H.A., Elmekki M.A., Turkistani K.A., Abdul-Aziz A.A. Burden of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among new cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 14-23. doi: 10.2174/187152651766616116104242.
16. Groll A., Martin A., Jureen P., Hoffner S., Vandamme P., Portaels F., Palomino J. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB. *P. Silva. Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 10, pp. 4498-4500.
17. Günther G., van Leth F., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., Magis-Escurra C., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Pontali E., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Lange C.; TBNET. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.
18. Ignatyeva O., Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Koshkarova E., Radiulyte B., Davidaviciene E., Riekstina V., Jaama K., Danilovits M., Popa C. M., Drobniewski F. A. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 5, pp. 581-588. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.018.
19. Iseman M.D., Madsen L.A. Drug resistant tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 1989, vol. 10, pp. 341-353.

20. Johansen S.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs // *Mol. Cell.* – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 173-182.
21. Khan M.T., Malik S.I., Ali S., Masood N., Nadeem T., Khan A.S., Afzal M.T. Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan // *BMC Infect. Dis.* 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2.
22. Li D., Wang J.L., Ji B.Y., Cui J.Y., Pan X.L., Fan C.L., Shao C.X., Zhao L.N., Ma Y.P., Zhang L.Z., Zhang C.L., Dong C.B., Hattori T., Ling H. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 516.
23. Li H.C., Guo H.X., Chen T., Wang W., Wu Z.H., Chen L., Wu H.Z., Xu G.P., Chen X.X., Zhou L. Potential genes related to levofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on transcriptome and methylome overlap analysis // *J. Mol. Evol.* – 2020. – Vol. 9. doi: 10.1007/s00239-019-09926-z.
24. Lin D., Wang W., Qiu F., Li Y., Yu X., Lin B., Chen Y., Lei C., Ma Y., Zeng J., Zhou J. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2019. – Vol. 39, № 12. – P. 1409-1420. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.04.
25. Lucarelli D., Vasil M.L., Meyer-Klaucke W., Pohl E. The Metal-Dependent Regulators FurA and FurB from *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 1548-1560. Epub 2008 Aug 28.
26. Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O., Posey J. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 1-10.
27. Mehmood A., Khan M.T., Kaushik A.C., Khan A.S., Irfan M., Wei D.Q. Structural dynamics behind clinical mutants of PncA-Asp12Ala, Pro54Leu, and His57Pro of *Mycobacterium tuberculosis* associated with pyrazinamide resistance // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 404. doi: 10.3389/fbioe.2019.00404.
28. Mindru R., Spînu V., Popa C., Botezatu E., Spătaru R. Conventional and molecular diagnosis in a group of patients with drug-resistant tuberculosis // *Pneumologia.* – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 168-173.
29. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1998. – № 2. – P. 10-15.
30. Mokrousov I., Otten T., Manicheva O., Potapova Y., Vishnevsky B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Russia // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 2937-2939.
31. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A., Vu D.H., Alffenaar J.C. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 66, № 10. – P. 1625-1630. doi: 10.1093/cid/cix992.
32. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J., Yew W., Tan S., Zhang T. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update // *Adv. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 63-71. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
33. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // *J. Med. Microbiol.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 108-113.
34. Pantel A., Petrella S., Matrat S., Brossier F., Bastian S., Reitter D., Jarlier V., Mayer C., Aubry A. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55, № 10. – P. 4524-4529.
35. Pang Y., Lu J., Huo F., Ma Y., Zhao L., Li Y., Liang Q., Chu N., Gao M., Huang H. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 75, № 5. – P. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.
36. Poce G., Biava M. Overcoming drug resistance for tuberculosis // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. 1735-1741. doi: 10.2217/fmb.15.76.
37. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *inhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 13881-13886.
38. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – № 119. – P. 579-585.
20. Johansen S.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol. Cell.*, 2006, vol. 23, no. 2, pp. 173-182.
21. Khan M.T., Malik S.I., Ali S., Masood N., Nadeem T., Khan A.S., Afzal M.T. Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2.
22. Li D., Wang J.L., Ji B.Y., Cui J.Y., Pan X.L., Fan C.L., Shao C.X., Zhao L.N., Ma Y.P., Zhang L.Z., Zhang C.L., Dong C.B., Hattori T., Ling H. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 516.
23. Li H.C., Guo H.X., Chen T., Wang W., Wu Z.H., Chen L., Wu H.Z., Xu G.P., Chen X.X., Zhou L. Potential genes related to levofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on transcriptome and methylome overlap analysis. *J. Mol. Evol.*, 2020, vol. 9. doi: 10.1007/s00239-019-09926-z.
24. Lin D., Wang W., Qiu F., Li Y., Yu X., Lin B., Chen Y., Lei C., Ma Y., Zeng J., Zhou J. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.*, 2019, vol. 39, no. 12, pp. 1409-1420. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.04.
25. Lucarelli D., Vasil M.L., Meyer-Klaucke W., Pohl E. The Metal-Dependent Regulators FurA and FurB from *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 1548-1560. Epub 2008 Aug 28.
26. Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O., Posey J. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6, pp. 1-10.
27. Mehmood A., Khan M.T., Kaushik A.C., Khan A.S., Irfan M., Wei D.Q. Structural dynamics behind clinical mutants of PncA-Asp12Ala, Pro54Leu, and His57Pro of *Mycobacterium tuberculosis* associated with pyrazinamide resistance. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2019, vol. 7, pp. 404. doi: 10.3389/fbioe.2019.00404.
28. Mindru R., Spînu V., Popa C., Botezatu E., Spătaru R. Conventional and molecular diagnosis in a group of patients with drug-resistant tuberculosis. *Pneumologia*, 2014, vol. 63, no. 3, pp. 168-173.
29. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998, no. 2, pp. 10-15.
30. Mokrousov I., Otten T., Manicheva O., Potapova Y., Vishnevsky B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Russia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 8, pp. 2937-2939.
31. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A., Vu D.H., Alffenaar J.C. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 10, pp. 1625-1630. doi: 10.1093/cid/cix992.
32. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J., Yew W., Tan S., Zhang T. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Adv. Med. Sci.*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 63-71. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
33. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J. Med. Microbiol.*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 108-113.
34. Pantel A., Petrella S., Matrat S., Brossier F., Bastian S., Reitter D., Jarlier V., Mayer C., Aubry A. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 10, pp. 4524-4529.
35. Pang Y., Lu J., Huo F., Ma Y., Zhao L., Li Y., Liang Q., Chu N., Gao M., Huang H. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review. *J. Infect.*, 2017, vol. 75, no. 5, pp. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.
36. Poce G., Biava M. Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol.*, 2015, vol. 10, no. 11, pp. 1735-1741. doi: 10.2217/fmb.15.76.
37. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *inhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, pp. 13881-13886.
38. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, no. 119, pp. 579-585.

39. Shima T. Drug resistance in tuberculosis control // *Tubercle*. – 1987. – Vol. 68. – P. S5- S15.
40. Sneha M. Pinto, Renu Verma, Jayshree Advani, Oishi Chatterjee, Arun H. Patil, Saketh Kapoor, Yashwanth Subbannayya, Remya Raja, Sheetal Gandotra T. S. Keshava Prasad Integrated Multi-Omic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra Redefines Virulence Attributes *Front. Microbiol.*, 19 June 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01314>
41. Talukdar D., Sharma R., Sharma A. K., Kumar R. Drug resistance in tuberculosis: how to counter the menace? // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 1158-1165.
42. Unissa A. N., Subbian S., Hanna L. E., Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Genet. Evol.* – 2016. – Vol. 45. – P. 474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004.
43. Viswanathan G., Yadav S., Raghunand T. R. Identification of *Mycobacterial* genes involved in antibiotic sensitivity: implications for the treatment of tuberculosis with β -Lactam-containing regimens // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 7. pii: e00425-17. doi: 10.1128/AAC.00425-17.
44. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea // *Ann. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 563-568. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.563. Erratum in: *Ann Lab Med.* 2019 Jan; 39(1):113.
45. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. – Geneva: World Health Organization, – 1997. – 108 pp.
46. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. – 1998. – Vol. 2, № 1. – P. 72-89.
47. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. – 2-nd Report. – Geneva, 2000
48. WHO. Global TB report, 2019.
49. Zenteno-Cuevas R., Fernandez E., Viveros D., Madrazo-Moya C. F., Cancino-Muñoz I., Comas I., Gonzalez-Covarrubias V., Barbosa-Amezcu M., Cuevas-Cordoba B. Characterization of polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis by whole genomic sequencing: a preliminary report from Mexico // *Microb. Drug. Resist.* – 2019. – Dec 23. doi: 10.1089/mdr.2019.0054.
50. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective *Front Chem.* – 2019. – Vol. 7. – P. 819. doi: 10.3389/fchem.2019.00819
51. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 6-21.
52. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V., Antonova O. V., Arslanbaeva L. R., Isakova A. I., Krylova L. Y., Peretokina I. V., Makarova M. V., Safonova S. G., Borisov S. E., Gryadunov D. A. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
53. <https://rosrid.ru/ikrbs/form/4FUNHCU0JMXB9F9JJDMIUXMS>
39. Shima T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle*, 1987, vol. 68, pp. S5- S15.
40. Sneha M. Pinto, Renu Verma, Jayshree Advani, Oishi Chatterjee, Arun H. Patil, Saketh Kapoor, Yashwanth Subbannayya, Remya Raja, Sheetal Gandotra T.S. Keshava Prasad Integrated Multi-Omic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra Redefines Virulence Attributes *Front. Microbiol.*, 19 June 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01314>
41. Talukdar D., Sharma R., Sharma A.K., Kumar R. Drug resistance in tuberculosis: how to counter the menace? *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 1158-1165.
42. Unissa A.N., Subbian S., Hanna L.E., Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, vol. 45, pp. 474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004.
43. Viswanathan G., Yadav S., Raghunand T.R. Identification of *Mycobacterial* genes involved in antibiotic sensitivity: implications for the treatment of tuberculosis with β -Lactam-containing regimens. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 7. pii: e00425-17. doi: 10.1128/AAC.00425-17.
44. Yang J.S., Kim K.J., Choi H., Lee S.H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea. *Ann. Lab. Med.*, 2018, vol. 38, no. 6, pp. 563-568. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.563. Erratum in: *Ann Lab Med.* 2019 Jan; 39(1):113.
45. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 1997, 108 p.
46. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. *Int. J. Tuberc. Lung Disease*, 1998, vol. 2, no. 1, pp. 72-89.
47. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 2-nd Report. Geneva, 2000.
48. WHO. Global TB report, 2019.
49. Zenteno-Cuevas R., Fernandez E., Viveros D., Madrazo-Moya C.F., Cancino-Muñoz I., Comas I., Gonzalez-Covarrubias V., Barbosa-Amezcu M., Cuevas-Cordoba B. Characterization of polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis by whole genomic sequencing: a preliminary report from Mexico. *Microb. Drug. Resist.*, 2019, Dec. 23, doi: 10.1089/mdr.2019.0054.
50. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective. *Front Chem.*, 2019, vol. 7, pp. 819. doi: 10.3389/fchem.2019.00819.
51. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, no. 1, pp. 6-21.
52. Zimenkov D.V., Nosova E.Y., Kulagina E.V., Antonova O.V., Arslanbaeva L.R., Isakova A.I., Krylova L.Y., Peretokina I.V., Makarova M.V., Safonova S.G., Borisov S.E., Gryadunov D.A. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 7, pp. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
53. <https://rosrid.ru/ikrbs/form/4FUNHCU0JMXB9F9JJDMIUXMS>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Бурмистрова Ирина Александровна
врач-фтизиатр.

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

FOR CORRESPONDENCE:

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

Irina A. Burmistrova
Phthisiologist.

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

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук,
заведующий амбулаторно-консультационным отделением.

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Баласанянц Гоар Сисаковна

ФГБ ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук, профессор.
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Eduard V. Vaniev

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

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences.

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Goar S. Balasanyants

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044.

Поступила 19.08.2019

Submitted as of 19.08.2019

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 98, № 1, 2020

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: 10 февраля 2020 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 98, no. 1, 2020

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: February 10, 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.

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 для предприятий и организаций)

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

- 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