

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

6
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. Слогодская Л.В., Семюхина 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. Слогодская Л.В., Литвинцев В.И., Качетков Р.А., Семюхина 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
6
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, ФГУЗ 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, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98

6
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' 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 Phthisiopulmonology 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 Phthysiology, Minsk, Belarus

Sergey V. 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 Phthisiopulmonology 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 Phthysiology, 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 Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТАМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ^{6,7}
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

Соответствует методическим рекомендациям по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: I и III режимы химиотерапии.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

Список литературы

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джюра П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. национальное руководство/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
7. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Под редакцией И. А. Васильевой, В. В. Покровского, Е. Е. Воронина. – 2016 г.

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, № 6, 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

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: 3 июля 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 phthiology, 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. 6, 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 Phthiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

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: July 3, 2020

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 plagiary (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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки
Морозов С. П., Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Мокиенко О. А., Владзимирский А. В., Белевский А. С., Проценко Д. Н., Лысенко М. А., Зайратьянц О. В., Никонов Е. Л. 7
- Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России
Цыбинова Э. Б., Сон И. М., Владимиров А. В. 15
- Хирургическое лечение туберкулеза легких у пациентов при сочетании с парентеральными вирусными гепатитами
Шугаева С. Н., Суздальницкий А. Е., Савилов Е. Д., Малов С. И., Малов И. В. 22
- Дефицит витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией
Слащева Д. М., Петрушина А. Д., Брынза Н. С., Чернова А. П., Пирогова Н. Д., Сосновская С. В. 27
- Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
Зорнальцева Е. Ю., Егорова Ю. О. 32
- Хроническая обструктивная болезнь легких в организованных коллективах
Ташметова Г. Т., Ливерко И. В. 36
- Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации CYP2B6 и NAT2
Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Билалов Ф. С., Шарипов Р. А., Насибуллин Т. Р., Юнусбаев Б. Б. 40

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких
Бородулина Е. А., Колсанов А. В., Рогожкин П. В., Манукян А. А. 47
- Случай успешного комбинированного лечения большой фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью
Голубчиков П. Н., Щегерцов Д. Ю., Мельникова Т. И., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Грищенко Н. Г. 52

ОБЗОР

- Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза
Луговкина Т. Н., Скорняков С. Н., Нильдюшева Е. И., Егоров Е. А. 60

ORIGINAL ARTICLES

Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography <i>Morozov S.P., Gomboleviskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Mokienko O.A., Vladzimirskiy A.V., Belevskiy A.S., Protsenko D.N., Lysenko M.A., Zayratyants O.V., Nikonov E.L.</i>	7
Tuberculosis and HIV mortality in Russia <i>Tsybikova E.B., Son I.M., Vladimirov A.V.</i>	15
Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in patients with concurrent parenteral viral hepatitis <i>Shugaeva S.N., Suzdalnitskiy A.E., Savilov E.D., Malov S.I., Malov I.V.</i>	22
Vitamin D deficiency in children with latent tuberculosis infection <i>Slascheva D.M., Petrushina A.D., Brynza N.S., Chernova A.P., Pirogova N.D., Sosnovskaya S.V.</i>	27
Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients <i>Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O.</i>	32
Chronic obstructive pulmonary disease in organized groups <i>Tashmetova G.T., Liverko I.V.</i>	36
Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of <i>CYP2B6</i> and <i>NAT2</i> <i>Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Nasibullin T.R., Yunusbaev B.B.</i>	40

CLINICAL CASES

The use of 3D modeling to determine the parameters of surgical intervention for pulmonary tuberculosis <i>Borodulina E.A., Kolsanov A.V., Rogozhkin P.V., Manukyan A.A.</i>	47
A clinical case of successful combined treatment of a patient with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and extensive drug resistance <i>Golubchikov P.N., Schegertsov D.Yu., Melnikova T.I., Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Grischenko N.G.</i>	52

REVIEW

Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment <i>Lugovkina T.K., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Egorov E.A.</i>	60
---	----



Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

С. П. МОРОЗОВ¹, В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ¹, В. Ю. ЧЕРНИНА¹, И. А. БЛОХИН¹, О. А. МОКИЕНКО¹, А. В. ВЛАДИМИРСКИЙ¹,
А. С. БЕЛЕВСКИЙ², Д. Н. ПРОЦЕНКО³, М. А. ЛЫСЕНКО⁴, О. В. ЗАЙРАТЬЯНЦ⁵, Е. Л. НИКОНОВ⁶

¹ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ», Москва, РФ

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

⁶Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: прогнозирование летальных исходов у больных COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) с помощью полуколичественной визуальной шкалы степени поражения легочной паренхимы.

Материалы и методы. Критерии включения: пациенты, которым с 2 марта по 1 мая 2020 г. включительно проведена КТ ОГК по направлению врача-терапевта с подозрением на внебольничную пневмонию, вызванную COVID-19. Эти исследования были выполнены в 48 медицинских организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь взрослому населению в Москве. Критерии исключения: пациенты, у которых КТ ОГК не оценена по категориям шкалы «КТ 0-4»; пациенты, у которых COVID-19 не подтвердился.

Шкала «КТ 0-4» рекомендована к применению в РФ для оценки объема поражения паренхимы легкого при подозрении на COVID-19.

Данные о летальных исходах были получены на 4 мая 2020 г. включительно.

Результаты: ретроспективно из Единого радиологического информационного сервиса на основании критериев включения и исключения для исследования отобраны данные 13 003 пациентов. Тест на наличие тенденции направленного изменения доли умерших пациентов среди различных категорий по шкале «КТ 0-4» дал статистически значимый результат ($p < 0,0001$). Вероятность летального исхода направленно увеличивается от «КТ-0» до «КТ-4». Тест на отклонения тренда от линейности также дал $p < 0,0001$, то есть при переходе к более высоким категориям («КТ-3» и «КТ-4») происходит ускорение прироста риска летального исхода. Анализ по общей выживаемости с помощью регрессионной модели Кокса показал, что оцениваемые факторы (возраст и категория по шкале «КТ 0-4») были статистически значимо ассоциированы со временем до наступления смерти от COVID-19 ($p < 0,05$). Риск смерти увеличивался с возрастом в среднем на 8,6% на каждые 5 лет (95%-ный ДИ 0,8-17,0%). При переходе из одной категории КТ в следующую риск увеличивался в среднем на 38% (95%-ный ДИ 17,1- 62,6%). Статистически значимой ассоциации фактора пола с общей выживаемостью не выявлено ($p = 0,408$).

Визуальная шкала «КТ 0-4», рекомендованная в РФ для оценки поражения паренхимы легкого по данным КТ, является предиктором смерти у пациентов с COVID-19. Шкала «КТ 0-4» удобна для практического применения.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, компьютерная томография

Для цитирования: Морозов С. П., Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Мокиенко О. А., Владимирский А. В., Белевский А. С., Проценко Д. Н., Лысенко М. А., Зайратьянц О. В., Никонов Е. Л. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 7-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>

Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography

S. P. MOROZOV¹, V. A. GOMBOLEVSKIY¹, V. YU. CHERNINA¹, I. A. BLOKHIN¹, O. A. MOKIENKO¹, A. V. VLADZIMIRSKIY¹,
A. S. BELEVSKIY², D. N. PROTSENKO³, M. A. LYSENKO⁴, O. V. ZAYRATYANTS⁵, E. L. NIKONOV⁶

¹Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital no. 40, Moscow, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital no. 52, Moscow, Russian Federation

⁵A. I. Yevdokimov State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

⁶Moscow Health Department, Moscow, Russia

The objective: to predict lethal outcomes in patients with COVID-19 based on the result of chest computed tomography (chest CT) using a semi-quantitative visual scale of the pulmonary parenchyma lesion.

Subjects and methods. Inclusion criteria: patients who underwent chest CT from March 2 to May 1, 2020, inclusively, upon referral of a general practitioner due to suspected community-acquired pneumonia caused by COVID-19. Chest CT was performed in 48 medical organizations providing primary medical care to the adult population in Moscow. Exclusion criteria: patients whose chest CT was not assessed by CT 0-4 score; patients who were not confirmed as COVID-19 positive.

In the Russian Federation, CT 0-4 score is recommended to be used for assessment of the extent of lung parenchyma lesion in cases with suspected COVID-19.

ABSTRACT

Data on fatal outcomes were received on May 4, 2020 inclusive.

Results: data of 13,003 patients from the Unified Radiological Information Service were retrospectively included in the study according to inclusion and exclusion criteria. The test aimed to detect a trend of directional changes in the proportion of deceased patients among various categories using CT 0-4 score demonstrated a statistically significant result ($p < 0.0001$). The chance of a lethal outcome increases directionally from CT-0 to CT-4. The test for deviations from the linear trend also provided $p < 0.0001$, i.e. when moving to higher scores (CT-3 and CT-4), there was an accelerated increase in the risk of death. Analysis of overall survival using the Cox regression model showed that the assessed factors (age and CT 0-4 score) were statistically significantly associated with the time to death from COVID-19 ($p < 0.05$). The risk of death increased with age, on average, 8.6% for every 5 years (95% CI 0.8-17.0%). When transferring from one category of CT to the next one, the risk increased by 38% on the average (95% CI 17.1-62.6%). There was no statistically significant association of gender factor with overall survival ($p = 0.408$).

The visual score of CT 0-4 recommended for use in the Russian Federation to assess lung parenchyma lesions according to chest CT data, is a predictor of a lethal outcome in patients with COVID-19. CT 0-4 score is convenient for practical use.

Key words: COVID-19, community-acquired pneumonia, computed tomography

For citations: Morozov S.P., Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Mokienco O.A., Vladzimirskiy A.V., Belevskiy A.S., Protsenko D.N., Lysenko M.A., Zayratyants O.V., Nikonov E.L. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 7-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>

Для корреспонденции:

Гомболевский Виктор Александрович
E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru

Correspondence:

Viktor A. Gombolevskiy
Email: gombolevskiy@npcmr.ru

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию по заболеванию COVID-19, вызываемому вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

В условиях пандемии коронавирусной инфекции компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) занимает важное место в диагностике заболевания. Клинические и КТ-данные могут позволить врачам оперативно оценить прогноз у пациентов с COVID-19 [12].

При КТ ОГК нет патогномичных признаков COVID-19, но отмечают часто встречающиеся проявления в виде уплотнений по типу матового стекла, эти изменения двусторонние, периферически расположенные, преимущественно в базальных отделах легких [7, 10]. Визуальный количественный анализ изменений на КТ ОГК облегчает оценку тяжести состояния больных COVID-19 [8]. Для определения прогноза заболевания по КТ авторы [3] количественно (%) оценивали долю хорошо аэрированных участков легкого у пациентов с пневмонией при COVID-19, поступивших в приемное отделение неотложной помощи. Предиктором необходимости госпитализации в стационар и вероятности смерти в отделениях интенсивной терапии было поражение легких более 27% [3]. Также поражение легких при COVID-19 можно автоматически оценить количественно, используя алгоритмы машинного обучения [5]. Многие исследователи стремятся создать специальные калькуляторы для оценки вероятности смерти, увеличения периода госпитализации, а также вероятности ухудшения состояния пациентов с COVID-19 [9]. В систематическом обзоре Wynants L. et al. приведены 10 наиболее релевантных прогностических моделей COVID-19 [9].

Цель исследования: прогнозирование летальных исходов у больных COVID-19 по данным КТ ОГК с помощью полуколичественной визуальной шкалы степени поражения легочной паренхимы.

Материалы и методы

Пациенты

Данное ретроспективное исследование согласовано с независимым этическим комитетом московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов. Информированное согласие пациентов не требовалось.

Критерии включения в исследование: пациенты, которым с 2 марта по 1 мая 2020 г. включительно выполнена КТ ОГК по направлению врача-терапевта с подозрением на внебольничную пневмонию, вызванную COVID-19. Критерии исключения: пациенты, у которых КТ ОГК не оценена по категориям шкалы «КТ 0-4»; пациенты, у которых COVID-19 не подтвердился.

КТ ОГК были выполнены на базе 48 медицинских организаций, оказывающих первичную медицинскую помощь взрослому населению в Москве.

Данные о летальных исходах были получены до 4 мая 2020 г. включительно.

Оборудование и КТ-протокол

Исследования выполнены на 48 компьютерных томографах, включающих модели Toshiba Aquilion 64 (Canon, Япония), Toshiba Aquilion CXL (Canon, Япония), General Electric HiSpeed (GE, США). Везде использовался стандартный протокол: напряжение 120 кВ; сила тока настраивается автоматически в зависимости от топограммы; направление сканирования – от диафрагмы к верхушкам легких; поле обзора (FOV) – 350 мм; толщина срезов ≤ 1 мм; фильтр реконструкции (kernel) – легочный для Toshiba (Canon) – FC50/FC51/FC52/FC53, для GE – LUNG. Сканирование выполнялось при задержке дыхания на глубине вдоха.

Оценка данных КТ

В Российской Федерации, согласно Временным методическим рекомендациям Российского общества рентгенологов и радиологов и Российской ассоциации специалистов по ультразвуковой диа-

гностике в медицине, в условиях большого потока пациентов для быстрой оценки изменений в легких, выявленных при КТ, рекомендована так называемая «эмпирическая» визуальная шкала. Она основана на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани [2]. Данная шкала имеет 5 градаций, начинается с 0, а далее – деление по интервалам 25%. В Департаменте здравоохранения Москвы используются методические рекомендации, согласно которым следует проводить оценку изменений легочной ткани при COVID-19 по данным КТ ОГК, основанную на определении процента поражения легкого. Процент поражения оценивается отдельно по каждому легкому. Категория изменений (табл. 1) определяется по легкому с наибольшим поражением (вне зависимости от наличия постоперационных изменений) [1].

Таблица 1. Оценка категории изменений легочной ткани при COVID-19 по данным КТ ОГК [1]

Table 1. Assessment of the category of lung tissue changes with COVID-19 according to chest CT [1]

Категория изменений	Основные проявления вирусной пневмонии
«КТ-0»	Норма и отсутствие КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза
Легкая («КТ-1»)	Зоны уплотнения по типу матового стекла. Вовлечение паренхимы легкого $\leq 25\%$
Среднетяжелая («КТ-2»)	Зоны уплотнения по типу матового стекла. Вовлечение паренхимы легкого 25-50%
Тяжелая («КТ-3»)	Зоны уплотнения по типу матового стекла. Зоны консолидации. Вовлечение паренхимы легкого 50-75%. Увеличение объема поражения на 50% за 24-48 ч на фоне дыхательных нарушений, если исследования выполняются в динамике
Критическая («КТ-4»)	Диффузное уплотнение легочной ткани по типу матового стекла и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Гидроторакс (двусторонний, преобладает слева). Вовлечение паренхимы легкого $\geq 75\%$

Статистический анализ

При представлении результатов использованы методы статистики. Для категориальных данных указаны абсолютное число и доля (%) пациентов в каждой категории. Проведен анализ тенденции направленного изменения доли умерших сре-

ди пациентов с разными категориями по шкале «КТ 0-4».

Анализ данных по общей выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера, а также регрессии Кокса. Время выживаемости – это количество часов с момента проведения анализируемой КТ ОГК до констатации смерти пациента по любой причине.

При построении регрессионной модели Кокса в качестве ковариатов использовались пол и возраст пациента, категория по шкале «КТ 0-4». Для каждого фактора вычислено соотношение рисков (HR, hazard ratio) и 95%-ный доверительный интервал (CI).

При наличии у пациента двух последовательных КТ ОГК проведен анализ симметрии распределения переходов из одной категории в другую по шкале «КТ 0-4».

Для статистического анализа использована программа Stata 14. Все сравнения проводились при двустороннем уровне статистической значимости 0,05.

Результаты

Общее число пациентов, которым проведена КТ органов грудной клетки в МО, подключенных к ЕРИС с 02.03.2020 г. по 01.05.2020 г., составило 71 267.

После применения критериев включения и исключения объем выборки исследования составил 13 003 человека, из них 5 677 мужчин и 7 326 женщин, средний возраст – 46 лет. В этой выборке к 4 мая 2020 г. включительно зарегистрировано 150 летальных исходов. Распределение пациентов по категориям «КТ 0-4» и частоте летальных исходов представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, частота летальных исходов направленно увеличивается от «КТ-0» до «КТ-4». Тест на отклонение тренда от линейности также дает $p < 0,0001$. Это свидетельствует, что при переходе к более высоким категориям («КТ-3» и «КТ-4») происходит ускорение тренда, т. е. вероятность летального исхода растет более быстрыми темпами, чем при переходе, например от «КТ-0» к «КТ-1» и «КТ-2».

У 150 умерших пациентов проведено сравнение времени выживания [от проведения КТ до наступления смерти (ч)] и категории по шкале «КТ 0-4».

Таблица 2. Распределение пациентов по категориям «КТ 0-4» и частоте летальных исходов

Table 2. Distribution of patients by categories of CT 0-4 score and frequency of lethal outcomes

Категория по шкале «КТ 0-4»	Умерло, абс. (%)	Живы, абс. (%)	<i>p</i>
«КТ-0»	24/5 075 (0,47%)	5 051/5 075 (99,53%)	<i>p</i> (для тренда) $< 0,0001$ <i>p</i> (для отклонений от линейности) $< 0,0001$
«КТ-1»	34/4 004 (0,85%)	3 970/4 004 (99,15%)	
«КТ-2»	41/2 852 (1,44%)	2 811/2 852 (98,56%)	
«КТ-3»	40/986 (4,06%)	946/986 (95,94%)	
«КТ-4»	11/86 (12,79%)	75/86 (87,21%)	
Итого	150/13 003 (1,15%)	12 853/13 003 (98,85%)	

Анализ общей выживаемости показал, что кривые Каплана – Мейера статистически значимо расходятся (рис. 1; $p = 0,0005$).

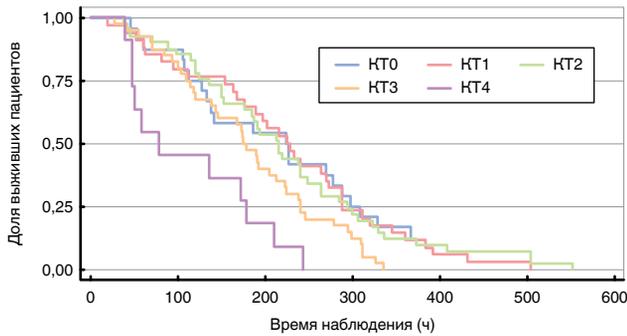


Рис. 1. Кривые Каплана – Мейера для оценки общей выживаемости по шкале «КТ 0-4», $p = 0,0005$. Время наблюдения (ч) – период от проведения КТ до смерти пациента

Fig. 1. Kaplan Meier curve in the assessment of overall survival as per CT 0-4 score, $p = 0,0005$. Observation time (h) – the period from CT to the death of the patient

При этом если объединить категории «КТ-0», «КТ-1» и «КТ-2» в одну «КТ-0-2», то расхождение становится еще заметнее, а значение p достигает уровня 0,0001 (рис. 2). Эти результаты указывают на значительную более низкую общую выживаемость среди пациентов, находящихся в категориях «КТ-3» и «КТ-4», по сравнению с иными категориями.

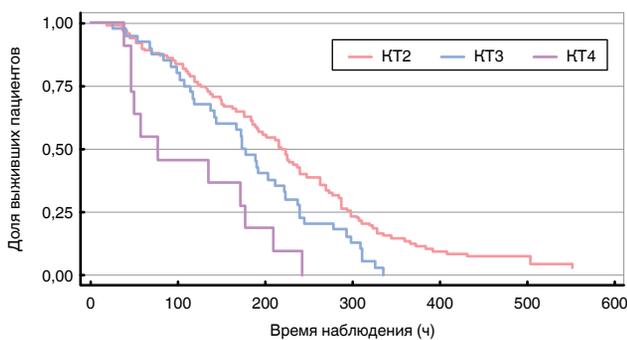


Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера для оценки общей выживаемости пациентов при различных категориях по шкале «КТ 0-4» ($p = 0,0001$). «КТ-0», «КТ-1» и «КТ-2» объединены в «КТ 0-2». Время наблюдения (ч) – период от проведения КТ до смерти пациента

Fig. 2. Kaplan Meier curve in the assessment of overall survival of patients with various categories as per CT 0-4 score ($p = 0,0001$). CT-0, CT-1 and CT-2 are combined into CT 0-2. Observation time (h) – the period from CT to the death of the patient

Анализ данных по общей выживаемости с помощью регрессионной модели Кокса показал (табл. 3), что возраст и категория по шкале «КТ 0-4» были статистически значимо ассоциированы с риском наступления смерти ($p < 0,05$). Риск смерти увеличивался с возрастом в среднем на 8,6% (95%-ный

Таблица 3. Параметры регрессионной модели Кокса для анализа общей выживаемости

Table 3. Cox regression model parameters for overall survival analysis

Фактор модели	HR	p	95% CI для HR
Пол (жен = реф.)	1,160	0,408	(0,815; 1,650)
Возраст, 5-летний интервал	1,086	0,031	(1,008; 1,170)
Категория по шкале «КТ 0-4»	1,380	< 0,001	(1,171; 1,626)

Примечание: HR - отношение риска (hazard ratio) летального исхода; CI – доверительный интервал

ДИ 0,8-17,0%) на каждые 5 лет. При увеличении категории по шкале «КТ 0-4» риск увеличивался в среднем на 38% (95%-ный ДИ 17,1-62,6%). Статистически значимой ассоциации гендерной принадлежности с общей выживаемостью не выявлено ($p = 0,408$).

Также был проведен анализ переходов из одной категории по шкале «КТ 0-4» в другую у 960 пациентов, имевших две последовательных КТ ОГК (табл. 4). Из 259 пациентов, имевших «КТ-0» при первом исследовании, 133 пациента остались в этой же категории при втором исследовании, а 126 (82+37+7+0) изменили ее на более высокую. Из 431 пациента с категорией «КТ-1» при первом исследовании у 114 зафиксировано повышение категории, у 48 – снижение, у 269 – стабильное состояние при втором исследовании.

Анализ данных (табл. 4) на наличие симметрии выявил статистически значимые отличия ($p < 0,0001$) между распределением пациентов с понижением и повышением категории по шкале «КТ 0-4» (ячейки таблицы выше и ниже диагонали, обозначающей стабильность КТ категории при обоих исследованиях). Сумма чисел выше диагонали статистически значимо больше суммы чисел ниже диагонали, что указывает на направленное движение пациентов в сторону ухудшения тяжести состояния. Данные результаты обусловлены тем, что повторное КТ проводили в основном в случае клинического ухудшения.

Заключение

В данном исследовании выявлена статистически значимая взаимосвязь между повышением категории от «КТ-0» до «КТ-4» и фактом смерти пациентов с COVID-19. При более тяжелых категориях («КТ-3» и «КТ-4») вероятность наступления смерти увеличивается. Риск смерти увеличивался: в среднем на 38% в каждой последующей категории по шкале «КТ 0-4»; в среднем на 8,6% на каждый 5-летний промежуток возраста. В публикации Yuan M. et al. [11], предлагается прогностическая модель летальных исходов при COVID-19, учитывающая данные КТ, но эта полуколичественная визуальная система представляет собой сложную математическую оценку КТ-изображения посег-

Таблица 4. Распределение пациентов по категориям «КТ 0-4» по данным двух последовательных КТ ОГК

Table 4. Patient categorization as per CT 0-4 score according to two consecutive chest CT

Шкала «КТ 0-4» при первой КТ	Перемещение пациентов по шкале «КТ 0-4» (абс.)					Распределение пациентов при первой КТ (абс.)
	шкала «КТ 0-4» при второй КТ					
	КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	
«КТ-0»	133	82	37	7	0	259
«КТ-1»	48	269	88	21	5	431
«КТ-2»	8	95	86	29	3	221
«КТ-3»	0	15	15	15	1	46
«КТ-4»	0	0	0	0	3	3
Распределение пациентов при второй КТ (абс.)	189	461	226	72	12	960

Примечание: красным цветом выделено число пациентов, у которых данные по шкале «КТ 0-4» были стабильны при двух КТ ОГК-исследованиях, слева от них число пациентов со снижением категории шкалы; справа – с повышением категории шкалы

ментарно. Модель имеет ряд ограничений: многокомпонентная оценка параметров полуколичественным методом приводит к накоплению ошибок, способных изменить трактовку тяжести повреждения легких; требуется длительное время для обработки данных; крайне сложна для использования в рутинной практике. Предлагаемый в нашем исследовании вариант оценки данных КТ ОГК легко применим на практике, повышение категории достоверно коррелирует с увеличением риска смерти пациента.

В работе Colombi D. et al. представлена количественная оценка с помощью специального программного обеспечения объема поражения легочной паренхимы, установлена высокая корреляция между сохранной хорошо вентилируемой легочной тканью и неблагоприятными исходами (перевод в палату интенсивной терапии или смерть). Пороговое значение объема сохранной легочной ткани составило 73% [3]. Основное отличие данной работы от нашей заключается в обследованных контингентах. В нашем случае это только пациенты, изначально

но самостоятельно обратившиеся за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения.

В проспективном исследовании Du R. H. et al., а также в ретроспективном исследовании Li X et al. было доказано, что возраст 65 лет и более был связан с повышением риска смерти от COVID-19 [4, 6]. В нашем исследовании также было доказано, что риск смерти увеличивался с возрастом в среднем на 8,6% на каждые 5 лет.

В мировой литературе мы не обнаружили данных по анализу КТ ОГК при COVID-19, выполненных на базе медицинских организаций первичного звена.

Визуальная шкала «КТ 0-4», рекомендованная к применению в РФ для оценки поражения паренхимы легкого по данным КТ грудной клетки, является предиктором смерти у пациентов с COVID-19 и удобна для практического использования.

Наше исследование имеет ограничения: это ретроспективный анализ; для оценки КТ ОГК использовалась эмпирическая шкала без автоматического или полуавтоматического подтверждения.

Благодарность: авторы выражают благодарность всем врачам медицинских организаций Департамента здравоохранения Москвы, борющимся с эпидемией; команде экспертов Департамента информационных технологий города Москвы за оперативную помощь в работе с данными из ЕМИАС-ЕРИС и Владиславу Георгиевичу Кляшторному за статистический анализ. Отдельно выражаем благодарность Павлову Николаю Александровичу, руководителю проектов сектора медицинской информатики, радиомтики и радиогеномики ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», Николаеву Александру Евгеньевичу, младшему научному сотруднику отдела развития качества радиологии ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».

Acknowledgment: The authors are grateful to all the doctors of the medical organizations of the Moscow Health Department who are fighting against the epidemic; a team of experts from the Moscow Department of Information Technologies for operational assistance in working with data from EMIAS-ERIS and Vladislav G. Klyashtorny for statistical analysis. We express our gratitude to Nikolay A. Pavlov, Project Manager of Medical IT, Radiomics and Radiogenomics Sector of Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department, Aleksandr E. Nikolaev, Junior Researcher of the Radiology Quality Enhancement Department of Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department.

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. Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Андрейченко А. Е., Амброси О. Е., Баланюк Э. А., Владимирский А. В., Ветшева Н. Н., Гомболевский В. А., Елифанова С. В., Ледихова Н. В., Лобанов М. Н., Павлов Н. А., Панина Е. В., Полищук Н. С., Ридэн Т. В., Соколова И. А., Туравилова Е. В., Федоров С. С., Чернина В. Ю., Шулькин И. М. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ – 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020 // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 78 с.
2. Синицын В. Е., Тюрин И. Е., Митков В. В. Временные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции при COVID-19» Российское общество рентгенологов и радиологов (РОРР), Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). – 2020.
3. Colombi D., Bodini F. C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G., Silva M., Sverzellati N., Michieletti E. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia // *Radiology*. – 2020. – Apr. 17:201433. doi:10.1148/radiol.2020201433.
4. Du R. H., Liang L. R., Yang C. Q., Wang W., Cao T. Z., Li M., Guo G. Y., Du J., Zheng C. L., Zhu Q. and Hu M. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – 2000524. Published 2020 May 7. doi:10.1183/13993003.00524-2020.
5. Li K., Fang Y., Li W., Pan C., Qin P., Zhong Y., Liu X., Huang M., Liao Y., Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19) // *Eur. Radiol.* – 2020. – Mar 25. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
6. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print, 2020 Apr 12] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – S0091-6749(20)30495-4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
7. Silverstein W. K., Stroud L., Cleghorn G. E., Leis J. A. First imported case of 2019 novel coronavirus in Canada, presenting as mild pneumonia // *Lancet*. – 2020. – Feb. 29. – Vol. 395 (10225):734. – Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30370-6.
8. Sverzellati N., Milanese G., Milone F., Balbi M., Ledda R. E., Silva M. Integrated Radiologic Algorithm for COVID-19 Pandemic // *J. Thorac. Imaging*. – 2020. – Apr. 7. doi: 10.1097/RTI.0000000000000516.
9. Wynants L., Van Calster B., Bonten M. M., Collins G. S., Debray T. P., De Vos M., Haller M. C., Heinze G., Moons K. G., Riley R. D., Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal // *BMJ*. – 2020. – 369:m1328. Published 2020 Apr 7. doi:10.1136/bmj.m1328.
10. Yoon S. H., Lee K. H., Kim J. Y., Lee Y. K., Ko H., Kim K. H., Park C. M., Kim Y. H. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea // *Korean J. Radiol.* – 2020. – Apr. – Vol. 21, № 4. – P. 494–500. – Doi: 10.3348/kjr.2020.0132.
11. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *PLoS One*. – 2020. – № 15. – P. e0230548. doi:10.1371/journal.pone.0230548.
12. Zhang R., Ouyang H., Fu L., Wang S., Han J., Huang K., Jia M., Song Q., Fu Z. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city [published online ahead of print, 2020 Apr 11] // *Eur. Radiol.* – 2020. – № 10.1007/s00330-020-06854-1.
1. Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V., Andreychenko A.E., Ambrosi O.E., Balanyuk H.A., Vladimirovskiy A.V., Vetsheva N.N., Gombolevskiy V.A., Epifanova S.V., Ledikhova N.V., Lobanov M.N., Pavlov N.A., Panina E.V., Polischuk N.S., Riden T.V., Sokolina I.A., Turavilova E.V., Fedorov S.S., Chernina V.Yu., Shulkin I.M. *Luchevaya diagnostika koronavirusnoy bolezni (COVID-19): organizatsiya, metodologiya, interpretatsiya rezultatov: preprint no TSDT – 2020 – II. Versiya 2 ot 17.04.2020. Seriya Luchshie praktiki luchevoj i instrumentalnoy diagnostiki*. [Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No. CDT – 2020 – II. Version 2 from 17.04.2020. Series on best practices of radiation and instrumental diagnostics]. Issue 65, Moscow, GBUZ NPKTS DiT DZM Publ., 2020, 78 p.
2. Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva rentgenologov i radiologov (RORR) i Rossiyskoy assotsiatsii spetsialistov ultrazvukovoy diagnostike v meditsine (RASUDM) Metody luchevoj diagnostiki pnevmonii pri novoy koronavirusnoy infektsii pri COVID-19. Rossiyskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov (RORR), Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov ultrazvukovoy diagnostiki v meditsine (RASUDM)*. [Provisional guidelines of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) on Methods of Radiation Diagnostics of Pneumonia with a New Coronavirus Infection of COVID-19. Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR), Russian Association of Ultrasound Diagnostic Specialists in Medicine (RASUDM)]. 2020.
3. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G., Silva M., Sverzellati N., Michieletti E. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 2020, Apr. 17:201433. doi:10.1148/radiol.2020201433.
4. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z., Li M., Guo G.Y., Du J., Zheng C.L., Zhu Q. and Hu M. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, 2000524, Published 2020 May 7. doi:10.1183/13993003.00524-2020.
5. Li K., Fang Y., Li W., Pan C., Qin P., Zhong Y., Liu X., Huang M., Liao Y., Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur. Radiol.*, 2020, Mar 25. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
6. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, S0091-6749(20)30495-4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
7. Silverstein W.K., Stroud L., Cleghorn G.E., Leis J.A. First imported case of 2019 novel coronavirus in Canada, presenting as mild pneumonia. *Lancet*, 2020, Feb. 29, vol. 395 (10225):734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30370-6.
8. Sverzellati N., Milanese G., Milone F., Balbi M., Ledda R.E., Silva M. Integrated Radiologic Algorithm for COVID-19 Pandemic. *J. Thorac. Imaging*, 2020, Apr. 7, doi: 10.1097/RTI.0000000000000516.
9. Wynants L., Van Calster B., Bonten M.M., Collins G.S., Debray T.P., De Vos M., Haller M.C., Heinze G., Moons K.G., Riley R.D., Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*, 2020, 369:m1328. Published 2020 Apr 7. doi:10.1136/bmj.m1328.
10. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K., Ko H., Kim K.H., Park C.M., Kim Y.H. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J. Radiol.*, 2020, Apr. vol. 21, no. 4, pp. 494-500. doi: 10.3348/kjr.2020.0132.
11. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*, 2020, no. 15, pp. e0230548. doi:10.1371/journal.pone.0230548.
12. Zhang R., Ouyang H., Fu L., Wang S., Han J., Huang K., Jia M., Song Q., Fu Z. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *Eur. Radiol.*, 2020, no. 10.1007/s00330-020-06854-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 109029, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1. Тел.: +7 (495) 276-04-36.

Морозов Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru
ORCID 0000-0001-6545-6170

Гомболевский Виктор Александрович

кандидат медицинских наук,
руководитель отдела развития качества радиологии.
E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru
ORCID 0000-0003-1816-1315

Чернина Валерия Юрьевна

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: chernina909@gmail.com
ORCID 0000-0002-0302-293X

Блохин Иван Андреевич

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: blokhin.ioann@gmail.com
ORCID 0000-0002-2681-9378

Мокшенко Олеся Александровна

кандидат медицинских наук, ученый секретарь.
E-mail: o.mokienko@npcmr.ru
ORCID 0000-0002-7826-5135

Владимирский Антон Вячеславович

доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
ORCID 0000-0002-2990-7736

Белевский Андрей Станиславович

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ», доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: +7 (495) 434-36-90. E-mail: belevskiyas@mos.ru ORCID 0000-0001-6050-724X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, 28, Bd. 1, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029. Phone: +7 (495) 276-04-36.

Sergey P. Morozov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: npcmr@zdrav.mos.ru
ORCID 0000-0001-6545-6170

Viktor A. Gombolevskiy

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: gombolevskiy@npcmr.ru
ORCID 0000-0003-1816-1315

Valeriya Yu. Chernina

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: chernina909@gmail.com
ORCID 0000-0002-0302-293X

Ivan A. Blokhin

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: blokhin.ioann@gmail.com
ORCID 0000-0002-2681-9378

Olesya A. Mokienko

Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary.
Email: o.mokienko@npcmr.ru
ORCID 0000-0002-7826-5135

Anton V. Vladzimirskiy

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
ORCID 0000-0002-2990-7736

Andrey S. Belevskiy

Pirogov Russian National Research Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Expert in Pulmonology of Moscow Health Department, Head of Pulmonology Department. 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997. Phone: +7 (495) 434-36-90. Email: belevskiyas@mos.ru ORCID 0000-0001-6050-724X

Проценко Денис Николаевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40
Департамента здравоохранения города Москвы»,
кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный
специалист по анестезиологии-реаниматологии
Департамента здравоохранения города Москвы,
главный врач.
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.
Тел.: +7 (495) 686-80-50.
E-mail: drprotsenko@gmail.com
ORCID 0000-0002-5166-3280

Лысенко Марьяна Анатольевна

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52
Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук, главный врач.
123182, Москва, ул. Сосновая, д. 11.
Тел.: +7 (499) 196-37-49.
E-mail: lysenkoma@zdrav.mos.ru
ORCID 0000-0002-2636-2558

Зайратьянц Олег Вадимович

ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической анатомии.
127473, Москва, ул. Десятская, д. 20. стр. 1.
E-mail: ovzair@mail.ru
ORCID 0000-0003-3606-3823

Никонов Евгений Леонидович

Управление делами и координации деятельности
Департамента здравоохранения города Москвы,
начальник.
127006, Москва, Оружейный пер., д. 43.
Тел.: +7 (499) 145-75-29.
E-mail: nikonovel@mos.ru
ORCID 0000-0003-3021-6534

Denis N. Protsenko

City Clinical Hospital no. 40,
Moscow Health Department,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Chief Expert in Anesthesiology
and Intensive Care of Moscow Health Department,
Head Physician.
7, Kasatkina St., Moscow, 129301.
Phone: +7 (495) 686-80-50.
Email: drprotsenko@gmail.com
ORCID 0000-0002-5166-3280

Maryana A. Lysenko

City Clinical Hospital no. 52,
Moscow Health Department,
Doctor of Medical Sciences, Head Physician.
11, Sosnovaya St., Moscow, 123182.
Phone: +7 (499) 196-37-49.
Email: lysenkoma@zdrav.mos.ru
ORCID 0000-0002-2636-2558

Oleg V. Zayratyants

A.I. Yevdokimov State Medical
Stomatological University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pathological Anatomy Department.
20, Build. 1, Delegatskaya St.,
Moscow, 127473.
Email: ovzair@mail.ru
ORCID 0000-0003-3606-3823

Evgeniy L. Nikonov

Administration and Coordination
Department of Moscow Health Department, Head.
43, Oruzheyny Lane,
Moscow, 127006.
Phone: +7 (499) 145-75-29.
Email: nikonovel@mos.ru
ORCID 0000-0003-3021-6534

Поступила 26.05.2020

Submitted as of 26.05.2020



Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, И. М. СОН¹, А. В. ВЛАДИМИРОВ²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ООО «ПЭТ-Технологджи Балашиха», г. Балашиха, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение структуры смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России в динамике с 2000 по 2017 г.

Материалы и методы. Использованы данные Росстата о смертности населения России от туберкулеза и ВИЧ-инфекции (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения) за 2000-2017 гг. Данные о структуре пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, получены из формы № 61 федерального статистического наблюдения за 2017 г.

Результаты. В России наблюдается стабильное снижение показателя смертности от туберкулеза, значение которого в 2017 г. достигло 5,9 на 100 тыс. населения. Одновременно средние значения уровня смертности от туберкулеза сместились в сторону старших возрастных групп населения, достигая максимальных значений в возрастной группе 45 лет и старше. Анализ смертности от ВИЧ-инфекции (2006-2017 гг.), напротив, показал ее беспрецедентный рост – с 1,6 до 12,6 на 100 тыс. населения. Максимальная концентрация смертности от ВИЧ-инфекции наблюдалась в молодых возрастных группах (35-44 года). Рост смертности от ВИЧ-инфекции сопровождался изменением структуры смертности от инфекционных болезней: доля туберкулеза сократилась с 79,1% (2000 г.) до 27,4% (2017 г.), а доля ВИЧ-инфекции возросла от 0,1% (2000 г.) до 57,2% (2017 г.). В настоящее время в России смертность от ВИЧ-инфекции в молодых возрастных группах населения заняла лидирующее положение в структуре причин смерти от инфекционных болезней, вытеснив смертность от туберкулеза.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, инфекционные болезни, туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией

Для цитирования: Цыбикова Э. Б., Сон И. М., Владимиров А. В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 15-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21>

Tuberculosis and HIV mortality in Russia

E. B. TSYBIKOVA¹, I. M. SON¹, A. V. VLADIMIROV²

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

²ООО PET-Technology Balashikha, Balashikha, Russia

ABSTRACT

The objective: to study changes in the structure of mortality from tuberculosis and HIV infection in Russia from 2000 to 2017.

Subjects and methods. The data of the Federal State Statistics Service on the mortality of the Russian population from tuberculosis and HIV infection (standardized ratio per 100,000 population) for 2000-2017 were studied. Data on the structure of patients with TB/HIV co-infection were obtained from Form no. 61 of the federal statistical monitoring for 2017.

Results. In Russia, there has been a steady decrease in the mortality rate from tuberculosis, the value of which in 2017 reached 5.9 per 100,000 people. At the same time, the average values of the mortality rate from tuberculosis have shifted towards the older age groups reaching maximum values in the age group of 45 years and older. On the contrary, the analysis of mortality from HIV infection (2006-2017) detected its unprecedented increase from 1.6 to 12.6 per 100,000 population. The maximum concentration of mortality from HIV infection was observed in young age groups (35-44 years old). The increase in mortality from HIV infection was accompanied by a change in the structure of mortality from infectious diseases: the proportion of tuberculosis decreased from 79.1% (2000) to 27.4% (2017), and the proportion of HIV infection increased from 0.1% (2000) to 57.2% (2017). Currently, in Russia, mortality from HIV infection in young age groups has taken a leading position in the structure of causes of death from infectious diseases, displacing mortality from tuberculosis.

Key words: mortality, tuberculosis, HIV infection, infectious diseases, TB/HIV co-infection

For citations: Tsybikova E.B., Son I.M., Vladimirov A.V. Tuberculosis and HIV mortality in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 15-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21>

Для корреспонденции:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна
E-mail: erzheny@bk.ru

Correspondence:

Erzheni B. Tsybikova
Email: erzheny@bk.ru

За последние годы в Российской Федерации и целом ряде стран мира эпидемическая ситуация по туберкулезу значительно улучшилась и ее результатом явилось снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза [6, 8-11]. В странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения с 2006 по 2015 г. уровень смертности от туберкулеза снизился на 50% – с 7,0 до 3,5 на 100 тыс. населения, что практически вдвое превысило глобальные темпы снижения данного показателя (2,7% в год) [11].

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире за последние годы также улучшилась: число случаев смерти с 2000 по 2017 г. сократилось с 1,5 млн до 940 тыс. случаев, что позволило исключить ВИЧ-инфекцию из списка 10 основных причин смерти [4, 7, 10, 12]. Вместе с тем в структуре пациентов, причиной смерти которых явилась ВИЧ-инфекция, возрастает доля пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 В20.0, В20.7, В22.7), которая в 2017 г. составляла более 1/3 от их общего числа, или 300 тыс. человек [4, 7, 12].

В России эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции характеризуется продолжающимся ростом основных эпидемиологических показателей, что во многом обусловлено широким распространением туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в ряде субъектов Российской Федерации [2, 6, 9]. В связи с этим представляется важным изучение изменений, произошедших в структуре смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России за последние годы, поскольку эти вопросы во многом остаются изученными недостаточно.

Цель исследования: изучение структуры смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России в динамике с 2000 по 2017 г.

Материалы и методы

Использованы данные Росстата о смертности населения России от туберкулеза и ВИЧ-инфекции (стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения) за 2000-2017 гг. Использование стандартизованного коэффициента или показателя смертности обусловлено тем, что общий показатель смертности не позволяет сравнить смертность в тех группах населения, возрастная структура которых неодинакова, поэтому для их сравнения применяются стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности [5]. Рассчитываются они как среднее арифметическое возрастных коэффициентов смертности, взвешенных по доле возрастных групп в стандартном населении [5]. В нашем исследовании в качестве стандартного населения использован европейский стандарт [3].

Данные о структуре пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, получены из формы № 61 федерального статистического наблюдения за 2017 г. Для анализа распределения смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции по возрасту среди мужчин и женщин за 2008-2017 гг. определены следующие характеристики: 1) средние значения коэффициентов смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которые рассчитывались как отношение числа умерших от данных причин смерти к среднегодовой численности населения за период с 2008 по 2017 г. Необходимость расчета среднего уровня смертности за выбранный период обусловлена регистрацией небольшого числа ежегодных случаев смерти в возрастных группах [1]; 2) интерквартильный размах, характеризующий значения коэффициентов смертности, попавших во 2-3-й квартили из общей вариации показателя (интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, т. е. интервал между 25-м и 75-м процентилями), показанный на рис. 1-4 в виде заштрихованных прямоугольников [1]; 3) характеристика дисперсии данных между минимальными и максимальными значениями, представленная в виде вертикальных линий, исходящих от среднего значения (рис. 1-4) [1].

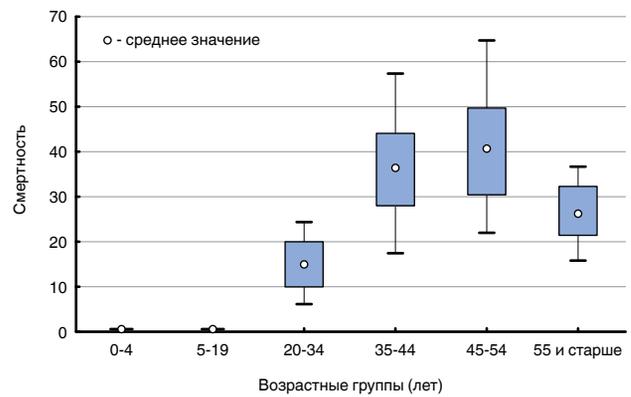


Рис. 1. Средние значения и разброс уровней смертности от туберкулеза среди мужчин в различных возрастных группах населения, Россия, 2008-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 1. Average values and spread of tuberculosis mortality rates among men in various age groups, Russia, 2008-2017, per 100,000 population

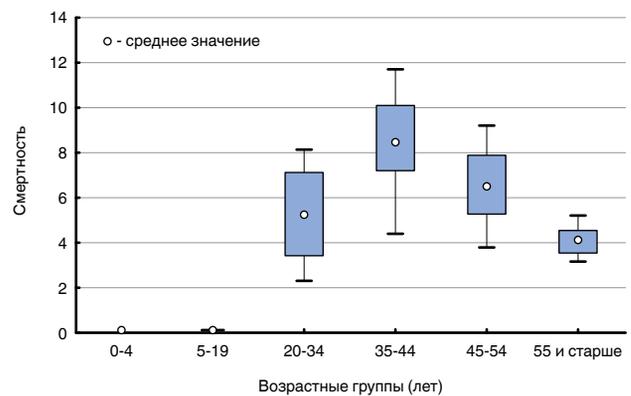


Рис. 2. Средние значения и разброс уровней смертности от туберкулеза среди женщин в различных возрастных группах населения, Россия, 2008-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 2. Average values and spread of tuberculosis mortality rates among women in various age groups, Russia, 2008-2017, per 100,000 population

Результаты исследования

В России за последние 18 лет (2000-2017 гг.) показатель смертности от инфекционных болезней изменялся незначительно и в среднем составлял 23,2 на 100 тыс. населения (рис. 5). В ее структуре основную долю занимала смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, суммарная доля которой также изменялась незначительно и в среднем составляла 83,8%. Доля смертности от других инфекционных болезней была невысокой и за весь период наблюдения в среднем составляла 16,2%. Доля смертности от туберкулеза в структуре смертности от инфекционных болезней была наибольшей в 2000 г., когда она достигала 79,1%, после снизилась в 3 раза и в

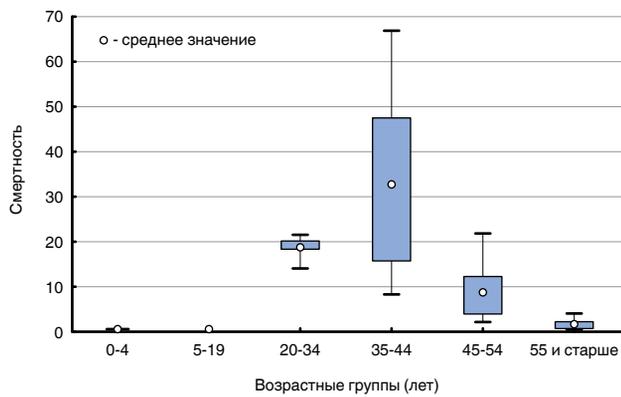


Рис. 3. Средние значения и разброс уровней смертности от ВИЧ-инфекции среди мужчин в различных возрастных группах населения, Россия, 2008-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 3. Average values and spread of HIV mortality rates among men in various age groups, Russia, 2008-2017, per 100,000 population

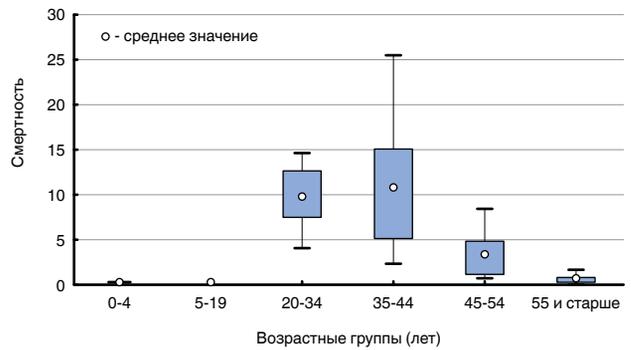


Рис. 4. Средние значения и разброс уровней смертности от ВИЧ-инфекции среди женщин в различных возрастных группах населения, Россия, 2008-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 4. Average values and spread of HIV mortality rates among women in various age groups, Russia, 2008-2017, per 100,000 population

2017 г. составляла 26,8% (рис. 5). Доля смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, за этот же период времени возросла от 0,1 до 57,2%. В результате изменилась траектория смертности от инфекционных болезней, которая до 2006 г. соответствовала таковой от туберкулеза, а в последующие годы стала соответствовать таковой от ВИЧ-инфекции (рис. 5).

В России снижение смертности от туберкулеза началось в 2006 г. и продолжается по настоящее время. При этом суммарные темпы снижения за 2006-2017 гг. были высокими и составляли 68,3%, а ее значение в 2017 г. – 5,9 на 100 тыс. населения (рис. 5).

Одновременно на фоне стабильного снижения смертности от туберкулеза наблюдался интенсивный рост смертности от ВИЧ-инфекции, которая за период с 2006 по 2017 г. возросла в 8 раз – с 1,6 до 12,6 на 100 тыс. населения (рис. 5). Динамика показателей смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 2006-2017 гг. характеризовалась сближением траекторий их движения с взаимным пересечением, зарегистрированным в 2014 г. (рис. 5). Наличие «перекреста» свидетельствовало о глубоких изменениях, произошедших в структуре смертности от инфекционных болезней, в результате которых доля смертности от ВИЧ-инфекции достигла таковой

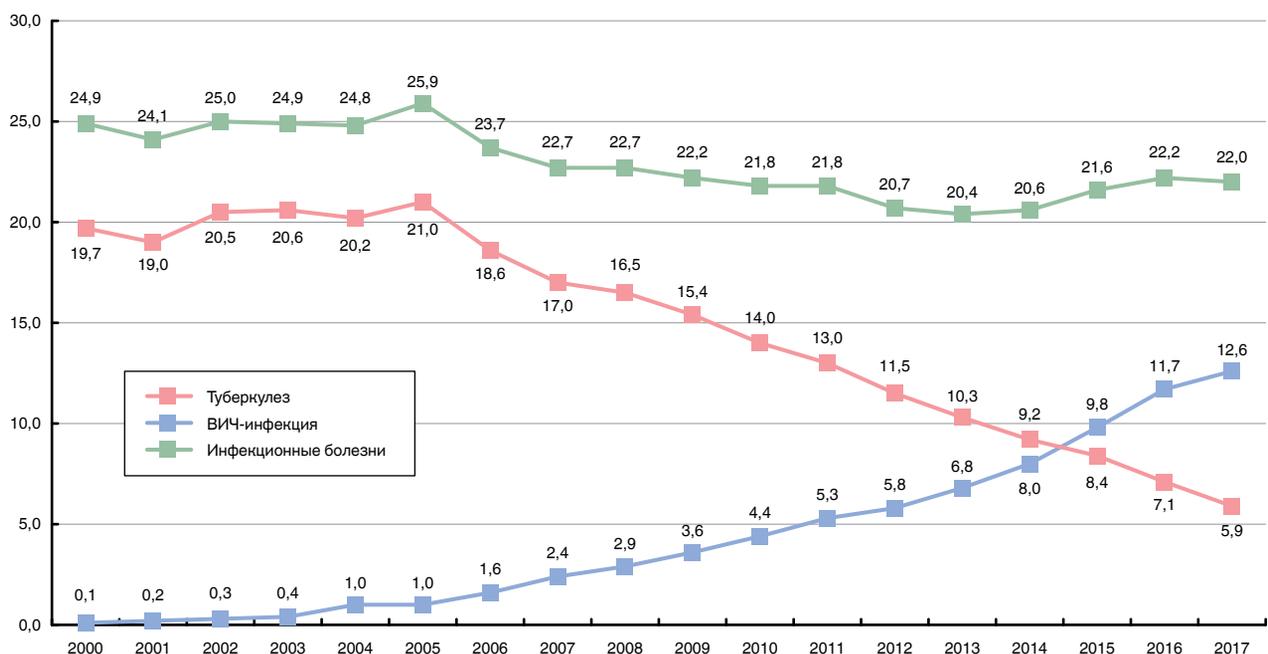


Рис. 5. Смертность от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и инфекционных болезней, Россия, 2000-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 5. Mortality from tuberculosis, HIV infection and infectious diseases, Russia, 2000-2017, per 100,000 population

от туберкулеза, а затем заметно превысила ее в последующие годы. В 2014-2017 гг. доля смертности от туберкулеза в структуре смертности от инфекционных болезней снизилась в 1,7 раза и в 2017 г. составляла 26,8%, в то же время доля смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, возросла в 1,6 раза и достигла 57,2%.

В России до 2004 г. случаи смерти от ВИЧ-инфекции носили эпизодический характер. В последующие годы произошел значительный рост смертности от ВИЧ-инфекции, в значительной степени обусловленный распространением туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ. В 2017 г. в структуре пациентов, причиной смерти которых явилась ВИЧ-инфекция, доля сочетания с туберкулезом достигла 35%.

Динамика смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции во многом зависит от возраста и пола пациентов. Анализ возрастных распределений смертности от туберкулеза среди мужчин и женщин в России (2008-2017 гг.) выявил следующие тенденции:

- среди мужчин наибольшее среднее значение уровня смертности от туберкулеза, а также максимальный разброс средних значений приходилось на возрастные группы 45-54 и 35-44 года, причем чем старше был пациент, тем сильнее была выражена вариация, наибольший разброс значений был зарегистрирован в группе 45-54 года (рис. 1).

- среди женщин средние значения уровня смертности от туберкулеза были в несколько раз ниже по сравнению с таковыми среди мужчин, при этом, в отличие от мужчин, максимальная концентрация средних значений приходилась на возрастную группу 35-44 года, а наибольший разброс средних значений имел место в возрастной группе 20-34 года (рис. 2).

В детских возрастных группах (0-14 лет) как среди мальчиков, так и среди девочек случаев смерти от туберкулеза не зарегистрировано, а в возрастных группах 15-19 лет они носили редкий, эпизодический характер (рис. 1-2).

Таким образом, в России в 2008-2017 гг. средние значения уровня смертности от туберкулеза как среди мужчин, так и среди женщин сместились в сторону старших возрастных групп населения, достигая максимальных значений среди мужчин в возрастной группе 45-54 года, а среди женщин – в группе 35-44 года.

Анализ распределения уровня смертности от ВИЧ-инфекции по возрасту среди мужчин и женщин в России в 2008-2017 гг. выявил следующие тенденции:

- среди мужчин максимальный разброс средних значений уровня смертности от ВИЧ-инфекции и их максимальная концентрация приходилась только на одну возрастную группу – 35-44 года (рис. 3). Лишь за последние годы наблюдалось небольшое смещение средних значений в сторону более старшей возрастной группы – 45-54 года.

Среди женщин средние значения уровня смертности от ВИЧ-инфекции были на порядок ниже по сравнению с таковыми среди мужчин (рис. 4). Максимальный разброс средних значений и его выраженная концентрация также приходилась на возрастную группу 35-44 года. Кроме того, среди женщин на протяжении почти всего периода наблюдения наблюдалось смещение возрастного профиля смертности от ВИЧ-инфекции в сторону более молодых возрастов (20-34 года) и только за последние годы – в сторону старшей возрастной группы 45-54 года.

В остальных возрастных группах как среди мужчин, так и среди женщин случаев смерти от ВИЧ-инфекции не зарегистрировано или они носили эпизодический характер.

Таким образом, в России в 2008-2017 гг. смертность от ВИЧ-инфекции как среди мужчин, так и среди женщин была локализована в молодых возрастных группах, достигая максимальных значений в группе 35-44 года.

Проведенный анализ позволяет уточнить, за счет каких возрастных групп происходил рассмотренный на рис. 5 «перекрест» траекторий показателей смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции. На рис. 6 показано, что в возрастной группе 20-34 года подобный «перекрест» произошел на 4 года раньше, чем для всей популяции. За последующие 7 лет (2011-2017 гг.) смертность от ВИЧ-инфекции в 4,1 раза превысила таковую от туберкулеза и достигла 17,0 на 100 тыс. соответствующего населения, что было в 1,3 раза выше по сравнению с общероссийским значением (рис. 6). В результате в этой возрастной группе доля смертности от ВИЧ-инфекции в структуре смертности от инфекционных болезней возросла до 75,2% (в 2000 г. – 0,8%), а доля смертности от туберкулеза снизилась до 24,1% (в 2000 г. – 81,7%).

В возрастной группе 35-44 года «перекрест» траекторий смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции зарегистрирован в 2013 г., то есть на один год раньше, чем для всей популяции (рис. 7). В последующие 4 года (2014-2017 гг.) смертность от ВИЧ-инфекции в 4,2 раза превысила таковую от туберкулеза и составила 45,6 на 100 тыс. соответствующего населения, что было в 3,6 раза выше по сравнению с общероссийским значением и в 2,7 раза выше по сравнению с возрастной группой 20-34 года (рис. 6-7). В этой возрастной группе в 2017 г. доля смертности от ВИЧ-инфекции в структуре смертности от инфекционных болезней возросла до 74,1% (в 2000 г. – 0,5%), а доля смертности от туберкулеза снизилась до 17,6% (в 2000 г. – 91%).

В старшей возрастной группе 45-54 года смертность от туберкулеза за весь рассматриваемый период времени снизилась в 3,5 раза и в 2017 г. составляла 12,4 на 100 тыс. соответствующего населения. Вместе с тем в этой группе за последние 10 лет (2008-2017 гг.) возросла в 10,5 раза смертность от

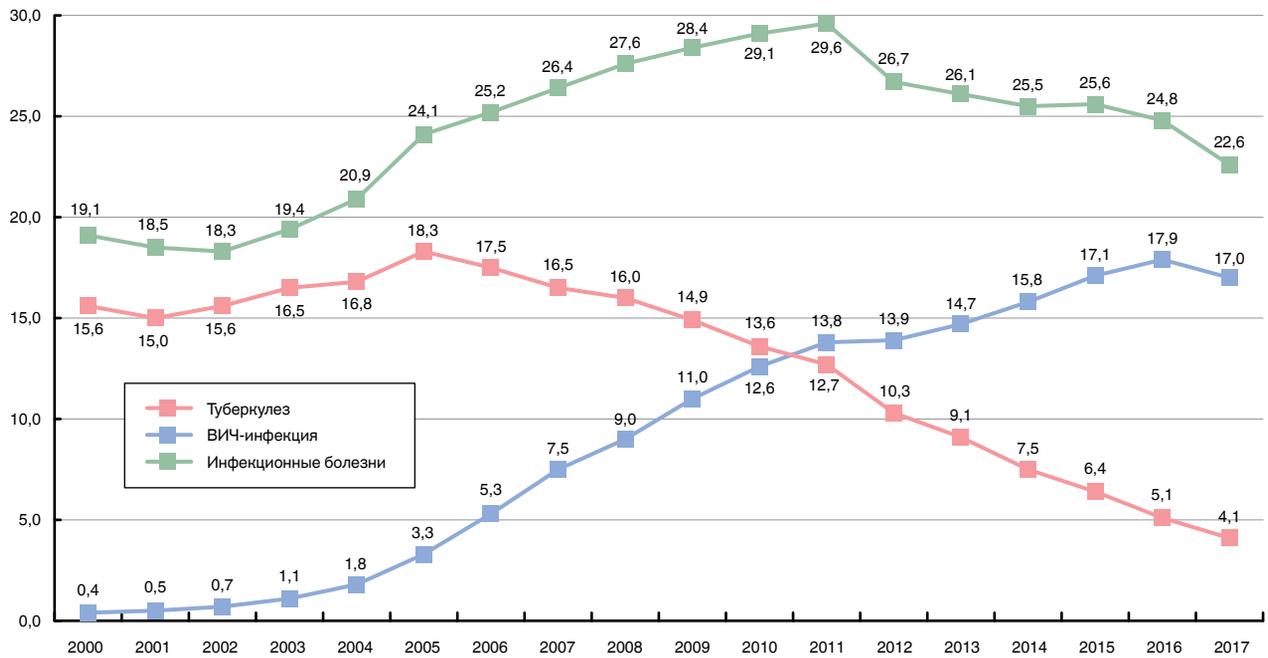


Рис. 6. Смертность от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и инфекционных болезней в возрастной группе 20-34 года, Россия, 2000-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 6. Mortality from tuberculosis, HIV infection and infectious diseases in the age group of 20-34 years, Russia, 2000-2017, per 100,000 population

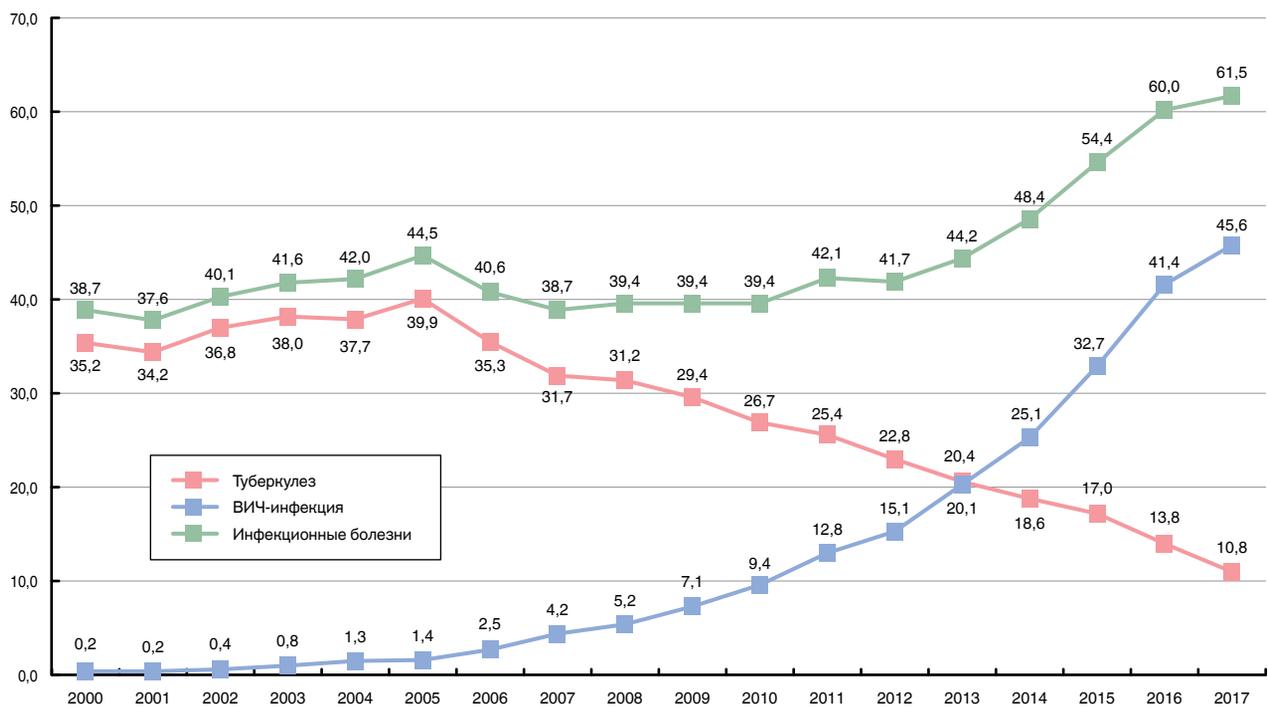


Рис. 7. Смертность от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и инфекционных болезней в возрастной группе 35-44 года, Россия, 2000-2017 гг., стандартизованный коэффициент на 100 тыс. населения

Fig. 7. Mortality from tuberculosis, HIV infection and infectious diseases in the age group of 35-44 years, Russia, 2000-2017, per 100,000 population

ВИЧ-инфекции, а ее значение приблизилось к такому в возрастной группе 20-34 года. Сложившаяся ситуация свидетельствовала о выходе ВИЧ-инфекции за пределы ключевых групп риска и ее широком распространении среди населения [2, 4, 7, 12].

В остальных возрастных группах динамика смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции зна-

чительно отличалась от таковой среди молодых и средних возрастов. Среди детей в возрасте 0-4 года смертность от туберкулеза была крайне низкой и за весь период наблюдения колебалась в диапазоне от 0,1 до 0,7 со средним значением, равным 0,3 на 100 тыс. соответствующего населения. Смертность от ВИЧ-инфекции в этой возрастной группе также

была крайне низкой и в среднем за весь период наблюдения составляла 0,2 на 100 тыс. соответствующего населения.

В возрастной группе 5-19 лет смертность от туберкулеза в 2000-2014 гг. также была крайне низкой и за весь период наблюдения составляла в среднем 0,1 на 100 тыс. соответствующего населения. В 2015-2017 гг. в этой возрастной группе не зарегистрировано ни одного случая смерти от туберкулеза. Смертность от ВИЧ-инфекции в этой группе также была крайне низкой: в 2000-2006 гг. не зарегистрировано ни одного случая смерти от ВИЧ-инфекции, а в последующие годы ее уровень не превышал 0,1 на 100 тыс. соответствующего населения.

В возрастной группе 55 лет и старше за рассматриваемый период времени смертность от туберкулеза снизилась в 2,7 раза и в 2017 г. составляла 8,2 на 100 тыс. соответствующего населения. Смертность от ВИЧ-инфекции была низкой и за весь период наблюдения в среднем составляла 1,4 на 100 тыс. соответствующего населения.

Заключение

В России наблюдается стабильное снижение показателя смертности от туберкулеза, значение

которого в 2017 г. достигло 5,9 на 100 тыс. населения. Одновременно средние значения уровня смертности от туберкулеза сместились в сторону старших возрастных групп населения, достигая максимальных значений в возрастной группе 45 лет и старше.

Анализ динамики смертности от ВИЧ-инфекции за последние 10 лет (2006-2017 гг.), напротив, показал ее беспрецедентный рост – с 1,6 до 12,6 на 100 тыс. населения. Одновременно максимальные показатели смертности от ВИЧ-инфекции наблюдались в молодых возрастных группах 35-44 года.

В России в 2017 г. среди пациентов, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, сочетание с туберкулезом составляло 81%. Рост смертности от ВИЧ-инфекции сопровождался изменением структуры смертности от инфекционных болезней: доля смертности от туберкулеза сократилась с 79,1% (2000 г.) до 27,4% (2017 г.), а доля смертности от ВИЧ-инфекции, напротив, возросла от 0,1% (2000 г.) до 57,2% (2017 г.). Смертность от ВИЧ-инфекции в молодых возрастных группах заняла лидирующее положение в структуре причин смерти от инфекционных болезней, вытеснив при этом смертность от туберкулеза.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В. А. Демография. – М.: Издательство «Nota Bene», 2001. URL: http://www.sociologos.ru/upload/File/Methods/Demography_Borisov.pdf
2. Воронин Е. Е. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 9 (142). – С. 6-8.
3. Всемирная организация здравоохранения. WHO Mortality Database. Updated as of July 2014. URL: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
4. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по борьбе с ВИЧ-инфекцией на 2016-2021 годы: на пути к ликвидации СПИДа – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: (<http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/ru/>)
5. Медик В. А., Лисицин В. И., Токмачев М. С. Общественное здоровье и здравоохранение: руководство к практическим занятиям. – М: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2012. URL: <https://books.google.ru/books?id=OG-7WzTE-6sC&pg=PA70&hl=ru>.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19.
7. План действий сектора здравоохранения по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Европейском регионе ВОЗ. – Европейское региональное бюро ВОЗ, 2017. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv/aids/publications/2017/action-plan-for-the-health-sector-response-to-hiv-in-the-who-european-region-2017>.
8. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. – Женева: ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf>.
9. Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Русакова Л. И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 19-17.

REFERENCES

1. Borisov V.A. *Demographiya*. [Demography]. Moscow, Izdatelstvo Nota Bene Publ., 2001, Available: http://www.sociologos.ru/upload/File/Methods/Demography_Borisov.pdf
2. Voronin E.E. HIV infection in the Russian Federation. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2016, no. 9 (142), pp. 6-8. (In Russ.)
3. World Health Organisation, WHO Mortality Database. Updated as of July 2014. Available: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
4. *Globalnaya strategiya sektora zdoravookhraneniya po borbe s VICH-infektsiyey na 2016-2021 gody: na puti k likvidatsii SPIDA*. [Global health sector strategy on HIV, 2016-2021]. Geneva, World Health Organisation, 2016. (Epub.), Available at (<http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/ru/>)
5. Medik V.A., Lisitsin V.I., Tokmachev M.S. *Obschestvennoe zdorovye i zdoravookhraneniye: rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam*. [Public health and healthcare: a practical guide]. Moscow, Izdatelstvo GEOTAR-Media Publ., 2012, Available: <https://books.google.ru/books?id=OG-7WzTE-6sC&pg=PA70&hl=ru>.
6. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
7. *Plan deystviy sektora zdoravookhraneniya po borbe s VICH-infektsiyey v Evropeyskom regione VOZ*. [Action plan for the health sector response to HIV in the WHO European Region]. Regional Office for Europe, WHO, 2017, (Epub.), Available: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv/aids/publications/2017/action-plan-for-the-health-sector-response-to-hiv-in-the-who-european-region-2017>.
8. *Realizatsiya strategii likvidatsii tuberkuleza: osnovnye polozheniya*. [Implementation of EndTB Strategy in the world]. Geneva, WHO, 2018, (Epub.), Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf>.
9. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 19-17. (In Russ.)

10. The top 10 causes of death /Geneva: World Health Organization. – 2017. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, accessed 27 January 2018.
11. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018. – WHO, 2018. – 141 pp. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364663/tb-report-2018.pdf.
12. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic // UNAIDS. – Geneva, 2014/ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.unaids.org/resources/documents/2014/90-90-90>. Accessed June 2017.
10. The top 10 causes of death /Geneva: World Health Organization. 2017. (Epub.). Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, accessed 27 January 2018.
11. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018. WHO, 2018, 141 pp. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364663/tb-report-2018.pdf.
12. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS. Geneva, 2014. (Epub.). Available at: <http://www.unaids.org/resources/documents/2014/90-90-90>. Accessed June 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Цыбикова Эржени Батожаргаловна

*доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела анализа статистики здоровья населения.
Факс: 8 (495) 619-38-40.
E-mail: erzheny@bk.ru*

Сон Ирина Михайловна

*доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке.
Тел./факс: 8 (495) 639-60-40; 8 (495) 619-38-40.
E-mail: son@mednet.ru*

Владимиров Александр Владимирович

*ООО «ПЭТ-Технологии Балашиха», главный врач.
143900, Московская область, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6-Б.
Тел.: 8 (498) 662-99-36.
E-mail: vladimirov-av@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

Erzheni B. Tsybikova

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Department for Public Health Statistical Analysis.
Fax: +7 (495) 619-38-40.
Email: erzheny@bk.ru*

Irina M. Son

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research.
Phone/Fax: +7 (495) 639-60-40; +7 (495) 619-38-40.
Email: son@mednet.ru*

Aleksandr V. Vladimirov

*ООО PET-Technology Balashikha, Head Physician.
6-Б, Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900.
Phone: +7 (498) 662-99-36.
Email: vladimirov-av@mail.ru*

Поступила 15.11.2019

Submitted as of 15.11.2019



Хирургическое лечение туберкулеза легких у пациентов при сочетании с парентеральными вирусными гепатитами

С. Н. ШУГАЕВА^{1,2}, А. Е. СУЗДАЛЬНИЦКИЙ^{1,3}, Е. Д. САВИЛОВ^{2,4}, С. И. МАЛОВ¹, И. В. МАЛОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, РФ

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, РФ

³ГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

⁴ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить влияние парентеральных вирусных гепатитов на проявления туберкулеза органов дыхания (ТОД) и характер оперативных вмешательств по поводу туберкулеза.

Материалы и методы. Проведено амбиспективное обсервационное исследование с включением методом сплошной выборки 475 пациентов старше 18 лет с ТОД, которым были выполнены оперативные вмешательства. Эти пациенты распределены в две группы: группу ТОД + ПВГ составили 92 пациента с ассоциацией ТОД и парентеральных вирусных гепатитов (ПВГ) с хроническим течением; группу ТОД – 383 пациента с ТОД, без наличия ПВГ.

Результаты. Установлено, что по сравнению с группой ТОД в группе ТОД + ПВГ (независимо от типа вируса гепатита) значимо чаще регистрировалось хроническое (42,4%; $p = 0,005$; ОШ = 2,0) течение туберкулеза, чаще фиксировалось бактериовыделение (68,5%; $p = 0,035$; ОШ = 1,7), в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (52,4% от числа бактериовыделителей; $p = 0,048$; ОШ = 1,8). Пациентам группы ТОД + ПВГ значимо реже выполнялись радикальные (69,6%; $p = 0,05$; ОШ = 1,7) и малые по объему оперативные вмешательства (64,1%; $p = 0,037$; ОШ = 1,8), у них чаще развивались послеоперационные осложнения (8,7%; $p = 0,009$; ОШ = 2,9).

Ключевые слова: туберкулез, парентеральные вирусные гепатиты, хирургическое лечение

Для цитирования: Шугаева С. Н., Суздальницкий А. Е., Савилов Е. Д., Малов С. И., Малов И. В. Хирургическое лечение туберкулеза легких у пациентов при сочетании с парентеральными вирусными гепатитами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 22-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-22-26>

Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in patients with concurrent parenteral viral hepatitis

S. N. SHUGAEVA^{1,2}, A. E. SUZDALNITSKIY^{1,3}, E. D. SAVILOV^{2,4}, S. I. MALOV¹, I. V. MALOV¹

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

³Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

⁴Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the effect of parenteral viral hepatitis on the manifestations of respiratory tuberculosis and the nature of surgical interventions for tuberculosis.

Subjects and methods. An ambispective observational study was conducted with a continuous sampling of 475 respiratory tuberculosis patients over 18 years old who underwent surgical interventions. The patients are divided into two groups: the group of RTB+PVH consisted of 92 patients with concurrent respiratory tuberculosis and chronic parenteral viral hepatitis; the group of RTB included 383 patients with respiratory tuberculosis and no parenteral viral hepatitis.

Results. It was found that compared with RTB group, in RTB+PVH group (regardless of the type of hepatitis virus), a chronic course of tuberculosis was registered significantly more often (42.4%; $p = 0.005$; OS = 2.0); more often bacillary excretion was documented (68.5%; $p = 0.035$; OR = 1.7), including those with multiple and extensive drug resistance (52.4% of cases with positive sputum tests, $p = 0.048$; OR = 1.8). Radical (69.6%; $p = 0.05$; OS = 1.7) and small-scale surgical interventions (64.1%; $p = 0.037$; OS = 1.8) were significantly less frequently performed in RTB+PVH patients; and such patients often developed postoperative complications (8.7%; $p = 0.009$; OS = 2.9).

Key words: tuberculosis, parenteral viral hepatitis, drug resistance, surgical treatment

For citations: Shugaeva S.N., Suzdalnitskiy A.E., Savilov E.D., Malov S.I., Malov I.V. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in patients with concurrent parenteral viral hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 22-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-22-26>

Для корреспонденции:
Шугаева Светлана Николаевна
E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Correspondence:
Svetlana N. Shugaeva
Email: shugaeva_s@mail.ru

В последнее десятилетие социально значимые инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты – ПВГ) и

их клинико-эпидемиологические проявления при сочетании привлекают внимание исследователей [1, 2, 4, 6, 9].

Во фтизиатрической практике это в первую очередь относится к сочетанию ВИЧ-инфекции и туберкулеза [2, 4, 6]. Проблема ПВГ преимущественно рассматривается в контексте ВИЧ-ассоциированной патологии [2, 4, 7], значительно реже в отечественных и зарубежных публикациях обсуждаются вопросы сочетания туберкулеза и ПВГ вне ВИЧ-инфекции [1, 8, 9]. К настоящему времени установлено, что распространенность ПВГ среди больных туберкулезом значимо выше, чем в общей популяции населения [1, 9]. Среди этих же пациентов чаще наблюдаются случаи прерывания этиотропной терапии [7, 8] и регистрируется более высокий уровень смертности от туберкулеза [9].

Цель исследования: определить влияние ПВГ на проявления туберкулеза органов дыхания (ТОД) и характер оперативных вмешательств по поводу туберкулеза.

Материалы и методы

Проведено амбиспективное наблюдательное исследование на базе хирургического отделения ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница». Начало исследования – январь 2017 г., окончание – июль 2019 г.

Методом сплошной выборки в исследование включено 475 пациентов, которым были выполнены оперативные вмешательства. Критериями включения в исследование являлись возраст пациента более 18 лет, наличие ТОД, информированное согласие пациента на обработку персональных данных. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и другие заболевания, кроме ПВГ; исключение диагноза туберкулеза в процессе наблюдения или оперативного вмешательства. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования представлены в перечне.

Сформированная выборка участников была поделена на две группы. Группу ТОД + ПВГ составили 92 пациента с ассоциацией туберкулеза органов дыхания и ПВГ. У всех пациентов этой группы установлен верифицированный диагноз «вирусный гепатит» и зарегистрировано хроническое его течение. Участники исследования, у которых ТОД не сочетался с вирусным гепатитом, всего 383 пациента, отнесены в группу ТОД. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту пациентов: медиана распределения возраста в группе ТОД + ПВГ составила 35 [29-46] лет, в группе ТОД – 37 [33-43] лет, доля мужчин была 78,3% (72 пациента) и 67,2% (257) в группах соответственно ($\chi^2 = 3,97; p = 0,046$), что согласуется с данными литературы о преимущественной регистрации анализируемой коинфекции среди лиц мужского пола [1].

Показания к оперативному вмешательству определялись согласно Национальным клиническим рекомендациям по применению хирургических

Перечень. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования (n = 475)

List. The main demographic and clinical characteristics of the study subjects (n = 475)

Характеристика	Абс. (%)
Мужской пол	331 (69,7)
Медиана распределения возраста, лет [25%–75%]	36 [30-45]
Хроническое течение туберкулеза органов дыхания	117 (24,6)
Деструкция легочной ткани	329 (69,3)
Бактериовыделение (МБТ+)*	279 (58,7)
Лекарственная устойчивость возбудителя, в том числе МЛУ (включая ШЛУ) **	158 (33,3) 116 (41,6)

Примечание: * – регистрация МБТ и/или ДНК МБТ любым стандартным методом, ** – среди бактериовыделителей

методов в лечении туберкулеза легких [3]. Оценка оперативных вмешательств проведена по их видам: радикальные операции (удаление или резекция легкого), паллиативные (коллапсохирургические) и другие виды вмешательств (диагностические и общехирургические, не связанные с туберкулезным процессом). Объем радикальных операций проанализирован по трем критериям: малые вмешательства (сегментарные резекции), большие (комбинированные резекции, лобэктомии) и обширные (билобэктомии, пневмонэктомии).

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе дана оценка клинико-лабораторных характеристик туберкулеза при межгрупповом анализе и при стратификации группы ТОД + ПВГ по принадлежности вируса гепатита к различным типам (В, С, ассоциация В + С). На втором этапе исследования оценены виды оперативных вмешательств, распространенность послеоперационных осложнений и результаты лечения пациентов при межгрупповом сравнении и в этих же стратах группы ТОД + ПВГ.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли по непараметрическим критериям с использованием пакетов программ Statistica-12.6. Первичные данные в работе представлены в виде абсолютных и относительных величин (абс./%). Значимость различий качественных признаков оценена при помощи критерия χ^2 и его модификаций (поправка Йетса при абс. < 10, двусторонний точный критерий Фишера при абс. < 5). При сравнении частоты анализируемых признаков вычисляли показатель «отношение шансов» и доверительные интервалы к нему (ОШ, [ДИ_{0,95}]). При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты исследования

На первом этапе исследования оценены клинико-лабораторные характеристики пациентов в анализируемых группах (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики туберкулезного процесса в анализируемых группах

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of tuberculosis disease in the studied groups

Показатель	Группа ТОД + ПВГ, n = 92 (абс/%)	Группа ТОД, n = 383 (абс/%)	Статистические показатели	
			$\chi^2; p$	ОШ [ДИ _{0,95}]
Клиническая форма ТОД				
Туберкулема	45/48,9	241/62,9	6,08; 0,014	1,8 [1,1-2,8]
Фиброзно-кавернозная	39/42,4	105/27,4	7,88; 0,005	2,0 [1,2-3,1]
Инфильтративная и/или плеврит	4/4,3	23/6,0	–; 0,373	1,4 [0,5-4,2]
Диссеминированная	3/3,3	8/2,1	–; 0,452	1,6 [0,4-6,1]
Другие формы	1/1,1	6/1,6	–; 1,0	1,4 [0,2-12,2]
Характеристика ТОД				
Деструкция легочной ткани	66/71,7	263/68,7	0,33; 0,331	1,2 [0,7-1,9]
Бактериовыделение*, в том числе	63/68,5	216/56,4	4,47; 0,035	1,7 [1,0-2,7]
Все варианты ЛУ МБТ**	43/68,2	115/53,2	4,48; 0,034	1,9 [1,0-3,4]
МЛУ (в том числе ШЛУ) МБТ **	33/52,4	83/38,4	3,91; 0,048	1,8 [1,0-3,1]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий; * – регистрация любым стандартным методом, ** – среди бактериовыделителей

Как следует из табл. 1, в группе ТОД + ПВГ клиническая структура туберкулеза была значимо смещена в сторону фиброзно-кавернозной формы. У пациентов этой группы статистически значимо чаще регистрировалось бактериовыделение и чаще определялся возбудитель с лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью (в том числе широкой лекарственной устойчивостью) микобактерий туберкулеза (МБТ).

Характерной особенностью контингентов хирургических отделений является преобладание пациентов с деструктивным туберкулезом над числом бактериовыделителей, что объясняется прекращением бактериовыделения в результате предшествующей консервативной противотуберкулезной терапии. При этом среди группы ТОД + ПВГ выявлено незначительное превышение частоты деструктивных процессов над частотой бактериовыделения (3,2%), а в группе ТОД этот показатель был в четыре раза выше (12,3%) (ОШ = 4,6 [1,4-15,2]). Данный факт косвенно свидетельствует о сниженных возможностях этиотропной терапии у больных с сочетанием туберкулеза и ПВГ. Различия этого показателя при стратификации обеих групп по половозрастным признакам не выявлены.

Далее в группе ТОД + ПВГ проведен анализ клинико-лабораторных характеристик туберкулезного процесса в зависимости от типа вируса гепатита. Установлено, что чаще встречался гепатит С (67/72,8%) по сравнению с гепатитом В (19/20,6%) и ассоциацией вирусов В + С (6/6,5%) ($\chi^2 = 50,30$; $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 81,75$ соответственно; $p < 0,0001$). Ни по одному из признаков, характеризующих туберкулезный процесс (использованным в табл. 1 для сравнения групп), статистически значимых различий между стратами по типу вируса не выявлено, что, возможно, связано с малой размерно-

стью выборок пациентов с гепатитом В и особенно гепатитом В + С.

Вышеописанное неблагоприятное смещение клинической формы туберкулеза у пациентов группы ТОД + ПВГ предопределило противопоказания к резекционным операциям (табл. 2).

Негативные черты сочетанного течения туберкулеза и вирусного гепатита проявились и в послеоперационном периоде. Так, у пациентов группы ТОД + ПВГ послеоперационные осложнения наблюдались в два раза чаще (ОШ = 2,2 [1,0-4,8]), чем у пациентов группы ТОД (приблизительно у каждого восьмого и у каждого семнадцатого пациента соответственно). При анализе структуры осложнений межгрупповых различий не выявлено, основные проявления отягощенного течения послеоперационного периода заключались в развитии гнойно-воспалительных процессов, эмпиемы плевры, легочного кровотечения и спонтанного пневмоторакса. Необходимо отметить, что основная доля осложнений в группе ТОД + ПВГ и группе ТОД + ПВГ приходилась на паллиативные вмешательства (31,8 и 27,1% соответственно; $p = 0,002$), гораздо реже осложнения наблюдались после радикальных вмешательств (4,7 и 1,0% соответственно; $p < 0,0001$).

Межгрупповой анализ результатов лечения пациентов при радикальных и паллиативных хирургических вмешательствах показал высокие уровни ликвидации деструкции и перевода на амбулаторное лечение. Однако среди пациентов ТОД + ПВГ частота прекращения бактериовыделения достигнута лишь в 77,4%, а в группе ТОД – в 90,7% (ОШ = 2,9 [1,3–6,4]). Также имеется разница, не получившая в данной выборке статистического подтверждения, в частоте летального исхода: в группе ТОД + ПВГ – 2,3%, в группе ТОД – 0,3%. Не уста-

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств и результаты хирургического лечения в группах
Table 2. Parameters of surgical interventions and surgical treatment outcomes in the studied groups

Показатель	Группа ТОД + ПВГ, n = 92 (абс/%)	Группа ТОД, n = 383 (абс/%)	Статистические показатели	
			$\chi^2; p$	ОШ [ДИ _{0,95}]
Вид операции				
Радикальная	64 (69,6)	303 (79,1)	3,85; 0,050	1,7 [1,0-2,8]
Паллиативная	22 (23,9)	59 (15,4)	3,80; 0,050	1,7 [1,0-3,0]
Диагностическая или общехирургическая	6 (6,5)	21 (5,5)	0,02; 0,892	1,2 [0,5-3,1]
Объем радикальных операций				
Малый	41 (64,1)	232 (76,6)	4,34; 0,037	1,8 [1,0-3,3]
Большой	20 (31,2)	63 (20,8)	3,30; 0,070	1,7 [1,0-3,2]
Обширный	3 (4,7)	8 (2,6)	–; 0,415	1,8 [0,5-7,0]
Осложненное течение послеоперационного периода*				
Радикальные операции	3/64 (4,7)	3/303 (1,0)	–; 0,068	4,9 [1,0-24,9]
Паллиативные операции	7/22 (31,8)	16/59 (27,1)	0,02; 0,888	1,2 [0,4-3,6]
Диагностические или общехирургические операции	1/6	3/21	–; 1,0	1,2 [0,1-14,2]
Итого	11 (8,7)	22 (5,7)	4,43; 0,035	2,2 [1,0-4,8]
Результаты лечения при радикальных и паллиативных операциях, n = 448				
Прекращение бактериовыделения	41/53 (77,4%)	175/193 (90,7)	6,88; 0,009	2,9 [1,3-6,4]
Ликвидация полостей распада	56/62 (90,3)	221/241 (91,7)	0,01; 0,927	1,2 [0,4-3,1]
Перевод на амбулаторное лечение	84 (97,7)	360 (99,4)	–; 0,168	4,3 [0,6-30,9]
Летальный исход	2 (2,3)	1 (0,3)	–; 0,096	8,6 [0,8-95,9]
Прерывание лечения после операции по инициативе пациента	0 из 86	1/0,3	–	–

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий; * – расчет относительного значения от числа проведенных операций каждого вида

новлено статистических различий анализируемых показателей в группе ТОД + ПВГ между пациентами с различными типами вируса гепатита (гепатит С, гепатит В, гепатит В + С).

Заключение

В результате исследования установлено, что среди пациентов хирургического профиля с сочетанием туберкулеза и вирусного гепатита значительно преобладал гепатит С (72,8%) по сравнению с гепатитом В

и ассоциацией В + С (20,6 и 6,5% соответственно). У этих пациентов, по сравнению с больными туберкулезом без вирусного гепатита, статистически значимо чаще регистрируются фиброзно-кавернозная форма, бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость МБТ, реже имеется возможность выполнить радикальные и малые по объему оперативные вмешательства на легких по поводу туберкулеза, чаще возникают послеоперационные осложнения и после операции сохраняется бактериовыделение.

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. Асратян А. А., Соловьев В. Д., Русакова Е. В. Туберкулез в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами: заболеваемость сочетанными формами // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 54-57.
2. Колесников С. И., Савилов Е. Д., Савченков М. Ф., Лещенко Я. А., Малов И. В., Анганова Е. В., Астафьев В. А., Шугаева С. Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) // Вестник РАМН. – 2016. – № 6. – С. 472-481. doi.org/10.15690/vramn640.
3. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. – 2013. – 22 с. [Интернет]. 2013 URL: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/Лечение-туберкулеза-легких.pdf> (дата обращения 9 января 2020 г.).

REFERENCES

1. Asratyan A.A., Soloviev V.D., Rusakova E.V. Tuberculosis with concurrent parenteral viral hepatitis: incidence of co-morbid forms. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 54-57. (In Russ.)
2. Kolesnikov S.I., Savilov E.D., Savchenkov M.F., Leschenko Ya.A., Malov I.V., Anganova E.V., Astafiev V.A., Shugaeva S.N. Sanitary and epidemiological well-being of the population of Siberia (medical and demographic and epidemiological characteristics). *Vestnik RAMN*, 2016, no. 6, pp. 472-481 (In Russ.) doi.org/10.15690/vramn640.
3. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh*. [National clinical recommendations on the use of surgery in pulmonary tuberculosis treatment]. 2013, 22 p. (Epub.) 2013, Available: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/Лечение-туберкулеза-легких.pdf> (Accessed on January 9, 2020).

4. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
5. Шопоева Г. А., Дуисенова А. К., Балгазин Б. Н. Особенности клинического течения микст-инфекции: впервые выявленный туберкулёз легких и вирусные гепатиты В и С // Здравоохранение Кыргызстана. – 2013. – № 4. – С. 47-49.
6. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 5-10. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10.
7. Bushnell G., Stennis N. L., Drobnik A. M., Proops D. C., Ahuja S. D., Bornschlegel K., Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010 // Epidemiology and Infection. – 2015. – Vol. 143, № 9. – P. 1972-1981. doi: 10.1017/S0950268814002970.
8. Chua A. P., Lim L. K., Gan S. H., Chee C. B., Wang Y. T. The role of chronic viral hepatitis on tuberculosis treatment interruption // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 22, № 12. – P. 1486-1494. doi: 10.5588/ijtld.18.0195.
9. Wu P. H., Lin Y. T., Hsieh K. P., Chuang H. Y., Sheu C. C. Hepatitis C virus infection is associated with an increased risk of active tuberculosis disease: a nationwide population-based study // Medicine (Baltimore). – 2015. – № 94. – P. 1328. doi: 10.1097/MD.0000000000001328.
4. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.) doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
5. Shopaeva G.A., Duysenova A.K., Balgazin B.N. Specific parameters of the clinical course of co-morbid infections: new pulmonary tuberculosis and viral hepatitis B and C. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*, 2013, no. 4, pp. 47-49. (In Russ.)
6. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untanova L.S. Impact of HIV infection on intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10.
7. Bushnell G., Stennis N.L., Drobnik A.M., Proops D.C., Ahuja S.D., Bornschlegel K., Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010. *Epidemiology and Infection*, 2015, vol. 143, no. 9, pp. 1972-1981. doi: 10.1017/S0950268814002970.
8. Chua A.P., Lim L.K., Gan S.H., Chee C.B., Wang Y.T. The role of chronic viral hepatitis on tuberculosis treatment interruption. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 12, pp. 1486-1494. doi: 10.5588/ijtld.18.0195.
9. Wu P.H., Lin Y.T., Hsieh K.P., Chuang H.Y., Sheu C.C. Hepatitis C virus infection is associated with an increased risk of active tuberculosis disease: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, no. 94, pp. 1328. doi: 10.1097/MD.0000000000001328.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Иркутский государственный медицинский университет,
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.*

Шугаева Светлана Николаевна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Суздальникий Алексей Евгеньевич
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: irksae@mail.ru

Малов Сергей Игоревич
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры инфекционных болезней.
E-mail: lynx2000@mail.ru

Малов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных болезней.
E-mail: igmumalov@gmail.com

Савилов Евгений Дмитриевич
Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии.
664049, г. Иркутск, мрн Юбилейный, д. 100, корп. 4.
E-mail: savilov47@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Irkutsk State Medical University,
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003.*

Svetlana N. Shugaeva
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: shugaeva_s@mail.ru

Aleksey E. Suzdalnitskiy
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Email: irksae@mail.ru

Sergey I. Malov
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infectious Diseases Department.
Email: lynx2000@mail.ru

Igor V. Malov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Infectious Diseases Department.
Email: igmumalov@gmail.com

Evgeniy D. Savilov
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
RF Honoured Researcher,
Head of Epidemiology and Microbiology Department.
Build. 4, 100, Yubileyny R.D.,
Irkutsk, 664049
Email: savilov47@gmail.com

Поступила 21.01.2020

Submitted as of 21.01.2020



Дефицит витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией

Д. М. СЛАЩЕВА¹, А. Д. ПЕТРУШИНА¹, Н. С. БРЫНЗА¹, А. П. ЧЕРНОВА², Н. Д. ПИРОГОВА², С. В. СОСНОВСКАЯ²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, РФ

²ТБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование включено 40 детей от 3 до 17 лет с аномальной реакцией на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ, без клинических, рентгенологических и бактериологических признаков активного туберкулеза, 39 из них во время исследования получали профилактическое лечение по поводу латентной туберкулезной инфекции. Определялись: уровень 25-гидроксихолекальциферола (кальцидиол, 25(OH)D) в крови (концентрация менее 10 нг/мл расценивалась как выраженный дефицит, концентрация 11-20 нг/мл – как дефицит, 21-29 нг/мл – как недостаточность, выше 30 нг/мл – как адекватный уровень витамина D); кальций общий и кальций ионизированный.

Результаты: не имели адекватной обеспеченности витамином D 87,5% (14/16) детей из группы 3-6 лет и 96% (23/24) детей из группы 7-17 лет; $p_{\text{ТКФинера}} > 0,05$. Уровень кальция общего и кальция ионизированного в крови у всех детей был в пределах возрастной нормы.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, «вираж» туберкулиновой пробы, витамин D, холекальциферол, недостаточность, дефицит

Для цитирования: Слащева Д. М., Петрушина А. Д., Брынза Н. С., Чернова А. П., Пирогова Н. Д., Сосновская С. В. Дефицит витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 27-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-27-31>

Vitamin D deficiency in children with latent tuberculosis infection

D. M. SLASCHEVA¹, A. D. PETRUSHINA¹, N. S. BRYNZA¹, A. P. CHERNOVA², N. D. PIROGOVA², S. V. SOSNOVSKAYA²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary, Tyumen, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the level of vitamin D and parameters of phosphorus-calcium metabolism in children with latent tuberculosis infection.

Subjects and methods. 40 children from 3 to 17 years were enrolled in the study, they all had the abnormal reaction to Mantoux test with 2 TU but no clinical, radiological and bacteriological signs of active tuberculosis; 39 of them received preventive treatment for latent tuberculosis infection during the study. The following parameters were tested: blood level of 25-hydroxycholecalciferol (calcidiol, 25(OH)D) (the level of less than 10 ng/ml was considered as pronounce severe deficiency, the level of 11-20 ng/ml as moderate deficiency, 21-29 ng/ml – minor deficiency, above 30 ng/ml – an adequate level of vitamin D); total calcium, and ionized calcium.

Results: 87.5% (14/16) of children from the group of 3-6 years old and 96% (23/24) of children from the group of 7-17 years old were found to have vitamin D deficiency; $p > 0.05$. The blood level of total calcium and ionized calcium in all children was within the age norm.

Key words: latent tuberculosis infection, conversion of tuberculin test, vitamin D, cholecalciferol, deficiency

For citations: Slascheva D.M., Petrushina A.D., Brynza N.S., Chernova A.P., Pirogova N.D., Sosnovskaya S.V. Vitamin D deficiency in children with latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 27-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-27-31>

Для корреспонденции:

Слащева Дарья Максимовна
E-mail: dms312@mail.ru

Correspondence:

Darya M. Slascheva
E-mail: dms312@mail.ru

Туберкулез у детей часто протекает бессимптомно, поэтому основным методом его выявления является иммунодиагностика, которая в зависимости от возраста проводится в соответствии с приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и Приказом Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». Для иммунодиагностики применяются различные пробы, эффективность которых подтверждена в различных группах на-

селения [1,4-6, 13-16]. При иммунодиагностике выявляется и латентная туберкулезная инфекция. Согласно федеральным клиническим рекомендациям [7], латентная туберкулезная инфекция – это состояние стойкого иммунного ответа на антигены *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза.

В последние десятилетия наблюдается рост интереса к витамину D (холекальциферолу) в связи с расширяющимся пониманием его роли в организме [8]. С низким содержанием витамина D в детском и подростковом возрасте, а также во взрослом состоянии, помимо патологии опорно-двигательно-

го аппарата, ассоциированы: более раннее развитие и тяжелое течение атеросклероза сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, нарушения памяти и внимания, повышенная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, возникновение онкологических заболеваний [3].

Важно отметить, что для реализации некальциевых функций холекальциферола необходим более высокий его уровень [2]. Повсеместно в мире ведется дискуссия о необходимости увеличения рекомендуемой ежедневной дозы поступления витамина D для снижения риска инфекционных и неинфекционных (эндокринных, аутоиммунных, онкологических) заболеваний [3]. Обнаружены иммуномодуляторные эффекты витамина D, также изучается связь между дефицитом витамина D и заболеванием туберкулезом [8]. У пациентов с туберкулезом прием витамина D усиливает TLR2/1L-индуцированные ответы макрофагов [11]. Установлено, что иммуномодуляторный эффект холекальциферола включает влияние на деление клеток Т-хелперов и дифференцирование В-клеток, на уровень цитокинов и регуляцию эффектов интерферона [17]. С помощью витамина D осуществляется синтез антимикробных пептидов кателицидина и дефензина, оказывающих бактерицидный эффект [10]. Описано, что достаточный уровень витамина D в сыворотке крови влияет на частоту «виража» пробы Манту у лиц из контакта с большим туберкулезом [9]. Сообщается, что установлена 70%-ная вероятность того, что у любого здорового человека уровень витамина D в сыворотке будет выше, чем у больного туберкулезом, независимо от пола, возраста, этнической принадлежности, диеты и географического местоположения [12].

Цель исследования: оценить уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» в период с июня по август 2017 г.

Среди пациентов, взятых на диспансерный учет в 2017 г., отобрано 40 детей от 3 до 17 лет с аномальной реакцией на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ, без клинических, рентгенологических и бактериологических признаков активного туберкулеза. Детям было показано профилактическое лечение противотуберкулезными препаратами. В исследовании не включались дети с активным туберкулезом и дети с клиническим излечением туберкулеза.

Проанализированы по данным медицинских карт пациентов: сведения о ребенке, эпидемиологический анамнез, данные о вакцинации БЦЖ, назначенное профилактическое лечение. У всех включенных в исследование детей выполнены лабораторные анализы:

1. Определение уровня 25-гидроксихолекальциферола (кальцидиол, 25(OH)D) в крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа для оценки обеспеченности организма ребенка витамином D. В соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» концентрация 25(OH)D менее 10 нг/мл расценивалась как выраженный дефицит витамина D, концентрация 11-20 нг/мл – как дефицит витамина D, 21-29 нг/мл – как недостаточность витамина D. Концентрация выше 30 нг/мл интерпретирована как адекватный уровень витамина D [3].

2. Определение кальция общего в сыворотке крови проводилось калориметрическим методом с арсенатом III, кальция ионизированного – расчетным методом, уровня активности щелочной фосфатазы – методом оптимизации IFCC. Определение кальций-креатининового соотношения для оценки фосфорно-кальциевого обмена проводилось в разовой порции мочи. Разовая порция была выбрана вместо суточной, так как сбор мочи в течение суток для оценки усредненной суточной экскреции кальция с мочой сложен для некоторых пациентов, в особенности детей младшего возраста. Оценка данных показателей выполнялась по общепринятым возрастным нормам.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты исследования

В группе наблюдения из 40 детей в возрасте от 3 до 17 лет 55% составили девочки, 45% – мальчики.

У 38/40 (95%) детей была проведена проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР; препарат диаскинтест) выполнена у всех (100%), при этом у 8/40 (20%) детей она оказалась отрицательной. У 2 детей, которым проба Манту не выполнялась, результат пробы с АТР был положительным.

У 38/40 (95%) детей был диагноз «R76.1 Аномальная реакция на туберкулиновую пробу». Лишь у 20/40 (50%) детей установлен контакт с больным туберкулезом. Все случаи контакта были с родственниками. При этом у 5/20 (25%) детей контакт был с больным бактериовыделителем (подтверждено МБТ+).

Были привиты БЦЖ 37/40 (92,5%) детей, у 3 – данных по вакцинации не было. Размер рубца после вакцинации БЦЖ варьировал от 2 до 10 мм.

Всем детям было назначено профилактическое лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям двумя препаратами – изониазидом (в дозе 8,24 мг/кг в 1 сут) и пиразинамидом (в дозе 18,2 мг/кг в 1 сут) сроком на 6 мес. [7]. Принимали эту схему 36 детей, 3 ребенка принимали только изониазид, у 1 (2,5%) ребенка был письменный отказ родителей от лечения. Для профилактики и купиро-

вания нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты 32 ребенка получали пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆), а 29 – гепатопротекторы.

В результате лабораторных тестов определено, что только 3/40 (7,5%) детей имели уровень 25(OH)D более 30 нг/мл (адекватный уровень). У 14/40 (35%) детей обнаружена недостаточность витамина D, а у 23/40 (57,5%) выявлен дефицит витамина D.

При этом выраженный дефицит не обнаружен ни в одном случае. То есть сниженный уровень витамина D в крови выявлен у 37/40 (92,5%) обследованных детей. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у обследованных детей по возрастным группам 3-6 и 7-17 лет представлена в таблице.

Уровень витамина D был следующим по возрастным группам 3-6 лет (16 детей) и 7-17 лет

Таблица. Лабораторные показатели у детей по возрастным группам

Table. Laboratory rates of children from different age groups

Показатели	Показатели без учета возраста		Группы			
			от 3 до 6 лет		от 7 до 17 лет	
	среднее значение	Ме [25; 75]	среднее значение	Ме [25; 75]	среднее значение	Ме [25; 75]
Число детей, абс. (%)	40 (100%)		16 (40%)		24 (60%)	
Возраст, лет	8,43		4,31		11,17	
Пол, м/ж (%)	45/55		44/56		46/54	
25(OH)D, нг/мл	20,05	19,46 [14,49; 23,75]	21,75	21,05 [19,25; 24,05]	18,91	17,2 [13,81; 23,4]
Кальций общий, ммоль/л	2,36	2,36 [2,29; 2,39]	2,36	2,36 [2,32; 2,38]	2,35	2,33 [2,29; 2,41]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03	1,04 [1,02; 1,05]	1,04	1,05 [1,03; 1,06]	1,03	1,03 [1,00; 1,05]
ЩФ, МЕ/л	696,8	698 [594; 741]	614,57	649,5 [530,75; 692,25]	751,6	710 [625; 779]
Кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, ммоль/ммоль	0,25	0,19 [0,11; 0,37]	0,35	0,34 [0,18; 0,46]	0,19	0,13 [0,09; 0,21]

Примечание: Ме [25; 75] – медиана и 25% и 75% квантили

(24 ребенка) соответственно: дефицит – у 37,5% (6 детей) и 71% (17 детей), $p_{\chi^2} < 0,05$; недостаточность – у 50% (8 детей) и 25% (6 детей), $p_{\chi^2} > 0,05$; адекватный уровень – у 12,5% (2 детей) и 4% (1 ребенок), $p_{\text{ТКФишера}} > 0,05$.

При этом дефицитное состояние витамина D статистически значимо чаще встречалось среди детей 7-17 лет, чем среди детей 3-6 лет. По данным многоцентрового исследования РОДНИЧОК-1, дети и подростки 7-14 лет в России адекватно обеспечены витамином D не более чем на 10% [3]. Полученные в нашем исследовании данные указывают, что дети 7-17 лет с латентной туберкулезной инфекцией, получающие профилактическое лечение противотуберкулезными препаратами, в 96% случаев имели неадекватную обеспеченность витамином D [дефицит – у 71% (17/24 детей), недостаточность – у 25% (6/24 детей)]. То есть возможно имели более низкую обеспеченность витамином D в сравнении с остальным детским населением (адекватное сравнение невозможно, так как в исследованиях были разные возрастные группы 7-14 и 7-17 лет).

Уровень кальция общего и кальция ионизированного у всех обследованных детей оставался в пределах возрастной нормы. У 35/40 (87,5%) детей наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы

(в среднем в 2-3 раза от возрастной нормы), что может быть следствием приема противотуберкулезных препаратов [7], а также повышенного метаболизма в костной ткани, что бывает при остеомалиции, ювенильном рахите (недостатке витамина D в пище). Показатели кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи у всех обследуемых не выходили за рамки возрастной нормы.

Заключение

У детей с латентной туберкулезной инфекцией, получающих профилактическое лечение противотуберкулезными препаратами, уровень витамина D был следующим по возрастным группам 3-6 лет (16 детей) и 7-17 лет (24 ребенка) соответственно: дефицит – у 37,5% (6 детей) и 71% (17 детей), $p_{\chi^2} < 0,05$; недостаточность – у 50% (8 детей) и 25% (6 детей), $p_{\chi^2} > 0,05$; адекватный уровень – у 12,5% (2 ребенка) и 4% (1 ребенок), $p_{\text{ТКФишера}} > 0,05$.

То есть не имели адекватной обеспеченности витамином D 87,5% (14/16) детей из группы 3-6 лет и 96% (23/24) детей из группы 7-17 лет, $p_{\text{ТКФишера}} > 0,05$. Уровень кальция общего и кальция ионизированного в крови у всех детей был в пределах возрастной нормы.

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

- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
- Мальцев С. В., Шакирова Э. М., Сафина Л. З., Закирова А. М., Сулейманова З. Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32-38.
- Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
- Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
- Слогоцкая Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.
- 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. – 2019. – Т. 98, № 44. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
- Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плеiotропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 12. – С. 17-23.
- Arnedo-Pena et al. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study // BMC Infectious Diseases. – 2011. – № 11. – P. 349.
- Khoo A. L., Chai L. Y. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production // Cytokine. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 294-300.
- Larcombe L., Orr P., Tumer-Brannen E., Slivinski C. R., Nickerson P. W., Mookhegee N. Effect of vitamin D supplementation on *Mycobacterium tuberculosis*-induced innate immune responses in a Canadian Dené First Nations Cohort // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 7.
- Nnoaham K. E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 113-119.
- Shovkun L., Aksенова V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52, № S62. – PA2733.
- Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № S59. – PA4524.
- Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., 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.
- Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. 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. S65.
- Sundaram M. E., Coleman L. A. Vitamin D and influenza // Adv. Nutr. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 517-525.
- Aksенова V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
- Maltsev S.V., Shakirova E.M., Safina L.Z., Zakirova A.M., Suleymanova Z. Ya. Vitamin D assessment of children and adolescents. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 32-38. (In Russ.)
- Natsionalnaya programma Nedostatochnost vitamina D u detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: sovremennyye podkhody k korrektsii. Soyuz pediatrov Rossii i dr.* [National Program on Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to Its correction. Union of Pediatricians of Russia et al.]. Moscow, Pediatr Publ., 2018, 96 p.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-59. (In Russ.)
- Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya*, 2019, vol. 98, no. 44, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
- Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tiberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovyе Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
- Shilin D.E. Hormone vitamin D in the clinic of the XXI century: pleiotropic effects and laboratory assessment (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2010, no. 12, pp. 17-23. (In Russ.)
- Arnedo-Pena et al. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 2011, no. 11, pp. 349.
- Khoo A.L., Chai L.Y. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011, vol. 55, no. 2, pp. 294-300.
- Larcombe L., Orr P., Tumer-Brannen E., Slivinski C.R., Nickerson P.W., Mookhegee N. Effect of vitamin D supplementation on *Mycobacterium tuberculosis*-induced innate immune responses in a Canadian Dené First Nations Cohort. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7.
- Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, vol. 37, no. 1, pp. 113-119.
- Shovkun L., Aksенова V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. S62, PA2733.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, PA4524.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., 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.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. 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. S65.
- Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv. Nutr.*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 517-525.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

Слащева Дарья Максимовна

аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития.

Тел.: 8 (3452) 20-92-39.

E-mail: dms312@mail.ru

Петрушина Антонина Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института непрерывного профессионального развития.

Тел.: 8 (3452) 28-75-93.

E-mail: petrushinaad@tyumsmu.ru

Брынза Наталья Семеновна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития.

Тел.: 8 (3452) 20-92-39.

E-mail: brynzans@tyumsmu.ru

ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»,
625000, г. Тюмень, ул. Курортная, д. 2А.

Чернова Анна Петровна

врач-фтизиатр.

Пирогова Наталья Давыдовна

главный врач.

Тел.: 8 (3452) 43-35-89.

E-mail: opd@med-to.ru

Сосновская Светлана Владимировна

заведующая поликлиническим отделением.

Тел.: 8 (3452) 43-43-68.

E-mail: opd@med-to.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tyumen State Medical University,
54, Odesskaya St.,
Tyumen, 625023.

Darya M. Slascheva

Postgraduate student,
Department of Public Health and Health Care,
Institute of Continuing Professional Development.

Phone: +7 (3452) 20-92-39.

Email: dms312@mail.ru

Antonina D. Petrushina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Pediatrics,
Institute for Continuing Professional Development.

Phone: +7 (3452) 28-75-93.

Email: petrushinaad@tyumsmu.ru

Natalya S. Brynza

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department of Public Health and Health Care,
Institute of Continuing Professional Development.

Phone: +7 (3452) 20-92-39.

Email: brynzans@tyumsmu.ru

Regional Clinical TB Dispensary,
2A, Kurortnaya St., Tyumen, 625000.

Anna P. Chernova

Phthisiologist.

Natalya D. Pirogova

Head Physician.

Phone: +7 (3452) 43-35-89.

Email: opd@med-to.ru

Svetlana V. Sosnovskaya

Head of Polyclinic Department.

Phone: +7 (3452) 43-43-68.

Email: opd@med-to.ru

Поступила 15.09.2019

Submitted as of 15.09.2019



Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА, Ю. О. ЕГОРОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить клинические проявления рецидивов туберкулеза и результаты их лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен анализ 132 медицинских карт пациентов с рецидивами туберкулеза, 69 из них были с ВИЧ-инфекцией и 63 – ВИЧ-негативными. Все они находились на стационарном лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице с 2016 по 2019 г., а затем продолжали лечение туберкулеза амбулаторно. Эффективность лечения оценена в феврале 2020 г.

Результаты. Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризовались более тяжелыми клиническими формами, в том числе генерализованными с поражением центральной нервной системы. Поэтому среди этих пациентов показатель летальности значимо выше (24,6%), чем при рецидивах туберкулеза без ВИЧ-инфекции (6,3%), $p \leq 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, рецидивы туберкулеза, исходы туберкулеза

Для цитирования: Зоркальцева Е. Ю., Егорова Ю. О. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 32-35. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>

Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients

E. YU. ZORKALTSEVA, YU. O. EGOROVA

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

ABSTRACT

The objective: to study clinical manifestations of tuberculosis relapses and their treatment outcomes in patients with HIV infection.

Subjects and Methods. 132 medical records of patients with tuberculosis relapses were analyzed; 69 of them were HIV-positive and 63 were HIV-negative. All of them were admitted to Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital from 2016 to 2019, and then continued treatment of tuberculosis on the out-patient basis. Treatment efficacy was assessed in February 2020.

Results. More severe clinical forms of tuberculosis relapses were typical of HIV patients including generalized forms affecting the central nervous system. Therefore, among these patients, the mortality rate is significantly higher (24.6%) than in tuberculosis relapses with no concurrent HIV infection (6.3%), $p \leq 0.05$.

Key words: tuberculosis, HIV infection, tuberculosis relapses, outcomes of tuberculosis

For citations: Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O. Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 32-35. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>

Для корреспонденции:

Зоркальцева Елена Юльевна
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Correspondence:

Elena Yu. Zorkaltseva
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Туберкулез (ТБ) является одной из самых распространенных инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и), которые остаются в группе высокого риска по ТБ на протяжении всей жизни [3, 6]. Имеются данные, что при рецидиве ТБ у пациентов с ВИЧ-и чаще возникает распространенный инфильтративный ТБ легких, а также ТБ в двух и более органах и системах, чем у ВИЧ-негативных пациентов [5]. Терапия пациентов с рецидивом ТБ затруднена из-за высокой частоты множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя, дополнительные сложности возникают при необходимости сочетания схем противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов при сочетании с ВИЧ-и. Схемы химиотерапии с включением бедаквилина, являющиеся эффективными при лечении впервые выявленного МЛУ-ТБ [1, 4], недостаточно изучены у пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и. Увеличение летальных исходов среди пациентов с ВИЧ-и

и рецидивом ТБ в значительной степени связано с прогрессированием ВИЧ-и или развитием генерализованного остро прогрессирующего ТБ [2].

Цель исследования: изучить клинические проявления рецидивов ТБ и результаты их лечения у пациентов с ВИЧ-и.

Материалы и методы

Проанализированы 132 медицинские карты пациентов с рецидивами ТБ с ВИЧ-и (69) и без ВИЧ-и (63), находившихся на стационарном лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице в 2016-2018 гг. и далее лечившихся амбулаторно. Результаты лечения всех этих пациентов отслежены в 2020 г., т. е. через 2-4 года от начала лечения.

Обследование пациентов при поступлении в клинику для лечения рецидива ТБ включало общекли-

нические методы, рентгенографию, мультисрезовую компьютерную томографию легких, микробиологические (бактериоскопия, определение ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в патологическом материале с помощью GeneXpert с исследованием устойчивости к рифампицину, посева на плотные и жидкие питательные среды), регламентированные клиническими рекомендациями. У больных ВИЧ-определялись субпопуляции Т-лимфоцитов. Статистическая обработка проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента и χ^2 с поправкой по Йетсу.

Результаты

В 1-ю группу включены ВИЧ-положительные пациенты с рецидивом ТБ (69 человек), во 2-ю группу – ВИЧ-негативные пациенты с рецидивом ТБ (63 человека). Сравнение клинической структуры рецидивов ТБ в обеих группах позволило выявить существенные отличия (табл. 1). При регистрации ТБ впервые у пациентов 1-й группы преобладала инфильтративная форма, но при регистрации рецидива чаще был диссеминированный и милиарный ТБ.

Как видно из табл. 1, у больных с ВИЧ-и (1-я группа) рецидивы ТБ характеризовались высокими до-

лями поражений головного мозга – 8 (11,6%), генерализованной формы – 8 (11,6%).

Из 8 пациентов с генерализованным ТБ у всех было поражение легких, поражение головного мозга – у 2 пациентов, печени – у 2, селезенки – у 2, внутригрудных лимфатических узлов – у 2, периферических лимфатических узлов – у 4, кишечника – у 1, плевры – у 1.

У 5 больных было три локализации ТБ, у 2 – четыре локализации, у 1 пациента – пять локализаций (легкие, кишечник, селезенка, печень, периферические лимфатические узлы).

Значимых различий по числу бактериовыделителей при первом эпизоде ТБ и при рецидиве в группах пациентов не выявлено. В 1-й группе при первом эпизоде бактериовыделение установлено у 43 (62,3%) больных, при рецидиве – у 43 (62,3%), во 2-й группе – у 36 (57%) и у 44 (69,8%) соответственно ($p > 0,05$).

Из табл. 2 видно, что при рецидиве ТБ в обеих группах больше половины пациентов являлись бактериовыделителями, при этом в 1-й группе доля пациентов с МЛУ возбудителя значимо выше, чем во 2-й группе.

По сравнению с первым эпизодом ТБ при рецидиве повысилась частота МЛУ возбудителя в обеих

Таблица 1. Клиническая структура при первом эпизоде туберкулеза и рецидиве у больных ВИЧ-инфекцией (1-я группа)

Table 1. Clinical structure in the first episode of tuberculosis and relapse in HIV positive patients (Group 1)

Форма ТБ	1-я группа (первый эпизод ТБ)		2-я группа (рецидив ТБ)		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Очаговая	4	5,8	-	-	-
Инфильтративная	49	71,0	23	33,3	18,1 $p \leq 0,0001$
Диссеминированная	5	7,25	13	18,8	4,6 $p \leq 0,03$
Фиброзно-кавернозная	1	1,45	3	4,3	0,25 $p \leq 0,6$
Милиарная	2	2,9	3	4,3	0,2 $p \leq 0,6$
Плеврит	4	5,8	2	2,9	0,2 $p \leq 0,6$
ТБ ЦНС*	1	1,45	8	11,55	4,3 $p \leq 0,03$
ТБ костей и суставов	1	1,45	5	7,2	1,5 $p \leq 0,2$
Генерализованный ТБ	1	1,45	8	11,55	4,3 $p \leq 0,03$
Прочие формы	1	1,45	4	5,8	0,8 $p \leq 0,3$
Всего	69	100,0	69	100,0	

Примечание: * – ЦНС – центральная нервная система

Таблица 2. Результаты микробиологических исследований у больных с рецидивом туберкулеза (1-я и 2-я группы)

Table 2. The results of microbiological tests in patients with tuberculosis relapses (Groups 1 and 2)

Микробиологическая характеристика	1-я группа, n = 69		2-я группа, n = 63		P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Наличие бактериовыделения, из них	43	62,3	44	69,8	$\geq 0,4$
МЛУ МБТ	26	60,5	15	34,1	$\leq 0,01$
ШЛУ МБТ	11	25,6	5	11,4	$\leq 0,1$
Иное	6	13,9	24	54,5	$\leq 0,01$

Примечание: ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

группах: в 1-й группе – с 8,9% (6 человек) до 60,4% (26 человек), во 2-й группе – с 9,5% (6 человек) до 34,0% (15 человек) соответственно. Высокая частота МЛУ МБТ при рецидивах отражается на длительности лечения, трудностях в подборе химиотерапии ТБ и рисках развития осложнений токсического или иного характера [1, 4].

При рецидивах ТБ по сравнению со 2-й группой в 1-й группе реже встречался инфильтративный ТБ, чаще – диссеминированный, фиброзно-кавернозный отсутствовал. Только в 1-й группе были пациенты с генерализованным ТБ и поражением ЦНС (табл. 3).

У пациентов 2-й группы при рецидиве чаще, чем в 1-й группе, регистрировался инфильтративный ТБ и фиброзно-кавернозный ТБ (табл. 3).

Результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 4.

Умершие пациенты обеих групп имели распространенный ТБ с МЛУ/ШЛУ.

Частота летальных исходов значимо выше в 1-й группе пациентов. У них летальный исход наступал в среднем спустя $16,5 \pm 7,0$ мес. от начала лечения рецидива ТБ. Из 17 умерших 9 (53,0%) больных получали антиретровирусную терапию (АРВТ), однако приверженность к лечению была

низкой либо старт АРВТ был поздним в связи с предшествующими отказами. Средний уровень CD4 у этих 9 пациентов составил $(0,06 \pm 0,013) \times 10^9$.

Из 4 умерших больных 2-й группы длительность противотуберкулезной химиотерапии до летального исхода была следующей: у 1 пациента – один месяц, у 2 – девять месяцев, у 1 – пятнадцать месяцев.

Можно заключить, что эффективность лечения пациентов, сохраняющих приверженность к терапии, не различалась в сравниваемых группах. При этом снятие с диспансерного учета больных ТБ без ВИЧ-и осуществлялось раньше, что закономерно, так как ВИЧ-и является фактором риска, такие пациенты нуждаются в длительном наблюдении в III группе диспансерного учета. Неэффективный курс и отрывы от лечения статистически незначимо чаще встречались в 1-й группе пациентов.

Выводы

1. Рецидивы ТБ у пациентов с ВИЧ-и проявляются более тяжелыми клиническими формами: частота милиарного и диссеминированного ТБ со-

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза при рецидиве в 1-й и 2-й группах

Table 3. Clinical forms of tuberculosis relapses in Groups 1 and 2

Форма ТБ	1-я группа (рецидив ТБ)		2-я группа (рецидив ТБ)		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Очаговая	-	-	1	1,6	
Инфильтративная	23	33,3	36	57,1	$6,6 p \leq 0,01$
Диссеминированная	13	18,8	3	4,8	$4,8 p \leq 0,02$
Фиброзно-кавернозная	3	4,35	15	23,8	$9,0 p \leq 0,002$
Милиарная	3	4,35	-	-	$1,1 p \leq 0,2$
Плеврит	2	2,9	-	-	
ТБ ЦНС	8	11,6	-	-	$5,8 p \leq 0,01$
ТБ костей и суставов	5	7,2	2	3,2	
Генерализованный ТБ	8	11,6	-	-	$5,8 p \leq 0,01$
Туберкулема	-	-	6	9,5	$4,8 p \leq 0,02$
Прочие	4	5,8	-	-	$2,0 p \leq 0,1$
Всего	69	100,0	63	100,0	

Таблица 4. Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов 1-й и 2-й групп

Table 4. Comparative characteristics of treatment outcomes in patients from Groups 1 and 2

Результаты лечения	1-я группа, n = 69		2-я группа, n = 63		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Летальный исход	17	24,6	4	6,3	$6,9 p < 0,005$
Снятие с диспансерного учета	4	5,8	16	25,4	$8,3 p < 0,005$
Клиническое излечение (перевод в III группу диспансерного учета)	22	31,9	19	30,2	$0,001 p = 0,9$
Неэффективный курс	4	5,8	2	3,2	$0,07 p = 0,9$
Отрыв от лечения	5	7,3	3	4,8	$0,05 p = 0,9$
Продолжает лечение на фазе продолжения по IV-V РХТ	17	24,6	14	22,2	$0,1 p = 0,9$
Выбыл	0	0,0	5	7,9	$3,7 p \leq 0,05$

ставляет 23,1%, генерализованного с поражением центральной нервной системы – 11,6%.

2. В клинической структуре рецидивов ТБ у ВИЧ-негативных пациентов преобладал инфильтративный и фиброзно-кавернозный ТБ.

3. МЛУ возбудителя при рецидиве ТБ выявлялась статистически значимо чаще в группе ВИЧ-положительных пациентов, чем в группе ВИЧ-негативных: 60,4 и 34,0% соответственно, $p \leq 0,05$, ПЛУ возбудителя лишь имела такую тенденцию у 25,5 и 11,3% соответственно, $p \geq 0,05$.

4. Летальные исходы у пациентов значительно чаще встречались при рецидивах ТБ в сочетании с ВИЧ-и (24,6%) по сравнению с рецидивами ТБ без ВИЧ-и (6,3%), что связано с более тяжелыми формами ТБ и выраженностью иммунодефицита в связи с отсутствием или поздним назначением АРВТ, низкой приверженностью к лечению. Показатель клинического излечения рецидивов ТБ не различался в группах с разным ВИЧ-статусом среди пациентов и составлял 31,9 и 30,2% соответственно в 1-й и 2-й группах.

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. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
2. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: оба хуже // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 6. - С. 3-8.
3. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Филиппов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. - 2011. - № 1. - С. 60-64. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
5. Эйсмонт Н. В., Сенин А. М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Фтизиатрия и пульмонология. - 2013. - № 1. - С. 28.
6. Post F. A., Grint D., Werlinrud A. M., Pantelev A., Riekstina V., Malashenkov E. A. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe // J. Infect. - 2014. - Т. 68, № 3. - P. 259-263.

REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
2. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: "both are worse". *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
3. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
5. Eysmont N.V., Senin A.M. Tuberculosis relapses in HIV patients. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2013, no. 1, pp. 28. (In Russ.)
6. Post F.A., Grint D., Werlinrud A.M., Pantelev A., Riekstina V., Malashenkov E.A. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J. Infect.*, 2014, vol. 68, no. 3, pp. 259-263.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Зоркальцева Елена Юльевна

*доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru
ORCID / 0000-0002-9449-7577*

Егорова Юлия Олеговна

*аспирантка кафедры туберкулеза и инфекционных болезней.
E-mail: ya.yuliya-e2013@yandex.ru
ORCID / 0000-0002-3117-0016*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Elena Yu. Zorkaltseva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology and Infectious Diseases Department.
Email: zorkaltsewa@mail.ru
ORCID / 0000-0002-9449-7577*

Yulia O. Egorova

*Post Graduate Student of Tuberculosis and Infectious Diseases Department.
Email: ya.yuliya-e2013@yandex.ru
ORCID / 0000-0002-3117-0016*



Хроническая обструктивная болезнь легких в организованных коллективах

Г. Т. ТАШМЕТОВА¹, И. В. ЛИВЕРКО²

¹Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

²Республиканский специализированный научно-практический медцентр фтизиатрии и пульмонологии, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди взрослых организованных коллективов, оценка ее структуры и факторов риска возникновения.

Материалы и методы. Проведено обследование по программе современного пульмонологического скрининга 3 000 человек организованного населения работающих на различных предприятиях г. Ташкента в возрасте от 20 до 60 лет (1 400 (46,7%) женщин и 1 600 (53,3%) мужчин).

Результаты исследования. Активный пульмонологический скрининг для выявления ХОБЛ среди организованных коллективов является оправданным, позволив при обследовании 3 000 человек впервые выявить заболевание еще у 198 (6,6%) пациентов к 65 уже известным к моменту скрининга. Шансы развития ХОБЛ увеличиваются при наличии таких факторов риска, как курение, токсико-химическое воздействие, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, ранняя диагностика, функциональные методы исследования

Для цитирования: Ташметова Г. Т., Ливерко И. В. Хроническая обструктивная болезнь легких в организованных коллективах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 36-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-36-39>

Chronic obstructive pulmonary disease in organized groups

G. T. TASHMETOVA¹, I. V. LIVERKO²

¹Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan Republic

²Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan Republic

ABSTRACT

The objective: to study the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adult organized groups, to assess the structure and risk factors of its development.

Subjects and methods. 3,000 people of the organized population working at various enterprises in Tashkent aged 20 to 60 years (1,400 (46.7%) women and 1,600 (53.3%) men) underwent the contemporary pulmonological screening.

Results. The active pulmonological screening aimed to detect COPD among organized groups has been justified; examination of 3,000 people allowed detecting 198 (6.6%) new patients additionally to 65 cases that were already known at the time of screening. The chances of developing COPD increase with the presence of risk factors such as smoking, exposure to toxic substances and chemicals, and recurrent upper respiratory tract infections.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, early diagnosis, functional tests

For citations: Tashmetova G.T., Liverko I.V. Chronic obstructive pulmonary disease in organized groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 36-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-36-39>

Для корреспонденции:

Ташметова Гулчехра Талиповна
E-mail: info@tipme.uz

Correspondence:

Gulchekhra T. Tashmetova
E-mail: info@tipme.uz

Главными факторами риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у молодых людей являются курение, бронхиальная гиперреактивность, частые респираторные инфекции в детстве [3]. Формирование болезни происходит исподволь на протяжении многих лет и манифестирует в том периоде, когда восстановить функции бронхолегочной системы невозможно. По данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания диагностируются своевременно [4]. Поздняя диагностика ХОБЛ обычно характерна для лиц молодого и среднего возраста и нередко связана с отсутствием или незначительными проявлениями у них респираторных симптомов [2].

Ранняя диагностика возможна лишь при активном выявлении больных в группах риска методами

специального анкетирования и функционального исследования легких [1, 5].

Цель исследования: изучение распространенности ХОБЛ среди взрослых организованных коллективов, оценка ее структуры и факторов риска возникновения.

Материалы и методы

Проведено обследование по программе современного пульмонологического скрининга 3 000 человек организованного населения работающих на различных предприятиях г. Ташкента в возрасте от 20 до 60 лет (1 400 (46,7%) женщин и 1 600 (53,3%) мужчин).

Для диагностики ХОБЛ использовался вопросник по выявлению ХОБЛ для врачей общей прак-

тики (Chronic Airways Diseases A Guide for Primary Care Physicians, 2005) и в качестве референтного метода исследования применялась спирография – золотой стандарт в диагностике ХОБЛ. Определение функциональной степени тяжести заболевания базировалось на результатах спирометрии на портативном аппарате MicroLab, обеспечивающем автоматический анализ показателей структуры легочных объемов (форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ), мгновенных максимальных объемных скоростей (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), выраженных в процентах от должной величины. Диагностическим критерием ХОБЛ являлось соотношение объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁)/ФЖЕЛ ≤ 70% и ОФВ₁ ≤ 80. В соответствии с международными рекомендациями проведены фармакологические пробы на обратимость нарушений с ингаляциями β₂-агониста короткого действия (4 дозы), при приросте менее 12% проба считалась отрицательной и констатировалась ХОБЛ.

Материалы исследования статистически обработаны с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлены в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик StatSoft.Inc).

Сравнение номинальных данных выполнено при помощи критерия χ² Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован показатель отношения шансов (ОШ). Для проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитаны границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Сила связи между фактором риска и частотой заболевания рассчитана по критерию φ.

Результаты исследования

Результаты изучения частоты встречаемости ХОБЛ с учетом возраста и пола среди 3 000 че-

ловек организованного населения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, диагноз ХОБЛ установлен у 263 (8,8%) из 3 000 обследованных, в том числе среди всех мужчин ХОБЛ – у 173 (10,8%) из 1 600 человек, среди всех женщин – у 90 (6,4%) из 1 400. Среди мужчин больные с ХОБЛ встречались статистически значимо чаще, чем среди женщин (173 из 1 600 и 90 из 1 400; χ² = 17,94; p < 0,01). Шансы заболеть ХОБЛ у мужчин в 1,8 раза (ОШ) выше, чем у женщин (95% ДИ 1,3-2,3).

С увеличением возраста обследуемых (табл. 1) в интервалах 20-29, 30-39, 40-49 лет отмечено возрастание частоты распространенности ХОБЛ (6,2; 6,5; 6,7% соответственно), среди мужчин это увеличение более выражено (6,7; 7,7; 9,3% соответственно). Максимальное число больных ХОБЛ выявлено у лиц возрастной группы 50-59 лет – 128 (13,8%), как среди мужчин – достигнув 18,9%, так и среди женщин – 9,8%. Шансы выявить ХОБЛ в возрастной группе 50-59 лет значимо выше, чем в группе 20-29 лет (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,6-3,6).

Среди выявленных больных ХОБЛ с учетом степени вентиляционных нарушений у 53,2% лиц диагностирована I стадия, определяемая функциональным параметром ОФВ₁ ≥ 80%, у 28,9% – II стадия с диапазоном 50% < ОФВ₁ < 80%, у 13,3% – III стадия с диапазоном 30% < ОФВ₁ < 50% и у 4,6% – IV стадия ХОБЛ с диапазоном ОФВ₁ < 30%. Необходимо отметить (табл. 2), что максимальное число больных ХОБЛ (53,2%) имели I стадию болезни.

Отмечено, что с возрастом как среди женщин, так и мужчин увеличивается доля больных с тяжелыми стадиями заболевания (табл. 2). Среди 35 больных с тяжелой стадией заболевания (ХОБЛ III) доля больных в возрасте 50-59 лет составляла 62,8% (22 из 35 больных), а при крайне тяжелой (ХОБЛ IV) стадии – 41,7%, это снижение распространенности, вероятно, связано с уходом из рабочих коллективов больных по причине наступления инвалидности.

Проведенное исследование показало (табл. 3), что лишь 65 (24,7%) из 263 выявленных больных ранее знали о своем диагнозе и наблюдались у пульмоно-

Таблица 1. Распространенность ХОБЛ в популяции респондентов с учетом пола и возраста

Table 1. COPD prevalence in the respondent population by gender and age

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Общая выборка	
	n	ХОБЛ, абс. (%)	n	ХОБЛ, абс. (%)	n	ХОБЛ, абс. (%)
20-29	371	25 (6,7)	143	7 (4,8)	514	32 (6,2)
30-39	339	26 (7,7)	247	12 (4,8)	586	38 (6,5)
40-49	483	45 (9,3)	488	20 (4,1)	971	65 (6,7)
50-59	407	77 (18,9)	522	51 (9,8)	929	128 (13,8)
Итого	1 600	173 (10,8)	1 400	90 (6,4)	3 000	263 (8,8)
χ ²						17,94
p						< 0,001
ОШ						1,8
95% ДИ						1,3-2,3

Таблица 2. Структура больных по возрасту и полу при разных стадиях ХОБЛ

Table 2. The structure of patients distributed by age and sex at different stages of COPD

Стадия ХОБЛ	Возраст, лет								Всего, n (%)
	20-29		30-39		40-49		50-59		
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	
I	20	5	15	4	33	12	35	16	140 (53,2)
II	5	1	5	4	4	7	24	26	76 (28,9)
III	-	-	4	1	7	1	14	8	35 (13,3)
IV	-	1	2	3	1	-	4	1	12 (4,6)
Всего, n (%)	25	7	26	12	45	20	77	51	263 (100)
	32 (12,2)		38 (14,4)		65 (24,7)		128 (48,7)		

Таблица 3. Статус учета у выявленных больных ХОБЛ по стадиям заболевания

Table 3. The registration status of detected COPD patients according to the stages of the disease

Статус	Пол	Стадия заболевания				Всего
		I	II	III	IV	
Впервые выявленные при данном исследовании	Женщины	34 54,0 ± 6,3	28 44,4 ± 6,3	1 1,6 ± 1,6	-	63 100%
	Мужчины	102 75,6 ± 3,7	28 20,7 ± 3,5	5 3,7 ± 1,6	-	135 100%
	Всего	136 68,9 ± 3,3	56 28,3 ± 3,2	6 3,0 ± 1,2	-	198 100%
Уже состоявшие на учете по ХОБЛ	Женщины	3 11,1 ± 6,0	10 37,0 ± 9,3	9 33,3 ± 9,0	5 18,5 ± 7,4	27 100%
	Мужчины	1 2,6 ± 2,6	10 26,3 ± 7,1	20 52,6 ± 8,1	7 18,4 ± 6,2	38 100%
	Всего	4 6,1 ± 3,0	20 30,8 ± 5,7	29 44,6 ± 6,2	12 18,5 ± 4,8	65 100%

логов по месту жительства, остальные 198 человек не знали о своем заболевании. Среди пациентов, знавших о своем заболевании, частота тяжелых вентиляционных расстройств составляла 63,1% (41 из 65 больных).

У больных, выявленных при нашем исследовании, преобладали I и II стадии ХОБЛ, хотя у 6 (3,0 ± 1,2%) из 198 пациентов (5 мужчин и 1 женщина) обнаружена III стадия заболевания, случаев IV стадии не было. Впервые выявленные пациенты с ХОБЛ составили 75% (198/263) от числа больных ХОБЛ, это указывает на высокий процент недоучтенных больных с ранними клинически невыраженными проявлениями заболевания, которые эффективно диагностируются при активном пульмонологическом скрининге.

ХОБЛ является экологически опосредованным заболеванием, где фактор курения и агрессивных промышленно-бытовых поллютантов может быть ведущим в формировании. Результаты исследования показали, что 45,9% лиц (1 376 из 3 000) имели воздействие на организм одного или нескольких факторов. ХОБЛ в группе курящих пациентов установлена у 156 (30,4%) из 513 лиц, у некурящих – в 107 (4,3%) из 2 487 некурящих лиц ($\chi^2 = 362,4$; $p < 0,001$). При наличии фактора курения шансы развития ХОБЛ выше в 9,7 раза, чем без него

(95% ДИ 7,4-12,7). Между курением и заболеванием ХОБЛ констатирована средней силы связь (0,348 по критерию ϕ). Частота заболевания ХОБЛ возрастает при увеличении интенсивности курения: с 26,2% при индексе курящего до 10 пачек-лет до 58,4% при 40 и более пачек-лет (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,6-9,4). Между фактором интенсивности курения и заболеванием ХОБЛ имеется средней силы связь (0,224 по критерию ϕ).

Среди лиц, подвергавшихся химико-токсическому либо пылевому воздействию, частота встречаемости ХОБЛ составляла 74 (10,5%) случая из 701 (72 случая из 244 – химико-токсическое воздействие, 2 случая из 457 – пылевое воздействие). Отмечена статистически значимая разница в заболеваемости ХОБЛ между когортами лиц с химико-токсическим воздействием (72 больных ХОБЛ из 244 имевших этот фактор) и когортой без токсико-химических и пылевых воздействий (189 больных ХОБЛ из 2 299 не имевших этот фактор обследованных) ($\chi^2 = 108,53$; $p < 0,001$; ОШ 4,67; 95% ДИ 3,42-6,39).

Среди лиц, работающих в условиях профессиональной вредности до 5 лет, частота ХОБЛ составила 5,8% (7 из 120 случаев), а при стаже работы свыше 15 лет – 10,5% (40 из 381 случая) ($\chi^2 = 2,34$; $p > 0,05$; ОШ 1,89; 95% ДИ 0,8-4,3), то есть этот

фактор в нашем исследовании не увеличивал шансы появления ХОБЛ.

ХОБЛ отмечалась у 33 (20,4%) больных среди 162 лиц, имевших фактор – рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; при исключении этого фактора – у 230 (8,8%) больных среди 2 838 обследованных ($\chi^2 = 28,82$; $p < 0,001$; ОШ 2,9; 95% ДИ 1,9-4,3). Отмечена несущественной силы связь между фактором рецидивирующих инфекций дыхательных путей и частотой заболеваемости ХОБЛ (0,098 по критерию ϕ).

Заключение

Активный пульмонологический скрининг для выявления ХОБЛ среди организованных коллективов является оправданным, позволив при обследовании 3 000 человек впервые выявить заболевание еще у 198 (6,6%) пациентов к 65 уже известным к моменту скрининга. Шансы развития ХОБЛ увеличиваются при наличии таких факторов риска, как курение, токсико-химическое воздействие, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

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. Андреева Е. А., Кузнецова О. Ю., Похазникова М. А. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких – миф или реальность? // Вестник Санкт-Петербургской академии последилового образования. – 2011. – № 4. – С. 136-140.
2. Захарова И. А. Хронические неспецифические заболевания легких у лиц молодого возраста. Распространенность, особенности клинико-функционального статуса и качества жизни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2017. – 47 с.
3. Карнаушкина М. А., Овсянников Д. Ю., Бойцова Е. В., Малявин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии // Доктор.ру. – 2014. – № 2. – С. 10-16.
4. Позднякова О. Ю., Батурич В. А. Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от возраста // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 11. – С. 7-9.
5. Чучалин А. Г. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – 36 с.

REFERENCES

1. Andreeva E.A., Kuznetsova O.Yu., Pokhaznikova M.A. Early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease - myth or reality? *Vestnik Sankt-Peterburgskoy Akademii Poslediplomnogo Obrazovaniya*, 2011, no. 4, pp. 136-140. (In Russ.)
2. Zakharova I.A. *Khronicheskie nespecificheskie zabolevaniya legkikh u lits molodogo vozrasta. Rasprostranennost, osobennosti kliniko-funktsionalnogo statusa i kachestva zhizni. Avtoref. diss. dok. med. nauk.* [Chronic non-specific lung diseases in young people. Prevalence, parameters of the clinical and functional status and life quality. Synopsis of Doct. Diss.]. 2017, 47 p.
3. Karnaushkina M.A., Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Malyavin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease: a possible outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Doktor.ru*, 2014, no. 2, pp. 10-16. (In Russ.)
4. Pozdnyakova O.Yu., Baturin V.A. Specific clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease depending on age. *Meditinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*, 2011, no. 11, pp. 7-9. (In Russ.)
5. Chuchalin A.G. et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, 36 p. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ташметова Гулчехра Талиповна

Ташкентский институт усовершенствования врачей, ассистент кафедры пульмонологии с курсом клинической аллергологии.

100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район,

ул. Паркентская, д. 51.

Тел.: 712681744.

E-mail: info@tipme.uz

Ливерко Ирина Владимировна

Республиканский специализированный научно-практический медцентр фтизиатрии и пульмонологии,

заместитель директора по научной работе и инновациям.

100086, г. Ташкент, Шайхонтахурский район,

ул. Мажлисий, д. 1.

Тел.: 712780470.

E-mail: liverco@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Gulchekhra T. Tashmetova

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Assistant of Pulmonology Department with Training Course in Clinical Allergology.

51, Parkentskaya St., Mirzo-Ulugbekskiy District,

Tashkent, 100007.

Phone: 712681744.

Email: info@tipme.uz

Irina V. Liverko

Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology,

Deputy Director for Research and Innovations,

1, Mazhliysiy St.,

Shaykhontakhurskiy District,

Tashkent, 100086.

Phone: 712780470.

Email: liverco@yandex.ru



Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации *CYP2B6* и *NAT2*

М. М. ЮНУСБАЕВА¹, Л. Я. БОРОДИНА², Ф. С. БИЛАЛОВ³, Р. А. ШАРИПОВ², Т. Р. НАСИБУЛЛИН¹, Б. Б. ЮНУСБАЕВ⁴

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» Российской академии наук, г. Уфа, РФ

²ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, РФ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РФ

⁴Тартуский университет, г. Тарту, Эстония

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) у пациентов с разным генотипом по генам системы биотрансформации *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, проходившие стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Уфы с 2016 по 2018 г. Группа ШЛУ-ТБ – 210 человек, контрольная группа – 343 здоровых донора. Молекулярно-генетические анализы проводили на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфных локусов осуществляли методом конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (KASP).

Результаты. Выявлена ассоциация полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* с риском развития ШЛУ-ТБ. Методом регрессионного анализа установлены комбинации генотипов-предикторов *rs1799931*G/A* × *rs3745274*G/T* и *rs1799931*G/G* × *rs3745274*(G/G+T/T)*, значительно снижающих эффективность лечения ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, однонуклеотидный полиморфизм, аллель, генотип

Для цитирования: Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Билалов Ф. С., Шарипов Р. А., Насибуллин Т. Р., Юнусбаев Б. Б. Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам ферментов биотрансформации *CYP2B6* и *NAT2* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 40-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-40-46>

Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of *CYP2B6* and *NAT2*

М. М. YUNUSBAEVA¹, L. YA. BORODINA², F. S. BILALOV³, R. A. SHARIPOV², T. R. NASIBULLIN¹, B. B. YUNUSBAEV⁴

¹Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

³Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia

⁴University of Tartu, Tartu, Estonia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB) in patients with different genotypes in the biotransformation system *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) and *CYP2B6* genes (*rs3745274*).

Subjects and methods. The study involved patients undergoing in-patient treatment at Republican Clinical TB Dispensary in Ufa from 2016 to 2018. XDR TB group included 210 people; the control group included 343 healthy donors. Molecular genetic analysis was performed on DNA samples isolated from peripheral blood leukocytes. Genotyping of polymorphic loci was carried out by kompetitive allele specific PCR (KASP).

Results. It was revealed that polymorphic loci *rs1799931* of *NAT2* gene and *rs3745274* of *CYP2B6* gene were associated with the risk of developing XDR TB. Regression analysis detected combinations of the predictor genotypes of *rs1799931*G/A* × *rs3745274*G/T* and *rs1799931*G/G* × *rs3745274*(G/G+T/T)*, that significantly reduce efficacy of XDR TB treatment.

Key words: extensive drug resistance tuberculosis, single nucleotide polymorphism, allele, genotype

For citations: Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Nasibullin T.R., Yunusbaev B.B. Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of *CYP2B6* and *NAT2*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 40-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-40-46>

Для корреспонденции:

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

В утвержденной Минздравом России Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины указано о необходимости перехода к персонализированным методам лечения заболеваний, в том числе о персонализированном применении лекарственных препаратов, основанном на

анализе индивидуальных генетических особенностей и иных биомаркеров пациента [2]. В настоящее время назначение схемы противотуберкулезных препаратов (ПТП) осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза, которые в первую очередь

учитывают устойчивость микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам. Данные рекомендации содержат усредненные параметры фармакокинетики лекарственных средств, что не обеспечивает максимальную эффективность лечения.

Безопасность и эффективность лекарственных средств во многом зависят от индивидуальных, генетически детерминированных особенностей каждого человека. Известно, что варианты генов *NAT2* и *CYP2B6* системы биотрансформации ксенобиотиков человека играют важную роль в фармакодинамике и токсичности противотуберкулезных лекарств [8, 9]. Выявление этих особенностей посредством геномных исследований позволяет определить оптимальную комбинацию лекарственных препаратов, уточнить рациональные дозы и разработать рекомендации по профилактике развития нежелательных реакций [1].

Цель: оценить эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) у пациентов с разным генотипом по генам системы биотрансформации *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*).

Материалы и методы

В исследование включено 210 ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Уфы в период с 2016 по 2018 г. включительно. Из них впервые выявленных было 72 пациента, ранее леченных от туберкулеза – 138. Сведения о результатах их лечения представлены в табл. 1. В группу контроля включено 343 здоровых донора.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе ИБГ УФИЦ РАН. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови больных ШЛУ-ТБ и здоровых доноров стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [4].

Генотипирование 5 полиморфных ДНК-локусов генов *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) осуществляли методом конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (KASP – competitive allele-specific PCR) в соответствии с рекомендациями производителя LGC Genomics на приборе CFX96 Touch (Bio-Rad).

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам сравнивали на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах исследования проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием 4-польной таблицы сопряженности; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития туберкулеза рассчитывали отношение шансов (OR; Odds Ratio) с доверительным интервалом (CI) 95%, причем OR = 1 трактовали как «отсутствие ассоциаций»; OR > 1 – как «положительную ассоциацию», OR < 1 – как «отрицательную ассоциацию» генотипа с туберкулезом. Математическую обработку результатов выполняли с помощью методов непараметрической статистики, используя программу Statistica 10.

Межгенные взаимодействия оценивали с использованием программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) v. 2.0 beta 6. Взаимодействие генов оценивали по алгоритму, предложенному А. Jakulin и I. Bratko [3]. Для оценки прогностической роли генотипа пациента в эффективности лечения применен множественный логистический регрессионный анализ с использованием алгоритма отношения правдоподобия с пошаговым исключением значимых предикторов.

Результаты исследования

В табл. 2 представлены частоты аллелей и генотипов пяти функционально значимых полиморфных локусов генов биотрансформации ксенобиотиков

Таблица 1. Результаты лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Table 1. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis (XDR TB)

Параметры	ШЛУ-ТБ (N = 210)	
	впервые выявленный ШЛУ-ТБ (N = 72)	ранее леченный ШЛУ-ТБ (N = 138)
Пол, абс. (%)		
муж	52 (72,2)	91 (66,0)
жен	20 (27,8)	47 (34,0)
Результаты лечения, абс. (%)		
Эффективный курс ХТ	37 (51,4)	29 (21,0)
Неэффективный курс ХТ	28 (38,9)	75 (54,3)
Умерли от туберкулеза	4 (5,6)	20 (14,5)
Умерли от других причин	3 (4,2)	14 (10,1)

Примечание: N – объем выборки; ХТ – химиотерапия

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) у больных ШЛУ-ТБ и контрольной группы

Table 2. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic gene loci *NAT2* (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) and *CYP2B6* (*rs3745274*) in XDR TB patients and the control group

Ген	Генотип/аллель	ШЛУ-ТБ (N = 210)		Контроль (N = 343)		p
		абс.	%	абс.	%	
<i>NAT2</i> <i>rs1041983</i>	*C/C	111	52,9	165	48,2	0,33
	*C/T	84	40,0	140	40,9	0,89
	*T/T	15	7,1	37	10,8	0,20
	*C	306	72,9	470	68,7	0,16
	*T	114	27,1	214	31,3	
<i>NAT2</i> <i>rs1799930</i>	*G/G	123	58,6	193	56,3	0,66
	*G/A	66	31,4	132	38,5	0,11
	*A/A	21	10,0	18	5,2	0,054
	*G	312	74,3	518	75,5	0,99
	*A	108	25,7	168	24,5	
<i>NAT2</i> <i>rs1799931</i>	*G/G	129	61,4	299	87,2	0,0001
	*G/A	62	29,5	42	12,2	0,0001
	*A/A	19	9,0	2	0,6	0,0001
	*G	320	76,2	640	93,3	0,0001
	*A	100	23,8	46	6,7	
<i>NAT2</i> <i>rs1801280</i>	*C/C	38	18,1	58	17,1	0,77
	*C/T	113	53,8	158	46,6	0,12
	*T/T	59	28,1	123	36,3	0,06
	*C	189	45,0	274	40,4	0,99
	*T	231	55,0	404	59,6	
<i>CYP2B6</i> <i>rs3745274</i>	*G/G	65	31,0	202	62,0	0,0001
	*G/T	95	45,2	100	30,7	0,99
	*T/T	50	23,8	24	7,4	0,0001
	*G	225	53,6	504	77,3	0,0001
	*T	195	46,4	148	22,7	

Примечание: p – уровень значимости

NAT2 (*rs1041983*, *rs1799930*, *rs1799931*, *rs1801280*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) у больных ШЛУ-ТБ и контрольной группы. Распределение частот генотипов указанных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. При сравнительном анализе больных ШЛУ-ТБ и здоровых доноров по частотам аллелей и генотипов изученных полиморфизмов выявлены статистически значимые различия по двум локусам: *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* (табл. 2). Среди больных ШЛУ-ТБ достоверно чаще встречались носители аллеля «медленного метаболизера» *rs1799931**A гена *NAT2* (23,8%) по сравнению с контрольной группой (6,7%, $p < 0,0001$, OR = 4,3, 95% CI 2,9-6,3). Частота встречаемости гомозиготных и гетерозиготных носителей по «медленному» аллелю *rs1799931**A гена *NAT2* среди больных ШЛУ-ТБ также превышала контрольные показатели (табл. 2). Риск развития ШЛУ-ТБ у носителей гетерозиготного генотипа *rs1799931**A/G составил 3,0 ($p < 0,0001$, 95% CI 1,9-4,7), а генотипа *rs1799931**A/A – 16,9 ($p < 0,0001$, 95% CI 3,9-73,6).

Выявлена достоверно высокая частота носительства аллеля *rs3745274**T (46,4%) и генотипа *rs3745274**T/T (23,8%) гена *CYP2B6* среди больных ШЛУ-ТБ (табл. 2). Показатель отношения шансов у носителей генотипа *rs3745274**T/T составил 3,9 (95% CI 2,3-6,6; $p < 0,0001$), аллеля *rs3745274**T – 2,9 (95% CI 2,3-3,8; $p < 0,0001$). Генотип *rs3745274**G/G гена *CYP2B6* показал протективный эффект, поскольку чаще встречался в контрольной группе (62% против 31% у больных ШЛУ-ТБ, OR = 0,27; 95% CI 0,19-0,39; $p < 0,0001$).

Для выявления взаимосвязей между генами *NAT2* и *CYP2B6* проведен анализ с помощью программы MDR. Это позволило выявить значительный синергизм между полиморфными локусами *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* (рис.). Как видно из рисунка, данные полиморфные локусы характеризуются более тесным взаимодействием. При этом суммарный эффект (3,04%) превышает действие каждого из них в отдельности (1,19 и 0,74% соответственно).

Далее проведен логистический регрессионный анализ для оценки генотипа пациента как прогно-

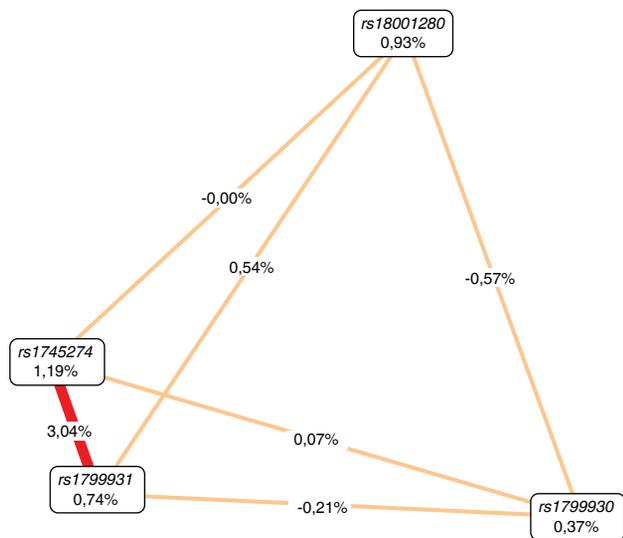


Рис. Графическое представление результатов анализа межгенных взаимодействий (метод MDR – Multifactor Dimensionality Reduction).

На вершинах пирамиды представлена информационная ценность каждого маркера в отдельности, на ребрах – информационная ценность взаимодействия пары маркеров. Красный цвет ребра указывает на значимое взаимодействие между генами

Fig. The graphical presentation of the results of gene interaction analysis (Multifactor Dimensionality Reduction).

At the top of the pyramid, the informational value of each marker is presented separately, on the edges, the informational value of interaction of a pair of markers. The red color of the edge indicates a significant interaction between the genes

стического фактора эффективности лечения. Комбинации генотипов и пол пациента рассматривали в качестве предикторов, эффективность лечения – в качестве ответной переменной. При построении логистической модели использовался алгоритм отношения правдоподобия с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. В итоговую модель вошли сочетания полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs37455274* гена

CYP2B6 (табл. 3). Как видно из табл. 3, комбинации генотипов *rs1799931*G/A* × *rs3745274*G/T* и *rs1799931*G/G* × *rs37455274*(G/G+T/T)* являются значимыми предикторами, которые существенно снижают эффективность лечения ($p = 0,02$; OR = 1,77; 95% CI 1,09-2,89 и $p = 0,00011111$; OR = 2,06; 95% CI 1,43-2,98 соответственно). Учитывая, что оба полиморфных варианта генов *NAT2* и *CYP2B6* влияют на ферментативную активность белков биотрансформации [5, 7, 10], можно предположить, что у носителей данных комбинаций генов наблюдаются изменения в метаболизме ПТП, что оказывает существенное влияние на эффективность проводимой химиотерапии (табл. 3, 4). Кроме комбинаций, увеличивающих риск неблагоприятного исхода лечения, обнаружены сочетания, повышающие эффективность лечения: *rs1799931*G/G* × *rs37455274*G/T* ($p = 0,0001$; OR = 0,48; 95% CI 0,34-0,69) и *rs1799931*G/A* × *rs37455274*(G/G+T/T)* ($p = 0,02$; OR = 0,56; 95% CI 0,34-0,92) (табл. 3, 4).

Согласно результатам регрессионного анализа, мужской пол также является значимым предиктором, оказывающим неблагоприятное влияние на эффективность лечения ($p = 0,00000355$; OR = 2,06; 95% CI 1,52-2,79), тогда как женский пол как фактор несколько увеличивает успех лечения (табл. 3, $p = 0,00000355$; OR = 0,49; 95% CI 0,35-0,66).

Заключение

Полиморфные варианты генов *NAT2* (*rs1799931*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) ассоциированы с риском развития туберкулеза и оказывают значимое влияние на эффективность лечения ШЛУ-ТБ. Данные полиморфизмы как в отдельности, так и в определенных сочетаниях достоверно чаще встречаются среди больных ШЛУ-ТБ, не достигших благоприятного исхода в лечении (неэффективный курс химиотерапии). Одним из возможных объяснений может быть то, что у носителей «медленных» аллелей генов *NAT2* и *CYP2B6* чаще развиваются нежелательные реакции на ПТП

Таблица 3. Предикторы эффективности лечения на основе анализа логистической регрессии

Table 3. Predictors of treatment efficacy based on logistic regression analysis

Предиктор	B	p	OR (95% CI)
мужчины	0,72058831	0,00000355	2,06 (1,52-2,79)
женщины	-0,72058831	0,00000355	0,49 (0,36-0,66)
<i>rs1799931*G/G</i> × <i>rs37455274*(G/G+T/T)</i>	0,72458409	0,00011111	2,06 (1,43-2,98)
<i>rs1799931*G/A</i> × <i>rs37455274*(G/G+T/T)</i>	-0,57344839	0,02175433	0,56 (0,34-0,92)
<i>rs1799931*A/A</i> × <i>rs37455274*(G/G+T/T)</i>	-0,15113570	0,59079828	0,86 (0,49-1,49)
<i>rs1799931*G/G</i> × <i>rs37455274*G/T</i>	-0,72458409	0,00011111	0,48 (0,34-0,69)
<i>rs1799931*G/A</i> × <i>rs37455274*G/T</i>	0,57344839	0,02175433	1,77 (1,09-2,90)
<i>rs1799931*A/A</i> × <i>rs37455274*G/T</i>	0,15113570	0,59079828	1,16 (0,67-2,02)

Примечание: B – бета-коэффициент регрессии, p – уровень значимости, OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – доверительный интервал для отношения шансов

Таблица 4. Распределение частот комбинаций генотипов полиморфных локусов *rs1799931* гена *NAT2* и *rs3745274* гена *CYP2B6* у больных ШЛУ-ТБ в зависимости от исхода леченияTable 4. Frequency distribution of combinations of genotypes of polymorphic loci *rs1799931* of gene *NAT2* and *rs3745274* of gene *CYP2B6* in XDR TB patients depending on the treatment outcome

Комбинация генотипов <i>rs1799931 NAT2</i> - <i>rs3745274 CYP2B6</i>	Результат лечения, абс. (%)				Итого, N = 210
	эффективный курс лечения	неэффективный курс лечения	умерли от туберкулеза	умерли от других причин	
*G/G - *G/G	8 (3,8)	18 (8,6)	10 (4,8)	5 (2,4)	41 (19,5)
*G/G - *G/T	23 (11)	25 (11,9)	3 (1,4)	1 (0,5)	52 (24,8)
*G/G - *T/T	6 (2,9)	19 (9,0)	4 (1,9)	7 (3,3)	36 (17,1)
*G/A - *G/G	9 (4,3)	6 (2,9)	2 (0,95)	1 (0,5)	18 (8,6)
*G/A - *G/T	11 (5,2)	23 (11)	2 (0,95)	0	36 (17,1)
*G/A - *T/T	4 (1,9)	2 (0,95)	1 (0,48)	1 (0,5)	8 (3,8)
*A/A - *G/G	3 (1,4)	2 (0,95)	0	1 (0,5)	6 (2,9)
*A/A - *G/T	1 (0,5)	5 (2,4)	0	1 (0,5)	7 (3,3)
*A/A - *T/T	1 (0,5)	3 (1,4)	2 (0,95)	0	6 (2,9)

вследствие изменений скорости процессов модификации, детоксикации и выведения [1, 5-7]. При этом изученные генетические полиморфизмы не являются абсолютно детерминирующими, скорее, они способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона. Вполне вероятно, что совокупное носительство большого количества предиктивных аллелей в различных сочетаниях оказывает влияние на течение заболевания и развитие различных гепатотоксических и патологических процессов в организме, которые усугубляют течение туберкулеза. Сравнительный анализ историй болезни больных ШЛУ-ТБ показал, что среди носителей комбинаций, предрасполагающих к неблагоприятному исходу лечения [*rs1799931**G/A × *rs3745274**G/T

и *rs1799931**G/G × *rs3745274**(G/G+T/T)], 75% больных имели лекарственное поражение печени, более 70% предъявляли жалобы на тошноту и рвоту, у 13% – наблюдалась кахексия. Подобные нежелательные реакции, но существенно реже, встречались среди носителей альтернативных генотипов *rs1799931**G/G × *rs3745274**G/T и [*rs1799931**G/A × *rs3745274**(G/G+T/T)]: у 45% больных имелось лекарственное поражение печени, у 55% – жалобы на тошноту ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство предиктивных генотипов по локусам генов *NAT2* (*rs1799931*) и *CYP2B6* (*rs3745274*) оказывает значимое влияние на исход лечения, в первую очередь за счет развития нежелательных реакций на препараты.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках исследовательского проекта № 17-44-020697.

Financial support. This study was financially supported by the Russian Foundation for Fundamental Research as part of Research Project No. 17-44-020697.

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. Можожина Г. Н., Казаков А. В., Елистратова Н. А., Попов С. А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 6-12.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».
3. Jakulin A., Bratko I. Testing the significance of attribute interactions. Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning (ICML-2004) // Eds. R. Greiner, D. Schuurmans. – Banff, Canada, 2004. – P. 409-416.
4. Mathew C. G. P. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker J. M. (eds) Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology. – 1984. – Vol. 2. Humana Press. – P. 154-344.

REFERENCES

1. Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 6-12. (In Russ.)
2. Edict no. 186 by the Russian Ministry of Health dated April 24, 2018, On Approval of the Concept of Predictive, Preventive and Personalized medicine. (In Russ.)
3. Jakulin A., Bratko I. Testing the significance of attribute interactions. Proceedings of the Twenty-first International Conference on Machine Learning (ICML-2004). Eds. R. Greiner, D. Schuurmans. Banff, Canada, 2004, pp. 409-416.
4. Mathew C.G.P. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker J.M. (eds) Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology. 1984, vol. 2, Humana Press. pp. 154-344.

- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D. J., Davies G., Jorgensen A. L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 293-305.
- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D., Davies G., Jorgensen A. CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 204.
- Wattanapokayakit S., Mushiroda T., Yanai H., Wichukchinda N., Chuchottawon C., Nedsuwan S., Rojanawiwat A., Denjanta S., Kantima T., Wongyai J., Suwankesawong W., Rungapiromnan W., Kidkeukarun R., Bamrungram W., Chaiwong A., Suvichapanich S., Mahasirimongkol S., Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 1364-1369.
- Werely C. J., Donald P. R., van Helden P. D. NAT2 polymorphisms and their influence on the pharmacology and toxicity of isoniazid in TB patients // *Per. Med.* – 2007. – № 4. – P. 123-131.
- Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // *Pharmacol Ther.* – 2013. – № 138. – P. 103-141.
- Zhou S. F., Liu J. P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact // *Drug. Metab. Rev.* – 2009. – Vol. 41, № 2. – P. 289-295.
- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D.J., Davies G., Jorgensen A.L. NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 293-305.
- Richardson M., Kirkham J., Dwan K., Sloan D., Davies G., Jorgensen A. CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 204.
- Wattanapokayakit S., Mushiroda T., Yanai H., Wichukchinda N., Chuchottawon C., Nedsuwan S., Rojanawiwat A., Denjanta S., Kantima T., Wongyai J., Suwankesawong W., Rungapiromnan W., Kidkeukarun R., Bamrungram W., Chaiwong A., Suvichapanich S., Mahasirimongkol S., Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 10, pp. 1364-1369.
- Werely C.J., Donald P.R., van Helden P.D. NAT2 polymorphisms and their influence on the pharmacology and toxicity of isoniazid in TB patients. *Per. Med.*, 2007, no. 4, pp. 123-131.
- Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.*, 2013, no. 138, pp. 103-141.
- Zhou S.F., Liu J.P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug. Metab. Rev.*, 2009, vol. 41, no. 2, pp. 289-295.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» Российской академии наук,
450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71.

Юнусбаева Миляуша Мусиевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека.
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Насибуллин Тимур Русланович

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
E-mail: nasibullintr@yandex.ru

ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер»,
450080, г. Уфа, ул. С. Агиша, д. 4.
Тел.: +7 (347) 228-45-14.

Бородина Лилия Явдатовна

врач-фтизиатр высшей категории, заведующая отделением для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.
E-mail: liliboro@mail.ru

Шарипов Рауль Ахнафович

главный врач.
E-mail: ufa.rkptd@doktorrb.ru

Билалов Фаниль Салимович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент кафедры лабораторной диагностики.
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: bilalov@bk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
71, Octyabrya Ave.,
Ufa, 450054.

Milyausha M. Yunusbaeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Human Genetics Laboratory.
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Timur R. Nasibullin

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: nasibullintr@yandex.ru

Republican Clinical TB Dispensary,
4, Agisha St.,
Ufa, 450080.
Phone: +7 (347) 228-45-14.

Liliya Ya. Borodina

Phthisiologist of Superior Merit,
Head of MDR Tuberculosis Department.
Email: liliboro@mail.ru

Raul A. Sharipov

Head Physician.
Email: ufa.rkptd@doktorrb.ru

Fanil S. Bilalov

Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Laboratory Diagnostics Department.
3, Lenina St.,
Ufa, 450008.
Email: bilalov@bk.ru

Юнусбаев Баязит Булатович

*Тартуский университет,
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории эволюционной геномики.
50090, Эстония, г. Тарту, Ülikooli 18.
E-mail: yunusbb@inbox.ru*

Bayazit B. Yunusbaev

*University of Tartu,
Candidate of Biological Sciences,
Leading Researcher of Evolution Genomics Laboratory.
18 Ülikooli, Tartu, Estonia, 50090
Email: yunusbb@inbox.ru*

Поступила 09.01.2020

Submitted as of 09.01.2020



Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких

Е. А. БОРОДУЛИНА¹, А. В. КОЛСАНОВ¹, П. В. РОГОЖКИН², А. А. МАНУКЯН³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

²ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Самара, РФ

³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует значение 3D-моделирования при планировании хирургического вмешательства у больных туберкулезом легких. Построение 3D-модели выполнялось по данным компьютерной томографии в программе «Автоплан» с плагинами по сегментации легкого, патологических очагов, сосудистых структур и бронхиального дерева. Данные, полученные при 3D-моделировании, позволили определить план операции и полностью подтвердились в ходе операции. Построение 3D-модели с цветовым картированием раскрывает синтопию, которую крайне сложно определить с помощью стандартной компьютерной томографии и позволяет шире использовать малоинвазивные эндоскопические оперативные вмешательства.

Ключевые слова: туберкулез легких, хирургическое лечение, торакальная хирургия, компьютерная томография, предоперационное планирование, 3D-визуализация

Для цитирования: Бородулина Е. А., Колсанов А. В., Рогожкин П. В., Манукян А. А. Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 47-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51>

The use of 3D modeling to determine the parameters of surgical intervention for pulmonary tuberculosis

E. A. BORODULINA¹, A. V. KOLSANOV¹, P. V. ROGOZHKIN², A. A. MANUKYAN³

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

³Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara, Russia

ABSTRACT

The clinical experience demonstrates the importance of 3D modeling when planning surgical intervention in patients with pulmonary tuberculosis. The 3D model was built up based computed tomography data using Avtoplan software with plug-ins for segmentation of the lung, pathological foci, vascular structures, and bronchial tree. The data obtained during 3D modeling allowed us to plan surgery and the data were fully confirmed during the operation. The 3D model with color mapping reveals syntopy, which is extremely difficult to determine using standard computed tomography and allows the wider use of minimally invasive endoscopic surgical interventions.

Key words: pulmonary tuberculosis, surgical treatment, thoracic surgery, computed tomography, preoperative planning, 3D-visualization

For citations: Borodulina E.A., Kolsanov A.V., Rogozhkin P.V., Manukyan A.A. The use of 3D modeling to determine the parameters of surgical intervention for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 47-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51>

Для корреспонденции:

Бородулина Елена Александровна
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Correspondence:

Elena A. Borodulina
Email: borodulinbe@yandex.ru

Основными методами, на основании которых определяются показания к хирургическому вмешательству при туберкулезе легких и планируется вид операции, являются лучевые – рентгенография и мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) [4]. При этом для хирурга наиболее важными факторами являются: локализация и обширность поражения, особенности строения бронхиального и сосудистого дерева [7]. Однако по стандартным срезам томограмм, без построения объемной картины поражения, выполнения сегментации легкого, бронхиального дерева и цветового картирования сосудов, невозможно в полной мере оценить предстоящее оперативное вмешательство и надежно наметить линию резекции легкого. Имеется большое количество публикаций, посвященных

возможностям 3D-моделирования оперируемого органа по данным МСКТ, с подробной визуализацией поражения в оперируемом органе и изучением анатомических особенностей пациента, но они касаются в основном внелегочных поражений [1-3, 5, 6, 9], а в торакальной хирургии – единичны [8]. Особо востребована 3D-визуализация при эндоскопических вмешательствах, когда основным источником информации является монитор и хирург не может пальпаторно проконтролировать локализацию и характер поражения в оперируемом органе [8, 11].

Мы имеем опыт 3D-моделирования в торакальной хирургии туберкулеза легких, используя систему планирования и контроля операции «Автоплан», разработанную Центром прорывных исследований

СамГМУ «Информационные технологии в медицине» [9]. Построение трехмерного изображения выполняется с использованием данных МСКТ, изображения в формате DICOM загружают в программу «Автоплан» с плагинами по сегментации легкого, патологических очагов, сосудистых структур и бронхиального дерева.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее возможности и значение 3D-моделирования при подготовке к хирургическому вмешательству по поводу туберкулеза легких.

Клиническое наблюдение

Больной Е. 35 лет, житель города, работает водителем. Отягощающих социальных факторов в анамнезе не выявлено, контакт с больным туберкулезом не установлен. Ранее флюорографическое обследование не проводилось более двух лет. Туберкулез выявлен при обращении в январе 2019 г. Заболел в январе 2019 г., был госпитализирован в пульмонологическое отделение с диагнозом «пневмония», после дообследования поставлен диагноз «инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. IА. МБТ(-)». Пациент переведен в противотуберкулезный диспансер, и начато лечение по 3-му режиму химиотерапии, так как отсутствовало бактериовыделение. Интенсивная фаза антибактериальной терапии (120 доз) закончена в апреле 2019 г. По окончании интенсивной фазы выполнена МСКТ органов грудной клетки на томографе фирмы General Electric с болюсным введением рентгеноконтраста и ангиографическим исследованием сосудов. Диагностирована туберкулема в 1-м, 2-м сегментах правого легкого размером $3,5 \times 2,5$ см с наличием очагов вокруг. Решением врачебной комиссии пациенту рекомендовано плановое хирургическое лечение. Хирургический консилиум определил вид оперативного вмешательства – атипичная резекция С₁, С₂ правого легкого.

На основе данных МСКТ выполнено построение 3D-модели туберкулезного поражения легочной ткани, органов средостения и грудной клетки для уточнения анатомических особенностей пациента: сегментарного деления легких, строения бронхиального дерева и сосудистого русла легких (рис. 1-5). Вначале в автоматическом режиме осуществили сегментацию легкого с вычислением объема долей (рис. 4), построением бронхиального дерева и сосудистых структур, далее в ручном режиме выделили патологические образования в легком и измененные лимфатические узлы в корне легкого. Также в ручном режиме выполнено деление легкого на сегменты. Согласно полученным данным, артериальное кровоснабжение второго сегмента имело изолированный тип (рис. 1, 2, 5), ветвью от объединенной артерии верхушечного и заднего сегмента (А1,2). В последующем хирург задал интересующие опорные точки (синтопию с ветвями легочной артерии,

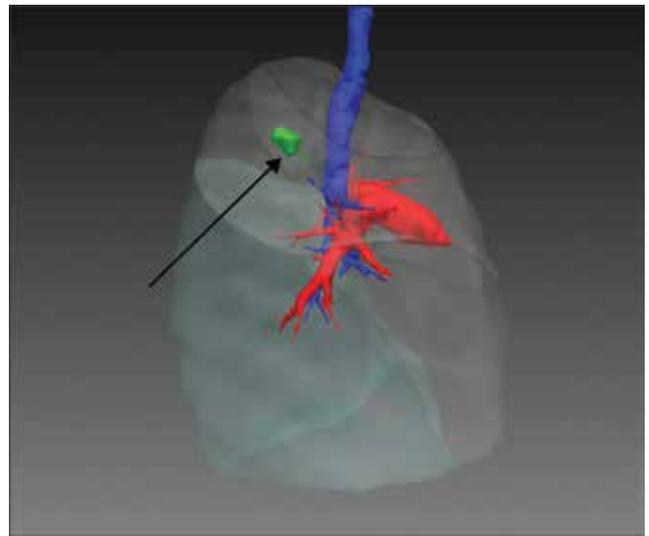


Рис. 1. Трехмерная модель легкого, боковая проекция: сегментация легких на доли и верхней доли правого легкого на сегменты, бронхиальное дерево (выделено синим), артерии легкого (выделено красным), туберкулема и группа очагов (выделены зеленым и показаны стрелкой)

Fig. 1. The three-dimensional model of the lung, the lateral projection: segmentation of the lungs into the lobes and upper lobe of the right lung into segments, bronchial tree (highlighted in blue), lung arteries (highlighted in red), tuberculoma and a group of foci (highlighted in green and shown by an arrow)

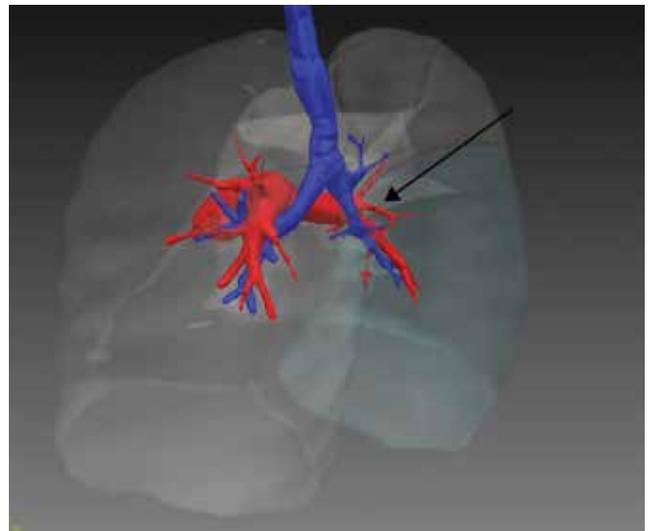


Рис. 2. Заднебоковая проекция: сегментация легких на доли и верхней доли правого легкого на сегменты, бронхиальное дерево (выделено синим), артерии легкого (выделено красным), стрелкой показана артерия второго сегмента

Fig. 2. The posterolateral projection: segmentation of the lungs into the lobes and upper lobes of the right lung into segments, bronchial tree (highlighted in blue), lung arteries (highlighted in red), the arrow shows the artery of the second segment

ветвями бронхов до 3-го порядка) и сформировал виртуальную линию резекции. Полученное трехмерное изображение правого легкого с делением

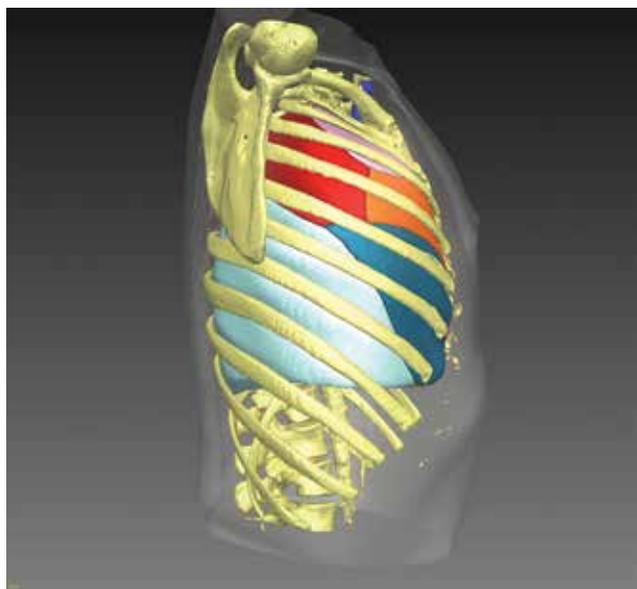


Рис. 3. Боковая проекция: мягкие ткани, костные структуры, сегментация легких

Fig. 3. The lateral projection: soft tissue, bone structure, and lung segmentation

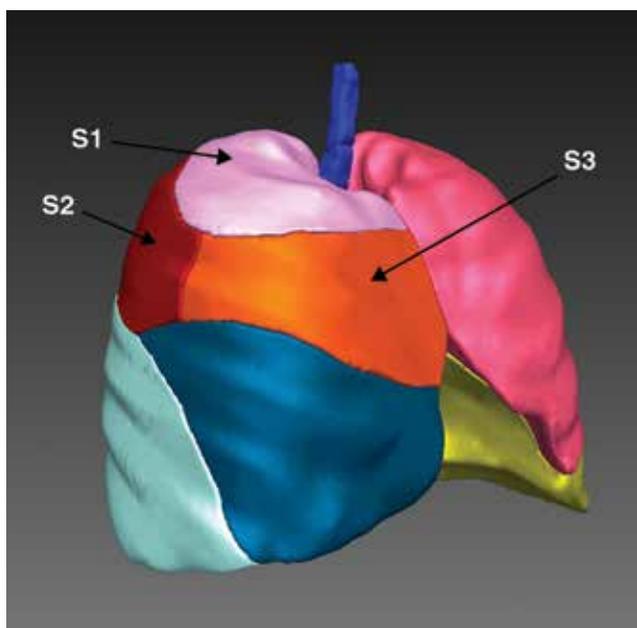


Рис. 4. Трехмерная модель с цветовым картированием, переднебоковая проекция: сегментация верхней доли правого легкого на сегменты (показаны стрелками), легких на доли

Fig. 4. The three-dimensional model with color mapping, anterolateral projection: segmentation of the upper lobe of the right lung into segments (shown by arrows), lungs into lobes

на доли и сегменты предоставляло исчерпывающие данные об индивидуальных топографо-анатомических характеристиках пациента и о распространенности туберкулезного процесса. Уточнено, что очаги туберкулезной диссеминации имеют распространенный характер, а также имеются увеличенные и измененные лимфатические узлы (рис. 5) в

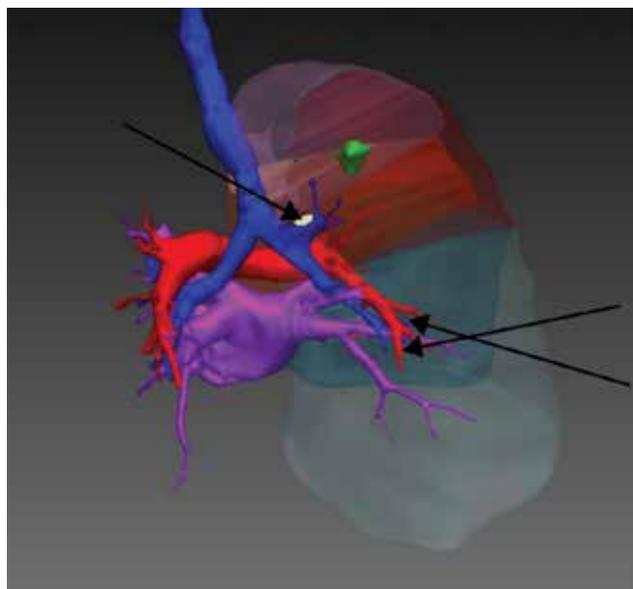


Рис. 5. Заднебоковая проекция: сегментация правого легкого на доли и верхней доли правого легкого на сегменты, бронхиальное дерево (выделено синим). Стрелками показаны артерии легкого (выделено красным) и вены (выделено сиреневым). Измененный лимфатический узел в корне верхней доли выделен белым и показан стрелкой

Fig. 5. The posterolateral projection: segmentation of the right lung into lobes and upper lobe of the right lung into segments, bronchial tree (highlighted in blue). The arrows indicate the arteries of the lung (highlighted in red) and veins (highlighted by lilac). The affected lymph node in the root of the upper lobe is highlighted in white and is shown by the arrow

корне верхней доли правого легкого (наибольший из лимфатических узлов $2,5 \times 1,5$ см). При этом виртуальная зона резекции проходила по границе верхушечного и переднего сегмента легкого. С учетом данных 3D-моделирования, топографического взаимоотношения поражения относительно границ долей легкого и костных структур грудной клетки (рис. 3) хирургом был изменен первоначальный план операции и решено выполнить видеоассистированную торакоскопию, анатомическую резекцию C_1 , C_2 правого легкого с лимфодиссекцией. Операция выполнена 03.06.2019 г. в плановом порядке, доступ – переднебоковая мини-торакотомия в 4-м межреберье, анатомическая резекция C_1 , C_2 правого легкого в полном объеме с отдельной обработкой сосудов, бронхов этих сегментов и лимфодиссекцией. Выделение сосудов и бронхов 1-го, 2-го сегментов выполнено без технических трудностей, поскольку благодаря 3D-моделированию до операции уже имелась полная картина сосудистых структур. Удалены увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы (рис. 5). Интраоперационно – объем поражения, его локализация и линия резекции легкого соответствовали 3D-моделированию в программе «Автоплан». Во время операции визуально подтверждено наличие множества преимущественно мелких туберкулезных

Заключение

очагов по всему объему 1-го, 2-го сегментов правого легкого и измененных лимфатических узлов в корне верхней доли, что не позволило бы выполнить атипичную резекцию пораженной части верхней доли. Длительность операции 2 ч 5 мин, кровопотеря 50 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. При макроскопической оценке резецированного материала обнаружен участок деструкции в туберкулема, заполненный жидкими казеозными массами, в удаленных лимфатических узлах – участки казеозного некроза и клетки Пирогова – Лангханса. Операционный материал взят на микробиологическое исследование, методом посева выявлены микобактерии туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, стрептомицину.

Рентгенологически после операции правое легкое расправлено, прозрачное. Начато лечение по 4-му режиму химиотерапии с учетом данных о лекарственной устойчивости возбудителя. Пациент в июле 2019 г. прошел реабилитацию в санатории и продолжил курс химиотерапии в условиях дневного стационара. Плановый осмотр хирургом в августе 2019 г. – операция эффективна, осложнений операции в отдаленном периоде нет.

Использование планирования операции с помощью 3D-моделирования у пациента с туберкулезом легкого позволило скорректировать план операции и линию резекции легкого. Построение 3D-модели с цветовым картированием раскрыло синтопию легкого, которую не определили с помощью стандартной компьютерной томографии. Получение хирургом информации с помощью 3D-моделирования об анатомических особенностях каждого пациента особенно актуально при выполнении анатомической резекции верхушечного и заднего сегментов верхней доли правого легкого, учитывая большую вариабельность артериального кровоснабжения второго сегмента легкого [10]. Туберкулез легких зачастую протекает с поражением регионарных лимфатических узлов. Построение 3D-модели с использованием системы «Автоплан» позволяет уточнить локализацию и распространенность измененных лимфатических узлов.

3D-моделирование и предоперационное планирование является перспективным направлением в торакальной хирургии.

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. Аляев Ю. Г., Сирота Е. С., Безруков Е. А. Виртуальное планирование органосохраняющих лапароскопических операций при лечении локализованного рака паренхимы почки // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 9 (164). - С. 69-78.
2. Колсанов А. В. Инновационная деятельность СамГМУ: современное состояние и перспективы развития. В сборнике: Нейрокомпьютерный интерфейс: наука и практика. Самара 2017 сборник материалов III Международной конференции. - 2017. - С. 14-16.
3. Колсанов А. В., Каторкин С. Е., Зельтер П. М., Быстров С. А., Колесник И. В., Чаплыгин С. С., Андреев И. С. Виртуальное планирование в абдоминальной хирургии: опыт использования в хирургии печени, селезенки и поджелудочной железы // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2017. - Т. 5, № 1. - С. 31-36.
4. Котова Т. Г. Предоперационная подготовка у пациентов с двусторонним туберкулезом легких // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 1. - С. 11.
5. Назаров Р. М., Каторкин С. Е., Быстров С. А. Применение предоперационного 3D-моделирования спленэктомии у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Врач-аспирант. - 2017. - Т. 81, № 2. - С. 215-221.
6. Приходько С. А., Котельников Г. П., Николаенко А. Н., Чаплыгин С. С., Иванов В. В., Попов Н. В., Зельтер П. М., Колсанов А. В. Применение 3D-моделирования и компьютерной навигации в хирургическом лечении пациентов с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями трубчатых костей скелета // Современные технологии в медицине. - 2017. - Т. 9, № 3 - С. 64-70.
7. Рогожкин П. В., Бородулина Е. А. Отдаленный результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 3. - С. 24-28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28.

REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Sirota E.S., Bezrukov E.A. The virtual planning of organ-preserving laparoscopic operations in the treatment of localized cancer of the kidney parenchyma. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2018, no. 9 (164), pp. 69-78. (In Russ.)
2. Kolsanov A.V. *Innovation activity of Samara State Medical University: current status and development prospects. V sbornike: Neyrokomp'yuternyy interfeys: nauka i praktika. Samara 2017 sbornik materialov III Mezhdunarodnoy konferentsii.* [In Abst. Book: Neurocomputer interface: science and practice. Samara 2017 collection of materials of the III International Conference]. 2017, pp. 14-16. (In Russ.)
3. Kolsanov A.V., Katorkin S.E., Zelter P.M., Bystrov S.A., Kolesnik I.V., Chaplygin S.S., Andreev I.S. Virtual planning in abdominal surgery: experience of its use in surgery of liver, spleen and pancreas. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 31-36. (In Russ.)
4. Kotova T.G. Preoperative preparation in patients with bilateral pulmonary tuberculosis. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2019, no. 1, pp. 11. (In Russ.)
5. Nazarov R.M., Katorkin S.E., Bystrov S.A. The use of preoperative 3D modeling of splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vrach Aspirant*, 2017, vol. 81, no. 2, pp. 215-221. (In Russ.)
6. Prikhodko S.A., Kotelnikov G.P., Nikolaenko A.N., Chaplygin S.S., Ivanov V.V., Popov N.V., Zelter P.M., Kolsanov A.V. The use of 3D modeling and computer navigation in the surgical treatment of patients with benign tumors and tumor-like diseases of tubular bones. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 64-70. (In Russ.)
7. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. The postponed treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 24-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28.

8. Халимон А. И. Возможности трехмерного компьютерного моделирования легочных сосудов, выполненного на основе данных рентгеновской компьютерно-томографической ангиопульмонографии, в планировании видеоассистированных сегментэктомий легких // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 83-89.
9. Шекотуров И. О., Бахтиозин Р. Ф., Ширяев А. А., Корнев Д. О., Панина К. С. Возможности трехмерного компьютерного моделирования, выполненного на основе данных компьютерной томографии в планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2018. - Т. 8, № 2. - С. 72-78.
10. Oizumi H., Kanauchi N., Kato H., Endoh M., Suzuki J., Fukaya K. et al. Anatomic thoracoscopic pulmonary segmentectomy under 3-dimensional multidetector computed tomography simulation: a report of 52 consecutive cases // J. Thor. Cardiovasc. Surg. - 2011. - Vol. 141, № 3. - P. 678-682.
11. Volonte F., Buch N. Augmented reality to the rescue of the minimally invasive surgeon. The usefulness of the interposition of stereoscopic images on the Da VinciTM robotic console // Intern. J. Med. Robotics. - 2013. - Vol. 9, № 3. - P. 34-38.
8. Khalimon A.I. Possibilities of three-dimensional computer simulation of pulmonary vessels based on X-ray computed tomographic angiopulmonography data, in the planning of video-assisted lung segmentectomy. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 83-89. (In Russ.)
9. Schekoturov I.O., Bakhtiozin R.F., Shiryaev A.A., Kornev D.O., Panina K.C. Possibilities of three-dimensional computer simulation based on computed tomography data in planning resections of the liver due to its focal diseases. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 72-78. (In Russ.)
10. Oizumi H., Kanauchi N., Kato H., Endoh M., Suzuki J., Fukaya K. et al. Anatomic thoracoscopic pulmonary segmentectomy under 3-dimensional multidetector computed tomography simulation: a report of 52 consecutive cases. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 2011, vol. 141, no. 3, pp. 678-682.
11. Volonte F., Buch N. Augmented reality to the rescue of the minimally invasive surgeon. The usefulness of the interposition of stereoscopic images on the Da VinciTM robotic console. *Intern. J. Med. Robotics*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 34-38.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Бородулина Елена Александровна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: + 7 (846) 332-57-35.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
ORCID ID 0000-0002-3063-1538

Колсанов Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, ректор,
профессор РАН, заведующий кафедрой оперативной
хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных
технологий.
E-mail: avkolsanov@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4144-7090.

Рогожкин Петр Владимирович
ГБУЗ «Самарский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
врач – торакальный хирург.
E-mail: rogojkin-petr@mail.ru
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.
Тел.: + 7 (846) 335-66-58.
ORCID ID 0000-0003-2734-6178

Манукян Арман Арутюнович
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический
диспансер»,
врач-рентгенолог.
E-mail: arman.63ser@mail.ru
443029 г. Самара, ул. Солнечная, д. 50.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Elena A. Borodulina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Phone: + 7 (846) 332-57-35.
Email: borodulinbe@yandex.ru
ORCID ID 0000-0002-3063-1538

Aleksandr V. Kolsanov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector,
Professor of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Department of Operative Surgery and Clinical
Anatomy with Training Course of Innovative Technologies.
Email: avkolsanov@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4144-7090.

Petr V. Rogozhkin
Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Thoracic Surgeon.
Email: rogojkin-petr@mail.ru
48, Pionerskaya St.,
Samara, 443099
Phone: + 7 (846) 335-66-58.
ORCID ID 0000-0003-2734-6178

Arman A. Manukyan
Samara Regional Clinical Oncological Dispensary,
X-Ray Doctor.
Email: arman.63ser@mail.ru
50, Solnechnaya St.,
Samara, 443029.

Поступила 11.11.2019

Submitted as of 11.11.2019



Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ¹, Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ¹, Т. И. МЕЛЬНИКОВА¹, Д. В. КРАСНОВ^{2,3}, Д. А. СКВОРЦОВ², Н. Г. ГРИЩЕНКО²

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

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай успешного лечения больной распространенным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, с сохраненной чувствительностью лишь к одному противотуберкулезному препарату, при применении пятого режима химиотерапии и плеврэктомии.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, широкая лекарственная устойчивость, бедаквилин, линезолид, лечение, пневмонэктомия

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Щегерцов Д. Ю., Мельникова Т. И., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Грищенко Н. Г. Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 52-59. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59>

A clinical case of successful combined treatment of a patient with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and extensive drug resistance

P. N. GOLUBCHIKOV¹, D. YU. SCHEGERTSOV¹, T. I. MELNIKOVA¹, D. V. KRASNOV^{2,3}, D. A. SKVORTSOV², N. G. GRISCHENKO²

¹Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of successful treatment of a patient with disseminated bilateral fibrous cavernous tuberculosis and extensive drug resistance, with preserved sensitivity to only one anti-tuberculosis drug; the fifth chemotherapy regimen and pleuropneumonectomy were used.

Key words: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, extensive drug resistance, bedaquiline, linezolid, treatment, pneumonectomy

For citations: Golubchikov P.N., Schegertsov D.Yu., Melnikova T.I., Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Grischenko N.G. A clinical case of successful combined treatment of a patient with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 52-59. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59>

Для корреспонденции:

Голубчиков Петр Николаевич
E-mail: golubchikov_petr@mail.ru

Correspondence:

Petr N. Golubchikov
E-mail: golubchikov_petr@mail.ru

Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) является одной из современных проблем фтизиатрии. Эффективность лечения таких больных в мире и Российской Федерации находится на низком уровне [9, 12]. При этом больные с ШЛУ-ТБ составляют значительную часть контингентов противотуберкулезных диспансеров и являются бактериовыделителями, представляя эпидемическую угрозу обществу из-за распространения ШЛУ-ТБ.

За последние 5 лет в России опубликован ряд результатов исследований по лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и ШЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [бедаквилин (Bq), линезолид (Lzd)], показавших хорошую эффективность лечения [1, 3, 6, 8, 10, 11], а также безопасность [5] при длительном применении. Имеются работы по использованию Bq у па-

циентов с ШЛУ-ТБ, с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) к малому количеству ПТП [1, 4], в том числе при подготовке к применению высокотехнологичных методов лечения [2].

В инструкции по применению бедаквилина и в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» [7] имеется ограничение по применению бедаквилина у больных ШЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к 2 ПТП и менее, что делает лечение таких пациентов по 5-му режиму химиотерапии (РХТ) невозможным.

При этом клинический опыт подтверждает такую возможность при наличии перспектив излечения конкретного пациента, в том числе путем использования высокотехнологичных хирургических методов. Приводим пример успешного лечения пациентки с фиброзно-кавернозным ШЛУ-ТБ при сохраненной ЛЧ возбудителя только к одному ПТП – циклосерину.

Клиническое наблюдение. Пациентка К. (1981 г. р.), жительница одного из регионов Сибирского федерального округа, в апреле 2016 г. заочно обратилась для консультации в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» (ОГАУЗ «ТФМЦ»). Из представленной медицинской документации установлено: туберкулез легких впервые выявлен в мае 2009 г., лечилась 3 мес. по 1-му РХТ, затем установлена (метод посева) полирезистентность возбудителя к изониазиду (H) и стрептомицину (S). С августа 2009 г. получала лечение по 2Б РХТ (схема неизвестна). В январе 2010 г. установлено наличие устойчивости возбудителя и к рифампицину (R), то есть формирование МЛУ. Данных о чувствительности к остальным ПТП не было. Продолжала лечение по 2Б РХТ [схема – рифампицин (R), этамбутол (E), пиразинамид (Z), канамицин (Km), протионамид (Pt), офлоксацин (Ofx)] на протяжении 3 лет, без эффекта, бактериовыделение сохранялось. За это время произошло дальнейшее нарастание ЛЧ возбудителя до ШЛУ: H, R, S, E, Km, капреомицину (Cm), Ofx; оставалась сохранение ЛЧ возбудителя к цикloserину (Cs), этионамиду (Eto), парааминосалициловой кислоте (PAS). В мае 2013 г. начало лечение по модифицированному 4-му РХТ: Z – 1,5 г, Cm – 1,0 г, моксифлоксацин (Mfx) – 0,4 г, Pt – 0,5 г, PAS – 6,0 г, меропенем (Mр) – 1,0 г × 2 р/д + амоксициллин с клавулановой кислотой (Amx) – 0,625 г × 2 р/д, линезолид (Lzd) – 0,6 г. Прием Lzd продолжался в течение 6 мес. Дозы снижены с учетом массы тела 50 кг. Принято 590 доз. На фоне лечения сохранялось бактериовыделение (методы микроскопии и посева). Зафиксирована дальнейшая амплификация лекарственной устойчивости возбудителя: H, R, S, E, Km, Cm, Ofx, Eto, PAS; сохранение чувствительности возбудителя только к цикloserину. В 2015 г. зарегистрированы эпизоды кровохарканья и легочного кровотечения. Заключение легочно-хирургической комиссии: оперативное лечение не показано из-за распространенности процесса. В октябре 2015 г. лечение по модифицированному 4-му РХТ завершено как неэффективное. Пациентка признана врачебной комиссией (ВК) некурабельной, выписана домой с рекомендацией продолжить наблюдение амбулаторно по месту жительства согласно 2Б группе диспансерного учета. Установлена инвалидность 2-й группы бессрочно.

Диагноз при выписке: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, разрушенное правое легкое. МБТ(+). ШЛУ. Осложнения: рецидивирующее кровохарканье. Легочное кровотечение от 05.02.2015 г. Дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени. Трофическая недостаточность 2-й степени. Токсическая кардиопатия. Токсическая нефропатия. Токсическая энцефалопатия с гипертоническими кризами. Анемия легкой степени. Хроническое легочное сердце (ХЛС), субкомпенсация, хроническая сердечная недостаточность 2-й степени,

функциональный класс 3. Синусовая тахикардия. Сопутствующие: хронический вирусный гепатит С, минимальной активности. Хронический паренхиматозный панкреатит, отечная форма, рецидивирующее течение. Хронический описторхоз. Хроническая нейросенсорная тугоухость. Вторичная аменорея. Токсическая пиодермия.

С учетом сложного анамнеза для принятия решения о возможности проведения лечения по 5-му РХТ была организована в ОГАУЗ «ТФМЦ» доставка мокроты пациентки для определения ЛЧ микобактерий туберкулеза (МБТ) в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 и на твердой питательной среде. В мае 2016 г. получен рост культуры на жидкой и твердой средах (обильный рост) с определением ШЛУ возбудителя (H, R, S, E, Z, Km, Am, Cm, Ofx, Lfx, Mfx (0,5), Et, PAS, Lzd); ЛЧ сохранена к Cs, Mfx (2,0). При этом зафиксировано расхождение результатов между посевом на жидкой и твердой питательной среде по 2 ПТП: жидкая среда – пограничная чувствительность к E и устойчивость к Cm, твердая среда – устойчивость к E и пограничная чувствительность к Cm.

В октябре 2016 г. пациентка поступила в отделение для больных с МЛУ-ТБ № 2 ОГАУЗ «ТФМЦ». Жалобы: на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с гнойной мокротой, слабость, субфебрильную температуру. Объективно: состояние средней степени тяжести за счет слабости и ДН. Артериальное давление (АД) – 135/72 мм рт. ст. Частота дыхательных движений – 28 в 1 минуту, частота сердечных сокращений – 122 в 1 минуту. Температура тела – 37,5°C. Масса тела – 42 кг. Рост – 166 см (индекс массы тела – 15,2). Общий анализ крови: эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 132 г/л, СОЭ – 27 мм/ч, лейкоциты – $9,7 \times 10^9/л$. Рентгенологически картина легких: разрушенное правое легкое, левое легкое с очагами засева и каверной, за последние годы не имела существенной динамики.

После дообследования выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого с бронхогенным засевом в S 1, 2, 3, 6, 10 левого легкого. МБТ(+). ШЛУ (ЛУ: H, R, S, E, Z, Km, Am, Cm, Ofx, Lfx, Mfx, Et, PAS, Lzd). Осложнения: ДН 2-й степени смешанного генеза. Сопутствующие: хроническая обструктивная болезнь легких 2-й ст. смешанного генеза высокого риска с частыми обострениями. Хроническая болезнь почек (ХБП) сложного генеза. ХЛС, стадия компенсации. НК 0. Хронический аднексит справа. Киста правого яичника. Бесплодие. Псориаз обыкновенный. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности.

С 22.10.2016 г. по решению врачебной комиссии начато лечение по 5-му РХТ. Назначены: ПТП, к которым имелась чувствительность возбудителя: Vq (пациентка ранее не получала) и Cs; препараты, к которым имелась вероятность сохранения чув-

ствительности: меропенем + амоксициллина клавуланат (пациентка ранее получала их в составе неэффективного курса ХТ), но данных о чувствительности/устойчивости нет и Е (пограничная чувствительность возбудителя по данным на жидкой среде); ПТП, к которым определена лекарственная устойчивость возбудителя, но при назначении высоких доз возможно ее преодоление: Lzd – 1,2 г/сут; Н – 0,6 г в сочетании с PAS (взаимное потенцирование эффекта). Инъекционный ПТП и фторхинолоны не назначались в связи с устойчивостью к ним возбудителя. Рассматривалось назначение Mfx в дозе 0,6-0,8 г/сут в связи с сохраненной ЛЧ возбудителя (в концентрации 2,0 г по данным анализа на жидкой среде), но оно не состоялось из-за высокого риска нарушения сердечного ритма при сочетании с Bq. Таким образом схема ХТ выглядела так: Bq – по схеме, Lzd – 1,2 г, Cs – 0,5 г, меропенем – 1,0 г + амоксициллина клавуланат – 0,625 г 3 раза в сутки, PAS – 8,0 г, Н – 0,6 г, Е – 1,2 г.

С учетом кахексии и предстоящей большой лекарственной нагрузки с пациенткой проведена разъяснительная беседа о возможности плохой переносимости лечения и появления разнообразных нежелательных реакций (НР), о которых следует немедленно сообщать врачу.

Гастроинтестинальные НР проявлялись на 1, 3 и 6-м мес. лечения в виде снижения аппетита, болей в эпигастрии, изжоги, тошноты, метеоризма, жидкого стула (до 5 раз в сутки), рвоты (не более 1 раза в сутки). Эти НР успешно (быстро и полностью) купированы при симптоматическом лечении, за исключением чувства тошноты после приема ПТП, которое проявлялось практически ежемесячно и продолжалось по несколько дней, но не вызывало серьезного

дискомфорта у пациентки, поскольку проходило в течение 2 ч после приема ПТП. Для улучшения переносимости ПТП на 2-м мес. лечения введение PAS переведено на внутривенное, доза увеличена до 12 г/сут. За все время лечения из-за гастроинтестинальных НР ПТП отменялись (все ПТП) дважды: один раз – на два дня, второй раз – на пять дней.

Гепатотоксические НР проявились однократно на 5-м мес. лечения в виде повышения АСТ до 59,6 ед/л. Купировано в течение 5 дней назначением дезинтоксикационной терапии без отмены ПТП. Пациентка с профилактической целью получала в течении всего курса ХТ гепатопротекторы.

Психологические НР проявлялись на 2, 3, 4, 5-м мес. лечения в виде нарушения сна, снижения настроения, плаксивости и имели четкую связь с отрицательными эмоциями – сообщением пациентке положительных результатов по бактериовыделению. Данные нежелательные явления успешно купировались назначением успокоительных лекарственных средств растительного происхождения.

Вегетососудистые НР проявлялись на 1, 2 и 7-м мес. лечения в виде сердцебиения, периодически сопровождающегося чувством страха и повышением АД до 155/95 мм рт. ст., усилением одышки и проявлялись непосредственно после внутривенных введений меропенема. Данные НР купировались приемом успокоительных лекарственных средств растительного происхождения. При этом отрицательные изменения на ЭКГ отсутствовали.

Гематологические НР проявлялись на 2-м и 5-м мес. лечения в виде анемии и тромбоцитопении (табл. 1).

В дальнейшем доза Lzd не увеличивалась и гематологические НР при приеме Lzd в дозе 0,6 г/сут не возникали.

Таблица 1. Динамика гематологических НР на фоне химиотерапии и мероприятий по купированию

Table 1. Changes in hematological AEs during chemotherapy and relief measures

Дата возникновения НР	Эр 10 ¹² /л	Гем г/л	Тц 10 ⁹ /л	Клинические проявления	Мероприятия по купированию
10.12.2016 г.	2,4	75	95	Слабость	Трансфузия одной дозы эритромазсы (243 мл)
11.12.2016 г.	3,5	113	73	Нет	Динамическое наблюдение
13.12.2016 г.	2,8	90	42	Слабость	Отмена Lzd
15.12.2016 г.	2,5	81	31	Слабость, кровь в кале	Назначение транексамовой кислоты
16.12.2016 г.	2,3	72	17	Слабость, кровь в кале	Трансфузия двух доз эритромазсы (223 + 224 мл) Трансфузия двух доз тромбоцитарного концентрата (200 + 230 мл)
17.12.2016 г.	3,5	113	52	Нет	Динамическое наблюдение
18.12.2016 г.	3,5	111	94	Нет	Динамическое наблюдение
19.12.2016 г.	3,7	136	139	Нет	Возобновлен прием Lzd со снижением дозы до 0,6 г/сут
24.12.2016 г.	3,6	119	316	Нет	НР купирована полностью
03.01.2017 г.	4,1	131	283	Нет	Отсутствие рецидива НР на фоне приема Lzd 0,6 г/сут
14.02.2017 г.	3,4	109	315	Нет	Повышение дозы Lzd до 1,2 г/сут в связи с КУМ+
02.03.2017 г.	2,8	89	152	Слабость	Снижение дозы Lzd до 0,6 г/сут в связи с повторным возникновением анемии и тромбоцитопении; динамическое наблюдение
15.03.2017 г.	3,8	128	441	Нет	Купирование НР на фоне продолжения приема Lzd в дозе 0,6 г/сут
19.04.2017 г.	4,0	130	284	Нет	Продолжен прием Lzd в дозе 0,6 г/сут

Примечание: Эр – эритроциты; Тц – тромбоциты; Гем – гемоглобин

Следует отметить, что данная НР имела простой мониторинг, хорошо выявлялась и успешно купировалась, а также не приводила к значительному дискомфорту пациентки.

Нейротоксические НР проявлялись на 5-м и 7-м мес. лечения в виде чувства скованности в мышцах, парестезий (покалывание, мурашки) в стопах, судорог икроножных мышц. Данные НР успешно купировались в результате достаточно длительного лечения (в течение 2-4 нед.). Назначались эндогенные антиоксиданты, карбамазепин, витамины группы В, никотиновая кислота, нейромультивит, пентоксифилин, физиолечение. Lzd не отменяли, доза оставалась 0,6 г/сут.

Прочие побочные эффекты проявлялись в виде:

1. Постозности стоп и лица (проявления ХЛС и ХБП) на 1-м и 5-м мес. лечения, успешно купировались назначением спиронолактона и пентоксифиллина. При этом показатели креатинина и мочевины оставались в пределах нормы весь курс лечения. Уровень клубочковой фильтрации составил при поступлении 22,9 мл/мин, с повышением до уровня 63,4 мл/мин при выписке.

2. Выпадение волос на 6-м мес. лечения (при подробном опросе выявлено, что пациентка впервые отметила выпадение волос еще до данной госпитализации, но усиление наступило на 6-м мес. лечения), успешно купировалось назначением аевита и физиолечением на область волосистой части головы (ДДТ, дарсонваль-расческа). Отметим, что уровень ТТГ оставался в пределах нормы.

Кардиологических побочных эффектов на прием Вq не зафиксировано в течение всего курса ХТ. Максимальный уровень интервала QTcf на ЭКГ составил 444 мс на 7-м мес. лечения, тогда проводилось динамическое наблюдение без отмены бедаквилина. До этого эпизода и в дальнейшем уровень QTcf варьировал от 353 до 417 мс.

Отметим, что в целом переносимость лечения была значительно лучше ожидаемой перед нача-

лом химиотерапии (ХТ). Возникшие НР своевременно выявлялись, не представляли угрозу жизни и здоровью пациентки и успешно купировались назначением симптоматической терапии. Важно, что побочные эффекты не приводили к снижению эффективности лечения (длительным отменам ПТП, снижениям доз ПТП, за исключением Lzd). Ретроспективно пациентка отмечала как самые дискомфортные нейротоксические, психиатрические и вегетососудистые НР.

Эффективность лечения. На фоне 5-го РХТ в 1-й мес. лечения отмечено улучшение состояния в виде нормализации температуры (36,5-36,8°C), снижения частоты дыхания (18-22 в мин), нормализации пульса (71-86 в мин) и АД (110/76 мм рт. ст. – физиологическая гипотония), уменьшения одышки, снижения интенсивности кашля и перехода мокроты из гнойной в серозную. В дальнейшем состоянии пациентки было стабильным. Основной проблемой проводимого курса ХТ было длительно сохраняющееся бактериовыделение (по методу микроскопии), что в сочетании со стабильными рентгенологическими данными (картина «разрушенного легкого», положительная динамика которой и не предполагалась) приводило у пациентки и врачей к ощущению неэффективности лечения. Для усиления РХТ 15.02.2017 г. назначен Ст в дозе 0,75 г/сут (с учетом пограничной чувствительности при тесте лекарственной чувствительности на твердой среде). Первый отрицательный посев получен на жидкой среде 16.03.2017 г. (через 5 мес. от начала ХТ, дата забора материала 06.02.2017 г.), на плотной среде – 26.04.2017 г. (через 6 мес. от начала ХТ, дата забора материала 26.01.2017 г.). В дальнейшем все посева на твердых и жидких питательных средах не дали роста МБТ (по состоянию на май 2020 г.). При этом при микроскопии мокроты определялись кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) до мая 2017 г.

Результаты бактериологического обследования пациентки представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты анализов мокроты на МБТ в процессе лечения

Table 2. Results of sputum tests during treatment

Дата забора мокроты	Результаты		
	микроскопия	Вастес	среда Левенштейна – Йенсена
25.10.2016 г.	+++	Рост МБТ	+++
25.11.2016 г.	+++	Не проводился	++
26.12.2016 г.	+++	Рост МБТ	+
26.01.2017 г.	+++	Рост МБТ	Отрицательно
25.02.2017 г.	++	Отрицательно	Отрицательно
27.03.2017 г.	+	Не проводился	Отрицательно
28.04.2017 г.	++	Не проводился	Отрицательно
25.05.2017 г.	+	Не проводился	Отрицательно
26.06.2017 г.	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
21.07.2017 г.	Отрицательно	Не проводился	Отрицательно
24.08.2017 г.	Отрицательно	Не проводился	Отрицательно
С 08.2017 по 05.2020 г.	+ Однократно из операционного материала	Отрицательно	Отрицательно

Схема лечения по 5-му РХТ корректировалась в процессе лечения. Для усиления режима ХТ назначался Сп (15.02.2017 г.), перхлорон (Трр) (29.08.2017 г.). Отменены Н (05.05.2017 г.) и Е (05.03.2017 г. – амплификация по посеву на жидкую среду с пограничной чувствительности до устойчивости). Вк пациентка получала весь курс лечения (18 мес.).

В июле 2017 г. после заочной консультации направлена в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России для проведения хирургического лечения. С 05.09.2017 г. она продолжила лечение по 5-му РХТ по схеме: Вк – 0,2 г 3 раза в неделю, Lzd – 0,6 г/сут, Cs – 0,5 г/сут, Трр – 0,4 г/сут, меропенем (1,0 г) + амоксициллина клавулонат 0,625 г – 3 раза в сутки, PAS – 8,0 г/сут.

При поступлении больная предъявляла жалобы на кашель с отхождением мокроты до 20 мл/сут, одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), слабость, снижение массы тела (индекс массы тела 15,05). При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание с обеих сторон, справа – с жестким оттенком. Температура тела нормальная. АД – 122/78 мм рт. ст. Частота дыхательных движений – 18 в 1 мин, частота сердечных сокращений – 76 в 1 мин.

На МСКТ органов грудной клетки, выполненной при поступлении (рис. 1), отмечается деформация грудной клетки в результате уменьшения объема правого гемиторакса. Правое легкое разрушено и представлено системой полостей распада, сообщающихся между собой. Наиболее крупные полости расположены в верхнем легочном поле размером 33,8 × 44 мм и нижнем легочном поле 43 × 35 × 36,6 мм. Полость в верхних отделах широко сообщается с правым верхнедолевым бронхом (ПВДБ). Левое легкое перерастянато с формированием передней медиастинальной грыжи, в верхней доле (S₁-S₂) неправильной формы фокус с четкими контурами, кальцинированными включениями и фиброзными тяжами к апикальной и костальной плевре. Размер фокуса 20 × 22 мм по наибольшей дистанции. В S₃ субплеврально расположена воздушная полость размером до 10 мм в диаметре с неравномерно утолщенными стенками. По всему

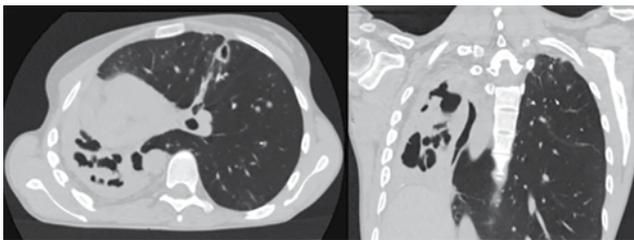


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки больной К. при госпитализации в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России. Описание в тексте

Fig. 1. Chest MSCT of Patient K. when admitted to Novosibirsk TB Research Institute. Described in the text

легочному полю определяются множественные разнокалиберные (в том числе и крупные) плотные и кальцинированные очаги.

При проведении фибробронхоскопии диагностированы двусторонний атрофический эндобронхит 0-1-й степени воспаления, эндоскопические признаки бронхоэктатической деформации бронхов, дренажный гнойный эндобронхит правого ВЗ 2-й степени воспаления, рубцовый стеноз ПВДБ и правого В6 2-й степени.

При проведении фиброгастродуоденоскопии – очаговый катаральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс.

Спирография: жизненная емкость легких значительно снижена.

Резкое нарушение бронхиальной проходимости. Вентиляционная способность легких резко снижена.

ЭКГ: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 94 удара в 1 мин, после вдоха зарегистрирован период уменьшения частоты синусового ритма до 80 ударов в 1 мин. Признаки нагрузки на правое предсердие, правый желудочек. Умеренные изменения миокарда.

Общий анализ крови: эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 99 г/л, СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – $10,9 \times 10^9/л$.

При бактериоскопии мокроты и посевах на твердую и жидкую питательные среды МБТ не обнаружены.

Несмотря на относительные противопоказания к хирургическому лечению (индекс массы тела ниже 16, низкие показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ – 1,99 л, ОФВ₁ – 1,2 л), на ВК принято решение выполнить планомерно правостороннюю плеврорезектомию справа по поводу разрушенного правого легкого, так как риск дальнейшего прогрессирования процесса в левом легком и фатального легочного кровотечения представлялся более высоким, чем риск послеоперационных осложнений на фоне низких функциональных возможностей и коморбидного статуса пациентки.

Выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения (разрушенное правое легкое и каверна в S₃ левого легкого размером до 10 мм). МБТ (+). ШЛУ (ЛУ: Н, R, S, E, Z, Кп, Ам, См, Оfx, Lfx, Mfx, Et, PAS, Lzd). Осложнения: ДН 2-й степени смешанного генеза, недостаточность кровообращения 0-1-й степени. Сопутствующие: ХОБЛ 2-й степени смешанного генеза высокого риска с частыми обострениями. ХБП сложного генеза. ХЛС, стадия компенсации. НК 0. Хронический аднексит справа. Киста правого яичника. Бесплодие. Псориаз обыкновенный. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности.

В течение 2,5 мес. проводилась предоперационная подготовка, включающая 5-й РХТ, бронхолитическую, бронходилатирующую терапию. В результате удалось достичь улучшения бронхиальной

проходимости с увеличением жизненной емкости легких до уровня умеренного снижения (ЖЕЛ – 2,41 л, ОФВ₁ – 1,4 л).

В плановом порядке под наркозом с отдельной интубацией трахеобронхиального дерева 20.11.2017 г. выполнена операция – плевропневмонэктомия справа. Культия правого главного бронха сформирована путем наложения аппарата Echelon Flex 60 (зеленая кассета). Операционная кровопотеря составила 800 мл, продолжительность операции – 2,5 ч. Операцию закончили установкой дренажа и микроирригатора в правую плевральную полость.

Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж удален на 3-и сут, далее в течение 3 нед. экссудат эвакуировался через микроирригатор. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением без признаков воспаления.

При бактериологическом исследовании операционного материала: методом микроскопии – КУМ+, методом ПЦР – ДНК МБТ с локусами устойчивости к H, R, Fq, метод посева на твердую и жидкую питательные среды – роста МБТ нет.

29.01.2018 г. пациентка выписана для продолжения стационарного лечения в ОГАУЗ «ТФМЦ», основной клинический диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли единственного левого легкого в фазе обсеменения. МБТ(+). ШЛУ (H, R, S, E, Z, Km, Am, Cm, Ofx, Lfx, Mfx, Et, PAS, Lzd). Состояние после плевропневмонэктомии справа (20.11.2017 г.) по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Поступила в ОГАУЗ «ТФМЦ» 30.01.2018 г., состояние удовлетворительное. Анализы мокроты на МБТ всеми методами – отрицательные. Пациентка продолжила лечение по 5-му РХТ, схема: Vq – 0,2 г 3 раза в неделю, Lzd – 0,6 г/сут, Cs – 0,5 г/сут, Trp – 0,4 г/сут, PAS – 8,0 г/сут.

Курс лечения завершен как эффективный 25.04.2018 г. Общий срок лечения составил 18 мес. Пациентка выбыла в регион постоянного места жительства под наблюдение участкового фтизиатра.

По состоянию на май 2020 г. рецидива туберкулезного процесса не зарегистрировано. На обзорной рентгенограмме (рис. 2) справа – фиброторакс, слева плотные очаги с включением кальция.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки К. через 2,5 года после плевропневмонэктомии справа. Описание в тексте

Fig. 2. Chest X-ray of Patient K. in 2.5 years after the right pleuropneumonectomy. Described in the text

Пациентка, несмотря на сохраняющуюся ДН 1-й ст., ведет полноценную жизнь, выполняет работу по дому, совершает прогулки на свежем воздухе, вышла замуж.

Заключение

Проведение тщательного мониторинга состояния пациентки позволило минимизировать риск развития НР и провести полноценный курс ХТ. Длительность приема бедаквилина составила 18 мес. с удовлетворительной переносимостью. Данный клинический случай можно расценивать как пример сохраненной жизни и излечения больной при хроническом течении деструктивного туберкулеза с ШЛУ путем использования комплексного лечения с применением 5-го РХТ и высокотехнологичного оперативного вмешательства.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Филлипов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.
2. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>.
3. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-9.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Fillipov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)
2. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 46-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>.
3. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshov A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-9. (In Russ.)

4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина в Томской области: непосредственные и отложенные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
5. Жукова Е. М., Voxhminova Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквиллина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 62-67.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». – М., 2020 <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943>.
8. Кондакова М. Н., Хабилов В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елкин А. В. Влияние бедаквиллина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.
9. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.
10. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваньев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквиллина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
11. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
12. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, WorldHealthOrganization, 2018. – P. 95-96.
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
5. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (in Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 62-67. (In Russ.)
7. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943>.
8. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.)
9. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, 81 p.
10. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romsanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)
11. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
12. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. Geneva, World Health Organization, 2018, pp. 95-96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634051, г. Томск, с. Тимирязевское, ул. Новая, д. 1.

Голубчиков Петр Николаевич
заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: golubchikov_petr@mail.ru

Щегерцов Дмитрий Юрьевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
для больных с множественной лекарственной
устойчивостью возбудителя № 2.
E-mail: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Мельникова Татьяна Ивановна
врач-фтизиатр отделения для больных с множественной
лекарственной устойчивостью возбудителя № 2.
E-mail: MelnikovaTV@stoptb.tomsk.ru

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

Краснов Денис Владимирович
доктор медицинских наук,
заместитель директора по клинике.
E-mail: krasnov77@bk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
1, Novaya St., village of Timiryazevskoe,
Tomsk, 634051.

Petr N. Golubchikov
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: golubchikov_petr@mail.ru

Dmitry Yu. Schegertsov
Candidate of Medical Sciences,
Head of Multiple Drug Resistant
Tuberculosis Department no. 2.
Email: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Tatiana I. Melnikova
Phthisiologist of Multiple Drug Resistant Tuberculosis
Department no. 2.
Email: MelnikovaTV@stoptb.tomsk.ru

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

Denis V. Krasnov
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Clinical Activities
Email: krasnov77@bk.ru

Скворцов Дмитрий Анатольевич

кандидат медицинских наук,
заведующий туберкулезным легочно-хирургическим
отделением, старший научный сотрудник.
E-mail: skvortsov71@bk.com

Грищенко Николай Геннадьевич

доктор медицинских наук, врач – торакальный хирург.
E-mail: grischenko-ng@mail.ru

Dmitry A. Skvortsov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Pulmonary Tuberculosis Surgery Department,
Senior Researcher.
Email: skvortsov71@bk.com

Nikolay G. Grischenko

Doctor of Medical Sciences, Thoracic Surgeon.
Email: grischenko-ng@mail.ru

Поступила 01.06.2020

Submitted as of 01.06.2020



Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза

Т. К. ЛУГОВКИНА, С. Н. СКОРНЯКОВ, Е. И. КИЛЬДЮШЕВА, Е. А. ЕГОРОВ

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ научных публикаций (37 источников) в области фтизиатрии, клинической фармакологии антимикробных препаратов, лабораторных методов оценки эффективности и безопасности различных схем и режимов химиотерапии туберкулеза, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*.

Представлена информация о перспективах расширения линейки антимикробных препаратов для лечения туберкулеза, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*, новых подходах к изучению и оценке эффективности лекарственных воздействий на этапе доклинических исследований с применением модели *in vitro* HFS-TV.

Ключевые слова: фтизиатрия, антибиотикорезистентность, *M. tuberculosis*

Для цитирования: Луговкина Т. К., Скорняков С. Н., Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>

Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment

T. K. LUGOVKINA, S. N. SKORNYAKOV, E. I. KILDYUSHEVA, E. A. EGOROV

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

ABSTRACT

The article analyzes scientific publications (37 articles) devoted to phthisiology, clinical pharmacology of antimicrobial agents, laboratory methods for evaluating the effectiveness and safety of various regimens of tuberculosis chemotherapy caused by resistant strains of *M. tuberculosis*.

It tells about prospects for expanding the line of antimicrobial agents for treatment of tuberculosis caused by resistant strains of *M. tuberculosis*, new approaches to the study and evaluation of the effectiveness of the drug at the stage of preclinical trials using the *in vitro* HFS-TV model.

Key words: phthisiology, antibiotic resistance, *M. tuberculosis*

For citations: Lugovkina T.K., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 60-69. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>

Для корреспонденции:

Луговкина Татьяна Константиновна
E-mail: lugovkina@gmail.com

Correspondence:

Tatiana K. Lugovkina
Email: lugovkina@gmail.com

В связи с ростом числа впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ), обусловленным резистентными штаммами *M. tuberculosis*, потребность в новых противотуберкулезных препаратах (ПТП) и схемах лечения лекарственно-устойчивого ТБ является весьма актуальной. Фтизиатрия сегодня нуждается в инновационных подходах к поиску новых молекул с профилем высокой активности в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis*, а также методах, позволяющих ускорить процесс разработки новых лекарственных препаратов, прогнозировать их аддитивные и синергидные взаимодействия, направленные на улучшение клинических результатов.

Проанализировано 37 научных публикаций по фтизиатрии, посвященных антимикробной химиотерапии, клинической фармакологии, новым подходам к поиску антимикробных препаратов с проти-

вотуберкулезной активностью, оптимизации схем и режимов антимикробной химиотерапии при ТБ. Сбор информации выполнялся в процессе поиска научных статей на русском и английском языках в сети Интернет по ключевым словам: поиск активных ПТП; классификации лекарственных препаратов с противотуберкулезной активностью; лечение ТБ, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*. Доля научных публикаций, изданных в течение последних 5 лет, в общей структуре проанализированных статей составила 48,5%.

Результаты

Определены основные направления по расширению спектра лекарственных воздействий на возбудителя ТБ с учетом возможной резистентности штаммов *M. tuberculosis*. Структурирование и анализ

научной информации о лекарственных препаратах, обладающих противотуберкулезной активностью, способствуют ускорению трансляции новых знаний и совершенствованию схем и режимов проведения химиотерапии ТБ. Так, в 2017 г. в журнале "International Journal of Infectious Diseases" [34] опубликован проект современной классификации антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью для категории пациентов с ТБ, обусловленным резистентными штаммами *M. tuberculosis*. Классификация построена на научно обоснованной информации о приоритетах выбора антимикробных препаратов для лечения пациентов с ТБ, обусловленным штаммами с множественной (МЛУ) или широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Всемирная организация здравоохранения предложила данную классификацию профессиональной аудитории для обсуждения с целью обеспечения информационной поддержки принятия решений клиницистами [34].

Классификация противотуберкулезных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ [34]

Classification of anti-tuberculosis drugs which are used to treat M/XDR tuberculosis [34]

Группа А Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> – Levofloxacin (высокодозный) – Moxifloxacin – Gatifloxacin*
Группа В + Другие базовые препараты 2-й линии	<ul style="list-style-type: none"> – Bedaquiline – Delamanid* – Ethionamide/Prothionamide – Cycloserine/terizidone – Linezolid – Clofazimine*
Группа С + Инъекционные препараты 2-й линии	<ul style="list-style-type: none"> – Amikacin – Capreomycin – Kanamycin – Meropenem/clavulanate
Группа D + Дополнительные препараты (не относятся к базовым препаратам для режимов лечения MDR-TB)	<ul style="list-style-type: none"> – Pyrazinamide – Ethambutol – High-dose isoniazid* (высокодозный изониазид) – p-Aminosalicylic acid – Amoxicillin-clavulanate – Rifabutin

Примечание: * – препараты, не зарегистрированные в России

Препараты группы А данной классификации («новые» фторхинолоны) обладают бактерицидной и стерилизующей активностью, а также хорошим профилем безопасности [10-12, 18, 36].

В группу В включены препараты с высокой активностью в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis* для приема внутрь – **линезолид**, **бедаквилин**. Пациенты лучше переносят эти препараты, чем инъекционные препараты 2-й стандартной линии ПТП. Перевод пациентов на таблетированные формы предполагает возможность уменьшения количества контрольных точек в процессе терапевтического мониторинга, сокращения сроков

пребывания в стационаре и количества визитов на прием к врачу, а также снижение рисков лекарственной токсичности и, соответственно, более высокую приверженность пациентов к лечению. Особое место в этой группе занимают **оксазолидиноны**. Препараты ингибируют синтез бактериальных белков на ранней стадии путем конкурентного связывания с 23S рРНК в бактериальных 50S рибосомах [22, 23, 29].

Линезолид – первый оксазолидинон, который вошел в клиническую практику. Его бактерицидная и стерилизующая активность при лечении ТБ, обусловленного МЛУ/ШЛУ штаммами *M. tuberculosis*, подтверждена многочисленными исследованиями [17, 24, 27, 31, 32]. Результаты метаанализов свидетельствуют о высоком качестве и достоверности полученных данных. Способность микроорганизмов к образованию биопленок в процессе роста популяции вносит дополнительный вклад в формирование резистентности *M. tuberculosis*. Установлено, что линезолид способен разрушать структуру формирующихся биопленок в скоплениях бактериальных популяций. У взрослых пациентов с кавернозным ТБ включение линезолида в схемы химиотерапии обеспечивало конверсию мокроты до 80% случаев [17, 24, 27, 31, 32].

Клинически значимой проблемой при лечении ТБ линезолидом является его токсичность при длительном применении. Разработка оптимальных режимов дозирования линезолида при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ, требует поиска компромисса между его активностью по отношению к *M. tuberculosis* и токсичностью в отношении организма человека [9, 14, 15, 17, 22, 24, 27, 29, 31, 32, 37].

Оптимальный результат лечения инфекционно-обусловленных заболеваний может быть достигнут при обеспечении определенных целевых концентраций антимикробных препаратов. Эти показатели у детей отличаются от показателей у взрослых пациентов. В связи с тем что линезолид хорошо накапливается внутри клеток, уровень эффективной дозы препарата для детей с локальными формами ТБ может быть снижен несмотря на то, что процессы метаболизма протекают более интенсивно. Однако в случаях генерализованного процесса требуются более высокие дозы [9, 15].

Установлено, что токсичность линезолида зависит от дозы препарата и длительности его применения. При повышении концентрации препарата или периода его воздействия происходят нарастание уровня блокады синтеза митохондриальных ферментов и прогрессирование выраженности токсичности. Для того чтобы снизить риски развития токсичности, используют разные стратегии применения линезолида: либо назначают более высокие дозы с перерывами, либо уменьшенные дозы препарата, но в течение более длительного периода. Например, один подход может включать суточные дозы 900-1 200 мг

в течение первых 1-3 мес. лечения с последующим прерывистым (например, трижды в неделю) дозированием до 1 200 мг/сут. Более корректная оценка клинической эффективности и безопасности таких стратегий применения препарата требует дальнейших исследований [9, 27, 28, 29, 31, 32].

Анализ токсичности линезолида, применяемого в схемах лечения в клинической практике, был выполнен на модели *in vitro* HFS-TB [13]. Отмечено, что 300 мг линезолида, вводимого каждые 12 ч, обеспечивали больший бактерицидный эффект, но проявляли и большую токсичность, чем в дозе 600 мг один раз в день. При этом ни один из режимов не предотвращал развития резистентности к линезолиду [20, 37]. Установлено, что резистентность к данному препарату у *M. tuberculosis* ассоциируется с генами *23S rRNA rrl* и *rplC* [7, 25].

В настоящее время активно изучается клиническая эффективность применения другого **оксазолидинона – сутезолида** (PNU-100480, PF-02341272), который обладает большей активностью по сравнению с линезолидом при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с ШЛУ. Сутезолид отличается от линезолида заменой морфолинового кислорода атомом серы. На модели *in vitro* HFS-TB [13] установлено, что включение сутезолида (PNU-100480) в схему с ПТП первой линии и современными фторхинолонами (моксифлоксацином) значительно улучшало бактерицидную активность. Комбинация **сутезолида** (PNU-100480), **моксифлоксацина** и **пиразинамида** была более активной, чем рифампицина, изониазида и пиразинамида. Исследования показали, что препарат позволяет значительно сократить продолжительность лекарственного воздействия как при лекарственно-чувствительных *M. tuberculosis*, так и при МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis* [12, 13, 14, 35]. Отмечено, что при латентном ТБ эффективность сутезолида была значительно выше, чем у линезолида. Это делает данный препарат особо привлекательным лекарственным кандидатом при разработке новых комбинированных схем **лечения латентного ТБ** [35, 37]. Патентный пул лекарственных средств (Medicines Patent Pool) 25 января 2017 г. объявил о заключении соглашения с Университетом Джона Хопкинса и компанией Pfizer Inc. на исследование препарата сутезолид для лечения ТБ. Данная эксклюзивная лицензия распространяется на все страны, где действует патент или поданы патентные заявки на применение комбинаций сутезолида и двух других ПТП из числа следующих: бедаквилин, рифампицин, моксифлоксацин и *претоманид*, *деламанид* (последние 2 препарата не зарегистрированы в РФ). Россия входит в область действия лицензии и патента на применение сутезолида в комбинации с другими препаратами для лечения ТБ. Лицензия действует до августа 2029 г. (<https://itpcru.org>).

Третьим представителем оксазолидинонов является **тедизолид** (*Tedizolidum*) – в России с 1 января

2018 г. препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Препарат зарегистрирован в форме таблеток и раствора для инфузий при лечении инфекций кожи и мягких тканей. Показания для лечения ТБ в инструкции на препарат отсутствуют. Антибактериальное действие тедизолида, так же как и линезолида, обусловлено связыванием с субъединицей 50S бактериальной рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза митохондриальных белков. Перекрестная резистентность между тедизолидом и другими классами антибактериальных препаратов (пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, гликопептидами, липопептидами, стрептограминами, хинолонами, макролидами и тетрациклинами) маловероятна. На фоне проведения терапии могут появиться нежелательные явления, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (зрительного нерва и периферическая). Безопасность и эффективность препарата при продолжительности приема более 6 дней не изучались.

При исследовании всех трех оксазолидинонов в условиях модели *in vitro* HFS-TB было установлено, что данные препараты оказывали на активно растущие микобактерии бактериостатическое, а в отношении нереплицирующих клеток – мощное бактерицидное действие. В исследованиях получены обнадеживающие результаты при проведении комбинированного воздействия тедизолидом и рифампицином [29, 37]. Оксазолидиноны представляют собой класс ингибиторов синтеза митохондриальных белков и, благодаря своей высокой активности, несут в себе большой потенциал структурного разнообразия при формировании различных схем и режимов химиотерапии ТБ.

Важным представителем группы В классификации препаратов для лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ штаммами является **бедаквилин** – пероральный диарилхинолин, который был одобрен как часть комбинированной терапии легочного ТБ, обусловленного штаммами с МЛУ *M. tuberculosis*. Препарат отличается от других ПТП механизмом действия на *M. tuberculosis* [5, 19, 21, 26]. Бедаквилин избирательно действует на аденозин 5'-трифосфатную (АТФ) (прокариотическую) синтазу *M. tuberculosis*. АТФ-синтаза является критическим ферментом для генерации энергии внутри бактерии. Препарат связывается с этим ферментом в центральной области его субъединицы, блокируя процесс производства энергии и ингибируя размножение микобактерий, что обеспечивает бактерицидный эффект как для реплицирующих, так и для нереплицирующих (спящих) бактерий [19]. Препарат обладает высокой активностью *in vitro* при минимальной ингибирующей концентрации, равной 0,03-0,12 мг/л, как в отношении чувствительных штаммов, так и штаммов с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis*. Диарилхинолины оказывают бактерицидное действие на дормантные (спящие) микобактерии. *M. tuberculosis*, находящи-

еся в дормантном состоянии, имеют очень низкие запасы АТФ, и по этой причине блокирование АТФ в этих бактериях наступает даже при наномолярных концентрациях препарата, что и делает дормантные *M. tuberculosis* более уязвимыми к бедаквилину. Препарат обладает высокой стерилизующей способностью в макрофагах, что обеспечивает препарату привлекательность при лечении ТБ, обусловленного штаммами с МЛУ *M. tuberculosis* [19]. Кроме того, препарат обладает активностью и в отношении многих нетуберкулезных микобактерий, включая быстрореплицирующие формы [23, 26].

Бедаквилин хорошо всасывается при приеме внутрь независимо от дозы. Максимальная концентрация в плазме (C_{\max}) достигается через 4-6 ч. После приема рекомендуемой дозы 400 мг/сут C_{\max} составляла 5,5 мг/л, АУС 0-24-65 мг/л, клиренс – около 6,2 л/ч. Препарат метаболизируется при участии системы цитохрома СYP3A4, имеет линейный фармакокинетический профиль и многофазный профиль распределения и элиминации с длительным конечным периодом полувыведения – до 5,5 мес. Сочетание длительного периода полувыведения из плазмы, высокого проникновения в ткани (особенно в органы, пораженные ТБ) и длительного периода полувыведения из тканей делает возможным прерывистое введение препарата.

В настоящее время не существует других препаратов такого же фармакологического класса. Четко детерминированная мишень бедаквилина – субъединица С АТФ-синтазы уменьшает вероятность развития перекрестной устойчивости с существующими ПТП. Однако следует учитывать вероятность присутствия изоморфизмов генов *atpE* и *Rv0678* у *M. tuberculosis*, с которыми ассоциирована устойчивость к препарату. Мутации *atpE* гена в кодоне 63 приводят к тому, что бедаквилин утрачивает способность прикрепляться к субъединице С АТФ-синтазы [6, 21, 30]. При подборе дозы важно учитывать и лекарственные взаимодействия препарата. Например: антибиотики группы рифампицина (рифампицин, рифабутин, рафапентин) снижают концентрацию препарата; лопинавир/ритонавир и кетоконазол – увеличивают концентрацию; невирапин – не изменяет концентрацию бедаквилина.

В 2016-2017 гг. в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) проведено шестимесячное (24 нед.) проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование IV фазы по оценке клинической результативности при дополнительном включении бедаквилина в схему 5-го режима противотуберкулезной терапии [3]. В исследование включено 222 ВИЧ-негативных пациента с деструктивным ТБ легких, обусловленным ШЛУ-штаммами *M. tuberculosis*. Все пациенты на момент включения в исследование были бактериовыделителями. Полости распада в легочной ткани имели все пациенты,

двустороннее поражение – 145 (65,6%). Основную группу составили 112, контрольную – 110 пациентов. Группы были идентичны по полу, возрасту, формам ТБ, характеру лекарственной устойчивости возбудителя. Курс химиотерапии в основной группе включал четыре препарата первого и второго рядов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя, в качестве 5-го препарата был выбран *линезолид*, который применялся в дозе 600 мг (при массе тела 33-70 кг), а при массе более 70 кг – в дозе 1 200 мг. Дополнительно 6-м препаратом в схему химиотерапии был включен *бедаквилин*. В первые две недели пациенты получали 400 мг бедаквилина один раз в день во время еды. В дальнейшем – 22 нед. по 200 мг 3 раза в неделю во время еды. Пациенты контрольной группы получали шестикомпонентную схему химиотерапии только из препаратов первого и второго рядов. Конечной точкой для оценки клинической результативности в обеих группах был определен момент окончания 24 нед. интенсивного этапа лечения. Целевыми критериями оценки были определены: прекращение бактериовыделения по результатам посева мокроты, закрытие полостей распада, регресс рентгенологических изменений в легких. Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, прекратилось в основной группе в 59,8% случаев, а в группе сравнения – в 36,6% ($p < 0,05$). Закрытие полости деструкции отмечено в 23,9 и 15,4% случаев соответственно ($p > 0,05$), прогрессирование процесса – в 15,2 и 28,2% случаев ($p < 0,05$). Включение в комплексную терапию ТБ с ШЛУ *M. tuberculosis* на фоне 4 ПТП первого и второго рядов, к которым была сохранена чувствительность, бедаквилина и линезолида позволило достичь целевых критериев эффективности схемы – прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева, а также убедительного снижения количества случаев прогрессирования процесса. Данное наблюдение свидетельствует о том, что включение линезолида и бедаквилина в схемы противотуберкулезной терапии достоверно усилило клиническую эффективность антимикробной химиотерапии при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с ШЛУ. Эффективность и безопасность бедаквилина в клинической практике подтверждены другими авторами [1, 2, 4].

Группа С в классификации представлена инъекционными препаратами 2-й линии: аминогликозидами, полипептидом и бета-лактамым антибиотиком группы карбапенемов (меропенемом), который применяется в сочетании с комбинированным ингибитор-защищенным антибиотиком – амоксициллином/клавулановой кислотой. Обычно β -лактамы антибиотики для лечения ТБ не применяют, так как под действием β -лактамазы *M. tuberculosis* гидролиз таких соединений обычно происходит уже до того, как они достигнут своей мишени.

Фермент β -лактамаза *M. tuberculosis* – это белок, кодируемый геном *blaC*. Клавулановая кислота

обладает способностью необратимо ингибировать фермент *BlaC* (в том числе β -лактамазу, производимую *M. tuberculosis*). β -лактамаза *BlaC* – единственная хромосомно-кодируемая β -лактамаза *M. tuberculosis*, которая была идентифицирована как перспективная мишень для поиска новых лекарственных средств. Комбинация меропенема и клавулановой кислоты *in vitro* оказалась способной подавлять рост 13 штаммов *M. tuberculosis* с ШЛУ, включая бактерии, находящиеся в нерепликативном состоянии, которые обычно невосприимчивы к действию антибиотиков. Оба компонента отличались благоприятным профилем безопасности. При добавлении указанных компонентов к активно растущей аэробной культуре *M. tuberculosis* отмечена полная стерилизация питательной среды через 12 дней инкубации. При проведении тестирования *in vitro* комбинация меропенема с клавулановой кислотой была эффективна в отношении 12 резистентных клинических штаммов *M. tuberculosis*. Выявленный синергизм и обнаруженная высокая активность меропенема с клавулановой кислотой позволили предположить, что данная комбинация может быть эффективна для лечения ТБ, обусловленного штаммами микобактерий с МЛУ/ШЛУ [10-13].

В 2009 г. Вильямом Бишаем (William Bishai), директором Центра по изучению ТБ медицинской школы Джона Хопкинса, дан прогноз, что наблюдавшийся эффект ингибирования *BlaC* может стимулировать дальнейшую разработку лекарств против ТБ на основе β -лактамов. Как показали дальнейшие исследования, проведенные в Центре, способностью подавлять фермент *BlaC* обладает не только клавулановая кислота, но и сам меропенем. Однако в последующем были отмечены существенные недостатки данной комбинации препаратов:

- Во-первых, процесс ингибирования клавулановой кислотой β -лактамазы *BlaC M. tuberculosis* оказался медленным и недостаточно активным.
- Во-вторых, клавулановая кислота доступна клинике только в комбинации с амоксициллином (препарат амоксициллин/клавулановая кислота), а разработка новой комбинации (меропенем + клавулановая кислота) потребовала бы больших затрат времени.
- В-третьих, препарат амоксициллин/клавулановая кислота при применении в течение нескольких месяцев в комбинации с другим антибиотиком бета-лактаманного ряда – карбапенемом (меропенемом) приводил к многочисленным нежелательным явлениям, прежде всего к диарее и различным осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Еще одним серьезным препятствием, стоящим на пути разработчиков комбинированных медицинских препаратов, оказалась сложность изучения их фармакокинетики и фармакодинамики для подбора оптимального соотношения меропенема и клавулановой кислоты для обеспечения максимального продления стабильности карбапенема.

В связи с обозначенными проблемами был продолжен поиск других антимикробных препаратов β -лактаманного ряда на наличие у них активности против *M. tuberculosis*. Проведено тестирование *in vitro* всех зарегистрированных β -лактаманых антибиотиков. Установлена высокая активность в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis* комбинации цефалоспорино III поколения цефтазидима (бета-лактаманый антибиотик) и авибактама (**не- β -лактаманый ингибитор β -лактамазы**). По отдельности ни цефтазидим, ни авибактам не действуют на *M. tuberculosis*. Однако в лабораторных исследованиях их комбинация при использовании в терапевтически допустимых концентрациях эффективно уничтожила 24 из 25 клинических штаммов *M. tuberculosis*, включая резистентные штаммы и изоляты с ШЛУ [16, 33].

Авибактам – не- β -лактаманый ингибитор β -лактамаз, способен активно подавлять *BlaC M. tuberculosis*. При проведении сравнительной оценки ингибиторной активности авибактама и клавулановой кислоты последняя оценена исследователями как слабый ингибитор β -лактамазы *BlaC M. tuberculosis* [16, 33].

При тестировании не- β -лактаманного ингибитора бета-лактамазы *BlaC M. tuberculosis* (т. е. авибактама) с другими цефалоспориноами (бета-лактамаными антибиотиками) была идентифицирована высокая противотуберкулезная активность этих комбинаций. Однако исследователи сосредоточили внимание на препарате цефтазидим/авибактам, так как данный ингибитор-защищенный цефалоспорин III поколения уже зарегистрирован (в том числе в России) и применяется в клинической практике для лечения тяжелой госпитальной пневмонии и абдоминальных инфекций. Однако в лицензии на препарат показаний для лечения ТБ нет.

В ходе исследований цефтазидима/авибактама установлено, что антибиотик накапливается внутриклеточно в высоких концентрациях и обеспечивает бактерицидный эффект, сопоставимый с таковым при применении комбинации из трех ПТП первой линии (изониазид, рифампицин и пиразинамид) [16, 33]. Сделан вывод о том, что цефтазидим/авибактам может быть применен у пациентов с ТБ при угрожающих жизни состояниях. Более детально эффективность цефтазидима/авибактама при ТБ была изучена на модели *in vitro* HFS-TB [16]. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию цефтазидима/авибактама для клинических изолятов *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ. Проанализированы профили «концентрация – время», показатели бактерицидного и стерилизующего эффектов, режимы дозирования при клиническом применении в течение до 9 мес. Установлено, что оптимально эффективным является режим дозирования препарата 3 раза в день. Получены результаты, свидетельствующие о том, что цефтазидим/авибактам в 11 раз более активен, чем изониазид, в моно-

терапии. Обнаружено, что препарат в монотерапии при клинически переносимых концентрациях может обеспечить стерилизующий эффект, уступающий лишь в незначительной степени эффекту трех препаратов первой линии. Предполагается, что при ТБ, обусловленном штаммами с ШЛУ и тотальной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, можно будет проводить лечение такими дозами, какие только сможет перенести пациент. Эти характеристики позволили запланировать проведение клинического исследования [16].

На основе применения модели *in vitro* HFS-ТВ исследователями была определена минимальная ингибирующая концентрация цефтазида/авибактама для *M. tuberculosis* – 128 мг/л. Этот факт еще предстоит подтвердить в лабораторных условиях. Однако подход с использованием модели *in vitro* HFS-ТВ и метода Монте-Карло (математическое моделирование на основе полученных данных) ранее уже применен для определения показателей чувствительности к рифампину, изониазиду и пиразинамиду, которые позднее были подтверждены клиническими исследованиями [16].

Исследователи считают [16], что цефтазидим/авибактам следует рассматривать как наименее токсичную и потенциально наиболее эффективную альтернативу в терапии ТБ. По мнению авторов, препарат может быть добавлен в схемы с бедаквилином, а также стать альтернативой аминокликозидам, которые достаточно часто в результате потребности в длительной терапии ведут к потере слуха у пациентов (до 70% у взрослых и около 25% у детей). Кроме того, по мнению авторов, применение цефтазида/авибактама позволит избавиться от применения амоксициллина/клавулановой кислоты в сочетании с инъекционными карбапенемами (имипенем/циластатин, меропенем). Предполагается, что препарат цефтазидим/авибактам может стать препаратом выбора для назначения пациентам с ТБ при наличии факторов высокого риска, например у беременных, которые нуждаются в ПТП с минимальными рисками тератогенных эффектов [16]. Дополнительным важным аспектом для применения цефтазида/авибактама является отсутствие взаимодействий с антиретровирусными препаратами, что может быть востребовано у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека на фоне ТБ.

Принимая во внимание, что при лечении ТБ необходимо длительное применение препарата, требуется тщательная документация всех нежелательных реакций, профиль которых пока неизвестен, а также учет такого факта, как неизбежность значительных затрат. Тем не менее, учитывая неотложную потребность в препаратах, проявляющих активность в отношении высокорезистентных или тотально нечувствительных штаммов *M. tuberculosis*, повод для применения необходимо определять как для «терапии по жизненным показаниям», особенно в

случаях, когда для лечения пациентов нет других альтернатив.

В настоящее время со стороны исследователей активный интерес проявлен к разработкам нового класса ингибиторов β-лактамаз *M. tuberculosis* – т. н. ингибиторов переходных состояний бороновой кислоты, или класса ингибиторов β-лактамаз **BATSIs** [18]. Клеточная оболочка *M. tuberculosis* имеет в своем составе различные полисахариды, гликаны и гликолипиды, которые играют решающую роль в выживании бактерии. Нарушение сигнальных путей, задействованных в сборке клеточной оболочки, является одним из основных направлений поиска мишеней и средств воздействия на *M. tuberculosis*.

Ингибиторы переходных состояний бороновой кислоты нацелены не на внутриклеточные процессы биосинтеза, а на гликаны, расположенные внутри уникальной клеточной оболочки *M. tuberculosis*. Разработаны и синтезированы многомерные бороновые кислоты, которые являются высокоселективными для *M. tuberculosis* и функционируют как избирательное оружие, воздействующее на гликаны клеточных оболочек бактерий. Предполагается, что данное направление исследований сможет обеспечить получение новых препаратов с противотуберкулезной активностью, без развития лекарственной устойчивости, и послужит платформой для разработки улучшенных, патогеноспецифических антимикробных средств нового поколения.

При планировании клинических исследований среди взрослых пациентов ориентиром служат параметры фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, связанные с токсичностью и антибактериальной активностью. У детей эти процессы остаются недостаточно изученными, так как для сбора информации об изменениях важных параметров необходимо многократно получать пробы крови (иногда по протоколу – до 12 пробирок), что в случае детского контингента является неэтичным. По этой причине построение фармакокинетических и фармакодинамических профилей ПТП с применением модели *in vitro* HFS-ТВ для пациентов данной категории является особенно актуальным.

Первое математическое моделирование профилей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств выполнено Blaser et al. в 1987 г. [8]. Сегодня для таких целей используется модель *in vitro* HFS-ТВ (Hollow Fiber System Model for Tuberculosis) [13]. В 2015 г. на пленарном заседании Европейского комитета по лекарственным средствам (СНМЕ) совместно с Европейским медицинским агентством (ЕМА) обсужден вопрос о применении данной модели *in vitro* – HFS-ТВ – для исследований в процессе испытания лекарств, востребованных для лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis* [13, 28]. Конструкция данной модели *in vitro* HFS-ТВ состоит из двух камер: центральной и периферической, которые разделены

картриджем с полупроницаемыми полыми волокнами, содержащими поры. Поры позволяют свободно распределяться питательным веществам, лекарственным средствам, бактериальным метаболитам между этими камерами. Однако размеры пор волокон слишком малы для *M. tuberculosis* и не дают бактериям перемещаться из одной камеры в другую. На основе модели *in vitro* HFS-TB получены данные, которые позволили выполнять имитационное моделирование профилей «концентрация – время» лекарственных средств в плазме человека. В результате проведения многочисленных и дублируемых исследований признана ценность модели *in vitro* HFS-TB (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/02/WC500181899.pdf). Сегодня эта модель используется в качестве инструмента для изучения профилей фармакокинетики и фармакодинамики при разработке противомикробных средств. Модель востребована и для лабораторной оценки эффективности терапии антимикробными препаратами. Среди потенциальных возможностей модели *in vitro* HFS-TB – применение на различных этапах разработки и проведения исследований ПТП, изучение эффектов различных схем, быстрое и качественное определение оптимальных комбинаций препаратов с учетом аддитивных или синергидных взаимодействий препаратов для обеспечения бактерицидной и стерилизующей активности, а также блокировки «ускользания» в резистентность *M. tuberculosis*. Еще одним важным направлением, где применяется модель *in vitro* HFS-TB, является возможность изучения активности ПТП в отношении различных популяций микобактерий (включая внутриклеточную), определение целевых показателей фармакокинетики и фармакодинамики, а также доз, подлежащих испытанию в клинических исследованиях. Предполагается, что на основе модели

in vitro HFS-TB станет возможным проведение рационального подбора доз при введении новых ПТП, формировании индивидуальных схем и режимов химиотерапии с учетом влияния фаз роста бактерий при их внутриклеточном/внеклеточном расположении. Модель *in vitro* HFS-TB не является заменой доклинических или клинических исследований. Модель не может быть использована для обоснования нормативных требований, но она позволяет получить данные для проведения анализа и оценки пользы и рисков при изучении новых препаратов или их комбинаций. Предполагается, что широкие возможности модели позволят снизить уровень востребованности к проведению экспериментов при испытаниях лекарственных средств.

Заключение

Расширение спектра применяемых антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью открывает для фтизиатров перспективы в лечении не только активных, но и латентной формы заболевания, выявляемой при тестировании статуса инфицированности.

Скрининг антимикробных препаратов, активных в отношении *M. tuberculosis*, и практическое применение модели *in vitro* HFS-TB для сбора важной информации о характеристиках ПТП способны расширить химиотерапевтические возможности. Формирование индивидуальных схем и режимов химиотерапии ТБ с учетом фазы роста микобактерий туберкулеза, внутриклеточного или внеклеточного их расположения, а также снижение востребованности экспериментов при разработке лекарственных средств и сокращение сроков ввода в клиническую практику новых препаратов – основные характеристики тех изменений, которые представлены в научных публикациях по фтизиатрии.

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. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедыквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
2. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
3. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Залетаева Г. Е., Подгаева В. А., Луговкина Т. К., Охтыркина В. В., Кравченко М. А., Фадинова О. В., Щипунов С. В., Гущин А. С. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // РМЖ. – 2017. – № 18. – Р. 1288-1295.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилена у больных

REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
3. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskii I.D., Zaletaeva G.E., Podgaeva V.A., Lugovkina T.K., Okhtyarkina V.V., Kravchenko M.A., Fadina O.V., Schipunov S.V., Guschin A.S. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *RMJ*, 2017, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug

- туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
5. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // Science. – 2005. – № 307(5707). – P. 223-227.
 6. Andries K., Villella C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Lounis N., de Jong B. C., Koul A. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – № 9. – P. e102135.
 7. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A., Kalinowski J., Richter E., Niemann S., Feuerriegel S. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – № 56. – P. e2743-e2745.
 8. Blaser J., Stone B. B., Groner M. C., Zinner S. H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987. – № 31. – P. 1054-1060.
 9. Brown A. N., Drusano J. L., Adams J. R., Rodriquez J., Jambunathan K., Baluya D. L., Brown D. L., Kwara A., Mirsalis J. C., Hafner R., Louie A. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy // MBio. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. e01741-15. doi:10.1128.
 10. Caminero J. A. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
 11. Caminero J. A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB. In: Lange C., Migliori G. B., editors. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society. – 2012. – P. 154-166.
 12. Caminero J.A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence // Eur. Respir. J. – 2015. – № 46. – P. 887-893.
 13. Cavalieri M., Manolis E. Hollow Fiber System Model for Tuberculosis: The European Medicines Agency Experience // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – № 61, Issue suppl. 1, 15 August: S1-S4, <https://doi.org/10.1093/cid/civ484>.
 14. Chang K. C., Nuermberger E., Sotgiu G., Leung C. C. New drugs and regimens for tuberculosis // Respirology. – 2018. – Vol. 11, № 23. – P. 978-990.
 15. Deshpande D., Srivastava S., Jotam G. Pasipanodya S. J., Bush E., Nuermberger S., Gumbo T. Linezolid for infants and toddlers with disseminated tuberculosis: first steps // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 63, № 11, Issue suppl. 3. – P. S80-S87, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw482>.
 16. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K.R., Cirrincione K. N., Lee P. S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis // Sci Adv. – 2017. – Vol. 3, № 8. – P. e1701102. doi: 10.1126/sciadv.1701102. eCollection 2017 Aug.
 17. Dietze R., Hadad D. J., McGee B., Molino L. P., Maciel E. L., Peloquin C. A., Johnson D. F., Debanne S. M., Eisenach K., Boom W. H., Palaci M., Johnson J. L. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – № 178. – P. 1180-1185.
 18. Guy C. S., Gibson M. I., Fullam E. Targeting extracellular glycans: tuning multimeric boronic acids for pathogen-selective killing of *Mycobacterium tuberculosis* // Chem. Sci. – 2019. – Vol. 10, № 23. – P. 5935-5942.
 19. Harmanjit S., Navreet Kaur N., Nipunot G. Bedaquiline: a new weapon against MDR and XDR-TB // Int. J. Basic Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 96-102.
 20. Hillemann D., Rüschi-Gerdes S., Richter E. In vitro-selected linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* mutants // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – № 2452. – P. e800-e801.
 21. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S., Andersson D. I. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – № 54. – P. e1022-e1028.
 22. Ippolito J. A., Kanyo Z. F., Wang D., Franceschi F. J., Moore P. B., Steitz T. A., Duffy E. M. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit // J. Med. Chem. – 2008. – № 51. – P. 3353-3356.
 23. Islam M. M. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. Review // J. Genetics and Genomics. – 2017. – № 44. – P. e21-e37.
 24. Lee M., Lee J., Carroll M. W., Choi H., Min S., Song T., Via L. E., Goldfeder L. C., Kang E., Jin B., Park H., Kwak H., Kim H., Jeon H.-S., Jeong I., Joh J. S., Chen R. Y., Olivier K. N., Shaw P. A., Follmann D., Song S. D., Lee J.-K., Lee D., Kim C. T., Dartois V., Park S.-K., Cho S.-N., Barry C. E. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 367. – P. 1508-1518.
 - resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
 5. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, no. 307 (5707), pp. 223-227.
 6. Andries K., Villella C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Lounis N., de Jong B. C., Koul A. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One*, 2014, no. 9, pp. e102135.
 7. Beckert P., Hillemann D., Kohl T.A., Kalinowski J., Richter E., Niemann S., Feuerriegel S. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, no. 56, pp. e2743-e2745.
 8. Blaser J., Stone B.B., Groner M.C., Zinner S.H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, no. 31, pp. 1054-1060.
 9. Brown A.N., Drusano J.L., Adams J.R., Rodriquez J., Jambunathan K., Baluya D.L., Brown D.L., Kwara A., Mirsalis J.C., Hafner R., Louie A. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy. *MBio.*, 2015, vol. 6, no. 6, pp. e01741-15. doi:10.1128.
 10. Caminero J.A. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Paris, France, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
 11. Caminero J.A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB. In: Lange C., Migliori G.B., editors. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society. 2012, pp. 154-166.
 12. Caminero J.A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 887-893.
 13. Cavalieri M., Manolis E. Hollow Fiber System Model for Tuberculosis: The European Medicines Agency Experience. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, no. 61, Issue suppl. 1, 15 August: S1-S4, <https://doi.org/10.1093/cid/civ484>.
 14. Chang K.C., Nuermberger E., Sotgiu G., Leung C.C. New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirology*, 2018, vol. 11, no. 23, pp. 978-990.
 15. Deshpande D., Srivastava S., Jotam G. Pasipanodya S.J., Bush E., Nuermberger S., Gumbo T. Linezolid for infants and toddlers with disseminated tuberculosis: first steps. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, vol. 63, no. 11, Issue suppl. 3, pp. S80-S87, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw482>.
 16. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K.R., Cirrincione K.N., Lee P.S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. *Sci Adv.*, 2017, vol. 3, no. 8, pp. e1701102. doi: 10.1126/sciadv.1701102. eCollection 2017 Aug.
 17. Dietze R., Hadad D.J., McGee B., Molino L.P., Maciel E.L., Peloquin C.A., Johnson D.F., Debanne S.M., Eisenach K., Boom W.H., Palaci M., Johnson J.L. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, no. 178, pp. 1180-1185.
 18. Guy C.S., Gibson M.I., Fullam E. Targeting extracellular glycans: tuning multimeric boronic acids for pathogen-selective killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem. Sci.*, 2019, vol. 10, no. 23, pp. 5935-5942.
 19. Harmanjit S., Navreet Kaur N., Nipunot G. Bedaquiline: a new weapon against MDR and XDR-TB. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 96-102.
 20. Hillemann D., Rüschi-Gerdes S., Richter E. In vitro-selected linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* mutants. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, no. 2452, pp. e800-e801.
 21. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S., Andersson D.I. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, no. 54, pp. e1022-e1028.
 22. Ippolito J.A., Kanyo Z.F., Wang D., Franceschi F.J., Moore P.B., Steitz T.A., Duffy E.M. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit. *J. Med. Chem.*, 2008, no. 51, pp. 3353-3356.
 23. Islam M.M. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. Review *J. Genetics and Genomics*, 2017, no. 44, pp. e21-e37.
 24. Lee M., Lee J., Carroll M.W., Choi H., Min S., Song T., Via L. E., Goldfeder L.C., Kang E., Jin B., Park H., Kwak H., Kim H., Jeon H.-S., Jeong I., Joh J.S., Chen R.Y., Olivier K.N., Shaw P.A., Follmann D., Song S.D., Lee J.-K., Lee D., Kim C.T., Dartois V., Park S.K., Cho S.-N., Barry C.E. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, no. 367, pp. 1508-1518.

25. Makafe G.G. et al. Oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: what is the role of cys154Arg mutation in the ribosomal protein L3 // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - № 60. - P. 3202-3206.
26. Matteelli A., Carvalho A.C.C., Dooley K.E. et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs // *Future Microbiol.* - 2010. - Vol. 5, № 6. - P. 849-858.
27. Migliori G.B. et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34. - P. 387-393.
28. Nuermberger E. Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20, № 12. - P. 48-51. doi: 10.5588/ijtld.16.0113.
29. Patel U., Yan Y.P., Hobbs F.W.Jr, Kaczmarczyk J., Slee A.M., Pompiano D.L., Kurilla M.G., Bobkova E.V. Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P. 37199-37205.
30. Petrella S., Cambau E., Chauffour A., Andries K., Jarlier V., Sougakoff W. Genetic basis for natural and acquired resistance to the diarylquinoline R207910 in mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50. - P. 2853-2856.
31. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A., Castiglia P., De Lorenzo S., Ferrara G., Koh W.J., Schecter G.F., Shim T.S., Singla R., Skrahina A., Spanevello A., Udwardia Z.F., Villar M., Zampogna E., Zellweger J.P., Zumla A., Migliori G.B. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40. - P. 1430-1442.
32. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 45. - P. 25-29.
33. Tassoni R., Blok A., Pannu N.S., Ubbink M. New conformations of acylation adducts of inhibitors of β -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis* // *Biochemistry.* - 2019. - Vol. 58, № 7. - P. 997-1009. DOI: 10.1021/acs.biochem.8b01085.
34. Tiberi S. et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future Perspectives // *Internat. J. Infect. Dis.* - 2017. - № 56. - P. 181-184.
35. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoSOne.* - 2014. - Vol. 9, № 4. - P. e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014.
36. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2014.11. Geneva: WHO; 2014.
37. Zhang M., Sala C., Dhar N., Vocat A., Sambandamurthy V.K., Sharma S., Marriner G., Balasubramanian V., Cole S.T. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 6. - P. 3217-3223.
25. Makafe G.G. et al. Oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: what is the role of cys154Arg mutation in the ribosomal protein L3. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 3202-3206.
26. Matteelli A., Carvalho A.C.C., Dooley K.E. et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol.*, 2010, vol. 5, no. 6, pp. 849-858.
27. Migliori G.B. et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34, pp. 387-393.
28. Nuermberger E. Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 12, pp. 48-51. doi: 10.5588/ijtld.16.0113.
29. Patel U., Yan Y.P., Hobbs F.W.Jr, Kaczmarczyk J., Slee A.M., Pompiano D.L., Kurilla M.G., Bobkova E.V. Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 37199-37205.
30. Petrella S., Cambau E., Chauffour A., Andries K., Jarlier V., Sougakoff W. Genetic basis for natural and acquired resistance to the diarylquinoline R207910 in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, pp. 2853-2856.
31. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A., Castiglia P., De Lorenzo S., Ferrara G., Koh W.J., Schecter G.F., Shim T.S., Singla R., Skrahina A., Spanevello A., Udwardia Z.F., Villar M., Zampogna E., Zellweger J.P., Zumla A., Migliori G.B. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40, pp. 1430-1442.
32. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 25-29.
33. Tassoni R., Blok A., Pannu N.S., Ubbink M. New conformations of acylation adducts of inhibitors of β -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2019, vol. 58, no. 7, pp. 997-1009. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01085.
34. Tiberi S. et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future Perspectives. *Internat. J. Infect. Dis.*, 2017, no. 56, pp. 181-184.
35. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoSOne*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014.
36. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2014.11. Geneva, WHO, 2014.
37. Zhang M., Sala C., Dhar N., Vocat A., Sambandamurthy V.K., Sharma S., Marriner G., Balasubramanian V., Cole S.T. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 6, pp. 3217-3223.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
620000, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50.
Тел.: 8 (343) 333-44-33.

Луговкина Татьяна Константиновна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
научно-клинического отдела, врач – клинический фармаколог.
E-mail: lugovkina@gmail.com

Скорняков Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
научно-клинического отдела, главный внештатный
фтизиатр УрФО.
E-mail: sns@urnif.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
50, XXII Parts "ezda St.,
Yekaterinburg, 620000.
Phone: +7 (343) 333-44-33.

Tatiana K. Lugovkina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research
Clinical Department, Clinical Pharmacologist.
Email: lugovkina@gmail.com

Sergey N. Skorniyakov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research Clinical Department,
Chief TB Expert of the Ural Federal District.
Email: sns@urnif.ru

Кильдюшева Елена Ивановна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
для лечения больных туберкулезом легких с МЛУ.
E-mail: kildusheva@urniif.ru

Егоров Евгений Анатольевич

кандидат медицинских наук, заместитель директора
по медицинской части, старший научный сотрудник.
E-mail: egorovea@urniif.ru

Elena I. Kildyusheva

Candidate of Medical Sciences,
Head of MDR Pulmonary Tuberculosis Department.
Email: kildusheva@urniif.ru

Evgeniy A. Egorov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Medical Activities, Senior Researcher.
Email: egorovea@urniif.ru

Поступила 10.09.2019

Submitted as of 10.09.2019

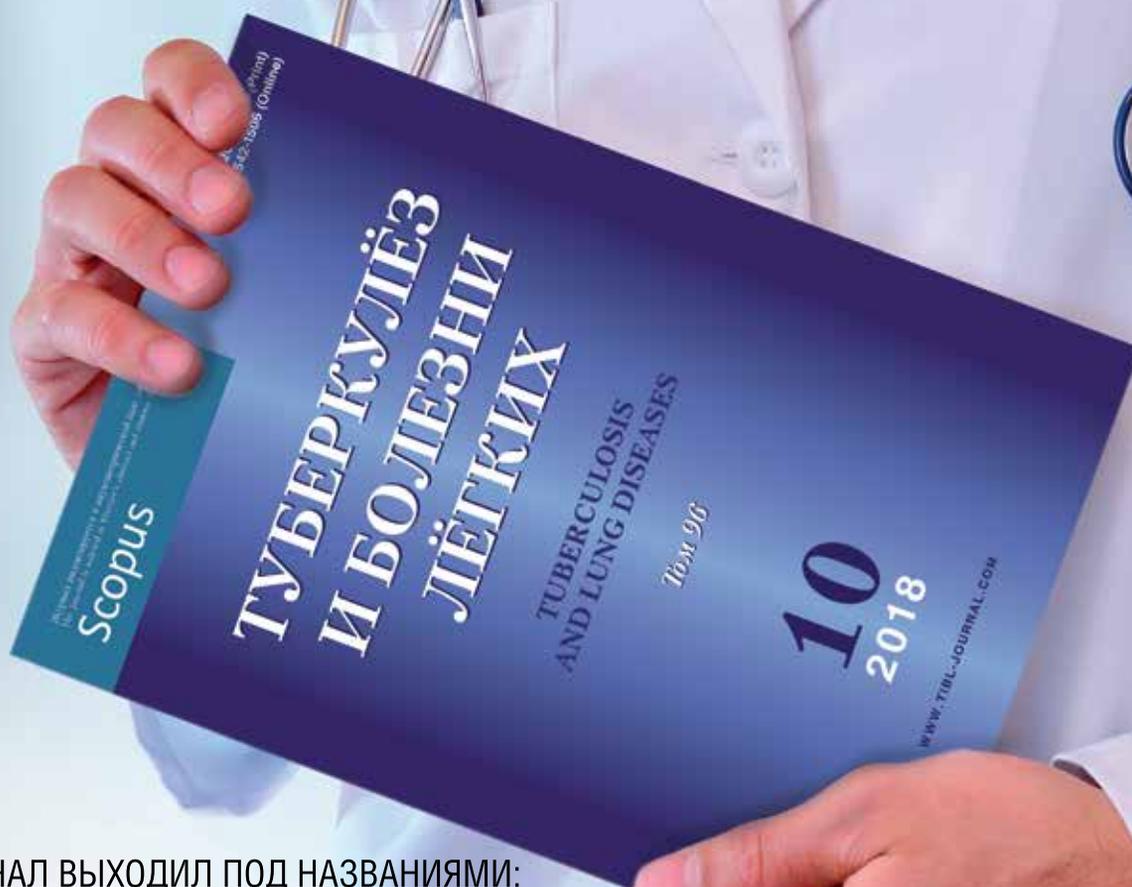
ЖУРНАЛ

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