

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

9
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 №/ICP-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семеновна О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семеновна 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
9
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ 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

9
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthiology, Minsk, Belarus

Sergey 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 Phthiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

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, № 9, 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. Кuryuchina

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: 14 октября 2020 г.

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

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

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

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

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

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

Volume 98, no. 9, 2020

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

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

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: October 14, 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 plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии <i>Баутин А. Е., Авдеев С. Н., Сейлиев А. А., Швечкова М. В., Мержоева З. М., Трущенко Н. В., Семенов А. П., Лапшин К. Б., Розенберг О. А.</i>	6
Изучение параметров качества жизни детей и подростков с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом <i>Аджаблаева Д. Н.</i>	14
Многолетний сравнительный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике <i>Афанасьев Е. И., Русских О. Е.</i>	18
Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией <i>Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Одинец В. С., Пилипенко О. В.</i>	25
Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией <i>Васильева Е. Б., Лозовская М. Э., Ключкова Л. В., Яровая Ю. А., Носкова О. М.</i>	33
Сравнительная оценка вакцинации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных и не экспонированных ВИЧ <i>Нуаркина В. А., Голубкова А. А., Подымова А. С., Нуаркина А. А.</i>	39
Факторы риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза пациентов, выявленных в учреждениях пенитенциарной системы Российской Федерации <i>Лисовский С. Н., Туркина Е. Н., Стерликов С. А., Михайлова Ю. В.</i>	44
Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью <i>Марнелов Ю. М., Лесонен А. С.</i>	50
Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) <i>Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Нудлай Д. А., Николенко Н. Ю.</i>	56

ОБЗОР

Плевральные выпоты у больных саркоидозом <i>Стогова Н. А.</i>	64
--	----

ORIGINAL ARTICLES

Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia <i>Bautin A. E., Avdeev S. N., Seyliev A. A., Shvechkova M. V., Merzhoeva Z. M., Trushenko N. V., Semenov A. P., Lapshin K. B., Rozenberg O. A.</i>	6
The study of life quality parameters in children and adolescents with HIV associated tuberculosis <i>Adzhablaeva D. N.</i>	14
Long-term comparative analysis of the main epidemiological indicators for tuberculosis in combination with HIV infection in the Udmurt Republic <i>Afanasiev E. I., Russkikh O. E.</i>	18
Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection <i>Baronova O. D., Aksenova V. A., Klevno N. I., Odinets V. S., Pilipenko O. V.</i>	25
Epidemiological aspects of tuberculosis in HIV infected children <i>Vasilieva E. B., Lozovskaya M. E., Klochkova L. V., Yarovaya Yu. A., Noskova O. M.</i>	33
Comparative assessment of tuberculosis vaccination in children with perinatal exposure to HIV and without it <i>Kukarkina V. A., Golubkova A. A., Podymova A. S., Kukarkina A. A.</i>	39
Risk factors for refusing to continue medical follow-up by tuberculosis patients detected in the penitentiary system of the Russian Federation <i>Lisovskiy S. N., Turkina E. N., Sterlikov S. A., Mikhaylova Yu. V.</i>	44
Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis <i>Markelov Yu. M., Lesonen A. S.</i>	50
Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region) <i>Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay D. A., Nikolenko N. Yu.</i>	56

REVIEW

Pleural effusion in sarcoidosis patients <i>Stogova N. A.</i>	64
--	----



Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии

А. Е. БАУТИН¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. А. СЕЙЛИЕВ³, М. В. ШВЕЧКОВА⁴, З. М. МЕРЖОЕВА², Н. В. ТРУШЕНКО², А. П. СЕМЕНОВ¹,
К. Б. ЛАПШИН¹, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГАОУВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ГУЗ «Перинатальный центр», г. Тюмень, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель работы: оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии в многоцентровом проспективном клиническом исследовании препарата сурфактант-БЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 122 пациента с COVID-19-пневмонией тяжелого течения, лечившиеся в двух лечебных центрах. Все они получали противовирусную, антикоагуляционную и противовоспалительную терапию. Получали еще ингаляционную терапию с препаратом сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) в дозе 1 мг/кг 2-3 раза в день 56 больных. Остальные 66 пациентов не получали ингаляций препарата сурфактант-БЛ. Все пациенты разделены по тяжести состояния на момент включения в исследование на две группы: 62 человека (I группа) нуждались для коррекции гипоксемии в ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком 6-8 л/мин (27 получали сурфактант-терапию, 35 – не получали), другим 60 пациентам (II группа) требовалась неинвазивная респираторная поддержка (постоянное положительное давление в дыхательных путях, неинвазивная искусственная вентиляция легких, высокопоточная кислородотерапия), из них 29 получали сурфактант-терапию, 31 – не получали.

Результаты. В I группе перевод на инвазивную искусственную вентиляцию легких потребовался 3/27 (11,1%) пациентам, получавшим сурфактант-терапию, и 10/35 (28,6%) – не получавшим ее ($p = 0,085$), летальность составила 3/27 (11,1%) и 9/35 (25,7%) ($p = 0,131$) соответственно. Во II группе частота перевода на инвазивную ИВЛ составила 5/29 (17,2%) среди получавших сурфактант-терапию и 18/31 (58,1%) – среди не получавших ($p = 0,001$), летальность составила 5/29 (17,2%) и 18/31 (58,1%) ($p = 0,001$) соответственно.

В объединенной группе из 122 больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией среди получавших сурфактант-терапию умерли 8 (14,3%) из 56 больных, а среди не получавших – 27 (40,9%) из 66, ($p = 0,001$).

Вывод. Ингаляционная сурфактант-терапия позволяет снизить частоту перевода больных на ИВЛ и статистически значимо снизить летальность при тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, грипп А/Н1N1, вирусная пневмония, ОРДС, острая дыхательная недостаточность

Для цитирования: Баутин А. Е., Авдеев С. Н., Сейлиев А. А., Швечкова М. В., Мержоева З. М., Трушенко Н. В., Семенов А. П., Лапшин К. Б., Розенберг О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>

Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia

А. Е. БАУТИН¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. А. СЕЙЛИЕВ³, М. В. ШВЕЧКОВА⁴, З. М. МЕРЖОЕВА², Н. В. ТРУШЕНКО², А. П. СЕМЕНОВ¹,
К. Б. ЛАПШИН¹, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

⁴Perinatal Center, Tyumen, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of inhaled surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia in a multicenter prospective clinical trial of surfactant-BL.

Subjects and methods. 122 patients with severe COVID-19-associated pneumonia treated in two treatment centers were enrolled in the study. All of them received antiviral, anticoagulant and anti-inflammatory therapy. 56 patients also received inhalation therapy with surfactant-BL (ООО Biosurf, St. Petersburg, Russia) at a dose of 1 mg/kg 2-3 times a day. The remaining 66 patients received no surfactant-BL inhalation. When included into the study, all patients were divided into two groups based on severity of the condition at the time of inclusion: 62 people (Group I) needed oxygen inhalation through a face mask with the flow of 6-8 L/min for hypoxemia correction (27 received surfactant therapy and 35 did not); other 60 patients (Group II) required non-invasive respiratory support (constant positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation, high-flow oxygen therapy), of them 29 received surfactant therapy, while 31 patients did not.

Results. In Group I, switching to invasive mechanical ventilation was required for 3/27 (11.1%) patients who received surfactant therapy, and 10/35 (28.6%) who received no surfactant therapy ($p = 0.085$); lethality made 3/27 (11.1%) and 9/35 (25.7%) ($p = 0.131$), respectively. In Group II, among those who received surfactant therapy, 5/29 (17.2%) were switched to invasive mechanical ventilation and 18/31 (58.1%) among those who did not receive it ($p = 0.001$); lethality made 5/29 (17.2%) and 18/31 (58.1%) ($p = 0.001$), respectively.

In the pooled group of 122 patients with severe COVID-19-associated pneumonia, 8 (14.3%) of 56 patients who received surfactant died, and 27 (40.9%) of 66 died among those who did not receive it, ($p = 0.001$).

Conclusion: Inhalation surfactant therapy can reduce the frequency of switching patients to mechanical ventilation and statistically significantly reduce lethality caused by severe pneumonia associated with SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, influenza A/H1N1, viral pneumonia, ARDS, acute respiratory failure

For citations: Bautin A. E., Avdeev S. N., Seyliev A. A., Shvechkova M. V., Merzhoeva Z. M., Trushenko N. V., Semenov A. P., Lapshin K. B., Rozenberg O. A. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>

Для корреспонденции:

Розенберг Олег Александрович
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

Correspondence:

Oleg A. Rosenberg
Email: rozenberg@biosurf.ru

С сожалением следует признать, что пандемия COVID-19 демонстрирует недостаточную эффективность как этиотропной, так и патогенетической фармакотерапии тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Подтверждением этому служат частые, порой разнонаправленные изменения лечебных тактик, ни одна из которых так и не получила достаточного признания в соответствии с положениями доказательной медицины. Одним из возможных подходов в поиске решений по терапии пневмонии при COVID-19 является экстраполяция данных, полученных ранее в экспериментальных и клинических исследованиях эффективности сурфактант-терапии при тяжелой вирусной пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) при гриппе А/Н1N1.

Мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются альвеолоциты II типа, гибель которых сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта (ЛС) [14]. Дефицит ЛС признан значимой причиной коллапсирования альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. Наличие вторичного дефицита ЛС в патогенезе тяжелой пневмонии и ОРДС было обоснованием применения препаратов ЛС в комплексной терапии [8]. Экспериментальные исследования выявили дополнительные, чрезвычайно важные терапевтические механизмы действия экзогенного ЛС при тяжелых пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1. Так, минорный фосфолипид ЛС пальмитоил-олеоил фосфатидилглицерол в эксперименте показал высокую способность блокировать адгезию вируса гриппа А/Н1N1 к мембранам клеток бронхиального эпителия. Этот компонент ЛС значимо снижал гибель клеток и продукцию цитокинов, ассоциированную с инфицированием вирусом [10]. Fukushi et al. после заражения мышей летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 использовали комбинированную терапию противовирусным препаратом (ланинами-вир) и ЛС [7]. Все животные контрольной группы погибли, а при использовании препарата ЛС выжили 38% животных.

Патогенетическое обоснование сурфактант-терапии при ОРДС при гриппе А/Н1N1 послужило поводом для клинических попыток применения различных препаратов ЛС во время эпидемии 2009-2010 гг. [6, 9, 17]. Использование препаратов ЛС позволяло улучшить газообмен и даже при критической гипоксемии избежать перевода больных на экстра-

корпоральную мембранную оксигенацию. В этих небольших исследованиях получены положительные результаты. Широкое применение сурфактант-терапии для лечения ОРДС при гриппе А/Н1N1 было ограничено отсутствием в Европе и США препаратов ЛС, разрешенных для лечения взрослых. Вышеприведенные клинические случаи оставались в рамках «off-label»-применения препаратов ЛС.

В 2003 г. в России разрешен для лечения ОРДС у взрослых пациентов природный препарат ЛС сурфактант-БЛ, показавший высокую эффективность при лечении ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких [3]. Разработана методика и накоплен опыт сурфактант-терапии для лечения острой дыхательной недостаточности при сепсисе, термоингаляционной травме, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и др. [5, 11, 16]. Важно отметить, что препарат сурфактант-БЛ является единственным в мировой практике препаратом ЛС, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых. Этот препарат существенно богаче компонентами ЛС *in situ*, в том числе он содержит около 2% сурфактант-ассоциированных белков В и С [4, 12, 13]. Полагаем, что этот препарат устойчив к ингибированию его фибриногеном, проникающим в альвеолярное пространство совместно с другими белками плазмы крови через поврежденную альвеолокапиллярную мембрану при ОРДС на фоне вирусных пневмоний. Указанные обстоятельства объясняют применение в России сурфактант-терапии во время эпидемии гриппа А/Н1N1 2009-2010 гг., при этом получены положительные результаты [1, 2].

Вышеуказанные экспериментальные подтверждения, патофизиологические обоснования и накопленный ранее нашей группой клинический опыт послужили основанием для применения сурфактанта-БЛ в терапии тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Цель исследования: оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии в пострегистрационном многоцентровом проспективном клиническом исследовании препарата сурфактант-БЛ.

Материалы и методы

При клиническом исследовании использованы критерии включения/исключения.

Критерии включения в исследование: 1) подтвержденная по данным PCR инфекция SARS-CoV-2; 2) вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением не менее 50% по данным компьютерной томографии (КТ); 3) острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, $SpO_2 \leq 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом.

Критерии исключения: 1) нарушение методики ингаляционного введения препарата сурфактант-БЛ; 2) проведение инвазивной механической вентиляции легких.

Пациенты находились на лечении в двух клинических центрах – Первом МГМУ им. И. М. Сеченова (г. Москва) и Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург).

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Учитывая указанное обстоятельство, одобрения локальных этических комитетов для применения сурфактант-БЛ не требовалось.

Согласно критериям в исследование включено 122 пациента. Из них 56 получали сурфактант-терапию (СТ+) (28 находились на лечении в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и 28 – в НМИЦ им. В. А. Алмазова), средний возраст составил $60,3 \pm 10,7$ года, мужчин было 32, женщин – 24.

Остальные 66 пациентов не получали сурфактант-терапию (СТ-) (26 – лечились в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и 40 – в НМИЦ им. В. А. Алмазова), средний возраст составил $62,8 \pm 13,9$ года, мужчин было 38, женщин – 28.

Комплексная терапия в двух клинических центрах у всех пациентов в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ включала противовирусное лечение (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир), в большинстве случаев коррекция гипериммунного ответа требовала применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумаб или сарилумаб), у всех пациентов использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов.

С целью коррекции гипоксии применяли ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6-8 л/мин. При неэффективности кислородотерапии использовали неинвазивные методы респираторной терапии: постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP-терапия, аппараты Prisma 25S BiLevel Machine и Prisma VENT30, Löwenstein Medical, Германия), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппарата «Drager Evita XL», Германия; Respiroics Trilogy 202, Philips Healthcare, США) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) потребовались 36 пациентам. ИВЛ прово-

дили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты «Drager Evita 4», «Drager Evita XL», Германия). У 5 пациентов крайне выраженные нарушения газообмена сделали необходимым применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (аппарат Cardiohelp, Германия).

Ингаляционную терапию препаратом сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) проводили с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 физиологического раствора. Препарат назначали в дозе 1 мг/кг 2-3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут. Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки, возможность поддержания SpO_2 более 95% при подаче кислорода с потоком ≤ 6 л/мин или неэффективность ингаляций сурфактанта.

С учетом различий в степени повреждения легких и нарушений газообмена 122 включенных в исследование пациента разделены на две группы. В I группу вошли 62 больных, лечившихся в инфекционных отделениях, для поддержания адекватной оксигенации им была необходима ингаляция кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин (27 получали сурфактант-терапию, 35 – не получали). Во II группу – 60 пациентов с более тяжелыми нарушениями оксигенации, требовавшие применения неинвазивной респираторной поддержки (CPAP, НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 29 больных II группы применяли ингаляции сурфактант-БЛ, у 31 – не применяли.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Учитывая, что характер распределения данных отличен от нормального, показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Эффективность сурфактант-терапии у пациентов I группы (получавших кислород через лицевую маску)

Основные антропометрические данные и исходные показатели тяжести поражения легких и нарушений газообмена у пациентов I группы представлены в табл. 1.

Значимых различий в антропометрических показателях среди пациентов получавших (СТ+) и не получавших (СТ-) сурфактант-терапию не обнаружено. Тяжесть повреждения легких по шкале NEWS при включении в исследование была более выраженной

у больных (СТ+), что сопровождалось и более глубоким исходным нарушением оксигенации.

Применение ингаляций сурфактанта сопровождалось улучшением оксигенации, что отражалось значимо большим приростом насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом через сутки терапии (табл. 2). Это позволило предупредить дальнейшее ухудшение состояния, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался только 11,1% пациентов СТ+. При этом у 34,3% пациентов СТ- продолжалось ухудшение газообмена, что потребовало перевода в ОРИТ. Среди пациентов I группы СТ+ отмечена тенденция к меньшему риску использования инвазивной респираторной поддержки и меньшей летальности по сравнению с

пациентами I группы СТ-, однако эти различия не получили статистического подтверждения.

Эффективность сурфактант-терапии у пациентов II группы (получавших неинвазивную респираторную поддержку)

Основные антропометрические данные и исходные показатели тяжести поражения легких и нарушений газообмена у пациентов II группы представлены в табл. 3. Во II группе не обнаружено каких-либо значимых различий по антропометрическим данным между пациентами СТ+ и СТ-.

Как следует из табл. 4, назначение ингаляций сурфактанта пациентам II группы также сопровождалось статистически значимым повышением оксигенации.

Таблица 1. Основные исходные характеристики пациентов I группы, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 62
Table 1. Main initial characteristics of patients in Group I, median (25th; 75th percentile), n = 62

Показатель	СТ+ (n = 27)	СТ- (n = 35)	p
Мужчины, n (%)	14 (51,9%)	18 (51,4%)	0,588
Возраст, лет	63 (54; 71)	66 (52; 75)	0,667
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (27,8; 33,1)	30 (25,8; 34,5)	0,925
Степень поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (2; 4)	0,718
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	91 (90; 94)	92 (91; 96)	0,052
Оценка тяжести по шкале NEWS	8 (6; 9)	7 (5; 8)	0,029

Примечание: КТ – компьютерная томография; NEWS – National Early Warning Score 3<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

Таблица 2. Динамические изменения у пациентов I группы на фоне лечения (25-й; 75-й процентиль), n = 62
Table 2. Changes in patients of Group I during treatment (25th; 75th percentile), n = 62

Показатель	СТ+ (n = 27)	СТ- (n = 35)	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	2 (0; 3)	0 (-1; 1)	0,008
Перевод в ОРИТ, n (%)	3 (11,1%)	12 (34,3%)	0,033
Перевод на ИВЛ, n (%)	3 (11,1%)	10 (28,6%)	0,085
Продолжительность пребывания выживших пациентов в стационаре, сут	19 (16; 33)	20 (17; 23)	0,944
Летальность, n (%)	3 (11,1%)	9 (25,7%)	0,131

Примечание: для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям – метод Манна – Уитни; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Таблица 3. Основные исходные характеристики пациентов II группы, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 60
Table 3. Main initial characteristics of patients in Group II, median (25th; 75th percentile), n = 60

Показатель	СТ+ (n = 29)	СТ- (n = 31)	p
Мужчины, n (%)	18 (62,1%)	20 (64,5%)	0,528
Возраст, лет	58 (53; 64)	64 (51; 68)	0,143
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 (28; 36,8)	30,1 (27,3; 32)	0,525
Степень поражения легких по данным КТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	0,479
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	90 (88; 91)	90 (87; 90)	0,282
Оценка тяжести по шкале NEWS	10 (9; 11)	11 (9; 11)	0,354

Примечание: NEWS – National Early Warning Score, <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

Таблица 4. Динамические изменения у пациентов II группы на фоне лечения, медиана (25-й; 75-й процентиль), *n* = 60
Table 4. Changes in patients of Group II during treatment, median (25th; 75th percentile), *n* = 60

Показатель	СТ+ (<i>n</i> = 29)	СТ- (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	3 (0; 6)	0 (0; 5)	0,049
Перевод на ИВЛ, <i>n</i> (%)	5 (17,2%)	18 (58,1%)	0,001
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут	25,5 (18; 32)	25 (22; 31)	0,834
Летальность, <i>n</i> (%)	5 (17,2%)	18 (58,1%)	0,001

Примечание: для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям – метод Манна – Уитни

Сурфактант-терапия позволяла предупредить дальнейшее повреждение легких и сократить частоту перевода пациентов СТ+ на инвазивную вентиляцию легких, по сравнению с пациентами СТ- (17,2 и 58,1%) различие статистически значимо (*p* = 0,001). У пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся на момент включения в исследование в неинвазивной респираторной поддержке, применение ингаляции сурфактанта-БЛ привело к статистически значимому снижению летальности (17,2% у пациентов СТ+ против 58,1% у пациентов СТ-).

Следует отметить, что среди всех 122 пациентов, включенных в исследование, умерли 35 пациентов, летальность среди пациентов, получавших сурфактант-терапию, составила 14,3% (8 пациентов из 56), а летальность среди пациентов, не получавших сурфактант, – 40,9% (27 пациентов из 66), *p* = 0,001.

Выполненный анализ первого опыта применения ингаляционной терапии препаратом сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обнаружил высокую эффективность технологии. Следует отметить, что подтверждено не только ожидаемое положительное влияние на оксигенацию, связанное с нормализацией вентиляционно-перфузионных отношений, но и обнаружены признаки предупреждения дальнейшего повреждения легких. Последнее подтверждалось сокращением частоты перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности.

Влияние сурфактант-терапии заметнее среди сложных пациентов, получавших неинвазивную респираторную поддержку на момент включения в исследование, чем среди пациентов, нуждавшихся только в подаче кислорода через лицевую маску. Вероятно, указанный протективный эффект связан не только с основной биофизической ролью сурфактанта (снижение поверхностного натяжения и предупреждение коллабирования альвеол), но и с его влиянием на локальный иммунитет легких. Важным фактором, определившим эффективность этого механизма лечебного воздействия, стал выбор природного препарата ЛС. Сурфактант-БЛ максимально приближен к свойствам нативного ЛС, которые включают сорбцию на везикулах сурфактанта вирусов и бактерий, представление их альвеолярным макрофагам для поглощения нагруженных вирусом везикул, стимулирование мукоцилиарного клиренса, подавление выброса цитокинов лейкоцитами, обеспечение врожденного и приобретенного иммунитета легких [4, 13, 15].

Заключение

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев А. М., Шупинский О. В., Храпов К. Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(Н1N1), осложненного пневмонией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2009. - № 6. - С. 35-38.
- Алексеев А. М., Яковлев А. А., Швечкова М. В., Сейлиев А. А., Волчков В. А., Розенберг О. А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1 // Забайкальский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 23-27.
- Баутин А. Е., Осовских В. В., Хубулава Г. Г., Гранов Д. А., Козлов И. А., Ерохин В. В., Лихванцев В. В., Царенко С. В., Казеннов В. В., Жилин Ю. Н., Попцов В. Н., Шульга А. Э., Кириллов Ю. А., Сейлиев А. А., Волчков В. А., Розенберг О. А. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2002. - № 2. - С. 18-23.

REFERENCES

- Alekseev A.M., Shupinskiy O.V., Khrapov K.N. Intensive care of patients with severe influenza A(H1N1) complicated by pneumonia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2009, no. 6, pp. 35-38. (In Russ.)
- Alekseev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seyliev A.A., Volchkov V.A., Rozenberg O.A. Surfactant therapy for pneumonia and ARDS associated with the A/H1N1 virus. *Zabaykalskiy Meditsinskiy Journal*, 2011, no. 1, pp. 23-27. (In Russ.)
- Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erokhin V.V., Likhvantsev V.V., Tsarenko S.V., Kazennov V.V., Zhilin Yu.N., Poptsov V.N., Shulga A.E., Kirillov Yu.A., Seyliev A.A., Volchkov V.A., Rozenberg O.A. Multi-center clinical trials of surfactant-BL for the treatment of respiratory distress syndrome of adults. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarsvennykh Sredstv v Rossii*, 2002, no. 2, pp. 18-23. (In Russ.)

4. Розенберг О. А., Данилов Л. Н., Волчков В. А., Лебедева Е. С., Дубровская В. Ф., Валькович А. А., Клестова О. В., Кириллов Ю. А., Сейлиев А. А., Шалджян А. А., Лошакова Л. В., Шульга А. Э., Жуikov А. Г. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1998. - Т. 126, № 10. - С. 455-458.
5. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V. and Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ards after cardiac surgery // J. Liposome Research. - 2006. - Т. 16, № 3. - С. 265-272.
6. Busani S., Girardis M., Biagioni E. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection // Am. J. Respir. Critical Care Med. - 2010. - Vol. 182, № 10. - P. 1334.
7. Fukushi M., Tohru M., Miyoshi-Akiyama, Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir octanoate and artificial surfactant combination therapy significantly increases survival of mice infected with lethal influenza H1N1 virus // PLoS ONE. - 2012. - Vol. 7, № 8. - P. e42419. doi:10.1371/journal.pone.0042419.
8. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema // Am. J. Resp. Crit. Care Med. - 1996. - Vol. 153, № 1. - P. 176-184. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113. PMID: 12030716.
9. Kula R., Maca J., Sklienka P., Szturz P., Jahoda S., Czerny D., Chulek V., Sukenik P. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 A1/H1) // Bratisl Lek Listy. - 2011. - № 112. - P. 218-222.
10. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D. R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 2012. - Vol. 46, № 4. - P. 479-487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
11. Rosenberg O. A., Bautin A. E., Osovskikh V. V., Tsubulkin E. K., Gavrilin S. V., Kozlov I. A. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? // Eur. Respir. J. - 2001. - Vol. 18, Suppl. 38. - P. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).
12. Rosenberg O. A., Bautin A. E., Seiliev A. A. Late Start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS // Intern. J. Biomedicine. - 2018. - № 8. - P. 253-254.
13. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A., Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., Liposome Technology, Informa Healthcare, Taylor&Francis Group, 2006, 3rd ed, Vol. III, Ch. 17. - P. 317-346.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 // Medical Hypotheses. - 2020. № 144: 110020. - P. 1-2.
15. van Iwaarden F. J., van Golde L. M. J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease // Lung Biol. Health Dis. - Vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. - P. 75-84.
16. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rozenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26, Suppl. 49. - P. 90.
17. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection - a clinical approach // Ann. Agricultural Environmental Med. - 2013. - Vol. 20, № 4. - P. 820-822.
4. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchkov V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A., Klestova O.V., Kirillov Yu.A., Seyliev A.A., Shaldzhyan A.A., Loshakova L.V., Shulga A.E., Zhuykov A.G. Pharmacological properties and therapeutic activity of the Russian pulmonary surfactant. *Bull. Eksperim. Biol. i Med.*, 1998, vol. 126, no. 10, pp. 455-458. (In Russ.)
5. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V. and Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ards after cardiac surgery. *J. Liposome Research*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 265-272.
6. Busani S., Girardis M., Biagioni E. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am. J. Respir. Critical Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 10, pp. 1334.
7. Fukushi M., Tohru M., Miyoshi-Akiyama, Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir octanoate and artificial surfactant combination therapy significantly increases survival of mice infected with lethal influenza H1N1 virus. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. e42419. doi:10.1371/journal.pone.0042419.
8. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 153, no. 1, pp. 176-184. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113. PMID: 12030716.
9. Kula R., Maca J., Sklienka P., Szturz P., Jahoda S., Czerny D., Chulek V., Sukenik P. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 A1/H1). *Bratisl Lek Listy*, 2011, no. 112, pp. 218-222.
10. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D.R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2012, vol. 46, no. 4, pp. 479-487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
11. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, suppl. 38, pp. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).
12. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late Start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Intern. J. Biomedicine*, 2018, no. 8, pp. 253-254.
13. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., Liposome Technology, Informa Healthcare, Taylor&Francis Group, 2006, 3rd ed, Vol. III, Ch. 17, pp. 317-346.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses*, 2020, no. 144, 110020, pp. 1-2.
15. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease. *Lung Biol. Health Dis.*, vol. 84, New York, Marcel Dekker Inc., 1995, pp. 75-84.
16. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rozenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, suppl. 49, pp. 90.
17. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection - a clinical approach. *Ann. Agricultural Environmental Med.*, 2013, vol. 20, no. 4, pp. 820-822.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Баутин Андрей Евгеньевич

заведующий лабораторией анестезиологии и реанимации.

Тел.: 8 (812) 702-37-28.

E-mail: abautin@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Семенов Андрей Петрович

заведующий отделением кардиологии № 7.

Тел.: 8 (812) 702-37-49, доб. 005722.

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0459-4494>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.

Andrey E. Bautin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Laboratory.

Phone: +7 (812) 702-37-28.

Email: abautin@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Andrey P. Semenov

Head of Cardiology Department no. 7.

Phone: +7 (812) 702-37-49, ext. 005722,

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0459-4494>

Лапшин Кирилл Борисович

заведующий ОАИР № 14.

Тел.: 8 (812) 702-37-49, доб. 005722.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ

(Сеченовский университет),

119146, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19 с. 1.

Тел.: 8 (495) 708-35-76.

Авдеев Сергей Николаевич

доктор медицинских наук,

член-корреспондент Российской академии наук, профессор,

заведующий кафедрой пульмонологии.

E-mail: serg_avdeev@list.ru

ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Мержоева Замира Магомедовна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры пульмонологии.

E-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

Трушенко Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры пульмонологии.

E-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>

ФГБУ «РНЦРХТ

им. акад. А. М. Гранова»,

197758, Санкт-Петербург,

Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Тел.: 8 (812) 596-87-87.

Сейлиев Андрей Алиевич

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии.

E-mail: asa@biosurf.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8917-360X>

Розенберг Олег Александрович

доктор медицинских наук, профессор,

руководитель лаборатории медицинской биотехнологии.

E-mail: rozenberg@biosurf.ru;

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4952-8936>

Швечкова Марина Владимировна

ГУЗ «Перинатальный центр»,

заведующая ОРИТ.

625023, г. Тюмень, ул. Энергетиков, д. 26.

Тел.: 8 (345) 220-86-68.

E-mail: smv911@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>

Kirill B. Lapshin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 14.

Phone: +7 (812) 702-37-49, ext. 005722,

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

(Sechenov University),

Build. 1, 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119146.

Phone: +7 (495) 708-35-76.

Sergey N. Avdeev

Doctor of Medical Sciences,

Correspondent Member of the Russian Academy of Science,

Professor, Head of Pulmonology Department.

Email: serg_avdeev@list.ru

ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Zamira M. Merzhoeva

Candidate of Medical Sciences,

Assistant of Pulmonology Department.

Email: zamira.merzhoeva@bk.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

Natalia V. Trushenko

Candidate of Medical Sciences,

Assistant of Pulmonology Department.

Email: trushenko.natalia@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology

and Surgical Technologies,

70, Leningradskaya St., Settlement of Pesochny, St. Petersburg,

197758.

Phone: +7 (812) 596-87-87.

Andrey A. Seyliev

Leading Researcher

of Medical Biotechnological Laboratory.

Email: asa@biosurf.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8917-360X>

Oleg A. Rosenberg

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of Medical Biotechnological Laboratory.

Email: rozenberg@biosurf.ru;

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4952-8936>

Marina V. Shvechkova

Perinatal Center,

Head of Intensive Care Department.

26, Energetikov St., Tyumen, 625023.

Phone: +7 (345) 220-86-68.

Email: smv911@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>

Поступила 07.09.2020

Submitted as of 07.09.2020

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция



Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.

В состав включен витамин В₆¹.

В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².

Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.

Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.

Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях



Изучение параметров качества жизни детей и подростков с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Д. Н. АДЖАБЛАЕВА

Самаркандский медицинский институт, г. Самарканд, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительная оценка качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем детей и подростков, больных туберкулезом, с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции.

Материал и методы. В условиях детского отделения Самаркандского областного противотуберкулезного диспансера для оценки КЖ, связанного со здоровьем, проведено поперечное эпидемиологическое исследование в 2017-2019 гг. 70 детей и подростков в возрасте 5-18 лет. У 35 из них был туберкулез и ВИЧ-инфекция (группа ТБ/ВИЧ-и), у 35 – туберкулез при ВИЧ-негативном статусе. Для исследования КЖ использовали опросник Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL.

Заключение. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза оказывает более выраженное влияние на физическое и психическое функционирование пациентов и ухудшает КЖ детей и подростков в большей мере, чем туберкулез.

Ключевые слова: качество жизни, анализ, дети, подростки, туберкулез

Для цитирования: Аджаблаева Д. Н. Изучение параметров качества жизни детей и подростков с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 14-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-14-17>

The study of life quality parameters in children and adolescents with HIV associated tuberculosis

D. N. ADZHABLAEVA

Samarkand Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective of the study: to perform comparative assessment of life quality (LQ) associated with health of children and adolescents suffering from tuberculosis, both HIV negative and HIV positive.

Subjects and methods. In 2017-2019, the cross-sectional epidemiological study was conducted in Pediatric Department of Samarkand Regional TB Dispensary, the study was aimed to assess life quality associated with health in 70 children and adolescents at the age from 5 to 18 years old. 35 of them had tuberculosis and HIV infection (TB/HIV Group), 35 had tuberculosis and negative HIV status. Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL was used to assess the life quality.

Conclusion. The combination of HIV infection and tuberculosis has a more pronounced effect on the physical and mental functioning of patients and worsens the life quality of children and adolescents to a greater extent than tuberculosis.

Key words: quality of life, analysis, children, adolescents, tuberculosis

For citations: Adzhablaeva D. N. The study of life quality parameters in children and adolescents with HIV associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 14-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-14-17>

Для корреспонденции:

Аджаблаева Динара Намазовна
E-mail dinarasammi@mail.ru

Correspondence:

Dinara N. Adzhablaeva
Email dinarasammi@mail.ru

Изучение качества жизни (КЖ) является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья как населения в целом, так и отдельных социальных групп [5, 8, 13]. В последние годы расширяются направления изучения КЖ детей как в клинической, так и в социальной педиатрии [4]. Оценка КЖ наиболее актуальна для пациентов, заболевания которых имеют тенденцию к хроническому течению, сопровождаются длительной терапией, необходимостью продолжительного медицинского наблюдения, значительным социальным и экономическим ущербом. Одними из таких заболеваний, имеющих клинко-эпидемиологическую и социально-экономическую значимость, являются ВИЧ-инфекция, туберкулез, а также их сочетание [1, 2, 4, 10].

Общая эпидемическая ситуация по туберкулезу за последние 10-15 лет в Республике Узбекистан негативно повлияла на заболеваемость туберкулезом детского населения, в первую очередь из-за контакта со взрослыми больными туберкулезом с бактериовыделением. В то же время отсутствие поставленного иммунитета у детей раннего возраста ведет к развитию тяжелых форм туберкулеза.

На протяжении последнего десятилетия в Самаркандской области Республики Узбекистан наблюдается рост заболеваемости населения туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, что связано с широким распространением ВИЧ-инфекции в регионе [3, 7]. Подавляющее большинство случаев ВИЧ-инфекции в педиатрической практике связано с перинатальным заражением ребенка от матери (30-50%) или во время родов (50-70%) [6, 13]. Отличительной

чертой течения туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста с ВИЧ-инфекцией являются тяжелые формы заболевания: генерализованные процессы, острое прогрессирование с высокой частотой осложнений и летальных исходов [2].

Цель исследования: сравнительная оценка КЖ, связанного со здоровьем детей и подростков, больных туберкулезом, с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции.

Материал и методы

В условиях детского отделения Самаркандского областного противотуберкулезного диспансера обследовано 70 детей и подростков в возрасте 5-18 лет. В структуре клинических форм преобладали первичные формы туберкулеза (у 43 (61,4%) больных): туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 23 (32,9%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс – у 20 (28,5%). Вторичные формы туберкулеза диагностированы у 27 (38,6%) пациентов: очаговый туберкулез – у 2 (2,8%), диссеминированный туберкулез – у 13 (18,7%), инфильтративный туберкулез – у 12 (17,1%). Для оценки КЖ, связанного со здоровьем, проведено поперечное эпидемиологическое исследование в 2017-2019 гг. У 35 больных туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (группа ТБ/ВИЧ-и), группу (ТБ) составили 35 больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом.

В обеих группах проводился анализ уровня КЖ. В педиатрической практике для исследования КЖ хорошо зарекомендовал себя опросник Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL. В опроснике PedsQL 4.0 23 критерия объединены в 6 шкал: ФФ – физическое функционирование, ЭФ – эмоциональное функционирование, СФ – социальное функционирование, ЖШ – жизнь в школе/детском саду, ПСФ – психосоциальное функционирование и СШ – суммарная шкала. Опросник разделен на блоки по возрастам – 5-7, 8-12 и 13-18 лет. Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка. Ответы детей в дальнейшем выражались в баллах. Статистическая обработка результатов исследования

проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007. Сравнивались средние арифметические двух выборок, показавшие нормальное распределение. Баллы в выборках (группах) представлены в виде средняя арифметическая ± стандартная ошибка. Разность считалась значимой при уровне значимости (p) < 0,05.

Результаты исследования

В результате обработки ответов пациентов были получены следующие результаты, характеризующие КЖ, связанное со здоровьем (табл.).

Дети и подростки из группы ТБ/ВИЧ-и отмечали, что состояние их здоровья на момент обследования ощутимо ограничивало выполнение повседневных физических нагрузок, связанных с передвижением, поднятием и перемещением тяжестей, самообслуживанием. Физическое функционирование (ФФ) оценено респондентами в среднем в 44,5 балла, в группе ТБ эти показатели были выше, имели статистически значимые различия и составили в среднем 68,4 балла. Данный параметр характеризовал величину ограничения выполнения обычных видов повседневной деятельности, которые связаны со здоровьем. Низкие баллы по шкале физического функционирования свидетельствовали о снижении жизненной активности респондентов, повышенной утомляемости, усталости, об отсутствии сил и энергии, бодрости.

Эмоциональное функционирование (ЭФ) оценивалось детьми и подростками из группы ТБ/ВИЧ-и несколько выше среднего и составило 54,8 балла и было статистически незначимо ниже, чем у респондентов из группы ТБ (63,2 балла). Эта шкала характеризовала настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций, психологическое неблагополучие, связанное с депрессивными, тревожными переживаниями. Дети из группы ТБ/ВИЧ-и были более раздражительны, капризны, плаксивы, у них часто отмечалось наличие тревоги по поводу общения со сверстниками противоположного пола. Изменения в эмоциональном статусе, чаще у подростков, были связаны с осознанием неизлечимости ВИЧ-и, а также удрученностью из-за присоединения туберкулеза.

Таблица. Показатели качества жизни пациентов в исследуемых группах

Table. Life quality parameters in the patients' groups

Параметры КЖ	Баллы (М ± σ)		p
	группа ТБ/ВИЧ-и (n = 35)	группа ТБ (n = 35)	
Физическое функционирование	44,5 ± 2,5	68,4 ± 3,1	< 0,01
Эмоциональное функционирование	54,8 ± 3,2	63,2 ± 3,4	> 0,05
Социальное функционирование	54,7 ± 2,8	50,2 ± 2,1	> 0,05
Школьное функционирование	45,7 ± 2,0	67,8 ± 1,8	< 0,01
Психосоциальное функционирование	53,2 ± 2,6	60,3 ± 2,1	< 0,05
Суммарная шкала	54,1 ± 1,7	62,3 ± 1,8	< 0,01

У пациентов из группы ТБ более высокие показатели эмоционального функционирования указывали на более легкое течение патологии, тем не менее у большей части пациентов отмечено наличие дискомфорта от необходимости длительно принимать противотуберкулезные препараты и нежелательных явлений от их приема.

Часто больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией воспринимаются обществом как источник инфекции, результатом чего являются социальное отторжение и социальная изоляция, приводящие к долгосрочному нарушению психосоциального благополучия больных [9, 11, 12]. Шкала социального функционирования позволила оценить степень удовлетворенности уровнем социальной активности (общением с друзьями, семьей, близкими родственниками, в детском саду и школьном коллективе). Опрошенные дети и подростки отмечали, что физическое и эмоциональное состояние, связанное со здоровьем, значительно влияло на ограничение социальных контактов, снижение уровня общения как в группе ТБ/ВИЧ-и, так и в группе ТБ. При анализе социального функционирования примерно одинаковые показатели отмечены в обеих группах, что свидетельствовало об адаптации детей и подростков как к условиям стационара, так и к приобретению новых дружественных связей с другими пациентами. При этом их значение незначительно выше 50 баллов отражало наличие таких проблем, как вынужденное временное прекращение социальных отношений в прежнем детском коллективе, а также страх стигматизации. У подростков группы ТБ/ВИЧ-и отмечен страх за свое будущее из-за неизлечимости

ВИЧ-инфекции, невозможности создания семьи в будущем, что создает предпосылки для развития депрессивных состояний.

Школьное функционирование практически не страдает у пациентов группы ТБ – 67,8 балла, лишь у части из них выявлена неусидчивость во время занятий, отсутствие внимания при объяснении учителем темы, а также невнимательное отношение к выполнению домашних заданий. У больных группы ТБ/ВИЧ-и данная шкала функционирования имеет низкие показатели – 45,7 балла, что свидетельствует о частых пропусках занятий этими больными в связи с тяжестью состояния, невозможности сосредоточивания на занятиях.

Шкала психосоциального функционирования является суммарной шкалой эмоционального и социального функционирования. По результатам этой шкалы более высокие показатели отмечены в группе ТБ (60,3 балла), статистически значимо ниже – в группе ТБ/ВИЧ-и (53,2 балла).

Суммарная шкала подтвердила закономерность – у детей и подростков, больных туберкулезом, на фоне ВИЧ-инфекции имеется наиболее негативное влияние болезни на КЖ, статистически значимо отличающееся от такового у детей с ВИЧ-негативным статусом, больных туберкулезом.

Заключение

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза оказывает более выраженное влияние на физическое и психическое функционирование пациентов и ухудшает КЖ детей и подростков в большей мере, чем туберкулез.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В. и др. Поликлиническая терапия: Учебник / под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. DOI: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840.
2. Аниськина Е. А., Макарова И. И., Страхов К. А., Аль-Дауд С. Д. Исследование качества жизни больных туберкулезом легких // Экология человека. – 2012. – № 4. – С. 58-62.
3. Довгополук Е. С., Левахина Л. И. и др. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 89-93.
4. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н., Кравченко А. В. Качество жизни и индивидуальные психологические особенности личности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 34-38.
5. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.
6. Пасечник О. А., Руднева С. Н., Татаринцева М. П. Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Омской области // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 139-140.

REFERENCES

1. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. D.I. Davydkin, Yu.V. Schukin, eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. doi: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840.
2. Aniskina E.A., Makarova I.I., Strakhov K.A., Al-Daud S.D. Assessment of life quality of pulmonary tuberculosis patients. *Ekologiya Cheloveka*, 2012, no. 4, pp. 58-62. (In Russ.)
3. Dovgopolyuk E.S., Levakhina L.I. et al. Prevalence and outcomes of TB and HIV co-infection in Siberian Federal District from 2010 to 2014. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 89-93. (In Russ.)
4. Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N., Kravchenko A.V. Quality of life and individual psychological characteristics of patients TB/HIV co-infection. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2008, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
5. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. [Guidelines on life quality assessment in medicine]. Moscow, OLMA-PRESS Publ., 2002, 314 p.
6. Pasechnik O.A., Rudneva S.N., Tatarintseva M.P. Changes in tuberculosis epidemiological rates in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 139-140. (In Russ.)

7. Пасечник О. А., Руднева С. Н., Татаринцева М. П., Шахова Т. А. Динамика заболеваемости и факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Омской области // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2015. – Т. 59, № 2. – С. 29-32.
8. Татьяна А. Ю., Чечельницкая С. М., Румянцев А. Г. К вопросу о методике оценки качества жизни, обусловленного здоровьем // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2009. – № 6. – С. 46-51.
9. Deribew A., Tesfaye M., Hailmichael Y. et al. Tuberculosis and HIV co-infection: its impact on quality of life // *Health Qual Life Outcomes*. – 2009. – № 7. – P. 105.
10. Guo N., Marra F., Marra C. Measuring health-related quality of life in tuberculosis: a systematic review // *Health Qual Life Outcomes*. – 2009. – № 7. – P. 14.
11. Long N. H., Johansson E., Diwan V. K. et al. Fear and social isolation as consequences of tuberculosis in Vietnam: a gender analysis // *Health Policy*. – 2001. – № 58. – P. 69-81.
12. Louw J., Peltzer K., Naidoo P. Quality of life among tuberculosis (TB), TB retreatment and/or TB-HIV co-infected primary public health care patients in three districts in South Africa // *Health Qual Life Outcomes*. – 2012. – № 10. – P. 77.
13. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln. RI: QualityMetric Incorporated. – 2000. – P. 150.
7. Pasechnik O.A., Rudneva S.N., Tatarintseva M.P., Shakhova T.A. Changes in the incidence and risk factors of HIV associated tuberculosis development in Omsk Region. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2015, vol. 59, no. 2, pp. 29-32. (In Russ.)
8. Tatkov A.Yu., Chechelniczkaya S.M., Rumyantsev A.G. On the question of methods for assessing the quality of life related to health. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2009, no. 6, pp. 46-51. (In Russ.)
9. Deribew A., Tesfaye M., Hailmichael Y. et al. Tuberculosis and HIV co-infection: its impact on the quality of life. *Health Qual. Life Outcomes*, 2009, no. 7, pp. 105.
10. Guo N., Marra F., Marra C. Measuring health-related quality of life in tuberculosis: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes*, 2009, no. 7, pp. 14.
11. Long N.H., Johansson E., Diwan V.K. et al. Fear and social isolation as consequences of tuberculosis in Vietnam: a gender analysis. *Health Policy*, 2001, no. 58, pp. 69-81.
12. Louw J., Peltzer K., Naidoo P. Quality of life among tuberculosis (TB), TB retreatment and/or TB-HIV co-infected primary public health care patients in three districts in South Africa. *Health Qual. Life Outcomes*, 2012, no. 10, pp. 77.
13. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln. RI: QualityMetric Incorporated. 2000, pp. 150.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Аджаблаева Динара Намазовна
 Самаркандский медицинский институт,
 аспирант кафедры фтизиатрии.
 100400, г. Самарканд, ул. А. Темура, д. 18.
 Тел.: +998907433084
 E-mail: dinarasammi@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Dinara N. Adzhablaeva
 Samarkand Medical Institute,
 Post Graduate Student of Phthisiology Department.
 18, A. Temura St., Samarkand, 100400.
 Phone: +998907433084
 Email: dinarasammi@mail.ru

Поступила 15.11.2019

Submitted as of 15.11.2019



Многолетний сравнительный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике

Е. И. АФАНАСЬЕВ, О. Е. РУССКИХ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике (УР) и Российской Федерации (РФ) за период с 2008 по 2017 г. и определить их прогноз на последующие 5 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и ВИЧ-инфекции, взятых из годовых отчетов БУЗ УР «РКТБ МЗ УР», БУЗ УР «УРЦ СПИД и ИЗ» и ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ.

Результаты. С 2008 по 2017 г. показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания как в РФ, так и в УР снижались на 43,0%. В свою очередь, показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения УР вырос на 148,5%, в РФ на 79,7%. Показатель заболеваемости ТБ/ВИЧ-и за период с 2011 по 2017 г. увеличился в УР на 76,6%, в РФ на 48,2%. Показатель смертности больных туберкулезом от ВИЧ-инфекции в РФ вырос на 147,6%, а в УР на 400%. Тренды прогнозов исследуемых показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в УР и РФ демонстрируют дальнейший их рост.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, показатель заболеваемости, ТБ/ВИЧ-и, эпидемиологические показатели, Удмуртская Республика, Российская Федерация

Для цитирования: Афанасьев Е. И., Русских О. Е. Многолетний сравнительный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 18-23. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-18-23>

Long-term comparative analysis of the main epidemiological indicators for tuberculosis in combination with HIV infection in the Udmurt Republic

E. I. AFANASIEV, O. E. RUSSKIKH

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess changes of epidemiological indicators for TB/HIV co-infection in the Udmurt Republic (UR) and the Russian Federation (RF) from 2008 to 2017 and make the prognosis for the next 5 years.

Subjects and methods. The main epidemiological indicators for TB/HIV infection were retrospectively analyzed, the data were taken from annual reports of Republican TB Dispensary, Regional Center for AIDS and Infectious Diseases and Federal Research Institute for Health Organization and Informatics by the Russian Ministry of Health.

Results. From 2008 to 2017, the incidence of respiratory tuberculosis both in the Russian Federation and in the Udmurt Republic decreased by 43.0%. While the incidence of HIV infection among the population of the Udmurt Republic increased by 148.5%, in the Russian Federation by 79.7%. From 2011 to 2017, the TB/HIV incidence increased in the UR by 76.6%, in the RF by 48.2%. The mortality of tuberculosis patients died of HIV infection increased by 147.6% in the RF, and by 400% in the UR. Trends in forecasts for investigated indicators of TB/HIV co-infection in the Udmurt Republic and the Russian Federation demonstrate their further growth.

Key words: tuberculosis, HIV infection, incidence rate, TB/HIV, epidemiological indicators, Udmurt Republic, Russian Federation

For citations: Afanasiev E. I., Russkikh O. E. Long-term comparative analysis of the main epidemiological indicators for tuberculosis in combination with HIV infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 18-23. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-18-23>

Для корреспонденции:

Афанасьев Ефим Иванович
e-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru

Correspondence:

Efim A. Afanasiev
Email: ya.afanasev-efim@yandex.ru

В современных эпидемических условиях существует определенная взаимосвязь между интенсивностью эпидемического процесса по туберкулезу и ВИЧ-инфекции [7]. По данным исследователей, вероятность заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в 20-37 раз выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции, ввиду снижения иммунологической реактивности организма и реактивации латентной туберкулезной инфекции [3, 8]. В 2017 г. каждый пятый (20,9%) среди впервые выявленных и вставших на учет больной туберкулезом

имел ВИЧ-инфекцию [2, 4]. В Российской Федерации (РФ) выражена тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией, зафиксировано ее увеличение на 50% с 2007 г. (34,7 на 100 тыс.) до 2017 г. (58,4 на 100 тыс. населения) [1]. На фоне умеренного снижения показателя заболеваемости населения туберкулезом происходит рост частоты сочетанных процессов туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) [3-5].

Цель исследования: оценить динамику эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании

с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике (УР) и РФ за период с 2008 по 2017 г. и определить их прогноз на последующие 5 лет.

Материалы и методы

Для анализа эпидемиологических показателей использованы материалы отчетов по туберкулезу БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ УР», отчетные формы № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулезом» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом», а также сведения БУЗ УР «Удмуртский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» и ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ за период с 2008 по 2017 г. с использованием аналитического и статистического методов. Для составления прогноза эпидемиологических показателей использован метод наименьших квадратов. Проанализированы следующие показатели: заболеваемость туберкулезом органов дыхания, заболеваемость ВИЧ-инфекцией, заболеваемость ТБ/ВИЧ-и, распространенность ТБ/ВИЧ-и, смертность больных туберкулезом от ВИЧ-инфекции, доля больных ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов с ТБ.

Результаты исследования

Сравнительная динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания (ТОД) в УР и РФ за период с 2008 по 2017 г. и ее прогноз представлены на рис. 1.

Показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания в УР и РФ с 2008 г. по 2017 г. равномерно снижались с 78,4 до 44,4 (на 43,4%) на 100 тыс. населения в УР, с 82,4 до 46,8 (на 43,2%) в РФ, среднее ежегодное снижение на 5,9 и 6,1% соответственно. Тренд прогноза показателей заболеваемости ТОД в УР и РФ в последующие 5 лет показывает дальнейшее снижение данных показателей.

Среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), наблюдается увеличение доли поздних стадий ВИЧ-инфекции, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом и развитием туберкулеза органов дыхания. За последние 10 лет в РФ в десятки раз увеличилось число ЛЖВ с впервые выявленным туберкулезом [4, 6].

Сравнительная динамика показателей первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения УР и РФ в 2008-2018 гг. (на 100 тыс. населения) и их прогноз приведены на рис. 2.

Первичная заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ за период с 2008 по 2018 г. увеличилась с 38,4 до 69,0 (на 79,7%) на 100 тыс. населения, в УР аналогичный показатель рос более быстрыми темпами с 30,9 до 76,8 (на 148,5%) на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ и УР был зафиксирован в 2017 г. на уровне 71,1 и 85,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Проанализированы сведения с 2011 г. ввиду отсутствия данных в официальных источниках до 2011 г. Многолетняя динамика показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в УР и РФ за период с 2011 по 2017 г. и их прогноз представлены на рис. 3. В официальных источниках данные до 2011 г. отсутствуют.

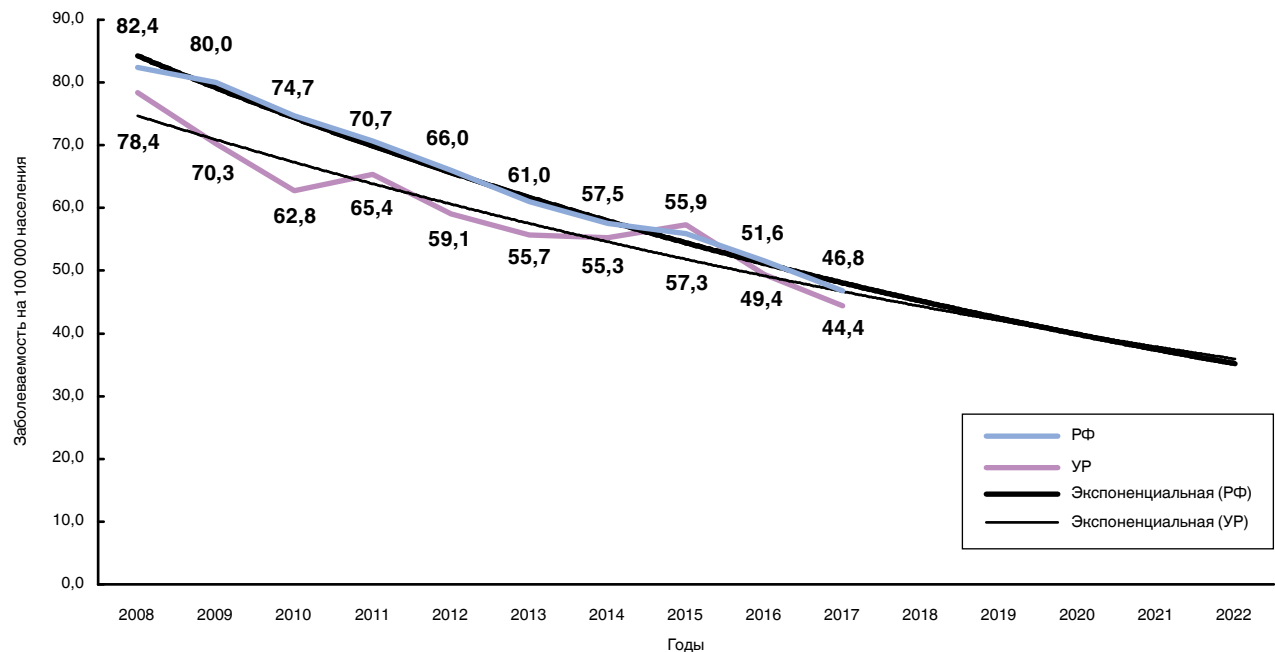


Рис. 1. Динамика в УР и РФ показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания за период с 2008 по 2017 г. и их прогноз до 2022 г.

Fig. 1. Changes in respiratory tuberculosis rates in the Udmurt Republic and Russian Federation from 2008 to 2017 and the forecast till 2022

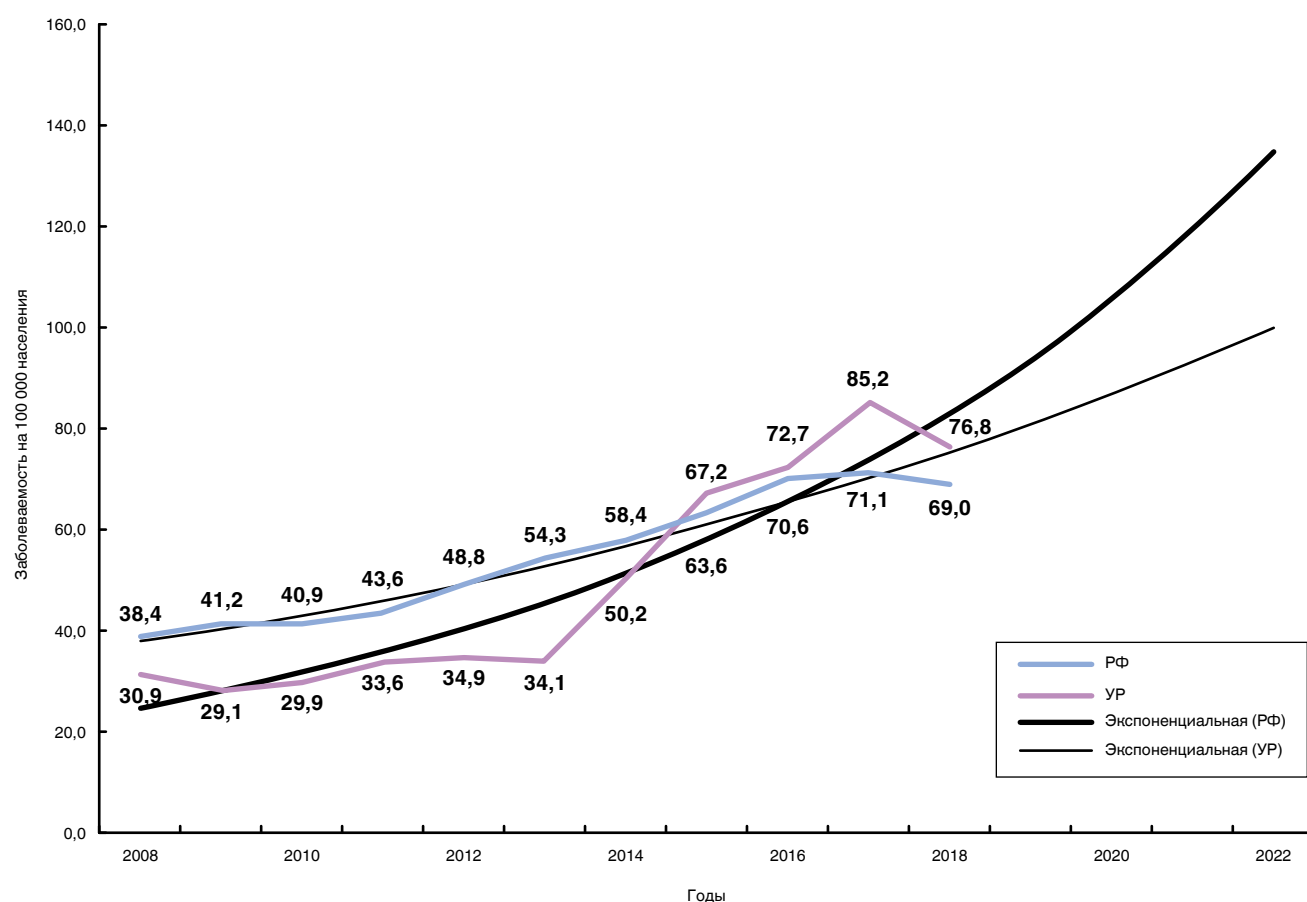


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения УР и РФ в 2008-2018 гг. (на 100 тыс. населения) и их прогноз

Fig. 2. Comparative changes in primary HIV infection rates among the population of the Udmurt Republic and Russian Federation in 2008-2018 (per 100,000 population) and the forecast

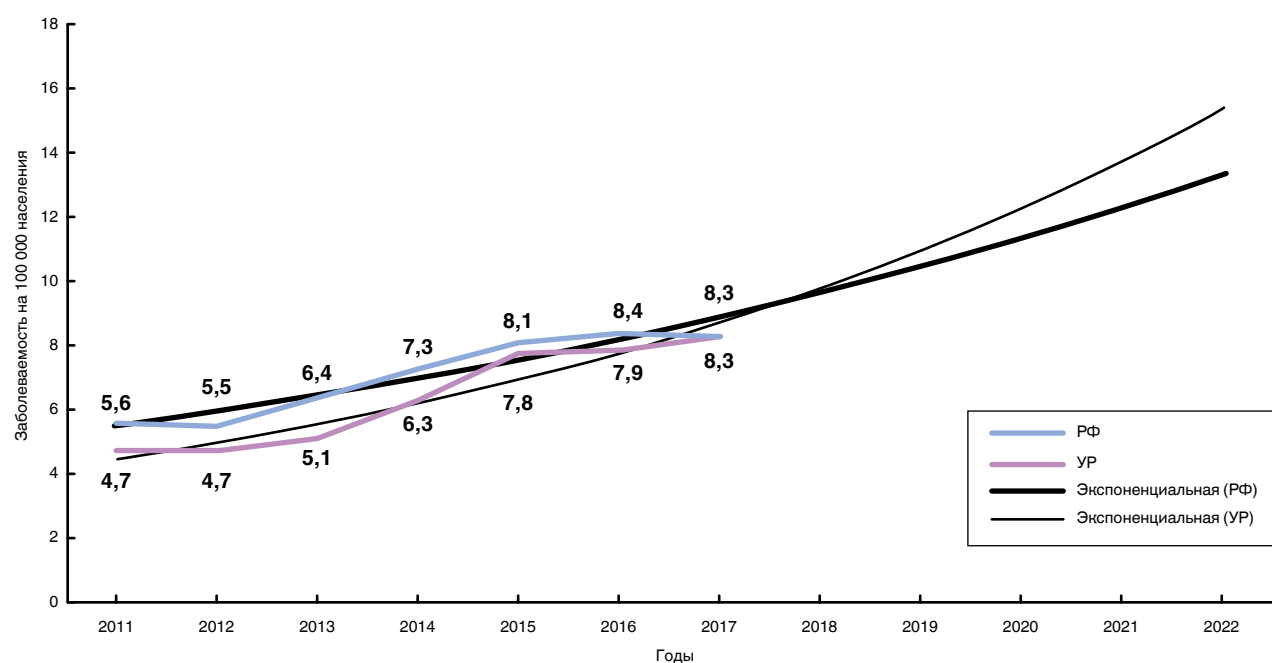


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в УР и РФ за период с 2011 по 2017 г. на 100 тыс. населения и их прогноз

Fig. 3. Changes in TB/HIV incidence in the Udmurt Republic and Russian Federation per 100,000 population from 2011 to 2017 and the forecast

В период с 2011 по 2017 г. четко прослеживается рост показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в РФ с 5,6 до 8,3 (на 48,2%) на 100 тыс. населения, еще более быстрыми темпами он шел в УР с 4,7 до 8,3 (на 76,6%) на 100 тыс. населения. Тренды прогноза показателей заболеваемости ТБ/ВИЧ-и как в РФ, так и УР демонстрируют дальнейший рост.

Показатель распространенности туберкулеза характеризует и качество диспансерного наблюдения, в том числе для пациентов с сочетанием с ВИЧ-инфекцией, так как в значительной мере определя-

ется численностью поступающих на учет впервые выявленных больных, результатами их лечения, формами туберкулеза, длительностью наблюдения больных, в частности, неоправданной задержкой больных на учете вследствие несвоевременного их рентгенологического и лабораторного обследования, уровнем летальности и пр.

Сравнительный анализ динамики показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и в УР и РФ за период с 2008 по 2017 г. и прогноз приведены на рис. 4.

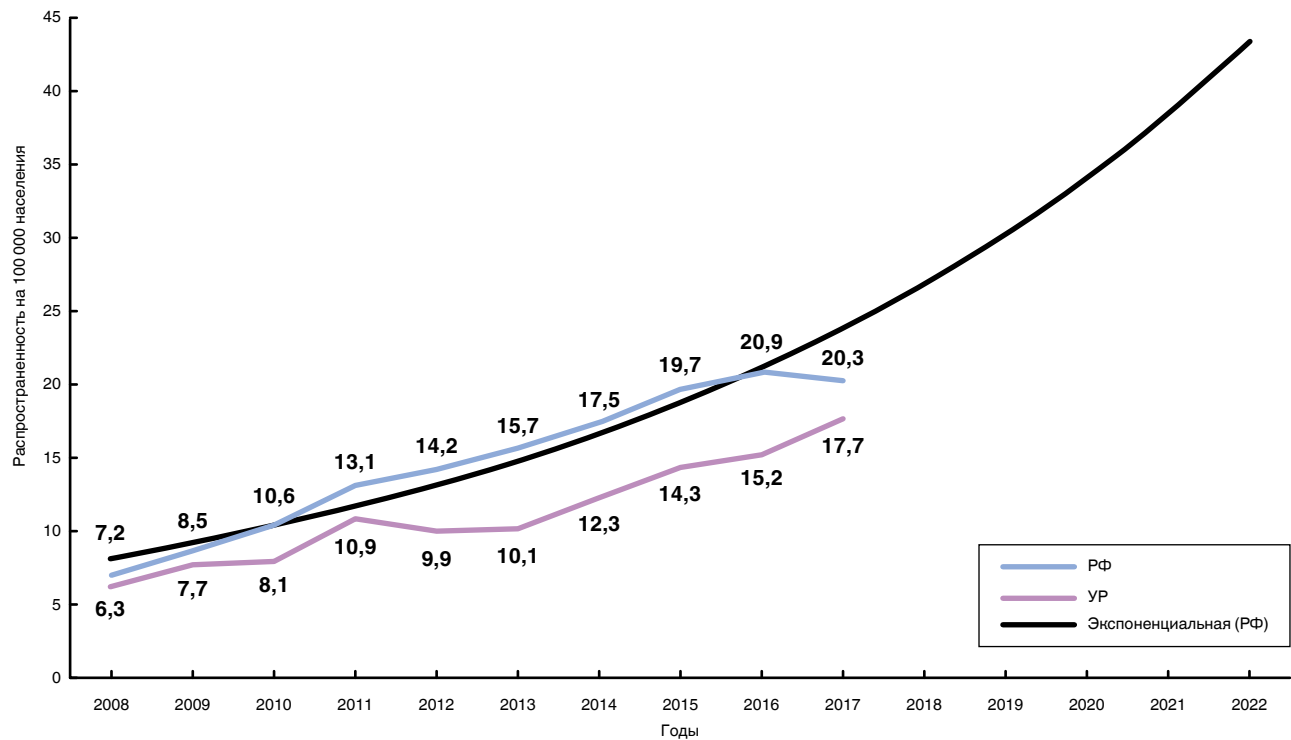


Рис. 4. Динамика показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и в УР и РФ за период с 2008 по 2017 г. на 100 тыс. населения и прогноз

Fig. 4. Changes in TB/HIV prevalence in the Udmurt Republic and Russian Federation per 100,000 population from 2008 to 2017 and the forecast

Динамика показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и имела в 2008-2017 гг. одинаковые тенденции: в УР рост с 6,3 до 17,7 (на 181%) на 100 тыс., в РФ – с 7,2 до 20,3 (181%).

Показатель смертности является одним из наиболее информативных для оценки эпидемической ситуации по туберкулезу (рис. 5).

За период с 2008 по 2017 г. в УР и РФ регистрировалось повышение показателей смертности от ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом: в РФ с 2,1 до 5,2 (на 147,6%) на 100 тыс. контингента, в УР с 1,2 до 6,0 (на 400%). Лишь только в 2013 г. зафиксировано снижение этого показателя с 2,7 до 1,9 (29,6%) на 100 тыс. контингента с дальнейшим повышением в последующие годы. Средние ежегодные показатели роста смертности от ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом в РФ – 10,66%, а в УР – 23,26%. Тренд прогноза демонстрирует дальнейший рост в ближайшие 5 лет.

Доли больных ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов с ТБ в УР и РФ за период с 2014 по 2017 г. и прогноз показателя представлены на рис. 6. Данный показатель регистрируется с 2014 г.

За период с 2014 по 2017 г. в УР зафиксировано увеличение доли больных с ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов с туберкулезом с 19,4 до 32,4% (рост на 67%). В РФ данный показатель уменьшился с 26,7 до 25,0%, что составило 6,4%. Прогноз данного показателя в РФ имеет нисходящую динамику, в РФ средний ежегодный темп снижения составил 1,4%. В УР средний ежегодный темп роста – 20%.

Заключение

За период с 2012 по 2017 г. в эпидемическом процессе по туберкулезу характерно одинаковое среднее ежегодное снижение показателей заболеваемости по туберкулезу органов дыхания в УР и РФ

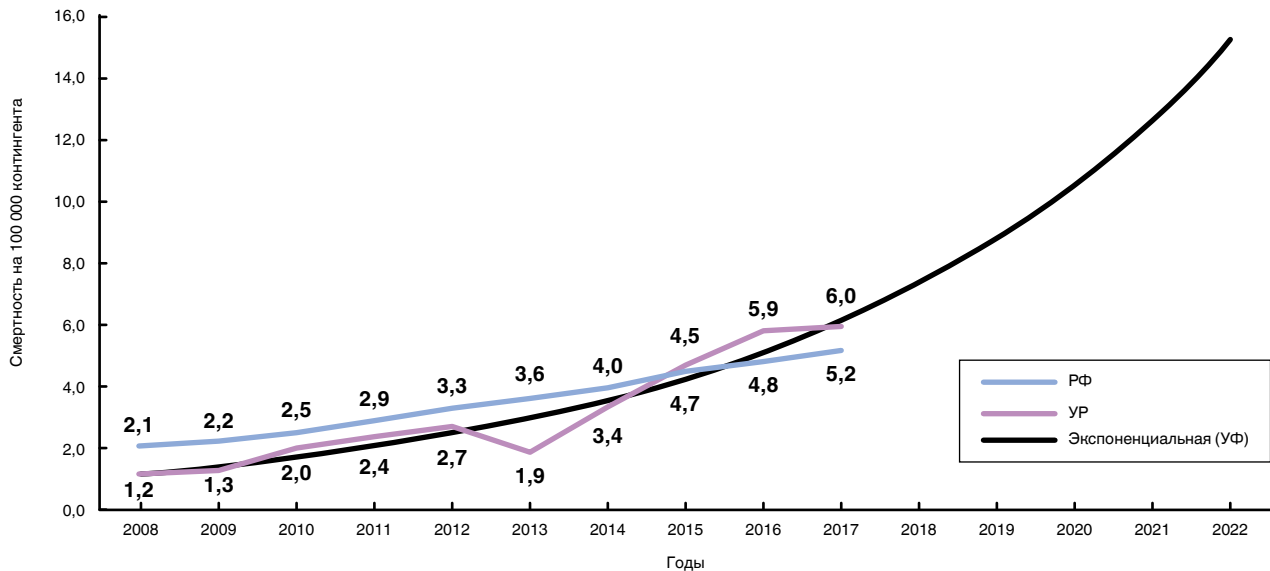


Рис. 5. Динамика показателей смертности от ВИЧ-инфекции среди больных ТБ в УР и РФ за период с 2008 по 2017 г. на 100 тыс. контингента

Fig. 5. Changes in the mortality of tuberculosis patients died of HIV infection in the Udmurt Republic and Russian Federation per 100,000 population from 2008 to 2017 and the forecast

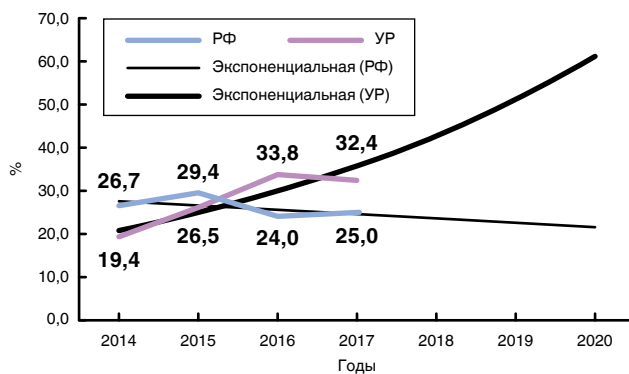


Рис. 6. Доля больных ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов с туберкулезом в УР и РФ за период с 2014 по 2017 г. и прогноз

Fig. 6. The proportion of HIV infected patients among lethal TB cases in the Udmurt Republic and Russian Federation per 100,000 population from 2014 to 2017 and the forecast

на 4,8%. Динамика показателей первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией за исследуемый период в УР опережала аналогичные показатели в РФ в 2 раза (148,5 и 79,7% соответственно).

С 2012 по 2017 г. средние ежегодные темпы увеличения заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в УР выросли на 10,4%, а в РФ на 7,0%. Показатели смертности больных туберкулезом от ВИЧ-инфекции в РФ выросли на 147,6%, а в УР на 400%.

В РФ и УР анализ трендов показал на последующие 5 лет прогноз дальнейшего роста основных эпидемиологических показателей, связанных с ВИЧ-инфекцией, в том числе и при сочетании ТБ/ВИЧ-и.

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. Беляков Н. А., Рахманова А. Г. Вирус иммунодефицита человека – медицина. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
2. Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.

REFERENCES

1. Belyakov N.A., Rakhmanova A.G. *Virus immunodeficientia cheloveka – meditsina*. [Human immunodeficiency virus - medicine]. St. Petersburg, Baltiyskiy Meditsinskiy Obrazovatelny Tsentr Publ., 2010, 752 p.
2. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases notified in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-26. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E. et al. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)

5. Равиольоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 7-15.
6. Сенина А. М., Медвинский И. Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 41-47.
7. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 43-49.
8. Haileyesus Getahun, Christian Gunneberg, Reuben Granich, Paul Nunn, HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. S201-S207.
5. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
6. Senina A.M., Medvinskiy I.D. Specific features of tuberculosis relapses HIV infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 41-47. (In Russ.)
7. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 43-49. (In Russ.)
8. Haileyesus Getahun, Christian Gunneberg, Reuben Granich, Paul Nunn, HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin.Infect.Dis.*, 2010, vol. 50, pp. S201-S207.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
426034, Удмуртская Республика,
г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Афанасьев Ефим Иванович
очный аспирант кафедры фтизиатрии.
E-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru

Русских Олег Евгеньевич
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиатрии.
Тел.: +7 (3412) 44-34-83.
E-mail: oleg22@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Izhevsk State Medical Academy,
281, Kommunarov St.,
Izhevsk,
Udmurt Republic, 426034.*

Efim A. Afanasiev
Post Graduate Student of Phthisiology Department.
Email: ya.afanasev-efim@yandex.ru

Oleg E. Russkikh
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone: +7 (3412) 44-34-83.
Email: oleg22@mail.ru

Поступила 17.11. 2019

Submitted as of 17.11.2019

**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 ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 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.

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.: Фтизотам 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., Джура 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».

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.

РЕКЛАМА



Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией

О. Д. БАРОНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Н. И. КЛЕВНО², В. С. ОДИНЕЦ¹, О. В. ПИЛИПЕНКО¹

¹ТБУЗ СК «Красовой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить безопасность и медико-экономическую эффективность различных схем терапии ЛТИ у детей и подростков.

Материалы и методы. В исследование включено 205 детей с латентной туберкулезной инфекцией в возрасте от 6 до 17 лет включительно. В основной группе (проспективной) был 31 ребенок со схемой лечения изониазид, рифапентин (HRpt). В группу сравнения (ретроспективной) включено 174 ребенка: 128 – получали схему изониазид, пиразинамид (HZ), 14 – схему изониазид, рифампицин (HR), 32 – схему изониазид, этамбутол (HE).

Результаты. При использовании схемы HRpt отмечена удовлетворительная переносимость лечения, нежелательные явления (эозинофилия) зарегистрированы у 6,5% детей. Режим приема препаратов 1 раз в неделю способствует снижению частоты прерывания лечения не по медицинским причинам. Общие экономические затраты на одного пациента при использовании схемы HRpt были ниже, чем при использовании трех иных схем лечения ЛТИ.

Ключевые слова: дети, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, превентивное лечение

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Одинец В. С., Пилипенко О. В. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-25-31>

Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection

O. D. BARONOVA¹, V. A. AKSENOVA², N. I. KLEVNO², V. S. ODINETS¹, O. V. PILIPENKO¹

¹Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to assess the safety and medical cost effectiveness of different LTBI treatment regimens in children and adolescents.

Subjects and methods. 205 children in the age from 6 to 17 years old with latent tuberculosis infection were included in the study: The main (prospective) group included 31 children who were treated with isoniazid and rifapentine (HRpt). The comparison (retrospective) group included 174 pediatric patients: 128 patients received the regimen consisting of isoniazid and pyrazinamide (HZ), 14 patients received isoniazid and rifampicin (HR), and 32 patients received isoniazid and ethambutol (HE).

Results. When using the HRpt regimen, the treatment was well tolerated; adverse events (eosinophilia) were documented in 6.5% of children. The medications were taken once a week and it allowed reducing the frequency of treatment interruptions for non-medical reasons. The overall cost per patient was lower with the HRpt regimen than with the other three LTBI treatment regimens.

Key words: children, tuberculosis, latent tuberculosis infection, preventive treatment

For citations: Baronova O. D., Aksanova V. A., Klevno N. I., Odinets V. S., Pilipenko O. V. Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 25-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-25-31>

Для корреспонденции:

Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:

Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

В Российской Федерации сформирована система противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков, включающая такие приоритетные направления, как профилактика заболевания и раннее выявление туберкулеза с последующим оптимальным излечением. С 2017 г. для выявления и диагностики туберкулеза у детей школьного возраста и подростков используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [1]. Дети и подростки с положительным результатом пробы

подлежат углубленному обследованию с использованием спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК). При отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза и посттуберкулезных изменений (кальцинаты, фиброз) состояние ребенка расценивается как латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [4, 6].

Диагностика и лечение ЛТИ определены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как

приоритетные задачи современной стратегии ликвидации туберкулеза. В руководствах ВОЗ в период с 2015 по 2020 г. отражены результаты проведенных исследований оптимальных по продолжительности и безопасных схем превентивного лечения лиц с ЛТИ. Особое внимание уделяется прохождению полного курса лечения как основного фактора обеспечения клинической пользы.

В схемах лечения ЛТИ, рекомендованных ВОЗ, приоритет отдается противотуберкулезным препаратам (ПТП), обладающим бактерицидной активностью по отношению к микобактериям туберкулеза (МБТ), – изониазиду (H), рифампицину (R), а также их комбинации (в случаях отсутствия риска заражения микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью – МЛУ). Однако проведение профилактического лечения с использованием изониазида, рифампицина или их комбинации в ряде случаев сопровождается развитием токсических проявлений, что требует проведения дополнительных лечебных мероприятий или досрочного прерывания терапии, в этих случаях польза от профилактического лечения вызывает сомнения [2, 4]. С 2015 г. экспертами ВОЗ предложена схема превентивного лечения с использованием изониазида и рифапентина (HRpt) при сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза у предполагаемого источника инфекции к изониазиду и рифампицину [4]. Препарат рифапентин является полусинтетическим антибиотиком, циклопентиловым производным рифампицина. Рифапентин метаболизируется в печени: рифапентин и его активный метаболит обладают бактерицидной активностью в отношении как внутриклеточно, так и внеклеточно расположенных МБТ. Биодоступность рифапентина составляет около 72%. Рифапентин более чем на 97% связывается с белками плазмы, его метаболит – на 93,2%, преимущественно с альбуминами. Препарат долго сохраняется в плазме крови (до 14-18 ч) [5, 7]. Длительный период выведения рифапентина, в 4-5 раз превышающий период выведения рифампицина, позволяет использовать препарат в интермиттирующей схеме лечения ЛТИ.

Продолжительность лечения ЛТИ схемой, включающей изониазид и рифапентин, составляет 3 мес. [4, 5]. В течение этого периода пациент планово делает 12 визитов к врачу. Рифапентин назначают один раз в неделю, суточная доза зависит от массы тела пациента (от 10 до 14 кг – 300 мг; от 14,1 до 25,0 кг – 450 мг; от 25,1 до 32,0 кг – 600 мг; от 32,1 до 49,9 кг – 750 мг; от 50,0 кг – 900 мг). Изониазид также назначают один раз в неделю в дозировке 10-15 мг/кг массы тела (но не более 0,6 г/сут). Препараты изониазид и рифапентин принимают после еды, так как прием пищи не ухудшает их адсорбцию и биодоступность [5]. В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрирован препарат рифапекс (действующее вещество рифапентин), который производится в

Индии (ЛЮПИН Лтд.). Упаковка препарата рифапекс содержит 64 таблетки, покрытые оболочкой, в каждой таблетке – 150 мг действующего вещества.

Использование схемы лечения ЛТИ, включающей изониазид и рифапентин, один раз в 7 дней позволяет организовать контроль медицинских работников за приемом каждой дозы. В Европе, Северной и Южной Америке с 2001 по 2017 г. проведены клинические исследования, подтвердившие эффективность и безопасность использования рифапентина в схемах лечения ЛТИ у детей и подростков [4, 11, 12]. В Российской Федерации использование схемы HRpt для лечения ЛТИ рекомендовано с 2016 г. [9].

В Ставропольском крае с 2019 г. внедрена схема лечения ЛТИ в комбинации HRpt у детей и подростков при отсутствии лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину у предполагаемого источника инфекции. Широкое использование схемы ограничивало не только спектр лекарственной устойчивости, но и стоимость рифапентина. Однако возможность организации контроля за приемом каждой дозы в амбулаторных условиях, а также сведения о хорошей переносимости рифапентина послужили основанием для обоснования приоритетного использования данной схемы лечения ЛТИ.

Цель исследования: оценить безопасность и медико-экономическую эффективность различных схем терапии ЛТИ у детей и подростков.

Материалы и методы

Исследование открытое проспективно-ретроспективное одноцентровое по эффективности и безопасности лечения детей и подростков с ЛТИ в амбулаторных условиях с использованием схемы HRpt (основная группа – ОГ) в сопоставлении с традиционными схемами (группа сравнения – ГС) лечения в амбулаторных или санаторных условиях.

Критерии включения в исследование: положительная реакция на пробу с АТР, отсутствие клинических и рентгенологических (КТ ОГК) признаков активного туберкулеза, наличие ВИЧ-негативного статуса. Перед включением в исследование проводилось изучение данных эпидемического анамнеза по туберкулезу: по сведениям о контакте с больными туберкулезом исключали вероятность МЛУ МБТ, уточняли социальный статус семьи. На включение в исследование получено письменное информированное согласие родителей, или законных их представителей, или самих детей с 12-летнего возраста на проведение лечения ЛТИ с указанием лекарственной схемы.

Исследование ОГ проведено на базе ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (ККПТД) г. Ставрополь в 2019-2020 гг. ОГ составил 31 ребенок в возрасте от 6 до 17 лет включительно (до 6 лет – 6 (19,4%), от 7 до 14 лет – 16 (51,6%) детей, от 15 до 17 лет – 9 (29,0%) подростков). Мальчиков было 18 (58,1%), девочек – 13 (41,9%).

Лечение каждого пациента с ЛТИ по схеме HRpt согласовывалось с центральной врачебной комиссией ККПТД.

Курс лечения ЛТИ по схеме HRpt проводили в течение 3 мес. с кратностью посещения противотуберкулезной медицинской организации один раз в неделю (обычно в пятницу или субботу), тогда же в присутствии медицинского работника дети принимали изониазид и рифапентин в индивидуальной дозе, запивая водой.

Оценку безопасности схем лечения проводили по доле нежелательных явлений (НЯ) на прием ПТП. На основе клинико-лабораторных данных мониторировались: еженедельно жалобы, самочувствие, перед началом лечения и ежемесячно, при необходимости чаще – клинические и биохимические (общий билирубин и его фракции, ферменты печени) показатели крови и мочи.

В ГС ретроспективно включено 174 ребенка, которым проведено лечение ЛТИ разными схемами (разные подгруппы ГС) в 2016-2018 гг. в ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (ККПТД) или в ГКУЗ «Краевой детский санаторий «Дружба» для больных легочным туберкулезом». Мальчиков было 104 (59,8%), девочек – 70 (40,2%). Преобладали дети школьного возраста (7-14 лет) – 89 (51,1%), подростков (15-17 лет) было 41 (23,6%), дошкольников – 44 (25,3%). ПТП для лечения ЛТИ были назначены им в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [8]. Наибольшей подгруппой ГС была подгруппа HZ, куда включили 128 детей с ЛТИ, получивших лечение по схеме изониазид и пиразинамид, так как эта схема могла использоваться у детей при наличии или отсутствии сведений о контакте с больным туберкулезом с МЛУ МБТ [8].

Схему изониазид и рифампицин (подгруппа HR) получили 14 детей. Схема изониазид и этамбутол (подгруппа HE) использовалась у 32 детей (табл. 1).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Использовали методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением

95%-ных доверительных интервалов (95% ДИ). Разницу между количественными данными проводили с использованием критерия χ^2 . Различия в сравниваемых группах/подгруппах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе проведен клинико-эпидемиологический анализ данных, полученных из медицинской документации пациентов. Установлено, что из 205 детей, включенных в исследование в обе группы (ОГ и ГС), вакцинированы БЦЖ/БЦЖ-М 204 (99,5%) ребенка. Поствакцинальный знак сформирован у 162 (79%) детей. Средний размер поствакцинального рубчика составил $3,8 \pm 0,9$ мм. Анализ социального статуса семьи показал, что 74/205 (36,1%) ребенка были из социально неблагополучных семей. Большинство из них 48/74 (64,9%) имели контакт с больными туберкулезом взрослыми. Из 205 детей, включенных в исследование, контакт с больными туберкулезом установлен у 75 (36,6%), из них у 17 – с больным без бактериовыделения, у 32 – с бактериовыделителем с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, у 26 детей – контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ.

Из 205 детей, включенных в исследование, 109 (53,2%) имели сопутствующую патологию: заболевания лор-органов – у 48,6% (хронические аденоидиты, хронический тонзиллиты и др.), глистная инвазия – у 16,5%, заболевания органов дыхания – у 10,1%, аллергические заболевания – у 9,2%. Маркеры вирусного гепатита В определены у 3/205 (1,5%) детей без наличия признаков клинической и биохимической активности. Другие заболевания встречались в 14,1% случаев.

На втором этапе исследования определена в группах и подгруппах частота НЯ (табл. 2).

Как следует из табл. 2 НЯ регистрировали в ГС во всех подгруппах, то есть при приеме комбинации изониазида с другим препаратом первого ряда. Отмечена высокая доля НЯ при приеме комбинации HR (71,4%), отчасти этот факт можно объяснить малой выборкой.

Таблица 1. Распределение детей в группах и подгруппах и дозы препаратов

Table 1. Distribution of children in groups and subgroups and the relevant doses of drugs

Схема лечения	Дозы ПТП (мг/кг)	Число пациентов
Основная группа		
HRpt	H 10-15 (не более 0,6 суточной дозы), Rpt – в зависимости от массы тела	31
Группа сравнения		
Подгруппа HZ	H – 10 Z – 25-30	128
Подгруппа HR	H – 10 R – 8-10	14
Подгруппа HE	H – 10 E – 20-25	32
Всего		205

Таблица 2. Частота нежелательных явлений (НЯ) при лечении ЛТИ в группах и подгруппах

Table 2. Incidence of adverse events (AEs) during LTBI treatment in groups and subgroups

Схема лечения	Нежелательные явления			Сроки развития НЯ		
	абс.	%	χ^2/p с ОГ*	до 2 нед	4-6 нед	более 6 нед
Основная группа						
HRpt (n = 31)	2	6,5	-	-	-	2
Группа сравнения						
HZ (n = 128)	12	9,4	0,266/ > 0,05	3	6	3
HR (n = 14)	10	71,4	20,822/ < 0,01	2	8	0
HE (n = 32)	3	9,4	0,184/ > 0,05	1	2	0
Всего (n = 205)	27	13,2		6 (22,2%)	16(59,3%)	5 (18,5%)

Примечание: * – статистическая значимость различий с ОГ

Всего из 205 детей НЯ зарегистрированы у 27 (13,2%, 95% ДИ 9,3-18,0%). Аллергические проявления на прием препаратов (сыпь, зуд, эозинофилия в крови) установлены у 8 детей (29,6%, 95% ДИ 16,5-46,3%), токсико-аллергические НЯ – у 5 детей (18,5%, 95% ДИ 8,6-33,7%), токсические реакции – у 14 детей (51,9%, 95% ДИ 35,3-68,1%). Большинство НЯ у 16 (59,3%) детей из 27 развилось в течение 4-6 нед. от начала химиотерапии.

Среди детей, получавших HRpt, не было случаев развития НЯ, требовавших отмены лечения или терапии сопровождения. Ни в одном случае не отмечено повышения содержания ферментов печени или появления жалоб, указывающих на токсическое воздействие препаратов. Лишь у 2/31 (6,5%) детей в гемограммах определялось повышение уровня эозинофилов до 8-9% на 8-й нед. лечения (исключены другие возможные причины эозинофилии). При использовании схемы HRpt разница частоты развития НЯ была статистически значима по сравнению со схемой HR ($p < 0,01$) и не значима в сравнении с HZ и HE схемами, хотя такая тенденция была.

Проведена оценка завершения курса лечения ЛТИ. Прошли полный курс лечения 175/205 (85,4%, 95% ДИ 80,3-89,5%) детей. Во всех группах/подгруппах были случаи досрочного прерывания ле-

чения. Прекращение приема препаратов было связано как с развитием НЯ, когда риск приема ПТП превышал пользу профилактического лечения, так и отказом родителей от продолжения лечения даже при отсутствии НЯ.

При назначении схемы (в условиях санатория), включающей препараты HR, зарегистрирована наибольшая доля пациентов, досрочно прекративших лечение, связанное с возникновением НЯ (4/14 (28,6%) ребенка). Основной причиной прерывания терапии были НЯ, связанные с токсическим влиянием ПТП на печень в виде повышения уровня билирубина и его фракций, а также ферментов (АЛТ и АСТ) более чем в 3 раза, что требовало отмены ПТП. При использовании схемы HZ прерывание терапии, связанное с НЯ, составило 7% (9 детей из 128). В случаях назначения схемы HE не завершили курс лечения из-за НЯ 2/32 (6,3%) ребенка.

Частота досрочного прекращения лечения ЛТИ в группах/подгруппах представлена в табл. 3.

При использовании схемы HRpt завершили превентивный курс лечения 29/31 (93,5%) человек. Это свидетельствует о высокой приверженности пациентов и их родителей (законных представителей) к лечению при использовании этой схемы,

Таблица 3. Частота досрочного прекращения лечения ЛТИ в группах/подгруппах

Table 3. Frequency of LTBI treatment interruption in groups/subgroups

Схемы лечения	Досрочно прекратили терапию				
	из-за НЯ			из-за отказов родителей, абс. (%)	Всего абс. (%)
	абс.	%	χ^2/p		
Основная группа					
HRpt (n = 31)	0	0	-	2 (6,5)	2 (6,5)
Группа сравнения					
HZ (n = 128)	9	7,0	0,712/ > 0,05	6 (4,7)	15 (11,7)
HR (n = 14)	4	28,6	6,513/ < 0,05*	2 (14,3)	6 (42,9)*
HE (n = 32)	2	6,3	2,001/ > 0,05	5 (15,6)	7 (21,9)
Итого (n = 205)	15	7,3	-	15 (7,3)	30 (14,6)

Примечание: * – статистически значимая разница с основной группой

что связано, на наш взгляд, с несколькими факторами: удобство посещения противотуберкулезного диспансера (один раз в неделю), кратность приема препаратов (один раз в неделю), хорошая переносимость препаратов. Также важен контроль приема препаратов со стороны медицинских работников.

Основным критерием медицинской эффективности курса лечения ЛТИ является отсутствие развития активного туберкулеза в течение двух лет после его завершения. Среди 174 детей группы сравнения (лечение ЛТИ проводилось в 2016-2018 гг.) не было ни одного случая развития активного туберкулеза. Эффективность лечения в основной группе детей, получавших схему изониазид/рифампентин, окончательно будет определена в начале 2021 г., пока ни одного случая заболевания не зарегистрировано.

На третьем этапе исследования проведен анализ экономических затрат на организацию лечения ЛТИ у детей и подростков [10]. При этом учтены следующие расходы:

- 1) стоимость лечения ЛТИ в группе/подгруппе;
- 2) стоимость лечения для купирования НЯ в группе/подгруппе;
- 3) затраты на одного пациента в группе/подгруппе.

При экономических расчетах использовались региональные стандарты медицинской помощи больным туберкулезом (перечень клинико-лабораторных исследований и схемы лекарственной терапии при НЯ) [3]. Стоимость лекарственных препаратов

и медицинских исследований определялась на основании прейскуранта ККПТД на март 2020 г. Результаты расчетов приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, экономические затраты для лечения одного пациента при использовании схемы HRpt были ниже, чем при использовании других схем лечения ЛТИ.

Наиболее дорогой оказалась схема HR из-за высокой частоты развития НЯ и, соответственно, затрат на их коррекцию, которые составили 78,9% от затрат на лечение ЛТИ. При использовании схем HZ и HE затраты на коррекцию НЯ составили 10,1 и 6,6% соответственно от суммы средств на организацию и проведение лечения ЛТИ.

Выводы

- 1. Использование для лечения пациентов с ЛТИ схемы изониазид и рифампентин (HRpt) один раз в неделю в течение 3 мес. является безопасным. НЯ в виде эозинофилии зарегистрированы у 6,5% детей.
- 2. Прием препаратов один раз в неделю позволяет снизить частоту прерывания курса лечения по немедицинским причинам.
- 3. Схема лечения ЛТИ изониазидом и рифампентином у детей и подростков является экономически целесообразной из-за низкой частоты НЯ и, соответственно, снижения затрат на их устранение по сравнению с традиционными схемами: изониазид – пирозинамид, изониазид – рифампицин, изониазид – этамбутол.

Таблица 4. Затраты для проведения лечения ЛТИ в группах/подгруппах

Table 4. Costs of LTBI treatment in groups/subgroups

Схемы лечения ЛТИ	Затраты на группу/подгруппу (руб.)			Затраты на одного пациента (руб.)
	на лечение ЛТИ	на купирование НЯ	всего	
Основная группа				
HRpt (n = 31)	377 301,0	0	377 301,0	12 171,0
Группа сравнения (подгруппы)				
HZ (n = 128)	1 574 390,0	158 756,4	1 733 146,4	13 540,0
HR (n = 14)	167 727,0	132 297,0	300 024,0	21 430,3
HE (n = 32)	351 680,0	23 246,0	374 926,0	12 943,0

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.

2. Барышникова Е. С., Плотникова Е. Д., Межебовский В. Р., Межебовский А. В. Эффективность превентивной химиотерапии туберкулеза в раннем периоде туберкулезной инфекции у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. Режим доступа: URL: (<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29435> (дата обращения: 02.03.2020).

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)

2. Baryshnikova E.S., Plotnikova E.D., Mezhebovskiy V.R., Mezhebovskiy A.V. The effectiveness of preventive chemotherapy for tuberculosis in the early period of tuberculosis infection in children. *Sovremennyye Problemy Naukii Obrazovaniya*, 2019, no. 6. (In Russ.) Available at: (<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29435> (Accessed: 02.03.2020)).

3. Приказ ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» от 26.02.2018 г. № 01-01/109 «Стандарты медицинской помощи больным туберкулезом».
4. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией [Электронный ресурс] / ВОЗ. – 2015. – Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/lbtbi_document_page/ru/.
5. Самойлова А. Г. Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 55-61.
6. 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. 46-58.
7. Соколова Г. Б., Краснов В. А., Рейхруд Т. А., Цыбанева А. А. Новый противотуберкулезный препарат Рифапекс // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, № 1-2. – С. 38-41.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2016. – 42 с.
10. Ягудина Р. И., Сороковников И. В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 8-12.
11. Blake M. J., Abdel-Rahman S. M., Jacobs R. F., Lowery N. K. et al. Pharmacokinetics of Rifapentine in Children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25, № 5. – P. 405-409.
12. Villarino M. E., Scott N. A., Weis S. E., Weiner M., Conde M. B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R. N., Shang N., Goldberg S. V., Sterling T. R. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, № 3. – P. 247-255.
3. Edict no. 01-01/109 by Regional Clinical TB Dispensary dated February 26, 2018 On Standards of Medical Care for Tuberculosis Patients. (In Russ.)
4. *Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey*. (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection) 2015, Available: https://www.who.int/tb/publications/lbtbi_document_page/ru/.
5. Samoylova A.G., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D. The anti-tuberculosis antibiotic of rifapentine: perspectives of clinical use. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 55-61. (In Russ.)
6. 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. 46-58. (In Russ.)
7. Sokolova G.B., Krasnov V.A., Reykhud T.A., Tsybaneva A.A. The new anti-tuberculosis drug of Rifapex. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2009, vol. 54, no. 1-2, pp. 38-41. (In Russ.)
8. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
9. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Federal clinical recommendations on prevention, diagnostics and treatment of tuberculous in HIV patients]. Moscow, 2016, 42 p.
10. Yagudina R.I., Sorokovnikov I.V. Methods of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.)
11. Blake M.J., Abdel-Rahman S.M., Jacobs R.F., Lowery N.K. et al. Pharmacokinetics of Rifapentine in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006, vol. 25, no. 5, pp. 405-409.
12. Villarino M.E., Scott N.A., Weis S.E., Weiner M., Conde M.B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R.N., Shang N., Goldberg S.V., Sterling T.R. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr.*, 2015, vol. 169, no. 3, pp. 247-255.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.

Баронова Ольга Дмитриевна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
Тел./факс: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович

кандидат медицинских наук, главный врач, заслуженный врач РФ.
Тел./факс: (8652) 28-69-54, (8652) 28-69-52.
E-mail: vasodi@yandex.ru

Пилипенко Оксана Владимировна

заместитель заведующего филиалом по медицинской части.
356800, г. Буденновск, ул. Калинина, д. 1.
Тел./факс: (86559) 2-18-96, (86559) 2-18-96.
E-mail: btubdis@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Clinical TB Dispensary,
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.

Olga D. Baronova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Head Doctor for Out-Patient Medical Care.
Phone/Fax: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
Email: baronova_stav@mail.ru

Vasiliy S. Odinets

Candidate of Medical Sciences, Head Physician,
Honored Doctor of Russia.
Phone/Fax: (8652) 28-69-54, (8652) 28-69-52.
Email: vasodi@yandex.ru

Oksana V. Pilipenko

Deputy Head of the Branch Responsible for Medical Activities.
1, Kalinina St., Budennovsk, 356800.
Phone/Fax: (86559) 2-18-96, (86559) 2-18-96.
Email: btubdis@mail.ru

National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Клевко Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: n.i.klevko@mail.ru

Valentina A. Aksenova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: n.i.klevko@mail.ru

Поступила 3.03.2020

Submitted as of 3.03.2020

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки^{2,5}
- Высокий барьер для развития резистентности^{2,5}
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай
Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivicay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** дolutегавир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: дolutегавир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг дolutегавира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенное чувствительность к дolutегавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофепалидом, пиксисаведом или фампридином (также известным как далафампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменять действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Дolutегавир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения дolutегавира и рекомендуются использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения дolutегавира следует оценить риски и пользу продолжения приема дolutегавира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. **Взрослым (от 18 лет и старше)** пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неавирензом, рифампицином или ритонавиром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. **Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более,** которые ранее не получали лечения ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышенные активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, судорожное мышечное или постопортунистическое мышечное напряжение у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай отсутствуют. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Дolutегавир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Дolutегавир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Ррр и ВСРР, поэтому лекарственные препараты, которые ингибируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снизить концентрацию дolutегавира в плазме крови и уменьшить его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Ррр, может повысить концентрацию дolutегавира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом (без усиления ингибирования протеазы), эфавирензом, неавирензом, ритонавиром/ритонавиром, рифампицином, корбаромегином, фенитоном, фенобарбиталом и препаратами железа пролонгированного действия. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрацию метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение дolutегавира в составе двухкомпонентной терапии с ритонавиром для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение дolutегавира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачной флакон белого цвета из полипропилена высокой плотности, снабженный полипропиленовой термолабильной пленкой и находящейся крышечкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в паку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения препаратов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4. БЦ «Аркус II» – АО «ЛексоСмитКляйн Трейдинг» или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU_PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 105074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharminfo@dravinfo.ru.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература: 1. Hoffmann C, J. Rockstroff. HIV 2015/16; Medith Fokus Verlag, Hamburg - 2015, 776. 2. Wainwright S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1816. 3. Clotet B et al, on behalf of the INST14915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Ruff F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743. 5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020. 7. University of Liverpool. Drug Interactions chart. <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019). 8. Shah BM et al. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200003 май 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группы компаний ViiV Healthcare



Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией

Е. Б. ВАСИЛЬЕВА¹, М. Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Л. В. КЛОЧКОВА¹, Ю. А. ЯРОВАЯ¹, О. М. НОСКОВА²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить методы и сроки выявления туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей с коинфекцией, эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза и эффективность профилактических мероприятий.

Материалы и методы. В исследование включено 75 детей, больных туберкулезом, в возрасте от 0 до 14 лет. В группу ТБ/ВИЧ-и включено 25 детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В группу ТБ – 50 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции – группа сравнения.

Результаты. Из 25 детей с ТБ/ВИЧ-и только у 18 (72%) на момент рождения было известно о перинатальном контакте с ВИЧ. ВИЧ-инфекция у 11/25 (44%) детей подтверждена в первые месяцы жизни, у остальных 14/25 (56%) – в более поздние сроки, самый поздний – в 13 лет. У 4 детей ВИЧ-инфекция была выявлена при обследовании по поводу туберкулеза.

Семейный или родственный контакт имел место в группе ТБ/ВИЧ-и у 14/25 (56%) детей, в группе ТБ – у 35/50 (70%). Бактериовыделение у источника заражения зарегистрировано у 7/14 (50%) детей группы ТБ/ВИЧ-и и у 19/35 (54,2%) детей группы ТБ. Из 25 детей группы ТБ/ВИЧ-и были вакцинированы БЦЖ17 детей (68%), у 9 из них вакцинация проведена с нарушениями.

Ключевые слова: туберкулез, дети, ВИЧ-инфекция, БЦЖ, превентивное лечение

Для цитирования: Васильева Е. Б., Лозовская М. Э., Ключкова Л. В., Яровая Ю. А., Носкова О. М. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 33-37. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-33-37>

Epidemiological aspects of tuberculosis in HIV infected children

Е. Б. VASILIEVA¹, М. Э. LOZOVSKAYA¹, Л. В. KLOCHKOVA¹, YU. A. YAROVAYA¹, О. М. NOSKOVA²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²Children Infectious Hospital no. 3, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the methods and time of detection of tuberculosis and HIV infection in children with the co-infection, epidemiological risk factors to develop tuberculosis and effectiveness of preventive measures.

Subjects and methods. 75 children in the age from 0 to 14 years old were enrolled in the study. The TB/HIV Group included 25 children with TB/HIV co-infection. The TB Group included 50 HIV negative children with tuberculosis, they made a comparison group.

Results: out of 25 children with TB/HIV, only 18 (72%) were aware of perinatal exposure to HIV. HIV infection was confirmed in 11/25 (44%) children during the first months of life, in the remaining 14/25 (56%) it was confirmed later, the latest at 13 years old. In 4 children, HIV infection was detected during examination for tuberculosis.

In the TB/HIV Group, in 14/25 (56%) children were exposed to tuberculosis in their families as well as 35/50 (70%) in the TB Group. The positive result of a sputum test of the index case was registered in 7/14 (50%) children of the TB/HIV Group and 19/35 (54.2%) children of the TB Group. Of 25 children of the TB/HIV Group, 17 children (68%) were vaccinated with BCG, and in 9 of them the vaccination was not done properly.

Key words: tuberculosis, children, HIV infection, BCG, preventive treatment

For citations: Vasilieva E. B., Lozovskaya M. E., Klochkova L. V., Yarovaya Yu. A., Noskova O. M. Epidemiological aspects of tuberculosis in HIV infected children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 33-37. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-33-37>

Для корреспонденции:

Васильева Елена Борисовна
E-mail: helenchern27@mail.ru

Correspondence:

Elena B. Vasilieva
Email: helenchern27@mail.ru

Проблема предупреждения инфицирования микобактерией туберкулеза (МБТ) детей, больных ВИЧ-инфекцией, имеет важное значение, так как ВИЧ-инфекция создает благоприятный фон для развития туберкулеза. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией в 40 раз выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции. Доля детей, больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, составляет 1,3-1,5% всех случаев заболевших туберкулезом детей. При этом позднее выявление ВИЧ-инфекции является фактором риска разви-

тия туберкулеза у детей. Дети с ВИЧ-инфекцией из очагов туберкулеза требуют особого подхода к проведению профилактических мероприятий [2]. В то же время установлено, что иммунизация вакциной туберкулезной является безопасной и эффективной у детей, не инфицированных ВИЧ, но рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией. У детей же с ВИЧ-инфекцией вакцинация БЦЖ (БЦЖ-М) не обладает достаточной иммунологической и клинической эффективностью [4]. Появление среди фтизиатрического контингента детей с ВИЧ-инфекцией или имевших высокий риск инфицирова-

ния ВИЧ в перинатальном периоде требует совершенствования оказания им противотуберкулезной помощи [8].

Цель исследования: оценить методы и сроки выявления туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) у детей с сочетанием этих заболеваний, эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза и эффективность профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения 75 детей, больных туберкулезом и проходивших лечение в туберкулезном отделении ДИБ № 3 г. Санкт-Петербурга в 2008-2017 гг. Возраст детей – от 1 года до 14 лет. Больные разделены на две группы: группа ТБ/ВИЧ-и – 25 детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Группа ТБ – 50 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Всем детям в стационаре выполнен комплекс клинического, лабораторного и инструментального обследования с применением бактериологических (посевы мокроты, промывных вод бронхов на МБТ на плотные и жидкие среды), молекулярно-генетических (ДНК МБТ), рентгеновских, включая мультиспиральную компьютерную томографию, методов, иммунодиагностики. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программы Microsoft Excel 2010. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Туберкулез выявлен методом туберкулинодиагностики в группе ТБ/ВИЧ-и у 11/25 (44%) детей, в группе ТБ – у 28/50 (56%) ($p = 0,1$), что соответствует данным [2]. Туберкулез выявлен при обследовании по контакту с больным туберкулезом в группе ТБ/ВИЧ-и у 7/25 (28%) детей, тогда как в группе ТБ – у 20/50 (40%) ($p = 0,09$). У пациентов с ТБ/ВИЧ-и чаще, чем в группе ТБ, выявлен туберкулез при обращении к врачу с клиническими жалобами: соответственно у 7 (28%) и у 2 (4%) детей ($p = 0,04$).

Анализ социально-эпидемиологических факторов продемонстрировал (рис.), что у 100% детей группы ТБ/ВИЧ-и были асоциальные условия жизни, тогда как у детей группы ТБ этот фактор имел место у 30/50 (60%).

Контакт с больными туберкулезом зарегистрирован у 36/50 (72%) детей группы ТБ, в группе ТБ/ВИЧ-и – у 12/25 (48%) пациентов. ВИЧ-инфекция у матери установлена у 23/25 (92%) детей группы ТБ/ВИЧ-и, в группе ТБ – у 9 (18%) ($p = 0,01$). Наркозависимость и алкоголизм родителей регистрировались в подавляющем большин-

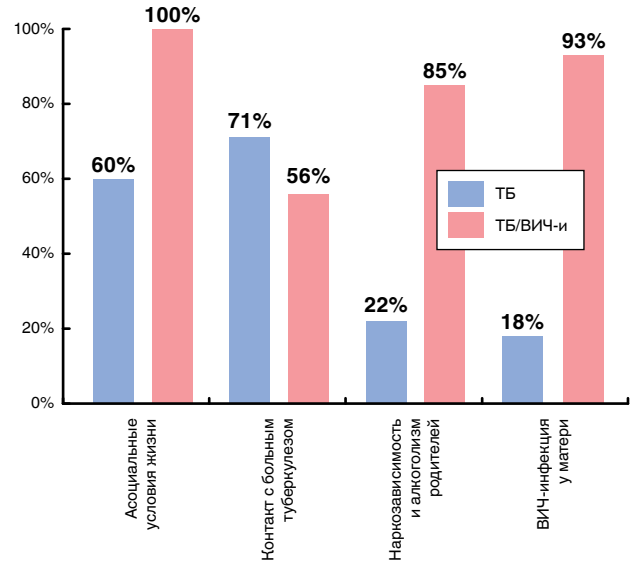


Рис. Социально-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных детей, больных туберкулезом, и детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции

Fig. Social epidemiological characteristics of HIV positive children with tuberculosis and HIV negative children with tuberculosis

стве в группе детей ТБ/ВИЧ-и – у 21/25 (84%), а в группе детей ТБ – у 11/50 (22%) ($p = 0,02$).

При анализе путей выявления ВИЧ-инфекции у детей группы ТБ/ВИЧ-и установлено, что у 18/25 (72%) детей было известно о перинатальном контакте с ВИЧ, у остальных 7 детей на момент рождения о ВИЧ-инфекции у матери сведений не было. ВИЧ-инфекция у 11/25 (44%) детей подтверждена в первые месяцы жизни, у остальных 14/25 (56%) – в более поздние сроки: в возрасте полутора лет – у 4 (28,7%) детей, 2 лет – у 2 (14,2%) детей, 3 лет – у 3 (21,4%), от 6 до 13 лет – у 5 (35,7%) детей. Следует отметить, что у 4 детей (7, 8, 9 и 13 лет) ВИЧ-инфекция выявлена в процессе диагностического обследования по поводу туберкулеза. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в поздние сроки может быть обусловлена длительным серонегативным периодом [6], а также недостаточным контролем обследования беременных, часто в связи с их асоциальным образом жизни.

Как в группе ТБ/ВИЧ-и, так и в группе ТБ, преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 14/25 (56%) и у 39/50 (78%) детей соответственно ($p = 1,0$). В группе детей ТБ/ВИЧ-и у 6/25 (24%) детей был выявлен генерализованный туберкулез, тогда как в группе ТБ эта форма была у 1/50 (2%) ребенка ($p = 0,05$), подробно описанный нами случай [1].

Проанализированы факторы риска заболевания туберкулезом в исследуемых группах. Так, из 25 больных группы ТБ/ВИЧ-и у 14 (56%) установлен контакт с больным туберкулезом, в группе

ТБ – у 35 (71%) из 50 случаев ($t = 1,2; p = 0,08$). Семейный контакт имел место в группе ТБ/ВИЧ-и у 11/25 (78%) детей, в группе ТБ – у 26/50 (74,3%) ($t = 0,2; p = 0,5$), родственник зарегистрирован у 3/25 (21,4%) и 9/50 (25,7%) детей по группам соответственно ($t = 0,2; p = 0,5$). Двойные, тройные семейные контакты выявлены в группе ТБ/ВИЧ-и в 5/25 (35%) случаях, в группе ТБ – у 8/50 (23%) детей ($t = 0,8; p = 0,1$).

Бактериовыделение у источника заражения зарегистрировано у 7/14 (50%) детей группы ТБ/ВИЧ-и и у 19/35 (54,2%) детей группы ТБ ($t = 0,4; p = 0,2$). О наличии лекарственной устойчивости возбудителя у источника заражения было известно у 5/25 (20%) детей группы ТБ/ВИЧ-и (из них в 2 случаях множественная лекарственная устойчивость – МЛУ, в 3 случаях широкая лекарственная устойчивость – ШЛУ) и у 10/50 (20%) детей группы ТБ (из них в 4 случаях – МЛУ, в 6 – ШЛУ) ($t = 0,4; p = 0,2$).

Проанализирована длительность контакта с больным-бактериовыделителем детей обеих групп до выявления у них заболевания. Так, до 1 года контактировали с источником заражения 9/14 (65%) детей группы ТБ/ВИЧ-и и 10/35 (28,6%) детей группы ТБ ($t = 2,4; p = 0,04$). У остальных пациентов длительность контакта была более 1 года.

Очаги смерти были зарегистрированы у детей группы ТБ/ВИЧ-и в 8/14 (57%) случаях, в группе ТБ – в 6/35 (17,1%) случаях ($t = 2,7; p = 0,04$).

Разобшение контактов в связи с изоляцией (госпитализацией) источника заражения имело место только у 2/14 (14%) детей группы ТБ/ВИЧ-и и у 14/35 (40%) детей группы ТБ ($t = 2,09; p = 0,04$). Остальные дети были в контакте до момента своей госпитализации в стационар по поводу выявленного туберкулеза. Причинами отсутствия разобшения контактов явились: асоциальное поведение взрослых больных туберкулезом, отказ от лечения в стационаре, досрочная выписка взрослого из стационара в связи с нарушением режима.

Из 25 детей группы ТБ/ВИЧ-и на учет в противотуберкулезном диспансере до выявления у них туберкулеза состояли 15 (60%), из 50 детей группы ТБ – 41 (82%) ребенок ($t = 1,9; p = 0,05$). При этом в VI группе диспансерного учета (ДУ) наблюдались 9/15 (60%) детей из группы ТБ/ВИЧ-и и 23/41 (56%) ребенка с ТБ ($t = 0,2; p = 0,5$). В IV группе ДУ в связи с выявлением контакта с больным туберкулезом состояли 6/15 (40%) пациентов группы ТБ/ВИЧ-и и 18/41 (43,9%) детей группы ТБ ($t = 0,2; p = 0,5$). Следует отметить, что в связи с установленным контактом на учет в IV группу ДУ были поставлены только 6 (42,8%) из 14 детей группы ТБ/ВИЧ-и и 18 (51,4%) из 35 детей группы ТБ ($t = 0,5; p = 0,2$). Это может быть связано со взятием некоторых детей на учет в связи с выявлением латентной туберкулезной инфекции до получения сведений о контакте с больным туберкулезом.

Анализ проведения превентивного лечения [7] в сравниваемых группах в процессе наблюдения в противотуберкулезном диспансере показал следующее. Превентивное лечение было назначено из состоявших на учете в IV группе ДУ 4/6 (66,7%) детям из группы ТБ/ВИЧ-и и 16/18 (88,9%) детям группы ТБ ($t = 1,1; p = 0,09$). Из них полный курс проведен только 1/4 (25%) ребенку группы ТБ/ВИЧ-и и 12/16 (75%) детям группы ТБ ($t = 2,1; p = 0,04$). Неполный курс получили 2/4 (50%) ребенка группы ТБ/ВИЧ-и и 3/16 (18,7%) ребенка группы ТБ ($t = 1,2; p = 0,08$). Остальные пациенты профилактического лечения не получили.

Для более полной характеристики пациентов группы ТБ/ВИЧ-и изучено проведение им противотуберкулезной вакцинации. Принципы вакцинации детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, отражены в приложении № 1 к Приказу МЗ России от 31.01.2011 г. № 5 [5]. Вакцинация БЦЖ в роддоме может быть проведена детям с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции при отсутствии лабораторных и клинических показателей иммунодефицита, а также при получении трехэтапной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В остальных случаях вакцинация БЦЖ должна быть отложена до подтверждения отсутствия ВИЧ у ребенка [3]. До 2010 г. ВИЧ-инфекция у матери являлась противопоказанием для проведения вакцинации БЦЖ до разрешения врача-инфекциониста Центра СПИД.

Установлено, что из 25 детей группы ТБ/ВИЧ-и вакцинировано БЦЖ было 17 (68%) детей, 8 (32%) не были вакцинированы. Из 17 вакцинированных детей 10 (58,8%) были привиты в роддоме, остальные позже (2 (11,7%) ребенка в возрасте до 6 месяцев, 5 (29,5%) детей от 1 года до 2 лет 2 месяцев). При этом у 5 из 10 детей, вакцинированных БЦЖ в роддоме, было известно о перинатальном контакте с ВИЧ, что являлось (до 2010 г.) противопоказанием к вакцинации БЦЖ в соответствии с действующим приказом (Приказ № 109 от 21.03.2003 г.). Сроки развития ВИЧ-инфекции у этих детей были различными, преимущественно в дошкольном и младшем школьном возрасте. У 4 детей, привитых БЦЖ в роддоме, впоследствии развился генерализованный туберкулез. У 5 детей, вакцинированных БЦЖ в более поздние сроки (3 – в 4 месяца, 1 – в 12, 1 – в 18), прививка произведена несмотря на полученные данные о наличии ВИЧ-инфекции (2 ребенка были вакцинированы практически одновременно с диагностикой ВИЧ-инфекции). Ревакцинация БЦЖ проведена 3 детям в возрасте 7 лет. При этом у 1 из них уже была диагностирована ВИЧ-инфекция, у 2 – диагностика туберкулеза совпала с выявлением ВИЧ-инфекции в возрасте 7 и 9 лет. Таким образом, 9 (52,9%) детям из 17 привитых вакцинация БЦЖ проведена с нарушениями.

Вышеизложенное демонстрирует невыполнение педиатрами рекомендаций по проведению вакци-

нации БЦЖ детям из перинатальных контактов с ВИЧ, а также с уже установленной ВИЧ-инфекцией, а также отсутствием согласованности действий между центрами инфекционных заболеваний, детскими поликлиниками и противотуберкулезными диспансерами по наблюдению детей из контактов по туберкулезу и ВИЧ-инфекции.

Заключение

Из 25 детей с ТБ/ВИЧ-и только у 18 (72%) на момент рождения было известно о перинатальном контакте с ВИЧ. У 11/25 (44%) детей ВИЧ-ин-

фекция подтверждена в первые месяцы жизни, у остальных 14/25 (56%) – в более поздние сроки, самый поздний – в 13 лет. У 4 детей ВИЧ-инфекция была выявлена при обследовании по поводу туберкулеза.

Семейный или родственный контакт имел место в группе ТБ/ВИЧ-и у 14/25 (56%) детей, в группе ТБ – у 35/50 (70%). Бактериовыделение у источника заражения зарегистрировано у 7/14 (50%) детей группы ТБ/ВИЧ-и и у 19/35 (54,2%) детей группы ТБ. Из 25 детей группы ТБ/ВИЧ-и были вакцинированы БЦЖ 17 (68%) детей, у 9 из них вакцинация проведена с нарушениями.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. Б., Лозовская М. Э., Король О. И. и др. Случай генерализованного туберкулеза у ребенка школьного возраста с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 56-60.
2. Клевно Н. И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 48 с.
3. Клевно Н. И., Аксенова В. А. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) // Пробл. туб. – 2008. – № 11. – С. 30-34.
4. Клевно Н. И., Аксенова В. А. Туберкулезная вакцина БЦЖ: Иммунологическая и клиническая эффективность у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 2 (66). – С. 114-120.
5. Клевно Н. И., Фролова О. П., Шахмуратова Л. В. и др. Профилактика туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами. Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Метод. рекомендации. – 2010. – № 10. – С. 8.
6. Садовникова В. Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – С. 14-20.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
8. Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А., Синицын М. В. Выявление и диагностика туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и риском перинатального инфицирования ВИЧ // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – № 1. – 2018. – С. 42-49.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел.: 8 (812) 321-33-36.

Васильева Елена Борисовна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: helenchern27@mail.ru

REFERENCES

1. Vasilieva E.B., Lozovskaya M.E., Korol O.I. et al. A case of generalized tuberculosis in a school-age child with late diagnosed HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 56-60. (In Russ.)
2. Klevno N.I. *Tuberkulez u detey, bolnykh VICH-infektsiyey. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in HIV infected children. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2015, 48 p.
3. Klevno N.I., Aksanova V.A. Problems of TB/HIV co-infection in children (epidemiology, vaccination, diagnostics and preventive treatment). *Probl. Tub.*, 2008, no. 11, pp. 30-34. (In Russ.)
4. Klevno N.I., Aksanova V.A. Anti-tuberculosis vaccination with BCG: Immunological and clinical efficacy in children born by HIV infected mothers. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2018, vol. 18, no. 2 (66), pp. 114-120. (In Russ.)
5. Klevno N.I., Frolova O.P., Shakhmuratova L.V. et al. Prevention of tuberculosis in children born by HIVinfected mothers. *Problemy Tuberkulyoza u Bolnykh VICH-Infektsiyey: Metod. Rekomendatsii*, 2010, no. 10, pp. 8. (In Russ.)
6. Sadovnikova V.N. Specific features of HIVinfection in children and prevention of perinatal transmission of HIVinfection. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2010, pp. 14-20. (In Russ.)
7. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
8. Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Sinitsyn M.V. Detection and diagnosis of tuberculosis in children with HIV infection and the risk of perinatal HIV infection. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, no. 1, 2018, pp. 42-49. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.
Phone: +7 (812) 321-33-36.

Elena B. Vasilieva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: helenchern27@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.

E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Клочкова Людмила Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры фтизиатрии.

E-mail: lklochkova@yahoo.com

Яровая Юлия Анатольевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.

E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Носкова Ольга Михайловна

Детская инфекционная больница № 3,
заведующая фтизиатрическим отделением № 5.
199026, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., 77/17.

E-mail: db3@zdrav.spb.ru

Marina E. Lozovskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthiology Department.

Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Lyudmila V. Klochkova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor of Phthiology Department.

Email: lklochkova@yahoo.com

Yulia A. Yarovaya

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthiology Department.

Email: julia_yarovaya@mail.ru

Olga M. Noskova

Children Infectious Hospital no. 3,
Head of Phthiology Department no. 5.
77/17, Bolshoy Ave., V.O., St. Petersburg, 199026.

Email: db3@zdrav.spb.ru

Поступила 2.12.2019

Submitted as of 2.12.2019

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Реклама

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831) 257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru



Сравнительная оценка вакцинации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных и не экспонированных ВИЧ

В. А. КУКАРКИНА^{1,2}, А. А. ГОЛУБКОВА³, А. С. ПОДЫМОВА¹, А. А. КУКАРКИНА⁴

¹ТБУЗ Свердловской области «Областной центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Екатеринбург, РФ

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, РФ

⁴МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить охват и сроки вакцинации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных ВИЧ, определить результативность вакцинации по величине вакцинального рубца и пробе Манту через 12 мес. после прививки.

Материалы и методы. Проанализированы прививочная документация (форма № 063/у) и истории развития ребенка (форма № 112/у) 216 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Контрольную группу составили 100 детей той же возрастной группы, рожденных матерью с ВИЧ-негативным статусом.

В работе использованы эпидемиологический (описательно-оценочный, аналитический) и статистический методы исследования.

Результаты. Доля детей, вакцинированных против туберкулеза в родильном доме, в группе перинатально экспонированных ВИЧ составила 74/196, а в контрольной группе – 82/99, $p_{\chi^2} < 0,01$. Основными причинами непривитости были отсутствие трехэтапной химиопрофилактики перинатального инфицирования ВИЧ (35%), патология периода новорожденности и недоношенность (42%). Различий в частоте формирования вакцинального рубца и по результатам пробы Манту (через 12 мес. после вакцинации) у детей, экспонированных ВИЧ, и детей контрольной группы не установлено ($p > 0,05$).

Дети, экспонированные ВИЧ, при введении вакцины БЦЖ-М в 65,3% сформировали вакцинальный рубец и через 12 мес. после вакцинации демонстрировали поствакцинальную аллергию (55,3%), что не отличает их от детей контрольной группы.

Ключевые слова: дети, экспонированные ВИЧ, вакцинация БЦЖ, результативность

Для цитирования: Кукаркина В. А., Голубкова А. А., Подымова А. С., Кукаркина А. А. Сравнительная оценка вакцинации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных и не экспонированных ВИЧ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 39-42. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-39-42>

Comparative assessment of tuberculosis vaccination in children with perinatal exposure to HIV and without it

V. A. KUKARKINA^{1,2}, A. A. GOLUBKOVA³, A. S. PODYMOVA¹, A. A. KUKARKINA⁴

¹Regional Center for AIDS Prevention and Control, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Central Research Institute of Epidemiology, Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

⁴Children Municipal Clinical Hospital no. 11, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study is to assess the scope and timing of tuberculosis vaccination in children with perinatal exposure to HIV, to determine the effectiveness of vaccination by the scar size and results of Mantoux test in 12 month after vaccination.

Subjects and methods. Documents on vaccination (Form no.063/u) and case histories (Form no.112/u) of 216 children with perinatal exposure to HIV were analyzed. The control group consisted of 100 children of the same age group born by HIV negative mothers.

In this study, epidemiological (descriptive-evaluative, and analytical) and statistical methods of research were applied.

Results. The proportion of children vaccinated against tuberculosis in the maternity ward in the group with perinatal exposure to HIV made 74/196, and in the control group – 82/99, $p_{\chi^2} < 0.01$. The main reasons for the lack of vaccination were the failure to undergo the three-stage preventive chemotherapy of perinatal HIV infection (35%), neonatal pathology and prematurity (42%). No difference was found in the frequency of the vaccination scar formation and results of Mantoux test (in 12 months after vaccination) in children exposed to HIV and children from the control group ($p > 0.05$).

65.3% of children exposed to HIV developed the vaccination scar and demonstrated post-vaccination allergies (55.3%) in 12 months after vaccination and there was no difference from children of the control group.

Key words: children exposed to HIV, BCG vaccination, efficacy

For citations: Kukarkina V. A., Golubkova A. A., Podymova A. S., Kukarkina A. A. Comparative assessment of tuberculosis vaccination in children with perinatal exposure to HIV and without it. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 39-42. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-39-42>

Для корреспонденции:
Кукаркина Вера Анатольевна
E-mail: verakukarkina@yandex.ru

Correspondence:
Vera A. Kukarkina
Email: verakukarkina@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевание туберкулезом у детей чаще возникает до 5-летнего возраста, что при отсутствии иммунной защиты может привести к развитию генерализованных форм инфекции и летальному исходу [6].

Безусловным фактором риска заболевания туберкулезом является ВИЧ-инфекция, что особенно актуально для Свердловской области, которая находится на 3-м месте в России по уровню пораженности населения ВИЧ [3]. Особую тревогу вызывает постоянное увеличение среди лиц, живущих с ВИЧ, доли женщин фертильного возраста. Одной из мер профилактики туберкулеза является вакцинация. Однако прививка БЦЖ – препаратом из живых микобактерий вакцинного штамма – у лиц с иммунодефицитом может привести к генерализации вакцины и поствакцинальным осложнениям [1, 5].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области от 13.01.2014 г. № 19-п «О совершенствовании мероприятий по улучшению качества диспансеризации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, и больных ВИЧ-инфекцией детей в муниципальных образованиях Свердловской области» вакцинация против туберкулеза детей, экспонированных инфекции В-20, проводится в родильном доме вакциной БЦЖ-М при условии трехэтапной химиофилактики перинатального инфицирования ВИЧ [2]. Однако вопросы полноты охвата прививками и их результативность в этой когорте детей в Свердловской области не изучались, а данные по другим территориям достаточно противоречивы [4].

Цель исследования: оценить охват и сроки вакцинации против туберкулеза детей перинатально экспонированных ВИЧ, определить результативность вакцинации по величине вакцинального рубца и результату пробы Манту через 12 мес. после прививки.

Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании охват и сроки вакцинации против туберкулеза проанализированы по амбулаторным картам (форма № 112/у) и картам профилактических прививок (форма № 063/у) у 216 детей с перинатальным кон-

тактом по ВИЧ – группа ПК ВИЧ, состоявших на диспансерном учете в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД».

Результативность прививки БЦЖ оценивали по величине вакцинального рубца, которую считали достаточной при его размере более 4 мм. Поствакцинальную аллергию на туберкулин (проба Манту с 2 ТЕ) считали нормергической реакцией при величине папулы от 5 до 16 мм.

Контрольную группу (КГ) составили 100 детей, рожденных в родильных домах г. Екатеринбурга от матерей с отрицательным ВИЧ-статусом. Средний возраст детей в группе ПК ВИЧ составлял $3,9 \pm 2,7$ года (95%-ный ДИ 1,4-9,1), в КГ – $2,4 \pm 0,3$ года (95%-ный ДИ 1,8-2,9).

В работе использовали эпидемиологический, описательно-оценочный и статистический методы исследования. Определяли среднюю арифметическую (М), стандартную ошибку показателя (m) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Оценку значимости разницы результатов между группами проводили по критерию Пирсона (χ^2) и угловому распределению Фишера (фэмп). За величину уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 2018 г. в Свердловской области зарегистрировано 168 случаев активного туберкулеза среди детей до 17-летнего возраста, показатель заболеваемости составил $1,9 \pm 0,1^0/000$ и был несколько выше ($1,8 \pm 0,1^0/000$), чем в 2017 г.

Наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулезом регистрировался среди детей в возрасте от 1 до 2 лет – $2,1 \pm 0,4^0/000$. Среди детей с впервые выявленным туберкулезом доля не привитых противотуберкулезной вакциной составила 32,1%, в том числе 47,1% из них были перинатально экспонированы ВИЧ.

В настоящем исследовании из 216 детей, перинатально экспонированных ВИЧ, были вакцинированы против туберкулеза 196 (90,7%). Однако доля привитых в родильном доме составила 74/196 (37,8%) (табл. 1). Основное число детей было вакцинировано во втором полугодии жизни (41,3%), остальные – в возрасте старше 12 месяцев.

В контрольной группе охват прививками БЦЖ в родильном доме составлял 82/99 (82,8%), к 6-ме-

Таблица 1. Охват и сроки вакцинации против туберкулеза детей исследуемых групп
Table 1. Coverage and time of TB vaccination in children from the study groups

Группы	Всего (абс.)	Число детей															
		привиты		возраст на момент прививки												не привиты	
				до 7 дней		с 7 дней до 2 месяцев		старше 2 до 5 месяцев		старше 5 до 12 месяцев		старше 12 до 24 месяцев		старше 24 месяцев			
						абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ПК ВИЧ	216	196	90,7	74	37,8	3	1,5	3	1,5	81	41,3	29	14,8	6	3,1	20	9,3
КГ	100	99	99,0	82	82,8	5	5,1	8	8,1	4	4,0	-	-	-	-	1	1,0

сячному возрасту были вакцинированы 95,0% детей, а к 12-месячному – 99,0% (табл. 1).

Статистически значимо число детей, привитых в родильном доме, было меньше в группе ПК ВИЧ по сравнению с КГ (74/196 и 82/99, $p_{\chi^2} < 0,01$).

Основными причинами непроведения прививки против туберкулеза в родильном доме служили: в группе ПК ВИЧ – отсутствие у матери трехэтапной химиопрофилактики перинатального инфицирования ВИЧ – 35%, патология периода новорожденности и недоношенность – более 42%; у детей КГ – патология периода новорожденности – 41,2%, отказ родителей от прививок ребенка – 35,3% и даже отсутствие в родильном доме вакцины БЦЖ – 11,8%.

В прививочной документации детей отмечены размер вакцинального рубца и результат пробы

Манту: в группе ПК ВИЧ из 196 привитых детей – у 141 (71,9%), в КГ из 99 детей – у 89 (89,9%).

Средний размер вакцинального рубца среди привитых детей в группе ПК ВИЧ составлял $4,1 \pm 1,2$ мм (95%-ный ДИ 1,9-6,4), в КГ – $4,2 \pm 1,3$ мм (95%-ный ДИ 1,8-6,7). Средняя величина папулы при пробе Манту была в группе ПК ВИЧ $8,2 \pm 3,1$ мм (95%-ный ДИ 2,1-14,3), а в КГ – $7,4 \pm 2,2$ мм (95%-ный ДИ 3,2-11,6).

Частота прививочных реакций у детей, вакцинированных против туберкулеза, в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Различий в формировании прививочных реакций у детей исследуемых групп не выявлено, что доказывает иммунокомпетентность детей из группы ПК ВИЧ.

Таблица 2. Частота прививочных реакций у детей, вакцинированных против туберкулеза, в исследуемых группах

Table 2. Frequency of vaccination reactions in children vaccinated against tuberculosis in the study groups

Анализируемые реакции	Группа ПК ВИЧ (n = 141) абс. (%)	КГ (n = 89) абс. (%)	P_{χ^2}
Вакцинальный рубец размером более 4 мм	92 (65,3%)	51 (57,3%)	0,2
Папула при пробе Манту 5 мм и более	78 (55,3%)	53 (59,6%)	0,5

Корреляции между размером вакцинального рубца и величиной папулы на введение туберкулина в исследуемых группах не установлено.

Закключение

Доля детей, вакцинированных против туберкулеза в родильном доме, в группе перинатально экспонированных ВИЧ была в 2 раза меньше, чем

в КГ (74/196 (37,8%) и 82/99 (82,8%), $p < 0,01$ соответственно). Различий в частоте формирования вакцинального рубца и по результатам пробы Манту у детей, экспонированных ВИЧ, и КГ не установлено ($p > 0,05$). Это доказывает иммунокомпетентность детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и их способность отвечать на введение вакцинальных антигенов без негативных последствий для здоровья.

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. Клевно Н. И., Аксенова В. А. Проблемы туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией: материалы первого конгресса Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 18-20 октября 2012). – Санкт-Петербург: [б.и.], 2012. – С. 398-400.

2. О совершенствовании мероприятий по улучшению качества диспансеризации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, и больных ВИЧ-инфекцией детей в муниципальных образованиях Свердловской области: приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 13.01.2014 г. № 19-п // Режим доступа: <http://base.garant.ru/20950878/>, свободный.

3. Официальная статистика ВИЧ-инфекции, СПИДа в Российской Федерации в 2018 г. Доступно на: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html> (in Russian).

4. Шамуратова Л. Ф., Влацкая Ю. Ф., Сенчихина О. Ю. и др. Отдельные аспекты вакцинопрофилактики туберкулеза у детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и их влияние на течение туберкулеза // Туберкулез и ВИЧ-инфекция. – 2014. – № 5. – С. 50-57.

5. Azzopardi P, Bennett C. M., Graham S. M. et al. Baccille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1331-1334.

6. WHO. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO 8, 23 FEBRUARY 2018. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018.

REFERENCES

1. Klevno N.I., Aksenova V.A. *The problem of tuberculosis in HIV positive children. Materials of the first congress of the National Phthisiologists' Society*. [Materials of the 1st Congress of the National Phthisiologists' Society]. St. Petersburg, October 18-20, 2012. St. Petersburg 2012, pp. 398-400. (In Russ.)

2. Edict no. 19-p by the Ministry of Health of Sverdlovsk Region as of 13.01.2014 On Improvement of Quality of Dispensary Follow-up of Children Born by HIV Infected Mothers and HIV Infected Children in the Settlements of Sverdlovsk Region. Available: <http://base.garant.ru/20950878/>, free. (In Russ.)

3. *Ofitsialnaya statistika VICH-infektsii, SPIDa v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g.* [Official statistics of HIV and AIDS in the Russian Federation in 2018]. Available: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html>.

4. Shamuratova L.F., Vlatkaya Yu.F., Senchikhina O.Yu. et al. Certain aspects of tuberculosis vaccination in children with perinatal exposure to HIV infection and their effect on the course of tuberculosis. *Tuberkulez i VICH-Infektsiya*, 2014, no. 5, pp. 50-57. (In Russ.)

5. Azzopardi P, Bennett C.M., Graham S.M. et al. Baccille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1331-1334.

6. WHO. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO 8, 23 FEBRUARY 2018. BCG vaccines: WHO position paper, February 2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ СО «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46.

Кукаркина Вера Анатольевна

врач-эпидемиолог.

Тел.: 8 (343) 243-17-57.

E-mail: verakukarkina@yandex.ru

Подымова Анжелика Сергеевна

доктор медицинских наук, главный врач.

Тел.: 8 (343) 240-12-54.

E-mail: glvrach@livehiv.ru

Голубкова Алла Александровна

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи.

111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

Тел.: 8 (495) 304-22-03.

E-mail: allagolubkova@yandex.ru

Кукаркина Анна Анатольевна

МАУ «ДГКБ № 11»,

заведующая поликлиникой № 5.

620028, г. Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48.

Тел.: 8 (343) 210-22-05.

E-mail: kaa@db11.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Center for AIDS Prevention and Control,
46, Yasnaya St.,
Yekaterinburg, 620102.

Vera A. Kukarkina

Epidemiologist.

Phone: +7 (343) 243-17-57.

Email: verakukarkina@yandex.ru

Anzhelika S. Podymova

Doctor of Medical Sciences, Head Physician.

Phone: +7 (343) 240-12-54.

Email: glvrach@livehiv.ru

Alla A. Golubkova

Central Research Institute of Epidemiology,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Leading Researcher of Infections Laboratory Related
to Medical Care Provision.

3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123.

Phone: +7 (495) 304-22-03.

Email: allagolubkova@yandex.ru

Anna A. Kukarkina

Children Municipal Clinical Hospital no. 11

Head of Polyclinic no. 5.

48, Nagornaya St., Yekaterinburg, 620028.

Phone: +7 (343) 210-22-05.

Email: kaa@db11.ru

Поступила 16.11.2019

Submitted as of 16.11.2019



ФАРМАСИНТЕЗ

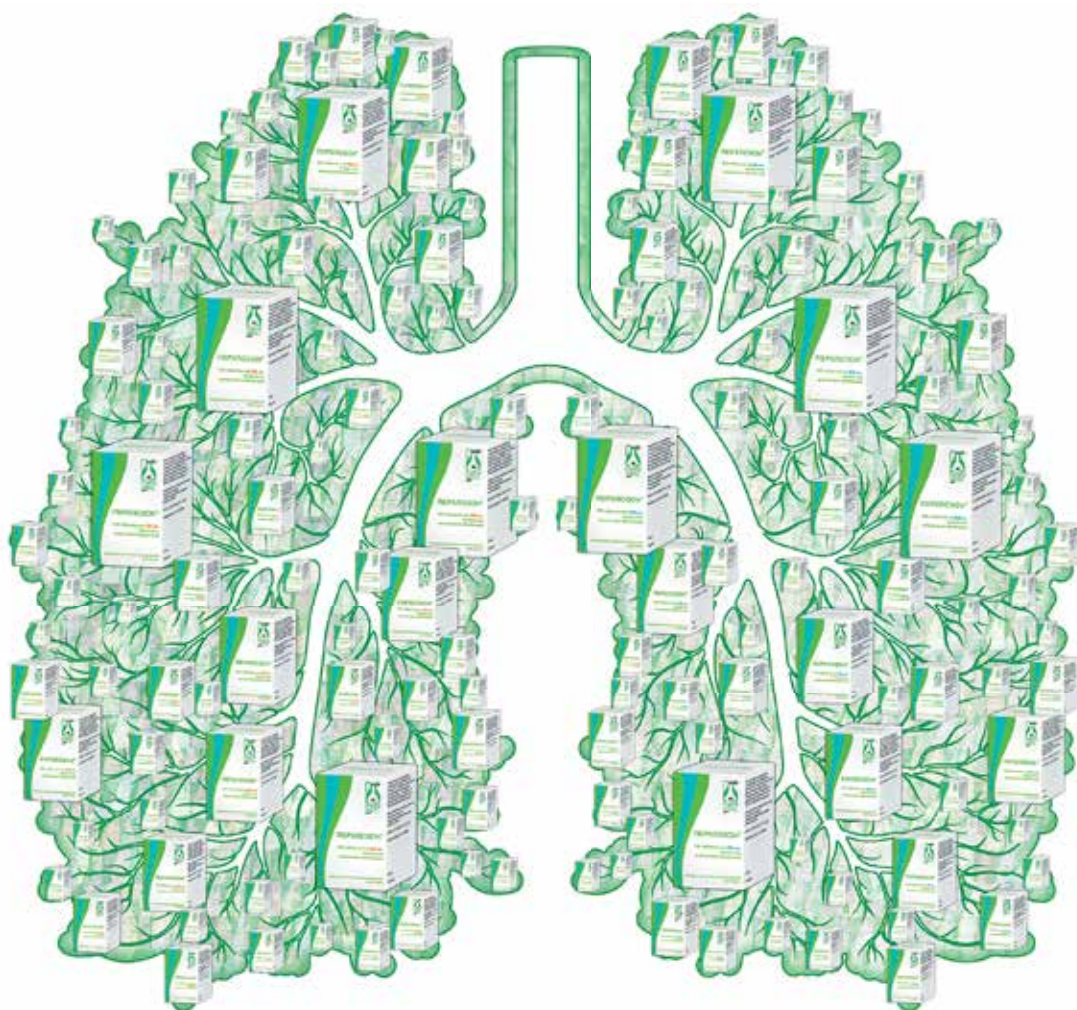
ПЕРХЛОЗОН®

(Теоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



Оказывает строго избирательное действие на МБТ
Сокращает время заживления очагов деструкции в легких
Активизирует фагоцитарную активность макрофагов
Входит в перечень ЖНВЛП



Факторы риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза пациентов, выявленных в учреждениях пенитенциарной системы Российской Федерации

С. Н. ЛИСОВСКИЙ¹, Е. Н. ТУРКИНА², С. А. СТЕРЛИКОВ¹, Ю. В. МИХАЙЛОВА¹

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

²ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области», г. Калининград, РФ

РЕЗЮМЕ

Одной из существенных проблем является отсутствие преемственности диспансерного наблюдения и лечения пациентов, страдающих туберкулезом, между учреждениями Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) и медицинскими организациями гражданского здравоохранения. В значительной мере это обусловлено тем, что пациенты, освободившиеся из учреждений ФСИН России, уклоняются от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза или риска его реактивации.

Цель исследования: выявить предикторы уклонения пациентов с туберкулезом, выявленным в учреждениях ФСИН России, от продолжения диспансерного наблюдения после их освобождения.

Материалы и методы. В исследовании случай-контроль изучены сведения о 75 пациентах, выявленных в учреждениях ФСИН России в период с 2014 по 2018 г. и освободившихся к моменту проведения исследования. Из них 62 продолжили наблюдение в противотуберкулезном диспансере, а 13 – уклонились от него. Установлено, что к предикторам отказа от диспансерного наблюдения относятся: мужской пол; отсутствие определенного места жительства либо иностранное гражданство; наличие туберкулеза с малой распространенностью, без бактериовыделения; клинически излеченный туберкулез на момент освобождения (III группа диспансерного наблюдения). Наличие постоянного места жительства, отдельных сопутствующих соматических заболеваний и вирусных гепатитов способствует желанию пациентов продолжить наблюдение в медицинских организациях гражданского здравоохранения, в том числе по поводу туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы, диспансерное наблюдение по поводу туберкулеза, приверженность к лечению, уклонение от диспансерного наблюдения

Для цитирования: Лисовский С. Н., Туркина Е. Н., Стерликов С. А., Михайлова Ю. В. Факторы риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза пациентов, выявленных в учреждениях пенитенциарной системы Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 44-49. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-44-49>

Risk factors for refusing to continue medical follow-up by tuberculosis patients detected in the penitentiary system of the Russian Federation

S. N. LISOVSKIY¹, E. N. TURKINA², S. A. STERLIKOV¹, YU. V. MIKHAYLOVA¹

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

²Kaliningrad Regional TB Dispensary, Kaliningrad, Russia

ABSTRACT

One of the essential problem is the lack of continuity of medical follow-up and treatment of tuberculosis patients released from the penitentiary units and transferred to civilian medical services. Mostly it is due to the fact that patients released from prisons are reluctant to continue medical follow-up needed for their disease of tuberculosis or risk of its reactivation.

The objective of the study: to find out the predictors of avoidance behavior in tuberculosis patients released from the penitentiary system of Russia resulting in reluctance to continue medical follow-up.

Subjects and methods. During the case-control study, the information about 75 patients was investigated; those patients were detected in the penitentiary system in the period with 2014–2018 and released by the moment when the study was conducted. Of them, 62 referred to TB dispensary to continue follow-up and 13 didn't. The following predictors of the failure to continue medical follow-up were found out: the lack of a regular place of residence or foreign citizenship; tuberculosis with minimal lesions and the negative result of the sputum test; clinically cured tuberculosis at the moment of release (Group III of dispensary follow-up). The regular place of residence, certain concurrent somatic conditions, and virus hepatitis contributed to the willingness of patients to continue follow-up in the civilian medical system including due to tuberculosis.

The key words: tuberculosis in the penitentiary system, dispensary follow-up of tuberculosis patients, adherence to treatment, failure to continue medical follow-up

For citations: Lisovskiy S. N., Turkina E. N., Sterlikov S. A., Mikhaylova Yu. V. Risk factors for refusing to continue medical follow-up by tuberculosis patients detected in the penitentiary system of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 44-49. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-44-49>

Для корреспонденции:

Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:

Sergey A. Sterlikov
Email: sterlikov@list.ru

Ежегодно из учреждений Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России освобождаются несколько тысяч больных активным туберкулезом. По данным формы № ФСИН-6 «Сведения

о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателей деятельности медицинской службы» за 2018 г., из учреждений

ФСИН России освобожден 8 081 больной туберкулезом (все состояли на диспансерном учете по поводу туберкулеза), из которых 666 – в связи с болезнью. При этом, по данным формы федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом», на учет в медицинские организации подчинения Минздрава России из учреждений ФСИН России прибыло 5 216 пациентов, т. е. на 2 865 (35,5%) пациентов меньше, чем выбыло из учреждений ФСИН России. Данная ситуация характерна не только для 2018 г. и описывалась в аналитических обзорах по туберкулезу в Российской Федерации с 2006 г. [3, 4]. Данные статистического наблюдения касаются пациентов, которые на момент освобождения из учреждений ФСИН России состояли в I или II группах диспансерного наблюдения (ГДН). Масштаб отказов от продолжения диспансерного наблюдения пациентов, состоящих в III ГДН, нуждающихся в проведении противоречивых мероприятий, неизвестен.

Цель исследования: изучить возможные факторы риска (предикторы) отказа от продолжения диспансерного наблюдения в условиях гражданского здравоохранения после освобождения из учреждений ФСИН России.

Материалы и методы

Дизайн исследования: продольное ретроспективное исследование случай-контроль. В качестве модельной территории для изучения факторов риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза освободившимися из учреждений ФСИН пациентами была выбрана Калининградская область. Выбор субъекта обусловлен его относительной изолированностью от остальной территории Российской Федерации, что препятствует выезду освободившихся пациентов за пределы Калининградской области и их регистрации в медицинских организациях, оказывающих специализированную помощь больным туберкулезом других субъектов Российской Федерации. С другой стороны, в Калининградской области налажено тесное взаимодействие между гражданским и пенитенциарным здравоохранением, проводятся совместные врачебные комиссии, противотуберкулезный диспансер (ПТД) своевременно извещается об освободившихся пациентах, что позволяет исключить организационные причины отказа от диспансерного наблюдения.

Анализировали данные медицинской документации: форма 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза с рецидивом туберкулеза», форма 01-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом» (ф. 01-ТБ/у), заполненная на пациента в учреждении ФСИН России, выписка на освобожденного пациента, данные обследования пациента при его явке в ПТД. Кроме того,

из разных форм медицинской документации изучали сведения о состоянии здоровья пациентов, продолживших лечение в ПТД, а также окончательный результат лечения пациента, известный на сегодняшний день, как по данным формы 01-ТБ/у, так и по результатам диспансерного наблюдения (ф. № 030-4/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений»).

В исследование включены сведения о 75 пациентах (70 мужчинах и 5 женщинах), у которых туберкулез был выявлен в учреждениях ФСИН Калининградской области РФ в период с 22.01.2014 г. по 14.12.2018 г. Возраст пациентов на момент выявления был от 21 года до 66 лет (медиана – 35 лет; 25%-й квартиль – 30 лет, 75%-й квартиль – 40 лет). Большинство пациентов (58 – 77,3%) были жителями Калининградской области, 13 (17,3%) пациентов были лицами без определенного места жительства (БОМЖ), 3 – иностранными гражданами, 1 – жителем другого субъекта Российской Федерации (в исследование включен как житель Российской Федерации). Медианный период от освобождения пациентов из учреждений ФСИН России до его постановки на учет в ПТД составил 19,5 дня (25%-й квартиль 4,5; 75%-й квартиль – 43).

Всех освободившихся разделили на две группы: 1-я группа – 62 пациента, которые явились для диспансерного наблюдения в ПТД; 2-я группа – 13 пациентов, которые не явились в ПТД.

Проводили анализ следующих потенциальных предикторов: место выявления (следственный изолятор – СИЗО либо исправительное учреждение – ИУ), возраст, пол, диагноз при выявлении, наличие бактериовыделения и деструкции легочной ткани, регистрационная группа и место жительства, назначенный при выявлении туберкулеза режим химиотерапии, наличие лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующая патология.

Изучаемые потенциальные предикторы сформулированы на основании ряда гипотез.

Место выявления: выявление туберкулеза в СИЗО происходит на фоне острой стрессовой ситуации, связанной с внезапным изменением жизни пациента. При этом стресс, производимый фактом выявления туберкулеза [6], суммируется со стрессом, вызванным недавним помещением пациента в СИЗО, и тяжелыми, в том числе с психологической точки зрения, условиями содержания, абстинентным синдромом [2]. Это потенциально может приводить к меньшей результативности психологической работы с пациентом.

Возраст пациента соотносится с его жизненным и криминальным опытом и потенциально может влиять на приверженность пациента к лечению.

Гендерные особенности также влияют на приверженность к лечению: по наблюдению Т. Ю. Чебагиной и др. [7], результативность лечения туберкулеза у женщин выше, чем у мужчин.

Регистрационная группа пациента указывает на наличие предшествующего опыта лечения туберкулеза у пациента, что также может оказывать влияние на приверженность к лечению и диспансерному наблюдению. Результаты рутинного мониторинга исходов лечения демонстрируют большую приверженность впервые выявленных больных по сравнению с больными при рецидиве туберкулеза [1]. Это позволяет ожидать большую приверженность к продолжению лечения и диспансерного наблюдения после освобождения.

Место жительства пациента также потенциально может влиять на результаты диспансерного наблюдения и лечения. Ожидается, что постоянные жители Калининградской области будут более привержены к продолжению диспансерного наблюдения или лечения, чем остальные категории населения, особенно иностранные граждане, наличие активного туберкулеза у которых является основанием для их депортации.

Диагноз пациента и клинико-рентгенологические характеристики процесса также могут оказывать влияние: пациенты, не имеющие клинических симптомов туберкулеза, могут сомневаться в диагнозе и потенциально иметь меньшую приверженность к лечению.

Режим химиотерапии и лекарственная устойчивость возбудителя заболевания также могут влиять на приверженность пациента к лечению в силу различия переносимости лечения противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда и длительности самого курса лечения.

Сопутствующая патология, особенно такая, как алкоголизм или наркомания, также может оказывать негативное влияние на приверженность пациента к продолжению диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза и его лечению. Вместе с тем отдельные заболевания, сопровождающиеся выраженной клинической симптоматикой, напротив, могут способствовать приверженности пациента лечению, так как необходимо заключение ПТД о возможности пациента наблюдаться в медицинских организациях, оказывающих первичную и специализированную по нетуберкулезному заболеванию помощь.

При статистической обработке результатов исследования рассчитывали экстенсивные показатели, 95%-ные доверительные интервалы, отношение шансов. Статистическую значимость различий определяли с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Рассчитывали медиану возраста, статистическую значимость различий возраста определяли с использованием теста Манна – Уитни.

Результаты исследования

Оценка возможных предикторов отказа пациентов от диспансерного наблюдения после осво-

бождения из учреждений ФСИН представлена в таблице.

Среди прочих заболеваний у 2 пациентов были выявлены болезни системы кровообращения, у 1 – язвенная болезнь желудка и у 1 – эпилепсия.

В целом из 75 пациентов 46 на момент освобождения состояли под наблюдением в I и II ГДН, а 29 – в III ГДН (соотношение 1,6:1,0).

Во 2-й группе не было женщин, что согласуется с проверяемой гипотезой о более высокой приверженности женщин к лечению и диспансерному наблюдению.

Наиболее значимыми по группам нам представляются различия в частоте лиц БОМЖ и иностранных граждан, которые часто не были привержены к диспансерному наблюдению и лечению в ПТД. Для иностранных граждан это могло быть связано с риском их депортации. Все лица БОМЖ имели в качестве сопутствующей патологии алкоголизм; 1 из них в короткий период после освобождения умер, еще 1 – повторно был помещен в учреждения УИС. Граждане Российской Федерации были более склонны продолжать диспансерное наблюдение и лечение по поводу туберкулеза.

Несмотря на то что различия частоты клинических форм туберкулеза не преодолели 5%-ный уровень вероятности статистической ошибки первого рода, следует отметить (с 10%-ной вероятностью этой ошибки) преобладание во 2-й группе очагового туберкулеза и отсутствие клинических форм, дающих выраженную клиническую симптоматику, – диссеминированной, а также туберкулеза легких, сопровождающегося бактериовыделением. Таким образом, нельзя исключить, что выявление туберкулеза, не сопровождавшегося выраженной клинической симптоматикой, не способствует приверженности пациента к продолжению диспансерного наблюдения и сопутствующих его мероприятий – лечению туберкулеза и профилактика рецидива. По этим же причинам во 2-й группе преобладали пациенты, наблюдавшиеся на момент освобождения в III ГДН.

У пациентов 2-й группы реже имелась сопутствующая патология, сопровождающаяся клиническими симптомами, – вирусные гепатиты, болезни системы кровообращения, желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь) и нервной системы (эпилепсия). Возможно, что наличие сопутствующих заболеваний, дающих выраженную клиническую симптоматику, дополнительно «привязывает» пациентов к медицинской организации, осуществляющей диспансерное наблюдение по поводу туберкулеза, которая может оказывать помощь по поводу сопутствующей патологии.

Не подтвердились гипотезы о влиянии места выявления пациента (СИЗО или ИУ). Среди пациентов 2-й группы не было больных с рецидивом туберкулеза, этот результат противоречит поставленной первоначальной гипотезе о более низкой

Таблица. Вероятные предикторы отказа пациентов от продолжения диспансерного наблюдения после их освобождения из учреждений ФСИН

Table. Potential predictors for patients to refuse to continue medical follow-up after their release from the penitentiary system

Возможный предиктор	Значения возможного предиктора	Абсолютные значения; %; (95%-ный ДИ)		ОШ; <i>p</i>
		1-я группа	2-я группа	
Место выявления	СИЗО	25; 24,2 (14,4-35,6)	7; 53,9 (27,5-79,1)	0,6; 0,5
	ИУ	37; 59,7 (47,3-71,5)	6; 46,1 (20,9-72,5)	1,7; 0,5
Возраст, лет	Медиана	35	33,5	- ; > 0,05
Пол	Мужской	57; 91,9 (83,9-97,4)	13; 100,0	-
	Женский	5; 8,1 (2,7-16,1)	0	-
Место проживания	РФ	55; 88,7 (79,7-95,3)	4; 30,8 (9,7-57,4)	17,6; < 0,001
	БОМЖ	7; 11,3 (4,7-20,3)	6; 46,1 (20,9-72,5)	0,1; 0,007
	Иностранцы	0	3; 23,1 (5,2-48,8)	-
Регистрационная группа	Впервые выявленные	52; 83,9 (73,8-91,9)	13; 100,0	-
	Рецидив	10; 16,1 (8,1-26,2)	0	-
Режим химиотерапии	I, II, III	49; 79,0; 68,1-88,2	13; 100,0	
	IV	13; 21,0; 11,8-31,9	0	
Клиническая форма туберкулеза при выявлении	Очаговая	10; 16,1 (8,1-26,2)	5; 38,5 (15,0-65,3)	0,3; 0,1
	Инфильтративная	43; 69,4 (57,4-80,1)	8; 57,1 (31,4-80,9)	1,4; 0,7
	Диссеминированная	7; 11,3 (4,7-20,3)	0	-
	Внелегочное дыхание	2; 3,2 (0,3-9,0)	0	-
ГДН при освобождении	IA, IB, IIA	42; 67,7 (55,7-78,7)	4; 30,8 (9,7-57,4)	4,7; 0,03
	III	20; 32,3 (21,3-44,3)	9; 69,2 (42,6-90,3)	0,2; 0,03
Бактериовыделение (любым методом)	МБТ+	27; 43,6 (31,5-56,0)	1; 7,7 (0,0-27,6)	9,3; 0,02
	МБТ -	35; 56,5 (44,0-68,5)	12; 92,3 (72,4-99,9)	0,1; 0,02
Бактериовыделение (бактериоскопия)	КУМ+	16; 25,8 (15,8-37,3)	0	-
	КУМ -	46; 74,2 (62,7-84,2)	13; 100,0	-
Деструкция легочной ткани	есть	13; 21,0 (11,8-31,9)	1; 7,7 (0,0-27,6)	3,3; 0,4
	нет	47; 75,8 (64,5-85,6)	12; 92,3 (72,4-99,9)	0,3; 0,4
Сопутствующие заболевания	ВИЧ-инфекция	13; 21,0 (11,8-31,9)	2; 15,4 (1,7-39,0)	1,5; 0,7
	Гепатит В, С	26; 41,9 (30,0-54,3)	1; 7,7 (0,0-27,6)	8,7; 0,02
	Алкоголизм	21; 33,9 (33,8-46,0)	8; 57,1 (31,4-80,9)	0,3; 0,1
	Наркомания	8; 12,9 (5,8-22,3)	0	-
	Прочие	4; 6,5 (1,7-13,9)	0	-

Примечание: * – доля рассчитана от числа пациентов с туберкулезом легких: для 1-й группы – 47, для 2-й группы – 13

приверженности к лечению таких пациентов. Аналогичным образом не подтвердилась гипотеза о влиянии режима химиотерапии на продолжение диспансерного наблюдения и лечения туберкулеза. Не исключено, что сопутствующий алкоголизм препятствует продолжению пациентом диспансерного наблюдения, однако, поскольку вероятность статистической ошибки первого рода составляла 10% и сам по себе алкоголизм был связан с категорией лиц БОМЖ, данная гипотеза не может считаться подтвержденной. Наличие сопутствующей наркомании как минимум не препятствовало продолжению пациентом диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза, что противоречит нашей первоначальной гипотезе.

Соотношение числа освободившихся в I, II ГДН к числу освободившихся в III ГДН 1,6:1,0 позволяет предположить, что в 2018 г. из учреждений ФСИН

России освободилось около 5 тыс. лиц, наблюдавшихся в III ГДН, существенная часть которых не продолжила наблюдение в ПТД и профилактику рецидива туберкулеза. Это может быть одним из факторов высокой доли случаев рецидива туберкулеза в учреждениях ФСИН [5].

Заключение

Отказ от дальнейшего диспансерного наблюдения после освобождения из учреждений ФСИН России наиболее характерен для мужчин: впервые выявленных пациентов, иностранных граждан и лиц БОМЖ, а также лиц с ограниченными формами туберкулеза, не сопровождавшимися бактериовыделением, а также лиц, на момент освобождения состоявших под наблюдением в III ГДН. Не исключено, что наличие отдельных сопутствующих соматических

заболеваний и вирусных гепатитов способствует продолжению наблюдения пациентами в медицин-

ских организациях гражданского здравоохранения, в том числе по поводу 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. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты лечения больных туберкулезом легких // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 19-24.
2. Зотов П. Б. Суицидальное поведение заключенных следственного изолятора // Тюменский медицинский журнал. – № 2 (19). – С. 3-11.
3. Какорина Е. П., Михайлова Л. А., Михайлова Ю. В., Сон И. М., Скачкова Е. И., Борисов С. Е., Богородская Е. М., Шилова М. В., Пунга В. В., Кононец А. С., Сидорова С. В., Белиловский Е. М., Данилова И. Д., Якубовяк В., Коробицын А., ван Гемерт В. Туберкулез в Российской Федерации 2006 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2007. – 126 с.
4. Ларионова И. И., Чебагина Т. Ю., Стерликов С. А., Одинцов В. Е., Белиловский Е. М. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе. // Туб. в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 166-176.
5. Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Пономарев С. Б., Постольник Г. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 4. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://healthproblem.ru/files/pdf/208-pdf.pdf> (дата обращения: 07.08.2019 г.).
6. Фау Е. А., Фау Г. А. Туберкулез как фактор «потрясения» // Сб. научных работ, посвященный 120-й годовщине открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза. СПб., 2002. – С. 66-69.
7. Чебагина Т. Ю., Самарина Е. А., Стерликов С. А. Туберкулез у женщин, находящихся в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 2. – С. 48-52.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Sterlikov S.A. Treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2008, no. 3, pp. 19-24. (In Russ.)
2. Zotov P.B. Suicidal behavior of inmates of a pre-trial detention center. *Tyumenskiy Meditsinskiy Zhurnal*, no. 2 (19), pp. 3-11. (In Russ.)
3. Kakorina E.P., Mikhaylova L.A., Mikhaylova Yu.V., Son I.M., Skachkova E.I., Borisov S.E., Bogorodskaya E.M., Shilova M.V., Punga V.V., Kononets A.S., Sidorova S.V., Belilovsky E.M., Danilova I.D., Yakubowiak V., Korobitsyn A., van Gemert V. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2006 g. Analiticheskiy obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii*. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2006. Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2007, 126 p.
4. Larionova I.I., Chebagina T.Yu., Sterlikov S.A., Odintsov V.E., Belilovskiy E.M. *Kontrol nad tuberkulezom v ugolovno-ispolnitelnoy sisteme. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [TB control in the penitentiary system. Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and the world]. Moscow, 2015, pp. 166-176.
5. Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Ponomarev S.B., Postolnik G.A. Epidemic tuberculosis situation in the Russian penitentiary system. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2018, no. 4. (In Russ.) Available: <https://healthproblem.ru/files/pdf/208-pdf.pdf> (Accessed: 07.08.2019).
6. Fau E.A., Fau G.A. *Tuberkulez kak faktor «potryaseniya»*. *Sb. nauchnykh rabot, posvyaschenny 120-y godovschine otkrytiya Robertom Kokhom vozбудителя tuberkuleza*. [Tuberculosis as a “shock factor”. Coll. of articles dedicated to the 120th anniversary of the discovery of the tuberculosis mycobacteria by Robert Koch]. St. Petersburg, 2002, pp. 66-69.
7. Chebagina T.Yu., Samarina E.A., Sterlikov S.A. Tuberculosis in women staying in the penitentiary system of the Russian Federation. *Zdorovye Naseleniya i Sreda Obitaniya*, 2017, no. 2, pp. 48-52. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Лисовский Станислав Николаевич

главный специалист.

E-mail: Liss003@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9873-6347>

SPIN-код 5105-1329

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу.

Тел./факс: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.

E-mail: sterlikov@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

Stanislav N. Lisovskiy

Chief Specialist.

Email: Liss003@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9873-6347>

SPIN-code 5105-1329

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation within Program Monitoring.

Phone/Fax: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.

Email: sterlikov@list.ru

Михайлова Юлия Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,
первый заместитель директора.
Тел./факс: +7 (495) 618-32-68.
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Туркина Елена Николаевна

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер
Калининградской области»,
заведующая оргметодкабинетом.
238010, г. Калининград, ул. Дубовая аллея, д. 5.
Тел./факс: 8-4012-93-51-30.
E-mail: pt-omk@optd39.ru

Yulia V. Mikhaylova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
First Deputy Director.
Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.
Email: mikhaylova@mednet.ru

Elena N. Turkina

Kaliningrad Regional TB Dispensary,
Head of Medical Statistics Unit.
5, Dubovaya Ave.,
Kaliningrad, 238010.
Phone/Fax: +7 (4012)-93-51-30.
Email: pt-omk@optd39.ru

Поступила 1.12.2019

Submitted as of 1.12.2019



Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Ю. М. МАРКЕЛОВ, А. С. ЛЕСОНЕН

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ).

Материалы и методы. Изучены численность и структура контингентов больных туберкулезом с МЛУ на территории Республики Карелия с 2008 по 2017 г. Рассчитана клинико-экономическая эффективность лечения пациентов с туберкулезом с МЛУ.

Результаты. Снижение числа больных с МЛУ в 2011-2017 гг. в Республике Карелия произошло в основном за счет повышения эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ возбудителя. Внедрение методов социальной поддержки (продуктовых наборов) и быстрого определения лекарственной устойчивости к рифампицину на установке Gene Xpert MTB/RIF сопровождалось повышением эффективности лечения – с 37,2% (2013 г.) до 58% (2014 г.), снижением отрывов от лечения и значительным снижением летальности, а также позволило сократить затраты на излечение одного больного туберкулезом с МЛУ с 1,68 млн руб. в 2012 г. до 0,77 млн руб. в 2014 г.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, эффективность лечения, ПЦР-диагностика

Для цитирования: Маркелов Ю. М., Лесонен А. С. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 50-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>

Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis

YU. M. MARKELOV, A. S. LESONEN

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: To evaluate the clinical and economic efficacy of chemotherapy in patients with newly diagnosed multiple drug resistant tuberculosis (MDR).

Subjects and methods. The number and structure of MDR tuberculosis patients living on the territory of the Republic of Karelia from 2008 to 2017 were studied. The clinical and economic efficacy of treatment of MDR tuberculosis patients was assessed.

Results. In 2011-2017, decrease in the number of MDR patients in the Republic of Karelia was mainly due to enhanced treatment efficacy of new MDR tuberculosis cases. The introduction of social support methods (food parcels) and express drug sensitivity testing to rifampicin using the Gene Xpert MTB/RIF was associated with higher treatment efficacy – from 37.2% (2013) to 58% (2014), the lower rate of treatment defaults, and significant decrease in mortality, as well as reduction of costs for curing of one MDR tuberculosis patient from 1.68 million rubles in 2012 up to 0.77 million rubles in 2014.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, treatment efficacy, PCR diagnostics

For citations: Markelov Yu. M., Lesonen A. S. Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 50-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>

Для корреспонденции:

Маркелов Юрий Михайлович
E-mail: markelov@petrsu.ru

Correspondence:

Yury M. Markelov
Email: markelov@petrsu.ru

Клинико-экономические исследования, проведенные ранее, показали, что стоимость стационарного этапа лечения одного пациента с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в 80-120 раз превышает затраты на лечение одного больного туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) [2]. Несмотря на высокие затраты на лечение больных с МЛУ-ТБ, эффективность химиотерапии (ХТ) у таких пациентов остается невысокой и составляет 48% по РФ при целевом показателе, принятом Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), 75% [1]. В Ре-

спублике Карелия (РК) эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ колеблется от 30 до 50%. Основными причинами этого являются поздняя диагностика туберкулеза, длительность определения лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя (более 1-1,5 мес.), отказ пациента от лечения или прерывание его («отрыв от лечения») в результате большой (не менее 20 мес.) продолжительности, а также наличия множества нежелательных явлений от принимаемых препаратов II ряда. Неэффективное лечение МЛУ-ТБ приводит к его дальнейшему распространению и формированию туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ),

которая составляет в РФ 14,3% от числа МЛУ-ТБ и превышает в 1,5 раза данные ВОЗ (ШЛУ-ТБ 9,5-9,7% от всех случаев МЛУ-ТБ) [3, 4].

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность ХТ больных с впервые выявленным МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили статистические данные Республиканского противотуберкулезного диспансера (ГБУЗ «РПТД» РК): Ф. 33 «Движение контингентов больных туберкулезом» – данные раздела 5: «Бактериовыделители, состоящие на учете» с 2008 по 2017 г.; Ф. ВР-5МЛУ (Результаты химиотерапии среди больных с МЛУ по IV режиму) с 2012 по 2016 г., а также результаты определения ЛУ МБТ среди больных с МЛУ МБТ в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» на территории РК. В бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» использовались посевы на плотные среды Левенштейна – Йенсена и Финна II, а также на жидкую среду Middlebrook 7H9 с последующей детекцией роста МБТ в системе MGIT-960. До 2014 г. получение культуры и определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I и II ряда проводились с использованием жидких сред Middlebrook 7H9 с детекцией роста МБТ в системе MGIT-960. С 2014 г. параллельно с детекцией культуры на жидких и плотных средах проводилось определение МБТ и ЛУ к рифампицину (R) на установке Gene Xpert MTB/RIF: при устойчивости к R, ХТ – по IV стандартному режиму с последующей ее коррекцией согласно результатам ЛУ, полученной на жидких средах. Анализ эффективности ХТ проводился в когортах 2012, 2013 и 2014 г. у 38, 43 и 34 больных с впервые выявленным МЛУ-ТБ соответственно. Среди когорт больных сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией составляло от 5,2 до 8,8% и статистически значимо не отличалось. Число больных ШЛУ-ТБ составило в когорте 2012 г. 4/38 (10,5%) больных, 2013 г. – 4/43 (9,3%), 2014 г. – 5/34 (14,7%); туберкулезом с преШЛУ (устойчивость к фторхинолонам): в 2012 г. – 3/38 (7,9%) больных, в 2013 г. – 4/43 (9,3%), в 2014 г. – 4/34 (11,8%). В связи с высокой частотой ЛУ к канамицину всем больным МЛУ-ТБ в стандартный режим ХТ включался капреомицин.

Расчет экономической эффективности лечения одного пациента (N) проводился на основании анализа затрат исходя из числа больных, взятых на лечение по IV режиму (лечение больных МЛУ-ТБ), и фактических результатов лечения. Длительность и стоимость стационарного этапа лечения рассчитаны исходя из средней длительности пребывания в стационаре больных МЛУ-ТБ во время I фазы интенсивной ХТ в соответствии с утвержденными бюджетными ассигнованиями ГБУЗ «РПТД» РК и результатов эффективности

лечения согласно общепринятым критериям по следующей формуле:

$$N = \frac{\text{стоимость лечения всех пациентов}}{\text{число излеченных пациентов}}.$$

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с применением описательного анализа.

Результаты исследования

Анализ динамики числа больных МЛУ-ТБ в РК, состоящих на диспансерном учете (Ф. 33), показан в табл. 1. Сокращение числа больных произошло преимущественно за счет снятия с диспансерного учета пациентов в связи с «абациллированием» (графа 4, табл. 1). Сравнение соотношения, равного 1,26 числа «абациллированных» к умершим от туберкулеза в когорте 2008-2011 гг. («абациллировано» – 111 чел., умерло от туберкулеза – 88 чел.), и такого же соотношения, равного 1,85 когорты 2012-2017 гг. («абациллировано» – 211 чел., умерло от ТБ – 114 чел.), свидетельствует о повышении эффективности лечения больных МЛУ-ТБ в течение последних лет.

Анализ данных больных МЛУ-ТБ, взятых на лечение в 2012-2014 гг. (Ф. ВР-5МЛУ) (табл. 2), показал, что повышение эффективности ХТ наблюдалось в основном среди впервые выявленных больных начиная с 2013 г. При этом в 2014 г. зафиксированы уменьшение «отрывов» от лечения более чем в 2 раза (с 36,8 до 17,6%) и повышение эффективности лечения в 2 раза (с 28,9 до 58%).

Снижению частоты «отрывов» от лечения начиная с 2013 г. способствовало оказание социальной поддержки с использованием продуктовых наборов стоимостью 1 тыс. руб., которые пациенты получали ежемесячно на протяжении II фазы ХТ (амбулаторный этап лечения) при условии регулярного приема ПТП. В среднем на каждого пациента на продуктовые наборы было потрачено 14 тыс. руб.

Повышению эффективности лечения начиная с 2014 г. способствовало внедрение быстрой диагностики устойчивости МБТ к рифампицину (маркеру МЛУ МБТ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на установке Gene Xpert MTB/RIF.

Проведен анализ влияния социальной поддержки (продуктовых наборов) и внедрения ПЦР-диагностики на клинико-экономическую эффективность ХТ среди 115 больных с впервые выявленным легочным МЛУ-ТБ, взятых на лечение в 2012-2014 гг. (2012 г. – 38 чел.; 2013 г. – 43 чел.; 2014 г. – 34 чел.). При расчете затрат на лечение учитывали стоимость лечения в интенсивной фазе ХТ, проводившейся в стационаре, и в фазе продолжения, проводившейся в амбулаторных условиях (табл. 3).

Стоимость интенсивной фазы включала затраты на лекарственные препараты, обследование, стоимость питания и пребывания в стационаре с учетом стоимости одного койко-дня в стациона-

Таблица 1. Динамика больных ТБ с МЛУ, состоящих на диспансерном учете в Республике Карелия (по Ф. 33, табл. 2 500)

Table 1. Changes in MDR TB patients registered in the Republic of Karelia (Form no. 33, Table 2500)

Год	Впервые выявленные	Прогрессирование	Рецидив	Абациллирование	Умерло от туберкулеза	Умерло от других причин	Прибыло из других регионов	Выбыло	Наблюдалось на конец года на диспансерном учете
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2008	29	19	6	35	21	8	13	7	160
2009	39	27	4	20	35	7	16	8	174
2010	46	20	5	26	21	7	15	17	188
2011	39	18	5	30	11	8	13	12	201
2012	35	17	4	32	24	15	7	4	182
2013	26	18	4	40	17	13	7	18	142
2014	41	12	6	34	18	7	2	7	134
2015	35	16	8	35	22	7	6	12	121
2016	39	8	6	51	24	8	9	7	91
2017	27	8	5	19	9	14	4	3	90
Всего за 2008-2017 гг.	356	163	53	322	202	94	92	95	1 483
% к состоящим на диспансерном учете на конец года	24	11	3,6	21,7	13,6	6,3	6,2	6,4	100

Таблица 2. Результаты лечения новых случаев ТБ с МЛУ в Республике Карелия (2012-2014 гг.)

Table 2. Treatment outcomes of new MDR TB cases in the Republic of Karelia (2012-2014)

Показатель	Новые случаи больных МЛУ-ТБ					
	2012 г.		2013 г.		2014 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эффективная химиотерапия	11	28,9	16	37,2	21	58
Неэффективная химиотерапия	3	7,9	3	7	3	8,8
Отрыв от лечения	14	36,8	7	16,3	6	17,6
Умерли от туберкулеза	7	18,4	12	27,9	2	5,8
Умерли от других причин	0	0	3	7	1	2,9
Выбыли	3	7,9	2	4,7	1	2,9
Итого	38	100	43	100	34	100

ре. Стоимость лекарственных препаратов в сутки на одного больного составляла 602,6 руб. (пиразинамид – 5,0 руб., левофлоксацин – 154,0 руб., протионамид – 13,0 руб., циклосерин – 143,0 руб., капреомицин – 130,0 руб., аминосалициловая кислота – 157,6 руб.). Количество доз в интенсивной фазе составляло 240, стоимость ХТ – 144 624,0 руб. соответственно. Количество койко-дней (120) рассчитывали, исходя из сроков среднего пребывания на койке больных МЛУ-ТБ и прекращения бактериовыделения (по бактериоскопии). На данный койко-день влияли также показатели высокой летальности и частые отрывы от лечения, что сокращало средние сроки пребывания в стационаре. Стоимость 1 койко-дня в стационаре составляла 1 500,0 руб. и складывалась из стоимости питания – 150 руб., коммунальных услуг, оплаты труда медицинского персонала и др. Стоимость обследования одно-

го больного составляла 10 918,0 руб. и, согласно утвержденным стандартам, включала бактериоскопию мокроты, посев мокроты на плотные среды с определением ЛУ МБТ, клинический анализ крови каждый месяц, обзорную рентгенограмму грудной клетки, рентгенотомографическое исследование каждые 2 мес., биохимическое исследование крови (АЛАТ, АСАТ, тимоловые пробы, билирубин), электрокардиографию, общий анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, RW, HCV, HBS. Стоимость определения ЛУ МБТ к ПТП I и II ряда в системе MGIT-960 (получение культуры и определение ЛУ к ПТП I и II ряда) составляла 14 700 руб. Таким образом, общая стоимость затрат на пациента в период интенсивной фазы ХТ составила 368 224,0 руб. (табл. 3).

Стоимость II фазы лечения включала затраты на лекарственную терапию и обследование. Стоимость лекарственных препаратов на одного

больного в сутки составляла 315,0 руб. (пиразинамид – 5,0 руб., левофлоксацин – 154,0 руб., протионамид – 13,0 руб., цикloserин – 143,0 руб.). Количество доз во II фазе 360, стоимость ХТ составляла 113 400,0 руб. на одного пациента соответственно. Стоимость обследования в период амбулаторного лечения – 6 086,0 руб., общая стоимость в период амбулаторного лечения составила 119 486,0 руб. соответственно (табл. 3).

Таким образом, общая стоимость проведения лечения одного пациента с МЛУ-ТБ, включая за обе фазы ХТ без применения социальной поддержки (продуктовых наборов) и использования ПЦР-диагностики, составляет 487 728,0 руб. (табл. 3). Учитывая число больных, взятых на лечение в 2012 г. (38 чел.), в 2013 г. (43 чел.), в 2014 г. (34 чел.), предполагаемые затраты составили в 2012 г. 18 533 664 руб., в 2013 г. – 20 972 304 руб. в 2014 г. – 16 582 752 руб. С учетом стоимости продуктовых наборов в размере 14 тыс. руб. на каждого пациента затраты в 2013 г. увеличились до 21 574 304 руб. С учетом количества излеченных пациентов (в 2012 г. – 11 чел., в 2013 г. – 16 чел.) затраты на излечение 1 пациента в 2012 г. составили 1 684 878 руб., в 2013 г. – 1 348 394 руб. Начиная с 2014 г. пациентам перед началом ХТ в обязательном порядке проводилась ПЦР-диагностика ЛУ МБТ к рифампицину на установке Gene Xpert МТБ/RIF. С учетом того, что это позволяло сократить время определения устойчивости к рифампицину (маркеру МЛУ МБТ) на 21 день по сравнению с использованием MGIT-960, расчет затрат на лечение пациента скорректирован: сокращена длительность пребывания пациента в стационаре на 21 день и добавлена стоимость 1 ПЦР-исследования (3 500 руб.), что дало экономию в 28 тыс. руб. (затраты на 1 день пребывания в стационаре 1 500 руб. × 21) – 3 500 руб.) Стоимость лечения всех пациентов в 2014 г. с использованием продуктовых наборов и применением метода ПЦР-диагностики составила 16 106 752,0 руб. = ((487 728,0 – 1500 × 21) + 14 000 + 3500) × 34. Применение метода ПЦР-диагностики позволило сэкономить за 2014 г. 952 тыс. руб. (17 058 752,0 руб. – 16 106 752,0 руб.).

Клинико-экономическая эффективность, отражающая показатель фактически затраченных средств на лечение за определенный период к числу излеченных пациентов, в 2012 г. составила

1 684 878 руб. на одного излеченного пациента, в 2013 г. – 1 348 394 руб., в 2014 г. – 766 988 руб. при этом число пациентов, взятых на лечение в 2014 г., составило 34 человека, а число излеченных – 21 человек (эффективность лечения – 58%). На рисунке представлена динамика затрат на излечение 1 пациента с впервые выявленным МЛУ-ТБ с 2012 по 2014 г.

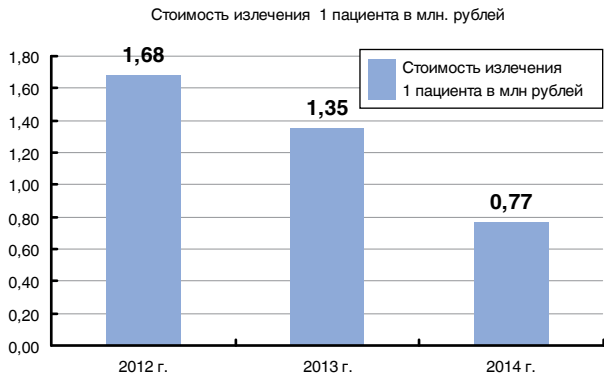


Рис. Стоимость излечения одного пациента с впервые выявленным МЛУ-ТБ, млн руб.

Fig. Costs of curing one patient with newly diagnosed MDR TB, million rubles

Таким образом, использование продуктовых наборов и быстрого определения ЛУ МБТ к рифампицину (маркеру МЛУ) на установке Gene Xpert МТБ/RIF сопровождалось повышением эффективности ХТ с 37,2 до 58% и сокращением затрат на излечение 1 пациента в 1,75 раза (с 1 348 394 руб. в 2013 г. до 766 988 руб. в 2014 г.). Как показало исследование, число излеченных пациентов в 2014 г. при введении ПЦР-диагностики увеличилось на 20,8% по сравнению с 2013 г., в том числе и за счет значительного сокращения летальности (с 27,9% в 2013 г. до 5,8% в 2014 г. из-за быстрого назначения адекватной ХТ) (табл. 2).

Закключение

В течение 2011-2017 гг. в РК число больных МЛУ-ТБ, находящихся на конец года под диспансерным наблюдением, уменьшилось в 2 раза за счет увеличения числа пациентов, снятых с диспансер-

Таблица 3. Затраты при лечении одного пациента с МЛУ ТБ

Table 3. Treatment costs per one MDR TB patients

Прямые затраты	Интенсивная фаза ХТ	Фаза продолжения ХТ
Стоимость койко-дней (120 дней) в том числе питание, руб.	198 000	-
Обследование, руб.	10 918	6 086
Получение культуры МБТ и определение ЛУ на MGIT-960, руб.	14 700	
Лекарственные препараты, руб.	144 624	113 400
Общая стоимость, руб.	368 244	119 486
Итого за 2 фазы, руб.	487 728	

ного наблюдения в связи с «абациллированием», показатель соотношения «абациллированных» пациентов к умершим от туберкулеза увеличился с 1,26 до 1,85. Снижение числа больных МЛУ-ТБ, находящихся на конец года под диспансерным наблюдением, произошло в основном за счет повышения эффективности их лечения. Выявление устойчивости МБТ к рифампицину методом ПЦР на установке Gene Xpert МБТ/RIF позволило ускорить

назначение ХТ по IV режиму, что сократило сроки стационарного лечения и в сочетании с социальной поддержкой (продуктовые наборы) сократило затраты на излечение одного пациента с МЛУ-ТБ с 1,3 млн до 738 тыс. руб. Установленное повышение эффективности ХТ и сокращение сроков пребывания больных в стационаре сочеталось со снижением частоты «отрывов» от лечения и значительным снижением показателя летальности.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с МЛУ возбудителя в странах мира и в РФ // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-19.
2. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 11-17.
3. Маркелов Ю. М., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Марьяндышев А. О. Генотипическая характеристика микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Карелии: Ученые записки Петрозаводского государственного университета. «Серия естественные и технические науки». – 2010. – № 6 (111). – С. 31-33.
4. Маркелов Ю. М., Лесонен А. С., Костина О. Клинико-экономическая эффективность использования полимеразной цепной реакции – методики Gene Xpert в диагностике и лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 57-58.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. MDR tuberculosis in the Russian Federation and other countries. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-19. (In Russ.)
2. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological specifics of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 8, pp. 11-17. (In Russ.)
3. Markelov Yu.M., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Maryandyshev A.O. Genotyping characteristics of multiple drug resistant tuberculous mycobacteria in Karelia. *Uchenye Zapiski Petrozavodskogo Gosudarstvennogo Universiteta, Seriya Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki*, 2010, no. 6 (111), pp. 31-33. (In Russ.)
4. Markelov Yu.M., Lesonen A.S., Kostina O. Clinical and economic efficiency of using polymerase chain reaction – Gene Xpert method in the diagnosis and treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika: Teoriya i Praktika*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 57-58. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
185910, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33.

Маркелов Юрий Михайлович

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных
болезней и эпидемиологии.

E-mail: markelov@petrsu.ru

Лесонен Анна Сергеевна

кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармакологии,
организации и экономики фармации.

Тел.: 8 (8142) 76-98-71.

E-mail: kuzmanna@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrozavodsk State University,
33, Lenina Ave.,
Petrozavodsk, 185910.

Yury M. Markelov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of the Faculty Department for Therapy,
Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology.

Email: markelov@petrsu.ru

Anna S. Lesonen

Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor of the Department of Pharmacology,
Organization and Economics of Pharmacy.

Phone: +7 (8142) 76-98-71.

Email: kuzmanna@mail.ru

Поступила 14.10.2019

Submitted as of 14.10.2019

ПРОСТО ВЫЛЕЧИТЬ ГЕПАТИТ С¹

ЭПКЛЮЗА® - ЕДИНСТВЕННЫЙ² РЕЖИМ ТЕРАПИИ ХГС В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ
ДЛЯ ПРИЕМА ОДИН РАЗ В ДЕНЬ,
ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЛЮБОМ ГЕНОТИПЕ И СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ³
НЕЗАВИСИМО ОТ ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ³

* В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ

 **ПРОСТО для ВРАЧА¹**

 **ПРОСТО для ПАЦИЕНТА¹**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭПКЛЮЗА®

Регистрационный номер: ЛП-005703. **Торговое наименование:** Эпклюдза®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** велпатасвир + софосбувир. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых пациентов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. • Беременность. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена у данной популяции). • Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов). У пациентов, получающих мощные индукторы Р-гликопротеина или цитохрома P450 (СУР) (рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*], карbamазепин, фенитоин и фенитин). **С осторожностью:** следует применять с осторожностью со следующими препаратами (см. разделы «Способы введения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): • совместное применение с дигоксином; • совместное применение с дабигатраном этексиком; • совместное применение с препаратом элентеравир / кобиксатат / энтрицитабин / тенофовира диспроксила фумарат или тенофовира диспроксила фумарат, усиленный ингибитором протеазы ВИЧ. Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами (см. разделы «Способы введения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): • лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина или СУР (например, окскарбазепин, модифилин или эфавиренз); • ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, пантопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол); • противосудорожные препараты (например, окскарбазепин); • антимикробактериальные препараты (например, рифампицин). Следует избегать совместного применения со следующими препаратами (см. разделы «Способы введения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): • совместное применение с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир; • совместное применение с амиконазолом. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** **Беременность.** Нет достаточных данных (менее 300 случаев беременности) о применении софосбувира, велпатасвира или препарата Эпклюдза® во время беременности. В качестве меры предосторожности применение препарата Эпклюдза® в период беременности противопоказано. **Грудное вскармливание:** нельзя исключить риск для новорожденного / младенца. Таким образом, препарат Эпклюдза® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Лечение препаратом Эпклюдза® должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С. Одну таблетку препарата Эпклюдза® рекомендуется принимать один раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, заливая водой. Таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать из-за горького вкуса. **Побочное действие.** **Обзор профиля безопасности:** В соответствии с данными клинического исследования, головная боль, утомляемость и тошнота являлись наиболее частыми (частота возникновения ≥10%) нежелательными явлениями, связанными с лечением, и отмечались у пациентов, принимавших препарат Эпклюдза® в течение 12 недель. Эти и другие нежелательные явления были отмечены с аналогичной частотой у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с пациентами, принимавшими препарат Эпклюдза®. **Описание отдельных нежелательных реакций.** **Нарушения сердечного ритма:** наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиконазолом или другими препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Способы введения»). **Нарушения со стороны кожи:** частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона. **Передозировка:** специфический антидот на случай передозировки препаратом Эпклюдза® отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки препарата Эпклюдза® заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Поскольку препарат Эпклюдза® содержит софосбувир и велпатасвир, при его приеме возможны любые случаи взаимодействия, обусловленные указанными активными веществами по отдельности. **Возможное влияние препарата Эпклюдза® на другие лекарственные средства:** Велпатасвир является ингибитором переносчика Р-гликопротеина и BCRP, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 и OATP1B3. Одновременное применение препарата Эпклюдза® с лекарственными препаратами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию таких лекарственных препаратов. **Возможное влияние других лекарственных средств на препарат Эпклюдза®:** лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами Р-гликопротеина или сильными индукторами СУР2B6, СУР2C8 или СУР3A4 (например, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный, карbamазепин, фенитоин и фенитин), способны снизить концентрацию софосбувира и велпатасвира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта софосбувира/велпатасвира. Применение таких лекарственных препаратов с препаратом Эпклюдза® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина или умеренными индукторами цитохрома P450 (например, окскарбазепин, модифилин или эфавиренз), могут вызвать снижение концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта препарата Эпклюдза®. Совместное применение препарата Эпклюдза® с такими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. «Способы введения»). Совместное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин или BCRP, может повысить концентрацию софосбувира или велпатасвира в плазме крови. Лекарственные препараты, ингибирующие OATP, СУР2B6, СУР2C8 или СУР3A4, могут повысить концентрацию велпатасвира в плазме крови. Клинически значимые взаимодействия лекарственных препаратов с препаратом Эпклюдза®, опосредованные ингибиторами Р-гликопротеина BCRP, OATP или СУР450, не ожидалось. Препараты Эпклюдза® могут применяться совместно с ингибиторами Р-гликопротеина, BCRP, OATP и СУР. **Пациенты, получающие антикоагулянты витамина К:** поскольку при совместном применении с препаратом Эпклюдза® может измениться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений международного нормализованного отношения (МНО). **Способы введения:** препарат Эпклюдза® не следует одновременно применять с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир. Тяжелая брадикардия и блокада сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада) наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиконазолом, независимо от других лекарственных препаратов, замедляющих частоту сердечных сокращений.

Механизм действия не был установлен. Всех пациентов, принимающих препарат Эпклюдза® в комбинации с амиконазолом, независимо от приема других препаратов, понижающих частоту сердечных сокращений, следует также предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная блокада) и порекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения. **Пациенты с неудачей лечения терапией по схеме, включающей NS5A:** лечение с применением препарата Эпклюдза® + P5B в течение 24 недель может быть рассмотрено для пациентов с неудачей предыдущего лечения, включающего NS5A и с высоким риском прогрессирования клинического заболевания при отсутствии альтернативных вариантов лечения. **Почечная недостаточность:** для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата Эпклюдза® не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадией хронической почечной недостаточности (терминальная стадия ХПН), требующей гемодиализа, безопасность препарата Эпклюдза® не оценивалась. При использовании препарата Эпклюдза® в комбинации с рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина (КК) < 50 мл/мин необходимо также ознакомиться с краткой характеристикой лекарственного препарата рибавирин (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Применение совместно с умеренными индукторами Р-гликопротеина или умеренными индукторами цитохрома P450:** лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина или умеренными индукторами цитохрома P450 (например, окскарбазепин, модифилин или эфавиренз), могут вызвать снижение концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического действия препарата Эпклюдза®. Совместное применение препарата Эпклюдза® с такими препаратами не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Применение совместно с сильными индукторами Р-гликопротеина или сильными индукторами цитохрома P450:** препарат Эпклюдза® увеличивает экспозицию тенофовира, особенно при совместном применении со схемой лечения ВИЧ, содержащей тенофовира диспроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (рифавирин или кобиксатат). Безопасность тенофовира диспроксила фумарата на фоне применения препарата Эпклюдза® и фармакокинетического усилителя не установлена. Потенциальные риски и польза, связанные с одновременным приемом препарата Эпклюдза® и комбинированного препарата с фиксированными дозами, содержащего элентеравир/кобиксатат/энтрицитабин/тенофовира диспроксила фумарат или с приемом тенофовира диспроксила фумарата, который назначается совместно с усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или даунавиром), должны рассматриваться, особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, принимающие препарат Эпклюдза® совместно с такими препаратами, как элентеравир / кобиксатат / энтрицитабин / тенофовира диспроксила фумарат или тенофовира диспроксила фумарат и усиленный ингибитор протеазы ВИЧ, должны наблюдаться на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовиром. Для ознакомления с рекомендациями по контролю функции почек см. инструкцию по применению препаратов, в состав которых входит тенофовира диспроксила фумарат, энтрицитабин/тенофовира диспроксила фумарат или элентеравир/кобиксатат/энтрицитабин/тенофовира диспроксила фумарат. **Применение у пациентов с сахарным диабетом:** у пациентов с сахарным диабетом может отмечаться улучшение контроля глюкозы, что может приводить к симптоматической гипогликемии после начала лечения препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С. Следует тщательно контролировать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, начинающих лечение препаратами прямого противовирусного действия, особенно в течение первых 3 месяцев, и при необходимости менять лекарственную терапию сахарного диабета. Врачи, отвечающий за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован о начале противовирусной терапии гепатита С препаратами прямого действия. **Ко-инфекция ВГС/ВІВ (вирус гепатита В):** пациенты, имеющие сопутствующую ко-инфекцию ВГС/ВІВ, имеют риск повторной активации ВІВ, поэтому их состояние следует отслеживать и контролировать в соответствии с действующими клиническими руководствами. **Цирроз класса С (по классификации Чайлд-Пью-Туркотт):** безопасность и эффективность препарата Эпклюдза® не оценивалась у пациентов с циррозом класса С (по классификации Чайлд-Пью-Туркотт) (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Побочное действие»). **Пациенты, перенесшие трансплантацию печени:** безопасность и эффективность препарата Эпклюдза® у пациентов, инфицированных ВГС, перенесших трансплантацию печени, не оценивалась. При принятии решения относительно лечения с применением препарата Эпклюдза® согласно рекомендуемому дозированию (см. раздел «Способ применения и дозы»), следует руководствоваться оценкой потенциальных рисков и пользы для каждого пациента. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** Препараты Эпклюдза® не оказывают значительного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг. По 28 таблеток во флаконе белого цвета, вместимостью 75 мл из полипропилена высокой плотности (ПЗПН), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми. Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэтиленового волокна. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг. По 28 таблеток во флаконе белого цвета, вместимостью 75 мл из полипропилена высокой плотности (ПЗПН), запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми. Свободное пространство флакона заполняют упаковочным материалом из полиэтиленового волокна. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона с контролем первого вскрытия. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Гилеад Сайенсес Интернэшнл, Великобритания / Gilead Sciences International Ltd, UK, Hoxton Building, Grants Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK. **Производитель:** выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсес Айеленд ЮЭС, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland, IDA Business and Technology Park, Camrighill, Co. Cork, Ireland. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:** ООО «Гилеад Сайенсес Руса». Российская Федерация, 115114 Москва, ул. Ленинская, дом 2, строение 1. Тел: +7 (495) 641 18 04. E-mail: drug.safety.russia@gilead.com. **При вторичной упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:** Производитель: вторичная упаковка, выпускающий контроль качества и организация, принимающая претензии потребителей: ОАО «Фармстандарт-Лексредства». 305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Аргентаная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru.

Данный материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эпклюдза® от 28.11.2019
2. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>, 27.01.2020
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, July 2018. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>

... ОТ ИЗЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА К ЭЛИМИНАЦИИ ГЕПАТИТА С³



Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области)

Т. И. ДАНИЛОВА¹, Ю. В. КОРНЕЕВ¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Н. Ю. НИКОЛЕНКО⁴

¹ТКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер» г. Сланцы, Ленинградская область, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Эффективность противотуберкулезных мероприятий определяется эффективностью лечения больных туберкулезом и прежде всего пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ). Значительное влияние на ситуацию оказывает наличие у пациентов сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Цель исследования: оценить результаты применения режимов химиотерапии (ХТ), включающих бедаквилин, у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Оценены эффективность и безопасность режимов, включающих бедаквилин, в интенсивную фазу ХТ у 80 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ: 1-я группа – 46 пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом (код МКБ10 A15-A19); 2-я группа – 34 пациента с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии с проявлениями микобактериальной инфекции (код МКБ10 B20.0).

Результаты. Исходы лечения в группах распределились следующим образом: эффективный курс ХТ статистически значимо чаще зарегистрирован в 1-й группе, чем во 2-й (80,4 и 52,9% соответственно, $p = 0,0088$). Неэффективный курс ХТ был у 3 пациентов в каждой из групп, «отрывы» от лечения статистически значимо чаще фиксировались во 2-й группе, чем в 1-й: у 8/34 против 2/46 ($p = 0,011$). Выбыли по 3 пациента как в 1-й группе, так и во 2-й (3/46 и 3/34, $p = 0,69$). Во время лечения лишь у 1 пациента 2-й группы отмечено нежелательное явление, с большой вероятностью связанное с приемом бедаквилина, – нарушение сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) и удлинение QTcF > 450 мс.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя, бедаквилин, эффективность лечения

Для цитирования: Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николenco Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>

Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region)

T. I. DANILOVA¹, YU. V. KORNEEV¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, N. YU. NIKOLENKO⁴

¹Leningrad Regional TB Dispensary, Slantsy, Leningrad Region, Russia

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The effectiveness of tuberculosis control is associated with efficacy of treatment of TB patients and above all patients with multiple and extensive drug resistance (MDR/XDR MTB). Patients with TB/HIV co-infection provide the significant impact on the situation.

The objective of the study is to assess outcomes of chemotherapy regimens containing bedaquiline in patients with MDR/XDR TB including those with concurrent HIV infection.

Subjects and methods. The efficacy and safety of the regimes containing bedaquiline were assessed in the intensive phase of chemotherapy in 80 patients with MDR/XDR TB: Group 1 consisted of 46 patients with negative HIV status (ICD10 code A15-A19); Group 2 – 34 HIV positive patients at the advanced stage with manifestations of a mycobacterial infection (ICD10 code B20.0).

Results. Treatment outcomes in the groups were as follows: the effective treatment was statistically significantly more frequent in Group 1 versus Group 2 (80.4 and 52.9%, respectively, $p = 0.0088$). Treatment failure was registered in 3 patients from each group; treatment defaults were statistically significantly more frequent in Group 2 compared to Group 1: in 8/34 versus 2/46 ($p = 0.011$). 3 patients were transferred out in both Group 1 and Group 2 (3/46 and 3/34, $p = 0.69$). During treatment, only 1 patient from Group 2 developed an adverse event, most likely associated with the in-take of bedaquiline, a heart rhythm disorder (ventricular arrhythmia) and prolongation of QTcF > 450 ms.

Key words: tuberculosis, HIV infection, multiple/extensive drug resistance, bedaquiline, effective treatment

For citations: Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay D. A., Nikolenko N. Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>

Для корреспонденции:
Данилова Татьяна Ивановна
E-mail: ftizdti@mail.ru

Correspondence:
Tatiana I. Danilova
Email: ftizdti@mail.ru

В Ленинградской области, несмотря на благоприятные тенденции по снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (рис. 1), остается высокой доля пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) среди впервые выявленных больных с бактериовыделением: 2019 г. – 39,7% (2018 г. – 40,7%; 2017 г. – 39,2%; 2016 г. – 30,3%). В то же время в 2019 г. в Ленинградской области отмечается относительная стабилизация доли МЛУ-ТБ среди контингентов пациентов с туберкулезом органов дыхания и бактериовыделением, состоящих на диспансерном учете на окончание года: 2019 г. – 64,0%; 2018 г. – 67,0%; 2017 г. – 63,0%; 2016 г. – 56,0%. Одним из основных показателей, определяющим эффективность противотуберкулезных мероприятий, является смертность. Число умерших от туберкулеза на территории Ленинградской области в 2019 г. составило 69 человек, что на 22 случая меньше, чем в 2018 г. (91 случай). Показатель смертности от туберкулеза в 2019 г. составил 3,7 случая на 100 тыс. населения (рис. 1). (Целевой показатель в 2019 г. по РФ – 6,3 случая на 100 тыс.).

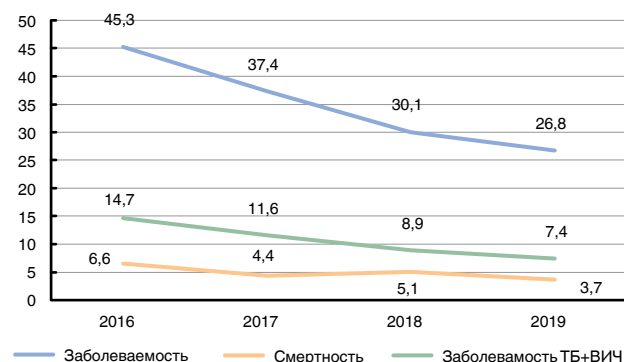


Рис. 1. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в Ленинградской области за 2016-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Changes in tuberculosis rates in Leningrad Region for 2016-2019 (per 100,000 population)

Значительное влияние на ситуацию по туберкулезу, в том числе по МЛУ/ШЛУ-ТБ, оказывает распространенность ВИЧ-инфекции в регионе. Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области снижается и составила в 2019 г. 7,4 случая на 100 тыс. населения (рис. 1).

Эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в Ленинградской области ежегодно увеличивается (рис. 2). Это связано с обеспечением быстрой диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами

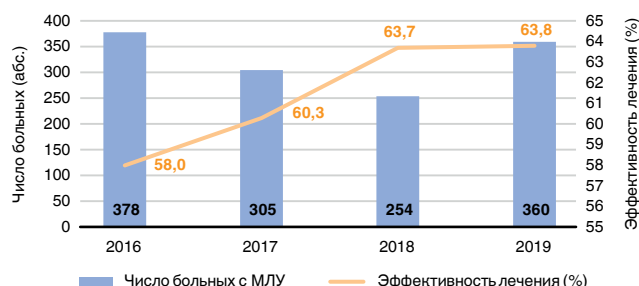


Рис. 2. Динамика эффективности лечения и числа больных МЛУ-ТБ в Ленинградской области в 2016-2019 гг.

Fig. 2. Changes in treatment efficacy and number of MDR TB patients in Leningrad Region in 2016-2019

(GeneXpert, Hain-, Биочип-ТБ – ТБ-Тест), наличием аппаратной бактериологической диагностики (Bactec MGIT 960, Бастес FX), гарантированным обеспечением на весь курс лечения современными противотуберкулезными препаратами, в частности бедаквилином, зарегистрированным в РФ в 2013 г. [4] и уже широко используемым [2, 3, 5, 7, 8].

Бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным препаратом при формировании схемы лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [6, 9, 13].

Опыт применения бедаквилина для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией пока не велик, это зарубежные [10, 11, 12] и отечественные публикации [1, 7]. Учитывая высокую долю больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области, высокие показатели МЛУ/ШЛУ МБТ у больных этой категории, анализ применения бедаквилина актуален.

Цель исследования: оценить результаты применения режимов химиотерапии (ХТ), включающих бедаквилин, у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное нерандомизированное открытое. Период наблюдения пациентов – 2018-2020 гг. Формирование выборки больных для исследования проведено на основе критериев включения и исключения. Критериями включения пациента в исследование являлись: наличие туберкулеза органов дыхания с лабораторно доказанной МЛУ МБТ, лечение в интенсивной фазе (ИФ) по 4-му или 5-му режиму ХТ с использованием в схеме бедаквилина. Критериями исключения служили: невозможность формирования схемы как минимум из пяти противотуберкулезных препара-

ратов (ПТП), считая бедаквилин; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной ХТ; в соответствии с необходимым режимом; беременность; кормление грудью.

Впервые выявленным пациентам перед началом лечения при обнаружении устойчивости к рифампицину (R) методом полимеразной цепной реакции на аппарате GeneXpert назначался 4-й стандартный режим, включая бедаквилин [4]. Коррекция режима проводилась после тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) на аппарате Hain-test, ТВ-тест (для ускоренного тестирования лекарственной устойчивости к ПТП первого и второго ряда), затем после получения результатов лекарственной чувствительности при культуральном исследовании в системе Bactec-960 (ко всему спектру ПТП первого и второго ряда – амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин и линезолид). Пациентам с повторными курсами лечения проводился ТЛЧ с учетом данных об уже известной лекарственной устойчивости МБТ.

ИФ ХТ включала: у больных МЛУ-ТБ – четыре эффективных ПТП второго ряда и бедаквилин; с пред-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ – 4-6 препаратов с использованием в схемах моксифлоксацина/левофлоксацина в дозе 1,0 г, бедаквилина и линезолида.

Решение о назначении пациентам бедаквилина принималось Центральной врачебной комиссией (ЦВК) противотуберкулезного учреждения. Бедаквилин применялся в соответствии с действующими нормативными документами [6, 9] и инструкцией по применению препарата [4]. Прием всех ПТП, в том числе бедаквилина, строго контролировался медицинскими работниками. Все пациенты перед началом ХТ с включением бедаквилина были обследованы, получено информированное добровольное согласие на лечение. Мониторинг их состояния во время лечения проводили по следующим параметрам: наличие интоксикации, индекс массы тела, наличие бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии и посева, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения, лабораторное исследование крови, в том числе биохимическое, и мочи, ЭКГ-мониторинг.

Эффективность ХТ в ИФ оценивалась в двух временных точках: через 3 мес. по результатам клинического наблюдения (исчезновение симптомов интоксикации, респираторных жалоб) и наличию отрицательных результатов бактериоскопии; в конце ИФ – по наступлению абациллирования мокроты (при ХТ по 4-му режиму – получение отрицательных посевов в течение двух последовательных месяцев, по 5-му режиму – в течение трех последовательных месяцев); по результатам рентгенологического обследования. В оценку эффективности не включены пациенты выбывшие, прервавшие курс ХТ, умершие. Среди пациентов, окончивших курс

ХТ, проанализирована доля неэффективно леченных. По результатам наблюдения оценены такие параметры, как «отрыв от лечения», «выбывшие» и «умершие». В исследовании оценены переносимость и безопасность режимов ХТ, содержащих бедаквилин.

Согласно ВИЧ-статусу сформировано две группы пациентов: 1-я группа – 46 больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом, получавших лечение в Сланцевском стационарном отделении ГКУЗ «ЛОПТД», 2-я группа – 34 пациента с наличием МЛУ/ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний, лечившиеся в специализированном туберкулезном стационаре на базе ГКУЗЛО «Зеленохолмская туберкулезная больница» по оказанию помощи больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении Microsoft Excel 2017. Проведена описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Для сравнения двух абсолютных показателей, характеризующих частоту признака, использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, по половому признаку пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не различались ($p = 0,0784$) и были преимущественно мужского пола (80,4 и 94,1% соответственно). В 1-й группе были лица более молодого возраста (медиана Ме = 31,7 года), во 2-й группе Ме = 41,6 года).

Таблица 1. Характеристики пациентов 1-й и 2-й групп, абс. (%)

Table 1. Specific features of patients from Groups 1 and 2, abs. (%)

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Женщины	9 (19,6%)	2 (5,9%)	0,0784
Мужчины	37 (80,4%)	32 (94,1%)	0,0784
Новые случаи ТБ	11 (23,9%)	8 (23,5%)	0,4009
Случаи повторного лечения ТБ	35 (76,1%)	26 (76,5%)	0,9681
Инвалидность по ТБ	11 (23,9%)	10 (29,4%)	0,5823

В обеих группах основной пул пациентов составили лица, которым курс терапии был назначен повторно (76,1 и 76,5% соответственно, $p = 0,9681$). Длительность фтизиатрического анамнеза среди лиц, повторно получающих курс ХТ, составила от 1 до 18 лет.

Характеристика ВИЧ-статуса у пациентов 2-й группы представлена в табл. 2. Это были пациенты на поздней стадии ВИЧ-инфекции, полу-

Таблица 2. Характеристика ВИЧ-статуса у пациентов 2-й группы (n = 34)

Table 2. HIV status in patients from Group 2 (n=34)

Параметры	Частота, абс. (%)
ВИЧ-инфекция 4Б ст.	18 (52,9%)
ВИЧ-инфекция 4В-5-й ст.	16 (47,1%)
Вирусная нагрузка более 1 000 000 копий/мл	10 (29,4%)
CD4 ⁺ -клетки менее 350	23 (67,6%)
Получали антиретровирусную терапию	31 (91,2%)

чали курс антиретровирусной терапии в стационаре 91,2% (31). Медиана CD4-клеток составляла 141 кл/мкл (95%-ный ДИ 100-150.)

Спектр сопутствующих заболеваний распределился следующим образом (рис. 3): в 1-й группе самым частым сопутствующим заболеванием были хроническая обструктивная болезнь легких (34,8%) и алкогольная зависимость (32,6%), а также по 2 (4,3%) пациента с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, токсическим поражением печени, злокачественными новообразованиями

кроветворной системы. Во 2-й группе сопутствующая патология представлена преимущественно хроническими вирусными гепатитами (94,1%), алкогольной и наркотической зависимостью (50,0 и 44,1%).

Среди пациентов 1-й группы в структуре легочных форм туберкулеза достоверно чаще преобладал инфильтративный туберкулез (67,4% против 23,6% во 2-й группе, $p_{1-2} = 0,01$). У пациентов 2-й группы часто имелся туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ) ($p_{1-2} < 0,01$), в большинстве случаев сочетаясь с туберкулезом легочной ткани. Наличие деструкции в обеих группах выявлено у большинства пациентов, а частота бактериовыделения, установленного различными методами, в группах сопоставима (табл. 3). Спектр лекарственной чувствительности в группах также не различался.

Длительность химиотерапии

Длительность ИФ в 1-й группе составляла $6,4 \pm 0,9$ мес., во 2-й группе – $7,3 \pm 1,1$ мес.

Средняя длительность приема бедаквилина составила в группах $5,2 \pm 0,7$ мес. По решению ЦВК 4 больным 1-й группы и 3 больным 2-й группы был назначен повторный курс препарата.

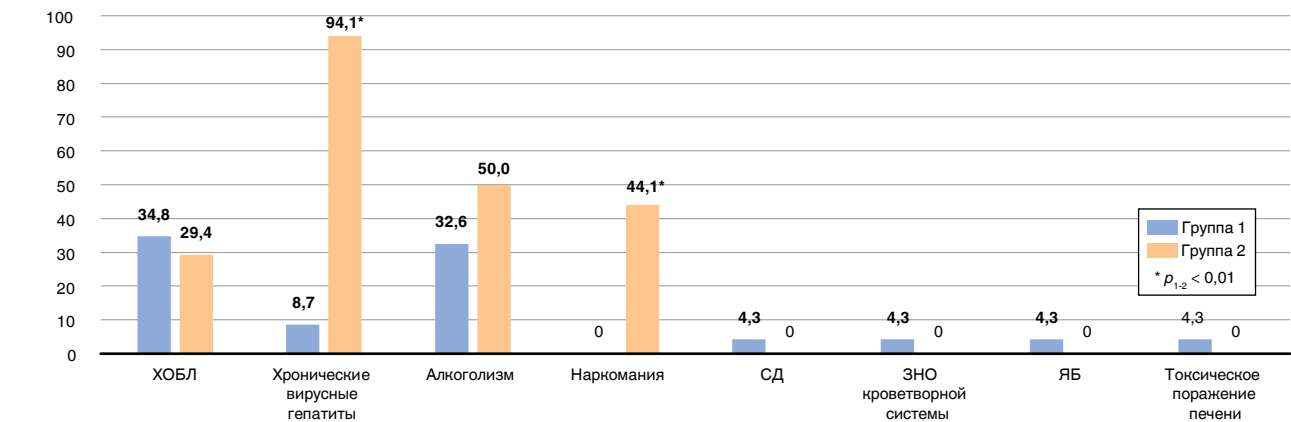


Рис. 3. Сопутствующая патология в 1-й и 2-й группах

Fig. 3. Concurrent conditions in Groups 1 and 2

Таблица 3. Характеристика туберкулеза в группах

Table 3. Tuberculosis characteristics in the groups

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Инфильтративный туберкулез	31 (67,4%)	8 (23,6%)	0,01
Диссеминированный туберкулез легких	10 (21,7%)	10 (29,4%)	0,44
Наличие CV	32 (69,6%)	20 (58,8%)	0,32
ТБ ВГЛУ	0	16 (47,1%)	< 0,01
ФКТ легких	5 (10,9%)	4 (11,8%)	0,89
МБТ+ по бактериоскопии	20 (43,5%)	12 (35,3%)	0,46
Рост на аппарате Bactec MGIT-960	44 (95,7%)	32 (94,1%)	0,76
Устойчивость к R на аппарате Gene-expert	23 (50,0%)	15 (44,1%)	0,60
Резистентность на аппарате Hain-Geno TypeDRplus	15 (32,6%)	10 (29,4%)	0,76
МЛУ-ТБ по результатам посева	16 (34,8%)	10 (29,4%)	0,61
ШЛУ-ТБ по результатам посева	30 (65,2%)	24 (70,6%)	0,61

Примечание: R – рифампицин

Режим дозирования бедаквилина 1 курса: 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 нед., с 3-й по 24-ю нед. – по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 ч между дозами) на протяжении последующих 22 нед. (в суммарной дозе 600 мг в неделю) [4]. Дозирование препарата при повторном курсе в суммарной дозе 600 мг в неделю – 24 нед.

Эффективность лечения
Схемы ХТ были сопоставимы в обеих группах. Через 3 мес. терапии по ИФ в обеих группах у

большинства пациентов отмечалось исчезновение симптомов интоксикации и респираторных жалоб у 40/46 (87,0%) и 24/34 (70,6%) соответственно, $p = 0,07$. Негативация мокроты, подтвержденная методом бактериоскопии, статистически значимо чаще достигнута в 1-й группе, чем во 2-й группе (у 16/20 (80,0%) против 7/12 (58,3%), $p = 0,0003$).

Исходы случаев лечения в ИФ в двух группах распределились следующим образом (табл. 4): эффективный курс ХТ статистически значимо чаще

Таблица 4. Результаты интенсивной фазы химиотерапии в 1-й и 2-й группах

Table 4. Results of intensive phase of treatment in Groups 1 and 2

Параметры	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Эффективный курс ХТ	37 (80,4)	18 (52,9%)	0,01
Негативация МБТ на жидких и плотных питательных средах не менее чем трехкратно	24 (64,8%)	10 (55,6%)	0,50
Динамика рентгеномографических данных, включая компьютерную томографию:			
рассасывание очагово-инфильтративных изменений	23 (62,2%)	10 (55,6%)	0,64
закрытие полостей деструкции	15/32 (46,9%)	5/20 (25,0%)	0,36
Неэффективные курсы ХТ (НХХТ)	3 (6,5%)	3 (9%)	0,69
Умер от туберкулеза от других причин	1 (2,2%)	2 (5,9%)	
Прервал НХТ	2 (4,3%)	8 (22,2%)	0,011
Выбыл	3 (6,5%)	3 (8,2%)	0,69

регистрировался в 1-й группе – 37/46 (80,4%), во 2-й группе – 18/34 (52,9%), $p = 0,0088$. Неэффективный курс ХТ – у 3 пациентов в каждой группе, отрывы от лечения статистически значимо чаще встречались во 2-й группе (8/34), чем в 1-й группе (2/46) ($p = 0,015$). Выбыли из исследования 3/46 пациента 1-й группы и 3/34 пациента 2-й группы, $p = 0,69$.

Если же определить эффективный курс только среди завершивших ИФ лечения (то есть не учитывать умерших по любой причине, прервавших курс лечения и выбывших), то в 1-й группе частота составит 37/40 (92,5%), а во 2-й группе – 18/22 (81,8%), $p = 0,15$. То есть наличие ВИЧ-инфекции статистически значимо влияет на эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ, но происходит это из-за того, что пациенты с сочетанной инфекцией чаще не заканчивают ИФ ХТ по разным причинам, чаще всего прерывают лечение. Среди же закончивших ИФ ХТ в группах статистически значимой разницы в эффективности нет. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными других авторов [7] и доказывают, что применение бедаквилина в схемах терапии существенно улучшает результаты лечения вне зависимости от иммунного статуса.

Переносимость и безопасность режимов ХТ, включающих бедаквилин

Виды и частота нежелательных явлений на прием лекарственных препаратов представлены в табл. 5. Во 2-й группе у 1 пациента отмечались нарушение

Таблица 5. Спектр нежелательных явлений на прием лекарственных препаратов в 1-й и 2-й группах

Table 5. The ranges of adverse events caused by medications in Groups 1 and 2

Виды нежелательных явлений	1-я группа, n = 46, абс. (%)	2-я группа, n = 34, абс. (%)	p
Всего	2 (4,3%)	4 (11,8%)	0,39307
Токсический гепатит	2 (4,3%)	3 (8,8%)	0,41222
Нарушение ритма и проводимости	0	1 (2,9%)	
Удлинение интервала QTcF > 450 мс	0	1 (2,9%)	

сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) и удлинение на ЭКГ QTcF > 450 мс.

Закключение

Использование бедаквилина в 4-м и 5-м режимах ХТ позволяет достичь достаточно высоких показателей эффективности лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при наличии у них ВИЧ-инфекции. Нежелательные явления на прием препаратов встречались в единичных случаях. Нарушение ритма и проводимости и удлинение интервала QTcF > 450 мс имели место у 1 (2,9%) пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, поэтому можно утверждать, что применение бедаквилина достаточно безопасно у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которые помимо комплекса ПТП получают антиретровирусную терапию.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквиллина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 9 – С. 49-54.
2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
3. 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.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo). – ЛП-002281, 17.07.2015.
5. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквиллин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29-35.
6. Приказ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» от 29 декабря 2014 г. № 951.
7. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
8. 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.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: третье издание, РОФ, стр. 17, 33.
10. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1798-1807.
11. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis // *AIDS Res. Therap.* – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер»,
192029, Санкт-Петербург, пер. Ногина, д. 5.

Данилова Татьяна Ивановна

кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (812) 412-01-63.
E-mail: ftizdti@mail.ru

Корнеев Юрий Валентинович

главный врач, главный внештатный специалист-фтизиатр
Ленинградской области.
Тел.: 8 (812) 412-01-45.
E-mail: tublo@yandex.ru

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
3. 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.)
4. Use guidelines for Sirturo®. LP-002281, 17.07.2015. (In Russ.)
5. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
6. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014. (In Russ.)
7. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
9. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 3rd Ed., ROF Publ., pp. 17, 33.
10. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 1798-1807.
11. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. *AIDS Res. Therap.*, 2016, vol. 13, pp. 34.
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 979-985.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Leningrad Regional TB Dispensary,
5, Nogina St.,
St. Petersburg, 192029.

Tatiana I. Danilova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Phone: +7 (812) 412-01-63.
Email: ftizdti@mail.ru

Yury V. Korneev

Head Physician,
Chief TB Expert of Leningrad Region.
Тел.: +7 (812) 412-01-45.
Email: tublo@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),

доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии Института фармации.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: 8 (499) 248-05-53.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной
иммунологии № 71.

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Тел.: 8 (499) 617-10-27.

E-mail: D624254@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич

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

научный сотрудник.

107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

E-mail: nynikolenko@icloud.com

Dmitry A. Kudlay

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),

Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology
Department of Pharmaceutical Science Institute.

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Phone: +7 (499) 248-05-53.

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71.

24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.

Phone: +7 (499) 617-10-27.

Email: D624254@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko

Moscow Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Moscow Health Department,
Researcher.

10, Stromynka St.,

Moscow, 107014.

Email: nynikolenko@icloud.com

Поступила 11.03.2020

Submitted as of 11.03.2020



«Эдвансд Трейдинг» - одна из ведущих дистрибьюторских компаний на российском фармацевтическом рынке. Компания постоянно участвует в открытых тендерах, проводимых федеральными и региональными министерствами здравоохранения, уполномоченными ведомствами и даже отдельными ЛПУ. Накопленный более чем за семнадцать лет работы опыт позволяет применять собственную разработанную компьютеризированную технологию комплектации заказа, его хранения, промежуточного складирования и транспортировки груза конечному потребителю с осуществлением полного контроля требуемых условий. Вся деятельность компании по хранению и дистрибуции лекарственных препаратов проводится в строгом соответствии с правилами GDP.

123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 2, 3 этаж

Тел: +7 (495) 915-84-26; +7 (499) 193-71-11

Факс: +7 (495) 942-52-81; E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Фармасьютикалс» активно развивающееся промышленное подразделение группы. Новый завод, построенный по современному проекту, с учетом последних международных рекомендаций и требований в области фармацевтического производства, оснащенный новейшим технологическим оборудованием и передовыми технологиями, получил не только лицензию на производство, хранение и реализацию лекарственных средств, но и сертификат GMP. Кроме противотуберкулезных препаратов в настоящее время идет внедрение в производство противоопухолевых препаратов, антиретровирусных лекарственных средств и других. Компания также планомерно осуществляет полный цикл производства по выпускаемой ею номенклатуре лекарств.

308519, Россия, Белгородская обл.,

Белгородский р-н, пос. Северный, ул. Березовая, 1/21

Тел: +7 (4722) 20-23-19; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: factory@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Пермь» входит в группу компаний «Эдвансд» с января 2019 г. как производственное подразделение по выпуску парентеральных инъекционных лекарственных препаратов. Предприятие осуществляет выпуск изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы в стеклянных флаконах. В настоящее время фактически завершена целевая модернизация завода, его производственных помещений и технологического оборудования для значительного расширения номенклатуры выпускаемых растворов. В текущем 2020 году планируется освоение выпуска современных противомикробных и противовоспалительных препаратов.

Россия, 617700, Пермский край, Куединский район, пос. Куеда,

ул. Комсомольская, д.58; Тел.: +7 (34262) 3-12-26

E-mail: perm@atcl.ru; www.atcl.ru



www.atcl.ru





Плевральные выпоты у больных саркоидозом

Н. А. СТОГОВА

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

РЕЗЮМЕ

Обзор 62 источников литературы показал, что при саркоидозе легких образование плеврального выпота наблюдается у 1,1-16,7% больных. Данные торакоскопических исследований с биопсией плевры при саркоидозе выявляли поражение как висцеральной, так и парietальной плевры, что проявлялось гидротораксом, хилотораксом, гемотораксом. Среди пациентов с плевральными выпотами различной этиологии саркоидоз плевры выявляется в 1,5-4,0% случаев. Однако плевральный выпот у больных саркоидозом может быть обусловлен и сопутствующими заболеваниями (туберкулезом, микозом, сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии, пневмонией, онкологическими заболеваниями). В связи с этим для этиологической диагностики плеврального выпота у больных саркоидозом целесообразна морфологическая верификация диагноза.

Ключевые слова: саркоидоз, плевральный выпот, клиника, морфология, диагностика

Для цитирования: Стогова Н. А. Плевральные выпоты у больных саркоидозом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 64-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-64-69>

Pleural effusion in sarcoidosis patients

N. A. STOGOVA

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

ABSTRACT

The article presents the review of 62 publications which demonstrated that 1.1-16.7% of patients with pulmonary sarcoidosis develop plural effusion. Data from thoracoscopic examinations with pleural biopsy in sarcoidosis revealed damage to both the visceral and parietal pleura which manifested through hydrothorax, chylothorax, and hemothorax. Among patients with pleural effusions of various etiology, pleural sarcoidosis is detected in 1.5-4.0% of cases. However, pleural effusion in patients with sarcoidosis can also be caused by concomitant diseases (tuberculosis, mycosis, cardiac, renal, and hepatic failures, pulmonary embolism, pneumonia, and oncological diseases). In this regard, it is advisable to perform morphological verification for the etiological diagnosis of pleural effusion in sarcoidosis patients.

Key words: sarcoidosis, pleural effusion, symptoms, morphology, diagnosis

For citations: Stogova N. A. Pleural effusion in sarcoidosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 64-69. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-64-69>

Для корреспонденции:

Стогова Наталья Аполлоновна
E-mail: stogova.51@mail.ru

Correspondence:

Natalya A. Stogova
Email: stogova.51@mail.ru

Саркоидоз – системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в пораженных органах неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранул [3]. В настоящее время большинство исследователей считают, что саркоидоз не имеет одной единственной причины, а является результатом взаимодействия между различными этиологическими агентами и иммунной системой у предрасположенных лиц, то есть обусловлен воздействием какого-либо внешнего агента, вызывающего характерный иммунный ответ у генетически восприимчивых людей [3, 13, 58]. Установлено, что определенную роль в патогенезе саркоидоза играют особенности врожденного иммунитета и истощение иммунных клеток [41].

В последние годы наблюдается рост распространенности саркоидоза во всем мире [3, 9]. Наиболее часто вовлекаются в процесс легкие, внутригрудные лимфатические узлы, кожа, глаза, печень, селезенка, почки, кости и сердце [3, 7]. Поражение плевры при саркоидозе впервые было обнаружено при патолого-анатомическом исследовании, и результаты опубликованы в 1933 г. Schaumann J. [46]. Schomerus M. (1958) по данным секционных ма-

териалов отметил наличие саркоидоза плевры у 13 (7,88%) из 165 умерших от саркоидоза [47]. По данным разных авторов, плевра у больных саркоидозом поражается в 10-100% случаев, однако клинически проявляется редко и не всегда выявляется [10]. Продолжительность диагностического периода наличия патологии плевры у больных саркоидозом составляет от 2 нед. до нескольких лет [52]. Патоморфологические исследования показали, что легочные формы саркоидоза всегда сопровождаются развитием в висцеральной плевре эпителиоидно-гигантоклеточных гранул, в том числе склерозирующихся [6]. При этом происходит обильная инфильтрация Т- и В-лимфоцитами плевры и субплевральных участков легких с выраженной реакцией сосудов микроциркуляторного русла с повышением проницаемости их стенок и отеком [6]. В настоящее время большинство ученых считают, что поражение плевры является частью внутригрудного саркоидоза [52, 59]. Патологические изменения плевры могут наблюдаться в виде плевральных утолщений, узелков [54], в виде гидроторакса [20], пневмоторакса [36, 37], гемоторакса [23, 27, 32] или хилоторакса [19]. Так, Wang F. et al. в

2015 г. в обзоре данных литературы отметили, что в течение 2004-2014 гг. из 92 случаев поражения плевры при саркоидозе в 59 наблюдался плевральный выпот, в 29 – плевральные утолщения, в 3 – пневмоторакс и в 1 случае – узелковые образования на плевре [61]. Cozzi D. et al. (2018) с помощью компьютерной томографии из 47 больных саркоидозом патологию плевры выявили у 2 (4,26%) больных, в том числе у 1 – пневмоторакс и у 1 – плевральные утолщения [16]. Использование компьютерной томографии высокого разрешения позволяет выявить при саркоидозе плевральные и субплевральные утолщения в 22-76% случаев [52]. В редких случаях саркоидоз плевры наблюдается в виде кальцификации плевральных листков [49, 52].

Поражение плевры с образованием плеврального выпота наблюдается редко. Так, Huggins J. T. et al. в 2006 г. сообщили, что только у 2 (1,1%) из 181 пациента с саркоидозом наблюдался плевральный выпот, вторичный по отношению к саркоидозу [24]. С помощью ультразвукового исследования грудной клетки Sun Y. C. et al. в 2006 г. из 32 больных саркоидозом только у 2 (6,3%) отметили наличие плеврального выпота [53]. Обзор литературы, проведенный этими авторами, показал, что в Китае плевральный выпот при саркоидозе наблюдался в 3,4-16,7% случаев. В литературе последних лет имеются немногочисленные публикации о наличии плеврального выпота при саркоидозе [20, 21, 28, 44, 62]. Так, Sharma S. K. в 2012 г. из 164 пациентов с гистологически подтвержденным саркоидозом установил наличие плеврального выпота у 2 (1,2%) и утолщений плевры у 5 (3,0%) больных [50]. Ferreiro L. в 2014 г. отметил наличие плеврального выпота у 3 (1,5%) из 195 пациентов с саркоидозом, находившихся на стационарном лечении в течение 2001-2012 гг. [19]. Prabhu V. G., Narasimhan R. (2012) при торакоскопии 68 пациентов с плевральным выпотом неясной этиологии диагностировали саркоидоз плевры у 1 (1,47%) из них [43]. Hallifax R. J. (2014) из 50 больных с плевральным выпотом при игловой биопсии плевры установил наличие саркоидоза у 2 (4,00%) [22].

Плевральный выпот при саркоидозе может возникать в любом возрасте, но чаще в 30-60 лет и вне зависимости от пола [21, 52]. У больных с плевральным выпотом, вызванным саркоидозом, обычно наблюдается распространенный саркоидоз паренхимы легких и часто – внеторакальный саркоидоз [35]. Описаны случаи гидроторакса при саркоидозе селезенки [40], при нейросаркоидозе [25]. Плевральный выпот встречается в разных рентгенологических стадиях саркоидоза органов дыхания, но чаще – в I и II стадиях [45, 52], чаще в активной фазе, чем стабильной. Так, по данным J. T. Huggins et al. (2006), плевральный выпот наблюдался у 11,1% больных с обострением саркоидоза легких и только у 0,6% пациентов со стабильным течением [24]. В большинстве случаев в плевральной полости отмечалось

небольшое количество жидкости, но встречались и массивные плевральные выпоты [20, 25, 29, 34]. Плевральный выпот при саркоидозе чаще односторонний, но описаны случаи и двустороннего [18, 44, 55, 62]. Так, Soskel N. T., Sharma O. R. наличие двухстороннего плеврального выпота отметили в 18,2% случаев гидроторакса при саркоидозе [52]. При этом установлено, что плевральная жидкость может быть как экссудатом [18], так и транссудатом [44, 51], иметь серозный, серозно-геморрагический или хилезный характер. Чаще плевральный выпот имеет лимфоцитарный клеточный состав, но встречается и эозинофильный [52, 56]. Имеются публикации о сочетании плеврита при саркоидозе с поражением других серозных оболочек: с перикардитом [26, 48], с асцитом [33, 39].

Механизмы, способствующие возникновению плеврального выпота при саркоидозе, окончательно не установлены. Наиболее вероятной причиной считается повышение проницаемости капилляров плевральных листков вследствие их поражения при саркоидозе, но к накоплению жидкости в плевральной полости могут привести также сдавление верхней полой вены и/или бронхов лимфатическими узлами [23, 45]. Возникновению хилоторакса способствует нарушение лимфатического дренажа из плевральной полости при сдавлении медиастинальными лимфатическими узлами грудного лимфатического протока или повреждение стенки лимфатического сосуда саркоидными узелками [20, 45]. Возникновению пневмоторакса способствует некроз субплевральных очагов саркоидоза или разрыв булл висцеральной плевры [52].

Симптомы поражения плевры при саркоидозе различны, возможно бессимптомное течение, но у большинства больных наблюдаются одышка, сухой кашель, иногда – повышение температуры тела, боль в грудной клетке на стороне плеврита, потеря массы тела [27, 34, 55]. Вместе с тем выявление большого, имеющего рентгенологические признаки плеврального выпота в сочетании с локальным поражением легких и/или увеличением внутригрудных лимфатических узлов, ставит перед врачом общей практики трудную задачу дифференциальной диагностики между туберкулезом, неспецифическим воспалением, онкологической патологией, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом. В большинстве случаев плевральный выпот при саркоидозе ошибочно трактуется и лечится как туберкулезный [53, 61]. Диагностический процесс упрощается, когда экссудативный плеврит возникает у больных с уже установленным ранее диагнозом саркоидоза другой локализации [28]. Однако следует иметь в виду, что плевральный выпот у больных саркоидозом может быть обусловлен как самим саркоидозом, так и присоединением туберкулезного плеврита в результате иммуносупрессивного влияния глюкокортикостероидных препаратов, используемых при лечении саркоидоза [4, 15]. Кроме того,

плевральный выпот у больных саркоидозом может быть обусловлен присоединившейся бактериальной пневмонией, почечной, печеночной, сердечной недостаточностью, онкологическими и другими сопутствующими заболеваниями. Так, Баранова О. и др. из 560 больных саркоидозом различных стадий диагностировали присоединение тромбоэмболии легочной артерии у 21 (3,75%) больного, из которых у 4 (19,05%) пациентов методами лучевой диагностики выявлена жидкость в плевральной полости [1]. Плевральный выпот также может быть обусловлен наличием сердечной недостаточности при саркоидозе сердечной мышцы [14] или констриктивном перикардите [17]. Описаны случаи грибкового поражения плевры при саркоидозе [42]. В некоторых случаях саркоидоз развивается у больных, ранее перенесших туберкулез [38], что вызывает затруднения в этиологической трактовке заболевания.

По мнению многих авторов, оптимальным методом доказательства саркоидоза плевры является гистологическое определение эпителиоидно-гигантоклеточных неказеифицированных гранул в материале биопсии, полученном при торакоскопии, при наличии клинических признаков саркоидоза и исключении других гранулематозных заболеваний, в первую очередь туберкулеза [18, 43, 54, 60]. При этом при плевроскопии в ряде случаев выявляются множественные узелковые образования белого цвета на париетальной и висцеральной плевре [18, 23, 28]. Возможно использование и пункционной биопсии плевры под ультразвуковым контролем [22]. В сложных случаях, когда имеется распространенная диссеминация очагов в легких при отсутствии увеличения внутригрудных лимфатических узлов, рекомендуется использование диагностической торакотомии с биопсией плевры, легких, внутригрудных лимфатических узлов [7]. Однако следует иметь в виду, что при туберкулезном плеврите в материале пункционной биопсии плевры в 40-50% случаев тоже выявляются эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы без казеозного некроза [11, 35]. Выявление гранул без казеоза при биопсии плевры характерно и для грибкового поражения плевры [35]. Известно, что даже у морфологов при интерпретации результатов биопсии возникают трудности при дифференциальной ди-

агностике саркоидоза и туберкулеза [2, 8]. В этих случаях учитывают данные иммунологических и микробиологических методов для исключения туберкулеза [5]. Причем микробиологическому исследованию обязательно должен подвергаться и материал биопсии плевры [20]. Как известно, результаты туберкулиновых проб и квантиферонового теста при саркоидозе часто бывают отрицательными [7, 8, 28]. Большое значение в диагностике саркоидоза придается бронхоскопии с биопсией как патологически измененной слизистой бронха [3], так и трансбронхиальной биопсии легких и внутригрудных лимфатических узлов, эндобронхиальному ультразвуковому исследованию с биопсией лимфатических узлов [44], медиастиноскопии с биопсией лимфатических узлов [34], а также позитронно-эмиссионной томографии [58]. Кроме того, для саркоидоза характерным является повышение в сыворотке крови уровня лизоцима, ангиотензинпревращающего фермента, сывороточного амилоида А, хитотриозидазы [12], а также увеличение количества лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [3, 7, 10] и в плевральном экссудате [31].

Наличие плеврального выпота отягощает течение саркоидоза и ухудшает качество жизни больных. В лечении плеврального выпота, обусловленного саркоидозом, обычно используются глюкокортикостероидные препараты [31, 48, 60], хотя в некоторых случаях он может рассосаться спонтанно [20, 28]. В большинстве случаев рассасывание плеврального выпота происходит в течение 1-3 мес. [20], но иногда он имеет затяжное и рецидивирующее течение [17, 25, 26]. В случае резистентности к кортикостероидам, непереносимости или наличии противопоказаний к их применению лечение саркоидоза проводится в основном низкими дозами метотрексата или азатиоприна [30]. При тяжелом рефрактерном саркоидозе используются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, такие как инфликсимаб, адалимумаб [57]. Доказали свою эффективность и такие препараты, как пентоксифиллин, хлороквин [30].

Таким образом, проблема этиологической диагностики и лечения плевральных выпотов у больных саркоидозом сохраняет свою актуальность.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О., Перлей В., Гичкин А., Золотницкая В., Сперанская А., Илькович М. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания // *Врач.* – 2012. – № 2. – С. 82-88.
2. Бирон Э. В., Купавцева Е. А., Городилина Н. Д. Диагностика саркоидоза у больной с атипичным течением заболевания // *Медицинский альянс.* – 2013. – № 1. – С. 95-97.

REFERENCES

1. Baranova O., Perley V., Gichkin A., Zolotnitskaya V., Speranskaya A., Ilkovich M. Specific parameters of the diagnosis and course of pulmonary embolism in patients with respiratory sarcoidosis. *Vrach*, 2012, no. 2, pp. 82-88. (In Russ.)
2. Biron E.V., Kupavtseva E.A., Gorodilina N.D. Diagnosis of sarcoidosis in the patient with an abnormal course of the disease. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 1, pp. 95-97. (In Russ.)

3. Визель А. А. Саркоидоз: Монография / под ред. Визеля А. А. (Серия монографий Российского респираторного общества). – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
4. Гармаш Ю. Ю., Борисов С. Е. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом, подвергающихся иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – С. 71-72.
5. Двораковская И. В., Майская М. Ю., Насыров Р. А., Баранова О. П., Ариэль Б. М. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 1. – С. 27-31.
6. Ерохин В. В. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
7. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Баранова О. П. Саркоидоз органов дыхания // Диссеминированные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 137-196.
8. Павлова М. В., Белокуров М. А., Чернохаева И. В., Якунова О. А., Козак А. Р., Цинзерлинг В. А. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 3. – С. 57-61.
9. Пальчикова И. А., Чернявская Г. М., Калачева Т. П., Пурлик И. Л., Денисова О. А., Попонина Т. М. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 48-54.
10. Самцов А. В., Илькович М. М., Потекаев Н. С. Саркоидоз. – СПб.: Невский Дialekt, 2001. – 158 с.
11. Тютин Н. С., Стогова Н. А., Гиллер Д. Б. Болезни плевры / под ред. В. В. Ерохина. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 256 с.
12. Ahmadzai H., Wakefield D., Thomas P. S. The potential of the immunological markers of sarcoidosis in exhaled breath and peripheral blood as future diagnostic and monitoring techniques // *Inflammopharmacology*. – 2011. – Vol. 19, № 2. – P. 55-68.
13. Beijer E., Veltkamp M., Meek B., Moller D. R. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: novel insights // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 404-416.
14. Birkenbach C., Schröder A. S., Sperhake J. P. Sudden death due to pulmonary embolism in a patient with cardiac sarcoidosis // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 466-469.
15. Carbonelli C., Giuffreda E., Palmiotti A., Loizzi D., Lococo F., Carpagnano E., Lacedonia D., Sollitto F., Foschino M. P. Coexistent sarcoidosis and tuberculosis: a case report // *Respiration*. – 2017. – Vol. 93, № 4. – P. 296-300.
16. Cozzi D., Bargagli E., Calabrò A. G., Torricelli E., Giannelli F., Cavigli E., Miele V. Atypical HRCT manifestations of pulmonary sarcoidosis // *Radiol. Med.* – 2018. – Vol. 123, № 3. – P. 174-184.
17. Darda S., Zughaib M. E., Alexander P. B., Machado C. E., David S. W., Saba S. Cardiac sarcoidosis presenting as constrictive pericarditis // *Tex. Heart Inst. J.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 319-323.
18. Enomoto Y., Yokomura K., Suda T. Bilateral pleural effusion associated with miliary sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 4. – P. 474-475.
19. Ferreira L., San Jose E., González Barcala F. J., Suárez-Antelo J., Toubes M. E., Valdés L. Pleural effusion and sarcoidosis: an unusual combination // *Arch. Bronconeumol.* – 2014. – Vol. 50, № 12. – P. 554-556.
20. Fijolek J., Wiatr E., Gawryluk D., Langfort R., Bestry I. Pleural sarcoidosis – in three patients // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 79-82.
21. Fontecha Ortega M., Rodríguez Álvarez S. J., García Satué J. L. Pleural effusion: a rare manifestation of sarcoidosis // *Arch. Bronconeumol.* – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 170-171.
22. Hallifax R. J., Corcoran J. P., Ahmed A., Nagendran M., Rostom H., Hassan N., Maruthappu M., Psallidas I., Manuel A., Gleeson F. V., Rahman N. M. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 4. – P. 1001-1006.
23. Hou G., Wang W., Zhao Y. B., Su X. M., Wang Q. Y., Li Z. H., Kang J. Bloody pleural effusion a rare manifestation of sarcoidosis // *Intern. Med.* – 2013. – № 52. – P. 1211-1215.
24. Huggins J. T., Doelken P., Sahn S. A., King L., Judson M. A. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 6. – P. 1599-1604.
3. Visel A.A. *Sarkaidoz*. [Sarcoidosis]. Visel A.A., eds., Monographs of the Russian Respiratory Society, Moscow, Izdatelsky Kholding Atmosfera Publ., 2010, 416 p.
4. Garmash Yu.Yu., Borisov S.E. Exacerbation of latent tuberculosis infection in patients with sarcoidosis undergoing immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 3, pp. 71-72. (In Russ.)
5. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A., Baranova O.P., Ariel B.M. Morphological testing in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis. *Arkhiv Patologii*, 2014, vol. 76, no. 1, pp. 27-31. (In Russ.)
6. Erokhin V.V. *Kletchnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Cellular biology of the lungs in health and pathology. Doctors' guidelines]. Edited by V.V. Erokhin, L.K. Romanova. Moscow, Meditsina Publ., 2000, 496 p.
7. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Baranova O.P. *Sarkoidoz organov dykhaniya. Disseminirovannye zabolevaniya legkikh*. [Respiratory sarcoidosis. Disseminated lung diseases]. M.M. Ilkovich, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, pp. 137-196.
8. Pavlova M.V., Belokurov M.A., Chernokhaeva I.V., Yakunova O.A., Kozak A.R., Tsinzerling V.A. Difficulties in differential diagnostics of respiratory tuberculosis and sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 3, pp. 57-61. (In Russ.)
9. Palchikova I.A., Chernyavskaya G.M., Kalacheva T.P., Purlik I.L., Denisova O.A., Poponina T.M. Clinical and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 48-54. (In Russ.)
10. Samtsov A.V., Ilkovich M.M., Potekaev N.S. *Sarkaidoz*. [Sarcoidosis]. St. Petersburg, Nevsky Dialekt Publ., 2001, 158 p.
11. Tyukhtin N.S., Stogova N.A., Giller D.B. *Bolezni plevry*. [Pleural Disorders]. V.V. Erokhin, eds., Moscow, OAO Izdatelstvo Meditsina Publ., 2010, 256 p.
12. Ahmadzai H., Wakefield D., Thomas P.S. The potential of the immunological markers of sarcoidosis in exhaled breath and peripheral blood as future diagnostic and monitoring techniques. *Inflammopharmacology*, 2011, vol. 19, no. 2, pp. 55-68.
13. Beijer E., Veltkamp M., Meek B., Moller D.R. Etiology and immunopathogenesis of sarcoidosis: novel insights. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 404-416.
14. Birkenbach C., Schröder A.S., Sperhake J.P. Sudden death due to pulmonary embolism in a patient with cardiac sarcoidosis. *Forensic Sci. Med. Pathol.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 466-469.
15. Carbonelli C., Giuffreda E., Palmiotti A., Loizzi D., Lococo F., Carpagnano E., Lacedonia D., Sollitto F., Foschino M.P. Coexistent sarcoidosis and tuberculosis: a case report. *Respiration*, 2017, vol. 93, no. 4, pp. 296-300.
16. Cozzi D., Bargagli E., Calabrò A.G., Torricelli E., Giannelli F., Cavigli E., Miele V. Atypical HRCT manifestations of pulmonary sarcoidosis. *Radiol. Med.*, 2018, vol. 123, no. 3, pp. 174-184.
17. Darda S., Zughaib M.E., Alexander P.B., Machado C.E., David S.W., Saba S. Cardiac sarcoidosis presenting as constrictive pericarditis. *Tex. Heart Inst. J.*, 2014, vol. 41, no. 3, pp. 319-323.
18. Enomoto Y., Yokomura K., Suda T. Bilateral pleural effusion associated with miliary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 4, pp. 474-475.
19. Ferreira L., San Jose E., González Barcala F.J., Suárez-Antelo J., Toubes M.E., Valdés L. Pleural effusion and sarcoidosis: an unusual combination. *Arch. Bronconeumol.*, 2014, vol. 50, no. 12, pp. 554-556.
20. Fijolek J., Wiatr E., Gawryluk D., Langfort R., Bestry I. Pleural sarcoidosis – in three patients. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010, vol. 78, no. 1, pp. 79-82.
21. Fontecha Ortega M., Rodríguez Álvarez S.J., García Satué J.L. Pleural effusion: a rare manifestation of sarcoidosis. *Arch. Bronconeumol.*, 2017, vol. 53, no. 3, pp. 170-171.
22. Hallifax R.J., Corcoran J.P., Ahmed A., Nagendran M., Rostom H., Hassan N., Maruthappu M., Psallidas I., Manuel A., Gleeson F.V., Rahman N.M. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest*, 2014, vol. 146, no. 4, pp. 1001-1006.
23. Hou G., Wang W., Zhao Y.B., Su X.M., Wang Q.Y., Li Z.H., Kang J. Bloody pleural effusion a rare manifestation of sarcoidosis. *Intern. Med.*, 2013, no. 52, pp. 1211-1215.
24. Huggins J.T., Doelken P., Sahn S.A., King L., Judson M.A. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest*, 2006, vol. 129, no. 6, pp. 1599-1604.

25. Jayalaksmi T.K., Lobo I., Nair G., Uppe A., Swami S. Recurrent massive pleural effusion with neurosarcoidosis: a rare presentation of sarcoidosis // *J. Assoc. Physicians India*. – 2010. – № 58. – P. 251-252.
26. Jenkins D.N., Bean K.V., Malik M.S. Idiopathic effusions get a proper name // *Respiration*. – 2016. – № 92. – P. 114-117.
27. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: a rare entity // *Lung India*. – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 532-536.
28. Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D. Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion // *Respir. Med. Case Rep.* – 2015. – Vol. 13, № 16. – P. 143-145.
29. Jovanović D., Vučinić V., Stević R., Milenković M.R., Samardžić N., Velinović M., Stjepanović M. Sarcoidosis of the pleura – a case report // *Vojnosanit. Pregl.* – 2014. – Vol. 71, № 5. – P. 506-509.
30. Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, № 10. – P. 1351-1361.
31. Kumagai T., Tomita Y., Inoue T., Uchida J., Nishino K., Imamura F. Pleural sarcoidosis diagnosed on the basis of an increased CD4/CD8 lymphocyte ratio in pleural effusion fluid: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2015. – № 9. – P. 170.
32. Kumar S., Verma S.K., Singh R., Prasad R. Hemorrhagic pleural effusion secondary to sarcoidosis: a brief review // *Ann. Thorac. Med.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 27-31.
33. Kunishi Y., Yoshie K., Ota M., Kuboi Y., Kanno M., Tanaka S., Yanagibashi T., Matsubayashi M., Hao Y., Kameda Y. Peritoneal sarcoidosis: an unusual cause of ascites // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. – 2016. – Vol. 113, № 10. – P. 1743-1751.
34. Lee I.S., Kim S.B., Moon C.S., Jung S.M., Kim S.Y., Kim E.Y., Jung J.Y., Kang Y.A., Kim Y.S., Kim S.K., Chang J., Park M.S. Sarcoidosis presenting with massive pleural effusion and elevated serum and pleural fluid carbohydrate antigen-125 levels // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2012. – Vol. 73, № 6. – P. 320-324.
35. Light R.W. (Лайт Р. У.) Болезни плевры: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 376 с.
36. Liu Y., Dai H.P., Xu L.L., Li X. Recurrent pneumothorax as a presenting manifestation of active sarcoidosis: a case report and literature review // *Chin. Med. J.* – 2010. – Vol. 123, № 12. – P. 1615-1616.
37. Manika K., Kioumis I., Zarogoulidis K., Kougoumtzi I., Dryllis G., Pitsiou G., Machairiotis N., Katsikogiannis N., Lampaki S., Papaiwannou A., Zaric B., Branislav P., Huang H., Li Q., Steiropoulos P., Zarogoulidis P. Pneumothorax in sarcoidosis // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 466-469.
38. Mencarini P., Bellagamba R., Oliva A., Ghirga P., Giancola M.L., Corpolongo A., Ascoli Bartoli T., De Nardo P., Baiocchini A., Del Nonno F., Narciso P., Nicastri E. Pulmonary tuberculosis followed by sarcoidosis in an HIV-infected patient: A case report and a simplified diagnostic flowchart for diagnosis and treatment of sarcoidosis // *Respir. Med. Case Rep.* – 2016. – № 19. – P. 150-154.
39. Mota C., Ferreira C., Oliveira M.E., Santos J.M., Victorino RMM. Multisystemic sarcoidosis with early gastrointestinal symptoms // *GE Port. J. Gastroenterol.* – 2017. – № 24. – P. 137-141.
40. Nusair S., Kramer M.R., Berkman N. Pleural effusion with splenic rupture as manifestations of recurrence of sarcoidosis following prolonged remission // *Respiration*. – 2003. – № 70. – P. 114-117.
41. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 6. – P. 1432-1442.
42. Peret G., Picard A., Corneloup O., Begueret H., Raherison-Semjen C. Cryptococcal infection and sarcoidosis: a coincidence? // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2014. – Vol. 70, № 3. – P. 164-168.
43. Prabhu V.G., Narasimhan R. The role of pleuroscopy in undiagnosed exudative pleural effusion // *Lung India*. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 128-130.
44. Rivera E., Gesthalter Y., Vardelaan P., Chee A., Majid A. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 148-151.
45. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Sarcoid pleural effusion // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2014. – Vol. 143, № 11. – P. 502-507.
46. Schaumann J. Etude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne // *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph.* – 1933. – № 40. – P. 1167-1178.
47. Schomerus M. Zur ätiologie der sarkoidose (morbus Boeck) an hand von sektionsberichte // *Derm. Wschr.* – 1958. – Bd. 137. – P. 169-177.
48. Seashore J.B., Silbiger J.J., Epelbaum O. Uncovering the diagnosis // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, № 12. – P. 1205-1208.
25. Jayalaksmi T.K., Lobo I., Nair G., Uppe A., Swami S. Recurrent massive pleural effusion with neurosarcoidosis: a rare presentation of sarcoidosis. *J. Assoc. Physicians of India*, 2010, no. 58, pp. 251-252.
26. Jenkins D.N., Bean K.V., Malik M.S. Idiopathic effusions get a proper name. *Respiration*, 2016, no. 92, pp. 114-117.
27. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: a rare entity. *Lung India*, 2016, vol. 33, no. 5, pp. 532-536.
28. Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D. Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion. *Respir. Med. Case Rep.*, 2015, vol. 13, no. 16, pp. 143-145.
29. Jovanović D., Vučinić V., Stević R., Milenković M.R., Samardžić N., Velinović M., Stjepanović M. Sarcoidosis of the pleura – a case report. *Vojnosanit. Pregl.*, 2014, vol. 71, no. 5, pp. 506-509.
30. Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.*, 2012, vol. 106, no. 10, pp. 1351-1361.
31. Kumagai T., Tomita Y., Inoue T., Uchida J., Nishino K., Imamura F. Pleural sarcoidosis diagnosed on the basis of an increased CD4/CD8 lymphocyte ratio in pleural effusion fluid: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 2015, no. 9, pp. 170.
32. Kumar S., Verma S.K., Singh R., Prasad R. Hemorrhagic pleural effusion secondary to sarcoidosis: a brief review. *Ann. Thorac. Med.*, 2009, vol. 4, no. 1, pp. 27-31.
33. Kunishi Y., Yoshie K., Ota M., Kuboi Y., Kanno M., Tanaka S., Yanagibashi T., Matsubayashi M., Hao Y., Kameda Y. Peritoneal sarcoidosis: an unusual cause of ascites. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 2016, vol. 113, no. 10, pp. 1743-1751.
34. Lee I.S., Kim S.B., Moon C.S., Jung S.M., Kim S.Y., Kim E.Y., Jung J.Y., Kang Y.A., Kim Y.S., Kim S.K., Chang J., Park M.S. Sarcoidosis presenting with massive pleural effusion and elevated serum and pleural fluid carbohydrate antigen-125 levels. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2012, vol. 73, no. 6, pp. 320-324.
35. Light R.W. *Bolezni plevry*. (Russ. Ed.: Light R.W. Plural diseases). Moscow, Meditsina Publ., 1986, 376 p.
36. Liu Y., Dai H.P., Xu L.L., Li X. Recurrent pneumothorax as a presenting manifestation of active sarcoidosis: a case report and literature review. *Chin. Med. J.*, 2010, vol. 123, no. 12, pp. 1615-1616.
37. Manika K., Kioumis I., Zarogoulidis K., Kougoumtzi I., Dryllis G., Pitsiou G., Machairiotis N., Katsikogiannis N., Lampaki S., Papaiwannou A., Zaric B., Branislav P., Huang H., Li Q., Steiropoulos P., Zarogoulidis P. Pneumothorax in sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 466-469.
38. Mencarini P., Bellagamba R., Oliva A., Ghirga P., Giancola M.L., Corpolongo A., Ascoli Bartoli T., De Nardo P., Baiocchini A., Del Nonno F., Narciso P., Nicastri E. Pulmonary tuberculosis followed by sarcoidosis in an HIV-infected patient: A case report and a simplified diagnostic flowchart for diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Respir. Med. Case Rep.*, 2016, no. 19, pp. 150-154.
39. Mota C., Ferreira C., Oliveira M.E., Santos J.M., Victorino RMM. Multisystemic sarcoidosis with early gastrointestinal symptoms. *GE Port. J. Gastroenterol.*, 2017, no. 24, pp. 137-141.
40. Nusair S., Kramer M.R., Berkman N. Pleural effusion with splenic rupture as manifestations of recurrence of sarcoidosis following prolonged remission. *Respiration*, 2003, no. 70, pp. 114-117.
41. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*, 2018, vol. 153, no. 6, pp. 1432-1442.
42. Peret G., Picard A., Corneloup O., Begueret H., Raherison-Semjen C. Cryptococcal infection and sarcoidosis: a coincidence? *Rev. Pneumol. Clin.*, 2014, vol. 70, no. 3, pp. 164-168.
43. Prabhu V.G., Narasimhan R. The role of pleuroscopy in undiagnosed exudative pleural effusion. *Lung India*, 2012, vol. 29, no. 2, pp. 128-130.
44. Rivera E., Gesthalter Y., Vardelaan P., Chee A., Majid A. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 148-151.
45. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Sarcoid pleural effusion. *Med. Clin. (Barc.)*, 2014, vol. 143, no. 11, pp. 502-507.
46. Schaumann J. Etude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph.*, 1933, no. 40, pp. 1167-1178.
47. Schomerus M. Zur ätiologie der sarkoidose (morbus Boeck) an hand von sektionsberichte. *Derm. Wschr.*, 1958, Bd. 137, pp. 169-177.
48. Seashore J.B., Silbiger J.J., Epelbaum O. Uncovering the diagnosis. *Thorax*, 2015, vol. 70, no. 12, pp. 1205-1208.

49. Shanks A. M., Desai S. R., Rice A., Thomas S. R., Polkey M. I., George P. M. Restrictive lung defects: parenchymal, chest wall and neuromuscular // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73, № 10. – P. 989-991.
50. Sharma S. K., Soneja M., Sharma A., Sharma M. C., Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools // *Indian J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 135, № 5. – P. 621-629.
51. Shin K. H., Kim K. U., Lee G., Hye-Kyung P. Endobronchial mass and ipsilateral pleural effusion as presenting features of sarcoidosis // *J. Formosan Med. Association*. – 2014. – № 113. – P. 974-975.
52. Soskel N. T., Sharma O. P. Pleural involvement in Sarcoidosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – № 6. – P. 455-468.
53. Sun Y. C., Yao W. Z., Shen N., Shi X. Y., Zhao M. W. Pleural sarcoidosis: report of cases and review of the literature // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 243-246.
54. Sunnetcioglu A., Sertogullarindan B., Batur A., Bayram I. A case of sarcoidosis with pleural involvement // *Clin. Respir. J.* – 2018. – № 12. – P. 334-336.
55. Suzuki J., Tomizawa Y., Yoshii A., Tsuchiya T., Tsurumaki H., Iijima H., Saito R. A case of sarcoidosis with bilateral pleural effusion treated with high-dose steroids // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2011. – Vol. 49, № 4. – P. 287-292.
56. Vafiadis E., Sidiropoulou M. S., Voutsas V., Giannopoulos T. L., Iordanidis F., Christaki P., Palladas P. Eosinophilic pleural effusion, peripheral eosinophilia, pleural thickening, and hepatosplenomegaly in sarcoidosis // *South Med. J.* – 2005. – Vol. 98, № 12. – P. 1218-1222.
57. Valeyre D., Jeny F., Nunes H. Current medical therapy for sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 523-531.
58. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., Uzunhan Y., Brillet P. Y., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9923. – P. 1155-1167.
59. Wang F., Tong Z. H. The current situation of diagnosis and treatment of pleural disease caused by sarcoidosis // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2013. – Vol. 36, № 12. – P. 968-970.
60. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Zhan X., Shi H. Application of medical thoracoscopy in diagnosis of sarcoidosis-related pleural effusion // *Respirol. Case Rep.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 99-101.
61. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Xu L. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2015. – № 38. – P. 99-104.
62. Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S. L. Pleuroparenchymal sarcoidosis – a recognised but rare manifestation of disease // *Respir. Med. Case Rep.* – 2018. – Vol. 3, № 23. – P. 110-114.
49. Shanks A.M., Desai S.R., Rice A., Thomas S.R., Polkey M.I., George P.M. Restrictive lung defects: parenchymal, chest wall and neuromuscular. *Thorax*, 2018, vol. 73, no. 10, pp. 989-991.
50. Sharma S.K., Soneja M., Sharma A., Sharma M.C., Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools. *Indian J. Med. Res.*, 2012, vol. 135, no. 5, pp. 621-629.
51. Shin K.H., Kim K.U., Lee G., Hye-Kyung P. Endobronchial mass and ipsilateral pleural effusion as presenting features of sarcoidosis. *J. Formosan Med. Association*, 2014, no. 113, pp. 974-975.
52. Soskel N.T., Sharma O.P. Pleural involvement in Sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2000, no. 6, pp. 455-468.
53. Sun Y.C., Yao W.Z., Shen N., Shi X.Y., Zhao M.W. Pleural sarcoidosis: report of cases and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2006, vol. 29, no. 4, pp. 243-246.
54. Sunnetcioglu A., Sertogullarindan B., Batur A., Bayram I. A case of sarcoidosis with pleural involvement. *Clin. Respir. J.*, 2018, no. 12, pp. 334-336.
55. Suzuki J., Tomizawa Y., Yoshii A., Tsuchiya T., Tsurumaki H., Iijima H., Saito R. A case of sarcoidosis with bilateral pleural effusion treated with high-dose steroids. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2011, vol. 49, no. 4, pp. 287-292.
56. Vafiadis E., Sidiropoulou M.S., Voutsas V., Giannopoulos T.L., Iordanidis F., Christaki P., Palladas P. Eosinophilic pleural effusion, peripheral eosinophilia, pleural thickening, and hepatosplenomegaly in sarcoidosis. *South Med. J.*, 2005, vol. 98, no. 12, pp. 1218-1222.
57. Valeyre D., Jeny F., Nunes H. Current medical therapy for sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 523-531.
58. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., Uzunhan Y., Brillet P.Y., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9923, pp. 1155-1167.
59. Wang F., Tong Z.H. The current situation of diagnosis and treatment of pleural disease caused by sarcoidosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2013, vol. 36, no. 12, pp. 968-970.
60. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Zhan X., Shi H. Application of medical thoracoscopy in diagnosis of sarcoidosis-related pleural effusion. *Respirol. Case Rep.*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 99-101.
61. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Xu L. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2015, no. 38, pp. 99-104.
62. Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S.L. Pleuroparenchymal sarcoidosis – a recognised but rare manifestation of disease. *Respir. Med. Case Rep.*, 2018, vol. 3, no. 23, pp. 110-114.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Стогова Наталья Аполлоновна
 ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко»,
 профессор кафедры фтизиатрии.
 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
 Тел.: 8 (473) 237-28-53.
 E-mail: stogova.51@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Natalya A. Stogova
 Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko,
 Professor of Phthisiology Department.
 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
 Phone: +7 (473) 237-28-53.
 Email: stogova.51@mail.ru

Поступил 24.07.2019

Submitted as of 24.07.2019

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