

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

10
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



 **Generium**
Pharmaceutical

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

www.diaskintest.ru

1. Слюсцкая 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. – № 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. Слюсцкая Л.В., Литвинов В.И., 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
10
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРЯН 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
10
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiolgists' 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 of Pharmacology Department of Pharmacy
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthysiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthysiopulmonology 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, № 10, 2020

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

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

Подписано в печать: 6 ноября 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. 10, 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: November 6, 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

- Вспышка новой коронавирусной инфекции в детском туберкулезном отделении
Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Амансахедов Р. Б. 6
- Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию
Корж Е. В., Подчос Н. А., Стрига Л. В., Извекова Т. С., Малявко Н. А. 11
- Рецидивы урогенитального туберкулеза
Кульчавеня Е. В., Шевченко С. Ю., Холтобин Д. П., Баранчукова А. А. 19
- Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*
Шейфер Ю. А., Гельберг И. С. 23
- Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью
Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мянишева Т. В., Ностромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. 28
- Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование
Визель А. А., Налвер Д. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р., Бакунина Е. А. 33
- Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости
Гусейналиева В. Н. 41

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Изменения в легких у ребенка с болезнью Гоше: дифференциальная диагностика с диссеминированным туберкулезом
Лозовская М. Э., Яровая Ю. А., Васильева Е. Б., Хамчиева Л. Н., Мосина А. В., Гаврилов П. В. 47

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи
Парпиева Н. Н., Саипова Н. С., Рахимов Д. Б., Мирадилова Ф. Б. 52
- Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом
Можкина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 58

ORIGINAL ARTICLES

- The outbreak of the new coronavirus infection in pediatric TB department
Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Amansakhedov R.B. 6
- Treatment efficacy and tuberculosis relapses in HIV infected patients with severe immunosuppression who started antiretroviral therapy
Korz E.V., Podchos N.A., Striga L.V., Izvekova T.S., Malyavko N.A. 11
- Relapses of urogenital tuberculosis
Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Kholtohin D.P., Baranchukova A.A. 19
- Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of *M. tuberculosis*
Sheyfer Yu.A., Gelberg I.S. 23
- Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis
Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakisheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. 28
- Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study
Vizel A.A., Culver D.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Bakunina E.A. 33
- Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence
Guseynalieva V.N. 41

CLINICAL CASE

- Changes in the lungs of a child with Gaucher disease: differential diagnosis with disseminated tuberculosis
Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Khamchieva L.N., Mosina A.V., Gavrilov P.V. 47

LITERATURE REVIEWS

- The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis
Parpieva N.N., Saipova N.S., Rakhimov D.B., Miradilova F.B. 52
- The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients
Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. 58



Вспышка новой коронавирусной инфекции в детском туберкулезном отделении*

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, Р. Б. АМАНСАХЕДОВ¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, больных активным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. Приведены результаты ретроспективного анализа течения новой коронавирусной инфекции у 25 детей (3-12 лет) с активным туберкулезом органов дыхания в период вспышки COVID-19 в туберкулезном стационаре.

Результаты. В условиях тесного контакта коронавирусную инфекцию перенесли 24 (96%) человека, не инфицировался 1 (4%) ребенок. Верификация диагноза методом полимеразной цепной реакции (наличие РНК SARS-CoV-2) составила 33,3%, методом иммуноферментного анализа (обнаружение антител класса IgG к SARS-CoV-2 через 1 мес. после снятия карантина) – 100%. Коронавирусная инфекция у детей с туберкулезом органов дыхания в 58,3% случаев (14 человек) протекала с минимальной респираторной симптоматикой, не отличающейся по симптомокомплексу от других респираторно-вирусных инфекций, полностью отсутствовали клинические проявления заболевания у 41,7% (10) пациентов. Коронавирусная пневмония выявлена у 4 (16,7%) детей из числа перенесших COVID-19, протекала без клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, без повышения температуры тела, у 3 человек – без симптомов респираторно-вирусной инфекции, поражение легких на компьютерной томограмме органов грудной клетки во всех случаях – не более 10%. Через 2 мес. после снятия карантина антитела класса IgG к SARS-CoV-2 перестали определяться у 2 из 10 обследованных (20,0%), что создает вероятность повторного заболевания. Не выявлено взаимного отягчающего влияния коронавирусной инфекции и туберкулеза при их сочетании за весь период наблюдения (4 мес.).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), туберкулез органов дыхания, дети

Для цитирования: Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Амансахедов Р. Б. Вспышка новой коронавирусной инфекции в детском туберкулезном отделении // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 6-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-6-10>

The outbreak of the new coronavirus infection in pediatric TB department*

M. F. GUBKINA^{1,2}, I. YU. PETRAKOVA¹, N. V. YUKHIMENKO¹, S. S. STERLIKOVA¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹, R. B. AMANSAKHEDOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the course of the new coronavirus infection (COVID-19) in children with active respiratory tuberculosis.

Subjects and methods. The article describes results of retrospective analysis of the course of the new coronavirus infection in 25 children (3-12 years old) with active respiratory tuberculosis during the outbreak of COVID-19 in an in-patient TB unit.

Results. 24 (96%) persons got infected after the close exposure to the coronavirus infection, and 1 (4%) child didn't get infected. The diagnosis was verified by polymerase chain reaction (detection of RNK of SARS-CoV-2) in 33.3%, by enzyme immunoassay (detection of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in 1 month after quarantine removal) in 100%. 58.3% of children with respiratory tuberculosis (14 people) infected with coronavirus infection had minimal respiratory symptoms, that did not differ from signs of other respiratory viral infections; clinical manifestations of the disease were completely absent in 41.7% (10) patients. Coronavirus pneumonia was diagnosed in 4 (16.7%) children who suffered from COVID-19, they had no clinical signs of lower respiratory tract disorders and no body temperature increase; 3 patients had no signs of respiratory viral infection; in all cases, the lung damage detected by computed tomography didn't exceed 10%. In 2 months after the removal of quarantine, no IgG antibodies to SARS-CoV-2 were detected in 2 out of 10 examined children (20.0%), thus there was a chance for re-infection. No mutual aggravating effect of coronavirus infection and tuberculosis was revealed in their combination over the entire observation period (4 months).

Key words: coronavirus infection (COVID-19), respiratory tuberculosis, children

For citations: Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Amansakhedov R.B. The outbreak of the new coronavirus infection in pediatric TB department. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 6-10. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-6-10>

Для корреспонденции:

Юхименко Наталья Валентиновна
E-mail: disstsub@gmail.com

Correspondence:

Natalya V. Yukhimenkoa
Email: disstsub@gmail.com

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой тяжелой респираторно-вирусной инфекции с высокой леталь-

ностью, в короткие сроки приобретшей статус мировой пандемии. Болезни присвоено название «COroNaVIrus Disease 2019» (COVID-19), а воз-

* Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-11611150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

*The study was performed within Research Activities of Central Tuberculosis Research Institute PK АААА-А16-11611150009-0 on Personalized Approaches to Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.

будителю – официальное название SARS-CoV-2 [1, 9].

У детей течение COVID-19 отличается от взрослых: реже наблюдаются тяжелые и осложненные проявления, летальные исходы, в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или с малой клинической симптоматикой, характерной для сезонных респираторно-вирусных инфекций [3, 6, 8].

Такие особенности позволили выделить детей в группу, представляющую собой скрытый «резервуар» распространения COVID-19.

Одним из факторов, способствующих тяжелому течению коронавирусной инфекции у взрослых и детей, является наличие хронической патологии [2, 7].

Туберкулез, так же как и коронавирусная инфекция, преимущественно поражает органы дыхания, что дает повод предполагать взаимное отягощающее влияние этих заболеваний [5].

Цель исследования: анализ течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, больных активным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

В исследование включено 25 детей с активным туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» (г. Москва) в период пандемии COVID-19. Возраст пациентов от 3 до 12 лет (медиана 9 лет), девочек было 19, мальчиков – 6. У 10 детей был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 2 – первичный туберкулезный комплекс, у 2 – очаговый туберкулез легких, у 2 – инфильтративный туберкулез легких, у 2 – туберкулез множественных локализаций, у 7 – состояние после оперативного вмешательства (у 5 – по поводу туберкулезной эмпиемы плевры, у 2 – по поводу туберкулемы).

Химиотерапию препаратами основного ряда получали 13 детей, с использованием препаратов резерва – 12.

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции и введением карантинных мер в г. Москве с 26.03.2020 г. были прекращены посещения пациентов родственниками, последняя госпитализация в детское отделение состоялась 25.03.2020 г. А последняя выписка перед карантином была 24.03.2020 г., и это был ребенок трех лет с первичным туберкулезом, у которого диагностирован также инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). В период манифестных проявлений мононуклеоза (гипертермия, ангина, увеличение периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, кожные высыпания) ребенок изолирован в боксированную палату, а после выздоровления выписан из стационара.

Срок пребывания 25 детей в стационаре на начало карантина 26.03.2020 г. был разным: до 3 мес. вклю-

чительно – у 8 детей, 4-6 мес. – у 4, 7-9 мес. – у 9, 10-12 мес. – у 4 детей.

Первый случай коронавирусной инфекции в отделении зарегистрирован 24.04.2020 г., отделение переведено в режим строгой изоляции («красная зона»). Перенесли коронавирусную инфекцию 24 ребенка из 25, находившихся на карантине, не инфицировался SARS-CoV-2 1 ребенок. Характер течения и тяжесть новой коронавирусной инфекции оценивали ретроспективно после снятия карантина, ориентируясь на методические рекомендации МЗ РФ от 03.07.2020 г., версия 2 «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» [4].

Обследование детей по основному заболеванию (туберкулез) включало ежемесячный клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением показателей функции печени и почек, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) 1 раз в 2 мес. КТ ОГК у 2 человек с клиническими проявлениями респираторно-вирусной инфекции проводили внепланово через 1,5 мес. после предшествующего обследования в связи с изменениями в анализе крови в виде лейкопении.

После выявления первого случая коронавирусной инфекции всем пациентам проведено исследование мазков из носа и зева на наличие РНК SARS-CoV-2, в последующем – еженедельно до снятия карантина. Исследование крови на антитела к SARS-CoV-2 проведено всем детям сразу после снятия карантина (в начале июня 2020 г.) и повторно через 2 мес. 10 детям, продолжившим противотуберкулезное лечение в стационаре после снятия карантина. Также после снятия карантина всем детям выполнено обследование на наличие капсидных и ядерных антител класса IgM и IgG к ВЭБ.

Результаты исследования

Первый случай коронавирусной инфекции диагностирован у пациента 6 лет по данным КТ ОГК, проведенной в плановом порядке перед выпиской из стационара в связи с завершением основного курса химиотерапии (8 мес.). КТ-картина соответствовала вирусной пневмонии (объем поражения менее 10%), клинические признаки острого респираторного заболевания отсутствовали. Результат анализа мазка из зева на РНК SARS-CoV-2 был положительным. Ребенка перевели в стационар, перепрофилированный для лечения больных с COVID-19.

С 24.04.2020 г. в отделении объявлен карантин по COVID-19, однако при ретроспективном анализе установлено, что начало вспышки в отделении началось 16.04.2020 г. С этой даты и в последующие 14 дней у 14 детей отмечены симптомы острой респираторной вирусной инфекции. До верификации COVID-19 проводились противоэпидемические ме-

роприятия по поводу острого респираторного заболевания (изоляция детей с клинической симптоматикой, проведение симптоматической терапии, назначение контактным детям противовирусной терапии для профилактики).

У 14 детей с клиническими признаками респираторной инфекции, сохраняющейся в течение 1-3 дней, в единичных случаях до 5 дней, наблюдалась следующая симптоматика: повышение температуры тела (37,3-37,7°С) – у 4 человек, гиперемия зева (легкая, умеренная) – у 11 (из них боль в горле была у 2, заложенность носа, ринит – у 3, кашель сухой редкий (покашливание) – у 7), другие симптомы (слабость, головная боль, потеря вкуса) – по 1 ребенку. У 8 детей отмечалось снижение уровня лейкоцитов, не выходящее за референтные значения. По данным КТ ОГК признаки вирусной пневмонии с поражением легочной ткани не более 10% без клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей наблюдались у 4 детей (всем им она была назначена в плановом порядке). Из этих 4 детей с вирусной пневмонией у 3 полностью отсутствовала клиническая симптоматика респираторно-вирусной инфекции, у 1 ребенка отмечены умеренная гиперемия зева, першение в горле, повышения температуры тела не было. Положительные результаты мазка на наличие РНК SARS-CoV-2 получены у 8 детей (3 – имели клиническую респираторную симптоматику, 5 – не имели). У 3 детей положительные результаты анализа мазка получены дважды с интервалом в 1 нед. Лишь у 1 ребенка обнаружение РНК SARS-CoV-2 предшествовало с разницей в 2 дня появлению клиники респираторно-вирусной инфекции.

Всем детям, находящимся в карантинной зоне, независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики респираторной вирусной инфекции, проведено 1-2 курса противовирусной терапии (умифеновир, гриппферон). Антибиотикотерапия (азитромицин, амоксиклав) в течение 5-10 дней проводилась 11 пациентам: 4 детям с коронавирусной пневмонией, 3 детям с положительным результатом мазка на РНК SARS-CoV-2 и симптоматикой респираторной вирусной инфекции, еще 4 детям по клиническим показаниям (сухой кашель, снижение уровня лейкоцитов).

Карантин был снят 31.05.2020 г. при отсутствии у всех детей симптомов респираторной вирусной инфекции как минимум в течение 2 нед. и наличии у всех пациентов двух отрицательных результатов мазков из носа и зева на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом в 1 нед. В анализе крови, проведенном через 1 мес. после снятия карантина, у 24 человек обнаружены антитела класса IgG к SARS-CoV-2, в 1 случае – в сочетании с антителами класса IgM. Лишь у 1 ребенка трех лет на протяжении всего периода карантина не отмечалось респираторной клинической симптоматики и изменений на КТ ОГК, характерных для вирусного поражения

легких, результаты мазков из зева и носа, так же как и АТ к SARS-CoV-2, были отрицательными. У этого ребенка – 1/25 (4,0%) – установлено первичное инфицирование ВЭБ (в высоких титрах определялись АТ класса IgM и IgG к капсидному белку), еще у 20/25 (80,0%) детей определено, что они ранее были инфицированы ВЭБ, признаков реактивации в период COVID-19 не наблюдалось, лишь 4/25 (16,0%) ребенка не были инфицированы ВЭБ.

Обострения туберкулезного процесса не обнаружено ни в одном случае. После снятия карантина выписаны из отделения в связи с окончанием основного курса химиотерапии 15 человек, продолжили лечение 10, в том числе прооперированы через 1 мес. в плановом порядке 2 пациента. Из 10 детей, перенесших COVID-19 и продолживших лечение в отделении, у 2 (20,0%) через 2 мес. после снятия карантина антитела класса IgG к SARS-CoV-2 перестали определяться, у 8 (80,0%) – сохранялся положительный результат.

Новую коронавирусную инфекцию перенесли 8 (38,1%) из 21 сотрудника детского отделения, в том числе вирусную пневмонию – 6 человек. Заболевания сотрудников совпали по срокам с началом вспышки COVID-19 у детей. Первые обследования заболевших сотрудников на наличие РНК SARS-CoV-2 в поликлиниках по месту жительства были проведены только после регистрации первого случая вирусной пневмонии у ребенка (24.04.2020 г.). Среди сотрудников детского отделения, работавших на вахте в период строгой изоляции, новых случаев заболевания COVID-19 не было.

Отсутствие специфических клинических симптомов, отличающих коронавирусную инфекцию от других респираторно-вирусных инфекций, а также малая клиническая симптоматика не позволили своевременно выявить вспышку COVID-19 в закрытом детском коллективе. Не удалось установить «нулевого пациента», явившегося источником коронавирусной инфекции, но предположительно им являлся один из сотрудников отделения. Среди детей за 2 нед. до 16.04.2020 г. (ретроспективно установленная дата вспышки COVID-19 по клинической симптоматике) не наблюдалось случаев респираторно-вирусной инфекции.

Невысокий процент положительных ПЦР-ответов на наличие РНК SARS-CoV-2 у детей с клинической симптоматикой (21,4% – у 3 из 14 человек) связан с поздним обследованием детей: на 7-й и 15-й день от начала клинических проявлений. Среди детей с бессимптомным течением положительные результаты на наличие РНК SARS-CoV-2 получены в 50,0% случаев (у 5 из 10 человек), что согласуется с данными литературы о возможности такого варианта течения COVID-19 у детей [6]. Не отмечено негативного взаимного влияния коронавирусной инфекции на течение туберкулеза и герпес-вирусной инфекции (ВЭБ).

Подтверждена высокая контагиозность COVID-19 в условиях тесного контакта, заболевание перенесли 96,0% пациентов (24 из 25 человек), не инфицировался лишь 1 (4,0%) ребенок. Диагноз COVID-19 верифицирован обнаружением в слизи из глотки и носа РНК SARS-CoV-2 в сочетании с антителами класса IgG к SARS-CoV-2 в крови у 8 (33,3%) детей из 24 заболевших, только обнаружением антител класса IgG к SARS-CoV-2 в крови – у 16 (66,7%) человек. Коронавирусная инфекция у 10/24 (41,7%) детей протекала без каких-либо клинических проявлений, из них положительный результат мазка на наличие РНК SARS-CoV-2 имели 5/10 (50,0%) детей. Клиническая симптоматика респираторно-вирусной инфекции наблюдалась у 14/24 (58,3%) пациентов, среди них положительный результат тестирования на РНК SARS-CoV-2 был у 3/13 (21,4%). Коронавирусная пневмония диагностирована у 4/24 (16,7%) переболевших детей исключительно по данным КТ ОГК, из них у 2/4 – наличие РНК SARS-CoV-2 подтверждено. Коронавирусная пневмония только в 1 случае из 4 протекала с незначительными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, у 3 человек – бессимптомно. Поражение легких на КТ ОГК во всех случаях составило не более 10%, рассасывание патологических изменений в легких наступило через 2 нед.

По степени тяжести можно выделить следующие варианты COVID-19:

1. Бессимптомная форма у 7/24 детей характеризовалась: отсутствием клинических признаков заболевания и признаков вирусной пневмонии на КТ ОГК, положительным (3 человека) или отрицательным (4 человека) результатом на РНК SARS-CoV-2.

2. Легкая форма у 13/24 детей характеризовалась: наличием клинических симптомов респираторно-вирусной инфекции, визуальными изменениями в ротоглотке, без аускультативных изменений в легких, без вирусной пневмонии на КТ ОГК,

положительным (3 человека) или отрицательным (10 человек) результатом на РНК SARS-CoV-2.

3. Среднетяжелая форма у 4/24 человек характеризовалась: вирусной пневмонией (не более 10%) при КТ ОГК, без клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, без повышения температуры тела, отсутствием (3 человека) или минимальным поражением (1 человек) верхних дыхательных путей, положительным (2 человека) или отрицательным (2 человека) результатом на РНК SARS-CoV-2.

Выводы

1. Новая коронавирусная инфекция у детей не имеет специфических клинических проявлений, возникающая респираторная симптоматика схожа с другими вирусными инфекциями. Ранняя диагностика у детей возможна только в период эпидемического неблагополучия, когда возрастает настороженность относительно данной инфекции и проводится тестирование на РНК SARS-CoV-2.

2. Контагиозность новой коронавирусной инфекции в замкнутом детском коллективе высока.

3. Течение COVID-19 у детей с активным туберкулезом органов дыхания варьирует от бессимптомного до развития вирусной пневмонии, но в целом нетяжелое. Не выявлено у детей взаимного отягощающего влияния активного туберкулеза органов дыхания и COVID-19.

4. Обследование детей на коронавирусную инфекцию в условиях карантина должно включать тестирование на РНК SARS-CoV-2 и ИФА (определение антител к SARS-CoV-2): эти методы не только дополняют друг друга при диагностике заболевания, но также позволяют оценить статус пациента относительно давности заболевания.

5. Факт перенесенной новой коронавирусной инфекции не исключает вероятности повторного заболевания: в 20,0% случаев антитела класса IgG к SARS-CoV-2 перестают определяться у детей через 2 мес.

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. Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 4. - С. 6-14. <https://doi.org/10.21292/075-1230-2020-98-4-6-14>.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8. от 03.09.2020 г. (утв. Минздравом России). Дата обращения 07.10.2020.
3. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. Коронавирусная инфекция у детей // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2020. - Т. 99, № 2. - С. 270-278. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278.

REFERENCES

1. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
2. *Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 8 as of 03.09.2020 (approved by the Russian MoH), accessed 07.10.2020.
3. Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtishhev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 270-278. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278.

4. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2. от 03.07.2020 г. (утв. Минздравом России). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74232682/> Дата обращения 07.10.2020.
5. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china // *Pediatrics*. - 2020. - № 145 (6). - P. e20200702; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. - 2020. - № 395(10223). - P. 497-506. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30183-5.
8. Ma H., Hu J., Tian J., Zhou X., Li H., Laws M. T., Wesemann L. D. et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation // *BMC Medicine*. - 2020. - № 18. - P. 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01596-9>.
9. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Data as received by WHO from national authorities, as of 04 October 2020, 10 am CEST Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf> Дата обращения 07.10.2020.
4. *Metodicheskie rekomendatsii Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) u detey*. [Guidelines on specific clinical signs and treatment of disorders caused by new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Version 2. as of 03.07.2020 (Approved by the Russian MoH) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74232682/> Accessed 07.10.2020.
5. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china. *Pediatrics*, 2020, no. 145 (6), pp. e20200702; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, no. 395 (10223), pp. 497-506. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30183-5.
8. Ma H., Hu J., Tian J., Zhou X., Li H., Laws M.T., Wesemann L.D. et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. *BMC Medicine*, 2020, no. 18, pp. 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01596-9>.
9. WHO, Coronavirus disease (COVID-19). Data as received by WHO from national authorities, as of 04 October 2020, 10 am CEST Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf> Accessed 07.10.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
ORCID 0000-0001-9724-9862

Петракова Ирина Юрьевна
кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.
ORCID 0000-0001-5644-0687

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: disstub@gmail.com
ORCID 0000-0002-9455-5597

Стерликова Светлана Сергеевна
врач младшего детского отделения.
ORCID 0000-0001-9885-4108

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.
ORCID 0000-0001-8877-2261

Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением
лучевой диагностики Центра заболеваний органов дыхания
и реабилитации.
ORCID 0000-0001-8760-1164

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
ORCID 0000-0001-9724-9862

Irina Yu. Petrakova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.
ORCID 0000-0001-5644-0687

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: disstub@gmail.com
ORCID 0000-0002-9455-5597

Svetlana S. Sterlikova
Doctor of Junior Children Department.
ORCID 0000-0001-9885-4108

Yulia Yu. Khokhlova
Doctor of Junior Children Department.
ORCID 0000-0001-8877-2261

Resulguly B. Amansakhedov
Candidate of Medical Sciences, Head of X-Ray Diagnostics
Department of Respiratory Disorders
and Rehabilitation Center.
ORCID 0000-0001-8760-1164



Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию

Е. В. КОРЖ¹, Н. А. ПОДЧОС², Л. В. СТРИГА², Т. С. ИЗВЕКОВА³, Н. А. МАЛЯВКО⁴

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

³Городской противотуберкулезный диспансер, г. Донецк, Украина

⁴Городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать эффективность лечения и причины рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию (АРТ).

Материалы и методы. Изучены 139 медицинских карт стационарных больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл, медиана 33,2 кл/мкл – 4,2%, которым в отделении начали АРТ. Оценивали эффективность стационарного лечения, после выписки дальнейшую судьбу проследили у 89 человек. Период наблюдения составлял с января 2011 г. по май 2019 г.

Результаты. АРТ не повышала эффективность стационарного этапа лечения ТБ/ВИЧ-и из-за развития синдрома восстановления иммунной системы, который возникал у 34,5% больных и составлял 70,0% случаев госпитальной летальности. После выписки из стационара 69,7% больных успешно завершили противотуберкулезную химиотерапию, 25,8% умерли до завершения лечения, основной причиной смерти был туберкулез (56,5%), в том числе в 30,8% случаев – мультирезистентный. На амбулаторном этапе 29,1% больных самостоятельно прервали АРТ, частота летальных исходов у них была выше ($p = 0,007$), а туберкулез и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших лечение. Рецидивы туберкулеза возникли у 17,7% через $16,7 \pm 1,7$ мес. после завершения лечения, у 63,6% определялась мультирезистентность, больные с рецидивом туберкулеза прерывали АРТ чаще ($p = 0,002$), имели более низкий уровень содержания CD4 ($p = 0,030$), чем больные без рецидивов. На май 2019 г. оставались в живых и не имели признаков активности туберкулеза 46,1% больных, умерли 42,7%, среди причин смерти доминировали туберкулез – 50,0% (в 52,6% – мультирезистентный) и ВИЧ-ассоциированные заболевания (21,1%).

Ключевые слова: сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, антиретровирусная терапия, рецидивы туберкулеза

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А., Стрига Л. В., Извекова Т. С., Малявко Н. А. Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 11-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18>

Treatment efficacy and tuberculosis relapses in HIV infected patients with severe immunosuppression who started antiretroviral therapy

E. V. KORZH¹, N. A. PODCHOS², L. V. STRIGA², T. S. IZVEKOVA³, N. A. MALYAVKO⁴

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

³City TB Dispensary, Donetsk, Ukraine

⁴City TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The objective: to analyze treatment efficacy and causes of tuberculosis relapses in HIV-infected patients with severe immunosuppression who have started antiretroviral therapy (ART).

Subjects and methods. 139 case histories were studied, those case history belonged to the patients with TB/HIV co-infection and CD4 count below 100 cells/ μ l, a median of 33.2 cells/ μ l – 4.2%, who started ART in the in-patient unit. The efficacy of inpatient treatment was assessed; 89 patients were followed up after discharge from hospital. The follow-up period lasted from January 2011 to May 2019.

Results. ART did not increase the efficacy of the in-patient stage of TB/HIV treatment due to the development of immune reconstitution inflammatory syndrome, which occurred in 34.5% of patients and accounted for 70.0% of hospital lethality cases. After discharge from hospital, 69.7% of patients successfully completed anti-tuberculosis chemotherapy, 25.8% died before completing treatment, the main cause of death was tuberculosis (56.5%), including multiple drug resistance in 30.8% of cases. At the outpatient stage, 29.1% of patients interrupted ART, their death rate was higher ($p = 0.007$), and tuberculosis and HIV-associated diseases became the cause of death more often ($p = 0.042$) versus the compliant patients. Tuberculosis relapses developed in 17.7% after 16.7 ± 1.7 months after completion of treatment; 63.6% had multiple drug resistance, patients with tuberculosis relapses interrupted ART more often ($p = 0.002$), had a lower CD4 count ($p = 0.030$) versus patients without relapses. As of May 2019, 46.1% of patients survived and had no signs of active tuberculosis; 42.7% died, tuberculosis dominated among the causes of death – 50.0% (in 52.6% – multiple drug resistance) as well as HIV-associated diseases (21.1%).

Key words: TB/HIV co-infection, antiretroviral therapy, tuberculosis relapse

For citations: Korzh E.V., Podchos N.A., Striga L.V., Izvekova T.S., Malyavko N.A. Treatment efficacy and tuberculosis relapses in HIV infected patients with severe immunosuppression who started antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 11-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18>

Для корреспонденции:
Корж Елена Владимировна
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Correspondence:
Elena V. Korzh
Email: Elena-korg@ukr.net

Развитие активного туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-позитивного человека является абсолютным показанием для назначения антиретровирусной терапии (АРТ) независимо от содержания CD4-лимфоцитов, а при крайне низком количестве (менее 50 кл/мкл) – в течение первых двух-трех недель после начала противотуберкулезной химиотерапии [1, 5, 11]. Присоединение АРТ больным с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) при выраженном дефиците Т-хелперного звена сопряжено с риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), который заключается как в обострении ранее пролеченного ТБ, так и развитии новых оппортунистических инфекций (ОИ) [4, 12, 13]. Обсуждение времени назначения, эффективности и возможных рисков АРТ у больных ТБ/ВИЧ-и с глубокой иммуносупрессией позволило сделать вывод, что положительные моменты в виде улучшения выживаемости пациентов перекрывают угрозы, связанные с возможными осложнениями, в том числе и СВИС. Сообщается, что АРТ является эффективным методом профилактики ТБ у ВИЧ-позитивных лиц, отсутствие или начало АРТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является основной причиной неудачного лечения, а пациенты, прервавшие АРТ, имеют более высокий риск смерти от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [2, 3, 7].

Цель исследования: проанализировать эффективность лечения и причины рецидивов ТБ у ВИЧ-позитивных больных с глубокой иммуносупрессией, начавших АРТ.

Материалы и методы

Проведен анализ 139 медицинских карт стационарных больных ТБ/ВИЧ-и, находившихся на лечении в туберкулезно-легочном отделении № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Для исследования отобраны пациенты, у которых уровень CD4-лимфоцитов не превышал 100 кл/мкл и которым в отделении начата АРТ. Средний возраст больных составлял $38,1 \pm 2,4$ года, преобладали мужчины – 90 (64,7%) человек, медианы содержания в крови CD4 составляли 33,2 кл/мкл, вирусной нагрузки (ВН) – 450 014 РНК-копий/мл (обследовано 62 человека). У большинства пациентов ТБ выявлен впервые – 118/139 (84,9%), 21 больной получал повторное лечение: по поводу рецидива ТБ – 12 (8,3%) человек, неудачи лечения – 9 (6,5%). Всем пациентам начинали интенсивную фазу химиотерапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этиambutол). По показаниям 59/139 (42,4%) боль-

ным назначали ПТП 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота): в 12 (20,3%) случаях – по поводу мультирезистентного ТБ, в 43 (72,9%) – в связи с другими видами устойчивости, в 4 (6,8%) – для усиления схемы лечения по жизненным показаниям до получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Всем пациентам проводили профилактику ОИ, назначали АРТ по стандартной схеме, включающей 2 нуклеозидных ингибитора и 1 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [1]. За период нахождения в стационаре у 60 больных изучили динамику содержания CD4-лимфоцитов через 2-4 (медиана 3) и у 22 больных – через 6-9 (медиана 6) мес. АРТ, у 30 больных определили показатели ВН после 1-12 (медиана 6,0) мес. АРТ. Оценивали результаты рутинного лабораторного и рентгенологического обследования, данные спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК). Для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий, посев на аппарате Bactec и на среду Левенштейна – Йенсена, при росте культуры микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили ТЛЧ к ПТП 1-го и 2-го ряда. Из ОИ учитывали случаи кандидоза, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза головного мозга, герпес-вирусной инфекции. Регистрировали наличие лабораторно подтвержденных гепатитов В и С, гепатитов неуточненной этиологии. Дальнейшую судьбу пациентов, выбывших из стационара, удалось проследить у 89 человек, период наблюдения продолжался с января 2011 г. по май 2019 г. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [6]. В случае нормального распределения вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, при отклонении распределения от нормального данные представляли в виде медианы, различия определяли с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, наличие взаимосвязей внутри групп изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия по частоте встречаемости изучали с помощью точного метода Фишера. Для определения статистической значимости изменений показателей в динамике использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты исследования

На момент поступления в отделение состояние пациентов характеризовалось выраженной астени-

зацией, истощением и лихорадкой, часто наблюдались диссеминированные формы ТБ легких и сопутствующие ОИ (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика 139 больных ТБ/ВИЧ-и на момент поступления в стационар

Table 1. Clinical characteristics of 139 patients with TB/HIV co-infection at the moment of admission to hospital

Показатели	абс.	%
Туберкулез легких, в том числе диссеминированный	133 88	95,7 66,2
Наличие деструкций в легких	40	28,8
Туберкулез лимфатических узлов	102	73,4
Туберкулезный менингит	27	19,4
Генерализованный туберкулез	68	48,9
Бактериовыделение (всеми методами)	81	58,3
Выполнено ТЛЧ, из них мультирезистентность	70 12	50,4 17,1
Грибковая инфекция	125	89,9
Пневмоцистная пневмония	18	12,9
Токсоплазмоз головного мозга	17	12,2
Герпетическая инфекция	7	5,0
Гепатиты	49	35,2

Гематогенное распространение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции способствовало развитию преимущественно диссеминированных процессов в легких, а у 48,9% – генерализованного ТБ с поражением трех и более органов. Деструкции в легких наблюдались относительно редко (28,8%), однако бактериовыделение всеми методами обнаружено у 58,3% больных. Как видно из табл. 1, среди ОИ первое место занимала грибковая инфекция, куда включали кандидоз ротоглотки, пищевода и кожи, ангулярный хейлит, себорейный дерматит, онихомикоз, кандидозный и криптококковый менингит. Значительно реже диагностировали пневмоцистную пневмонию и токсоплазмоз головного мозга. Частота встречаемости гепатитов (верифицированных вирусных и неуточненной этиологии) достигала 32,7%, что, на наш взгляд, не отражало в полном объеме распространенность этой патологии среди больных ТБ/ВИЧ-и. Диагностику ОИ и гепатитов затрудняла недоступность для многих пациентов современных методов иммунологического и лучевого обследования.

АРТ начинали после стабилизации состояния, уменьшения явлений интоксикации, достижения хорошей переносимости ПТП и высокой приверженности к лечению. Медиана количества доз ПТП перед началом АРТ составила 39. После начала АРТ у большинства пациентов ухудшения переносимости лечения не происходило, основными расстройствами было возникновение тошноты, иногда – рвота, что наблюдалось у 16/139 (11,5%) человек, медиана продолжительности АРТ до появления указанных симптомов составляла 6 дней. На фоне

метаклопрамида, диеты, изменения режима приема препаратов у 15 человек в сроки от 2 до 27 дней (медиана 7) произошла нормализация состояния, в одном случае потребовалось изменение схемы АРТ.

Присоединение АРТ сопровождалось появлением лихорадки у 61/139 (43,9%) пациента в сроки от 3 до 61 (медиана 13) дня после начала приема препаратов, у 49/61 (80,3%) человек она достигала значений от 38,0°С и выше. Из лихорадящих больных у 13/61 (21,3%) других изменений в состоянии здоровья не наблюдалось, у остальных повышение температуры сочеталось с развитием воспалительного СВИС, который в общей сложности диагностировали у 48/139 (34,5%) больных. Первые симптомы СВИС появлялись в сроки от 3 до 90 дней (медиана 16,0) после начала АРТ, а у 20/48 (41,7%) пациентов – в течение первых 14 дней. Преобладал парадоксальный ТБ-СВИС – 41/48 (85,4%) случаев, СВИС в виде проявления ранее не диагностированных ОИ наблюдали в 6/48 (12,5%) случаях, и у 1 пациентки произошло обострение ранее диагностированного и пролеченного токсоплазмоза головного мозга. Среди проявлений СВИС наиболее часто имело место обострение туберкулезного процесса в грудной клетке – 21/48 (43,7%) случаев (рис.). Среди СВИС-ассоциированной патологии ОГК превалировало увеличение инфильтрации и очагов в легких у 16/21 (76,2%) человек, у 2/21 (9,5%) – увеличились внутригрудные лимфатические узлы, у 3/21 (14,3%) – появился выпот в плевральную полость.

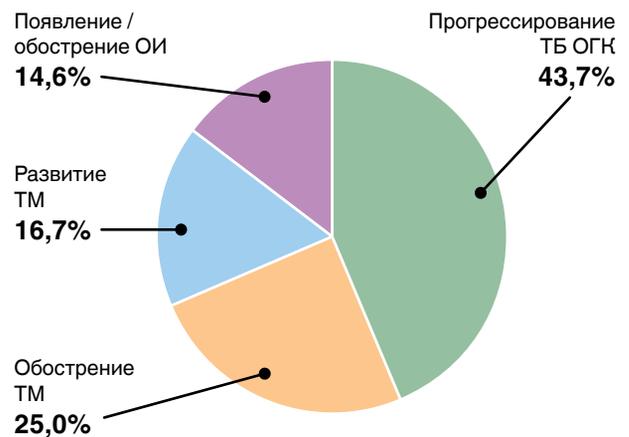


Рис. Структура клинических проявлений СВИС в группе больных ТБ/ВИЧ-и с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл

Fig. Structure of clinical signs of IRIS in the group of patients with TB/HIV co-infection with CD4 count below 100 cells/μl

Проанализировали СВИС-ассоциированное поражение нервной системы отдельно, как наиболее тяжелое осложнение АРТ. Из 27 пациентов с диагностированным при поступлении в отделение и пролеченным до начала АРТ туберкулезным поражением центральной нервной системы (ЦНС)

обострение процесса в виде усиления интоксикации, неврологической симптоматики и изменений в ликворе наблюдалось у 12 (44,4%) человек, из которых умерло 3 (25,0%), по отношению ко всем больным с пролеченным ранее туберкулезным менингитом летальность составила 3/27 (11,1%). Из 112 больных ТБ/ВИЧ-и, у которых при поступлении симптомы туберкулезного менингита отсутствовали, начало АРТ спровоцировало развитие СВИС-ассоциированного ТБ нервной системы у 8 (7,1%) лиц, из которых 6 (75,0%) умерло, частота смертельных исходов от впервые возникшего СВИС-ассоциированного туберкулезного менингита составила 6/112 (5,4%).

В рис. включены случаи СВИС, доминировавшие в клинической картине и оказывающие непосредственное влияние на прогноз. Также среди данных пациентов наблюдали 6 случаев СВИС, когда прогрессирование ТБ сопровождалось одновременным появлением (обострением) других ОИ, представленных герпетической инфекцией (2 случая), токсоплазмозом головного мозга (2 случая), цитомегаловирусным ретинитом (1 случай) и кандидозным менингитом (1 случай).

Всего из 48 пациентов с воспалительным СВИС умерло 14 (29,2%), в структуре фатальных исходов большинство случаев составлял ТБ ЦНС – 9 (64,3%), остальные были вызваны развитием острого милиарного ТБ (3 случая), обострением токсоплазмоза головного мозга (1 случай) и развитием кандидозного менингита (1 случай).

Изучение динамики содержания CD4-лимфоцитов на госпитальном этапе лечения показало, что АРТ приводила к повышению как процентного, так и абсолютного количества CD4 по отношению к исходному уровню (табл. 2).

Таблица 2. Динамика содержания CD4-лимфоцитов на фоне АРТ (медианы)

Table 2. Changes in CD4 count during ART (median)

Периоды наблюдения	Показатели иммунитета
	Уровень CD4, %
До начала АРТ	4,4
Через 2-3 мес.	8,5
Через 5-6 мес.	10,3
	Уровень CD4, абс/мкл
До начала АРТ	30
Через 2-3 мес.	80
Через 5-6 мес.	129

Примечание: рост относительного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов за исследуемые периоды статистически значим, $p < 0,001$

Медианы ВН до АРТ и через 1-12 мес. АРТ (медиана 6,0) составили 450 014 и 45,0 РНК-копий/мл, $p < 0,001$. У 19 пациентов продолжительность приема препаратов достигала 6 мес. и более, из них у 16 (84,2%) уровень ВН не превышал 50 РНК-ко-

пий/мл, у 3 (15,8%) составлял более 10 000 РНК-копий/мл, что позволяло предполагать вирусологическую неудачу АРТ. Оставшиеся 11 больных нуждались в дополнительном обследовании, поскольку получали АРТ менее 6 мес. Как и в ранее проведенных исследованиях [4], не установлена корреляция между показателями ВН и содержанием (процентным и абсолютным) CD4-лимфоцитов в крови, коэффициенты составляли 0,004 и 0,116 соответственно, $p > 0,05$.

Таким образом, АРТ была эффективной у подавляющего большинства пациентов даже при крайне низком исходном содержании CD4-лимфоцитов. Число больных, у которых уровень CD4 превысил 100 кл/мкл, через 3 мес. АРТ достигало 24/60 (40,0%), такое же соотношение определялось и через 6 мес. АРТ – у 9 (40,9%) из 22 обследованных. Отсутствие дальнейшего прироста Т-хелперов при условии эффективного снижения ВН объясняли наличием инфекционного процесса, в том числе обострением ранее пролеченных и развитием новых ОИ в результате СВИС. Замена схемы АРТ осуществлена у 4 больных: у 2 – в связи с вирусологической и иммунологической неудачей лечения, у 2 – из-за развития токсических реакций.

Изучение эффективности стационарного этапа лечения показало, что 72 человека успешно закончили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии и были выписаны для лечения в поддерживающей фазе, 27 больных выписаны для продолжения интенсивного лечения в амбулаторных условиях, 9 человек закончили полный курс и были переведены в диспансерную категорию наблюдения (категория 5.1), 5 больных покинули отделение, отказавшись принимать ПТП, 4 человека переведены в другие медицинские учреждения (без изменения диагноза), еще 2 больным в отделении определили неэффективное лечение и назначили повторный курс противотуберкулезной химиотерапии. За время нахождения в стационаре умерло 20 больных, госпитальная летальность составила 14,4%. В 14/20 (70,0%) случаях летальный исход наступил в результате СВИС, остальные 6/20 (30,0%) больных умерли от прогрессирования ТБ, в том числе 4 – от ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Таким образом, основными причинами смерти больных ТБ/ВИЧ-и на госпитальном этапе лечения были воспалительный СВИС и ТБ с МЛУ.

После выписки из стационара под наблюдением остались 89 пациентов, у которых оценили эффективность полного курса лечения ТБ. Установлено, что 62/89 (69,7%) пациента успешно завершили химиотерапию и были переведены в диспансерную категорию 5.1 под наблюдение фтизиатра, 23/89 (25,8%) человека умерли до окончания химиотерапии, неэффективное лечение зафиксировали у 2 (2,2%) больных, уход из-под наблюдения и отрыв от лечения составили по 1 (1,1%) случаю.

Анализ причин смерти 23 больных, умерших до завершения химиотерапии, показал, что среди причин летальных исходов основное место занимало прогрессирование ТБ – 13/23 (56,5%) случаев, из которых у 11 зафиксировали неэффективное лечение, у 2 – отказ от приема препаратов. Важную роль в неэффективном лечении ТБ сыграло наличие МЛУ МБТ (у 4 пациентов) и устойчивости к изониазиду (у 2 пациентов). От соматических болезней, не связанных с ВИЧ-инфекцией (внегоспитальная пневмония, опухоль мозга, рак легкого, острый панкреатит и цирроз печени), умерло 5 (21,7%) человек, от ВИЧ-ассоциированных заболеваний (токсоплазмоз головного мозга, пневмоцистная пневмония, микобактериоз) – 3 (13,0%), 2 (8,7%) пациента скончались от бытовых инцидентов. Всего от ТБ и других ОИ умерло 16/23 (69,6%) человек.

К концу периода наблюдения (май 2019 г.) из 89 больных, за которыми продолжалось наблюдение, 41/89 (46,1%) состоял на учете у фтизиатра по месту жительства и не имел признаков активности туберкулезного процесса, 38/89 (42,7%) – умерли от различных причин, в том числе 23/38 (60,5%) – в течение первого года после выписки, 10/89 (11,2%) – выбыли из-под наблюдения. Среди причин смерти основное место занимал ТБ – 19/38 (50,0%) случаев, в том числе 13/19 (68,4%) – до завершения основного курса специфической химиотерапии, 6/19 (31,6%) – после перевода в категорию 5.1 (рецидивы). Основной причиной прогрессирования ТБ являлось наличие устойчивости МБТ к ПТП: в 10/19 (52,6%) случаях – МЛУ МБТ, в 2/19 (10,5%) – резистентность к изониазиду. У 7/19 (36,8%) больных выделить культуру МБТ не удалось, что не исключает наличия недиагностированной лекарственной устойчивости. От других ОИ погибли 8/38 (21,1%) человек, у 5/38 (13,1%) больных причиной смерти стали соматические заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией, от бытовых инцидентов скончались 6/38 (15,8%) человек. Всего за период наблюдения от ТБ и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний умерло 27/38 (71,1%) пациентов.

Приверженность к АРТ была низкой: при исключении 10 выбывших пациентов до конца периода наблюдения на амбулаторном этапе лечения из 79 оставшихся больных 23 (29,1%) самовольно прервали АРТ, из них 19/23 (82,6%) – в течение первого года после выписки из стационара. При последнем иммунологическом обследовании, выполненном у 16 человек в сроки от 3 мес. до 4 лет после прерывания АРТ (медиана 1,3 года), уровень CD4 колебался в относительном содержании от 0,1 до 11,9% (медиана 8,1%), в абсолютном – от 5 до 160 кл/мкл (медиана 48 кл/мкл). До конца периода наблюдения из 23 больных, прервавших АРТ, умерли 17 (73,9%), из них 15/17 (88,2%) – от ТБ и других ОИ, 2 (8,0%) – от соматических заболеваний. Оставались живы на начало 2019 г. и не имели признаков активности туберкулезного процесса 6/23 (26,1%) человек, из

которых 4 возобновили АРТ после развития рецидива ТБ.

Из 56 больных, не прерывавших АРТ после выписки из стационара, до конца периода наблюдения оставались в живых 35 (62,5%) человек, активности ТБ у них не было. Умер от различных причин 21/56 (37,5%) больной. Иммунологическое обследование у 35 оставшихся в живых пациентов провели в сроки от полугода до семи лет (медиана 3,3 года), содержание CD4 колебалось от 6,4 до 35,5% (медиана 18,1%) и от 33,0 до 660,0 кл/мкл, медиана 312,0 кл/мкл, а у 27/35 (77,1%) – превышало 200 кл/мкл. Среди причин смерти преобладал ТБ – 7/21 (33,3%) случаев, ВИЧ-ассоциированные заболевания составили 4/21 (19,0%), что вместе стало причиной смерти 11/21 (52,4%) человек. Все случаи смерти от бытовых инцидентов, происшедших в течение периода наблюдения, зафиксированы среди пациентов, не прерывавших АРТ, – 6/21 (28,6%). Остальные 4/21 (19,0%) пациента умерли от соматических заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией.

Статистический анализ показал, что среди лиц, прервавших АРТ, частота летальных исходов была выше ($p = 0,007$), а ТБ и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших прием антиретровирусных препаратов. У последних среди причин смерти чаще отмечали бытовые инциденты, что было замечено и ранее [4, 9], а также закономерно выше было содержание CD4, однако сравнение не является корректным из-за различной продолжительности АРТ.

Из 62 пациентов, закончивших курс химиотерапии и переведенных в категорию наблюдения 5.1, рецидивы ТБ возникли у 11 (17,7%) человек, из них у 1 больного – дважды. Рецидивы развивались в сроки от 1 до 26 мес., в среднем через $16,7 \pm 1,7$ мес. Из 11 больных с рецидивом ТБ при проведении предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии у 4 (36,4%) по данным ТЛЧ лекарственная устойчивость отсутствовала, у 6 (54,5%) не выделена культура МБТ (все эти пациенты получали ПТП 1-го ряда), 1 (9,1%) пациент лечился препаратами 2-го ряда по поводу МЛУ-ТБ. Проведение ТЛЧ после развития рецидива позволило у 7/11 (63,6%) человек диагностировать МЛУ-ТБ, у 1 – устойчивость возбудителя к изониазиду. У 2/11 (18,2%) пациентов чувствительность МБТ к ПТП была сохранена, у 1 – не удалось выделить культуру МБТ. Из 7 пациентов с рецидивом ТБ и МЛУ МБТ только у 1 при проведении предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии был верифицирован МЛУ-ТБ, у остальных устойчивость к ПТП по данным ТЛЧ отсутствовала (1 случай) и не была выделена культура МБТ (5 случаев). Последний факт дает основание заподозрить наличие не диагностированной своевременно МЛУ МБТ. Из 11 больных с рецидивом ТБ умерло

6 (54,5%): 5 – от МЛУ-ТБ, 1 – от опухоли мозга до завершения лечения (культура МБТ не получена). Успешно завершили весь курс химиотерапии по поводу рецидива ТБ 5/11 (45,5%) больных и были переведены в категорию 5.1, активности процесса на начало 2019 г. не отмечалось. При изучении иммунитета сразу после госпитализации по поводу рецидива туберкулеза установлено, что содержание CD4-лимфоцитов в процентном отношении находилось в интервале 0,1-17,8%, в среднем – $8,1 \pm 1,9\%$, в абсолютном – колебалось от 5 до 218 кл/мкл, в среднем – $91,6 \pm 23,3$ кл/мкл. До развития рецидива ТБ прервали АРТ 9/11 (81,8%).

Оценили состояние иммунитета у 19 больных, закончивших весь курс противотуберкулезной химиотерапии и переведенных в категорию 5.1, у которых не было рецидива ТБ и которым иммунологическое обследование проводили в подобные сроки после выписки из отделения (от 3 до 28 мес., в среднем – $13,6 \pm 2,9$). Из этих пациентов 17/19 (89,5%) были ранее успешно пролечены ПТП 1-го ряда (у 7 человек по данным ТЛЧ устойчивость МБТ отсутствовала, у 10 – не было роста культуры МБТ), 1 пациент получал химиотерапию по поводу МЛУ-ТБ и 1 – по поводу рифампицин-устойчивого ТБ. Процентное содержание CD4 составляло 2,3-29,5%, в среднем – $16,0 \pm 2,7\%$, абсолютное – 25-420 кл/мкл, в среднем – $173,7 \pm 23,6$ кл/мкл. Из них прервали АРТ 3/19 (15,8%) больных.

При сравнении показателей больных с рецидивом и без не обнаружено достоверных различий по частоте лечения препаратами 1-го ряда, по частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты в стационаре, но в период после выписки выявлены статистически значимые различия по частоте прерывания АРТ ($p = 0,002$), относительному ($p = 0,032$) и абсолютному ($p = 0,030$) содержанию в крови CD4.

Таким образом, полученные результаты согласуются с выводами [7], что эффективность лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в меньшей степени зависит от уровня CD4 и определяется преимущественно тяжестью специфического процесса и дисциплинированностью пациентов. Мы установили, что одной из причин неблагоприятного исхода и развития рецидивов ТБ у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией является МЛУ МБТ, в том числе вовремя не диагностированная из-за отсутствия роста культуры. В отличие от выводов авторов о повышении шансов на излечение ТБ при своевременном назначении АРТ [8], мы не выявили позитивного влияния последней на эффективность лечения ТБ на стационарном этапе у больных с низким исходным уровнем CD4, что, очевидно, связано с медленным приростом клеток на фоне глубокой иммуносупрессии, когда даже положительная динамика не оказывает существенного влияния на механизмы иммунного контроля. Более того, присоединение АРТ способствовало росту госпиталь-

ной летальности за счет развития воспалительного СВИС. После выписки из стационара основными причинами летального исхода до завершения основного курса химиотерапии были прогрессирование ТБ (неэффективное лечение, рецидивы), а также других ОИ. На важную роль МЛУ МБТ в развитии рецидива ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией указано в работе [10], авторы выявляли ее у 22,5% пациентов. Влияние АРТ на развитие рецидива ТБ у пациентов с изначально низким уровнем CD4 проявлялось по мере увеличения продолжительности приема антиретровирусных препаратов и заключалось, очевидно, в повышении эффективности иммунной защиты: пациенты без рецидивов имели более высокий уровень содержания Т-хелперов и прерывали АРТ реже, чем больные с рецидивами. Наши выводы согласуются с результатами исследования [9], показавшими, что на момент диагностики рецидива ТБ у 49,0% пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень CD4-лимфоцитов не превышал 200 кл/мкл. Наличие иммунодефицита авторы связывали с неэффективностью АРТ и небольшой, менее 6 мес., ее продолжительностью, в наших исследованиях важным фактором являлась также низкая приверженность пациентов к лечению. Больные, не прерывавшие АРТ, реже умирали от ТБ и других ОИ, чаще – от бытовых инцидентов, что подтверждают сделанные ранее выводы [3, 4]. Несмотря на выявленные риски, представляется целесообразным раннее присоединение АРТ больным ТБ/ВИЧ-и с глубокой иммуносупрессией, поскольку при успешном излечении ТБ и дисциплинированном приеме АРТ наблюдается более редкое развитие рецидивов ТБ и других ОИ, а показатели иммунитета приближаются к физиологической норме.

Выводы

1. Начало АРТ у больных ТБ/ВИЧ-и с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл не повышало эффективность лечения на госпитальном этапе, воспалительный СВИС регистрировали у 34,5% пациентов, в 85,4% случаев происходило обострение туберкулезного процесса. Госпитальная летальность составила 14,4%, среди причин летальных исходов 70,0% составил СВИС, в том числе 64,3% – ТБ ЦНС. Успешно закончили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии 51,8%, весь курс – 6,5%.

2. АРТ была эффективной даже при исходно низком содержании CD4: через 3-4 мес. частота пациентов с уровнем CD4 более 100 кл/мкл достигала 40,0%, через 6-9 мес. – 40,9%. Показатели ВН ниже 50 копий/мл определялись через 2-12 мес. АРТ у 84,2% больных, у 15,8% пациентов отсутствие снижения ВН после 6 мес. АРТ и более позволяло говорить о возможной неудаче АРТ.

3. После выписки из стационара 69,7% больных успешно завершили весь курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в группу дис-

пансерного наблюдения у фтизиатра. Умерли до завершения лечения 25,8% человек, основной причиной смерти стало прогрессирование ТБ (56,5%), в том числе в 30,8% случаях – с МЛУ. Не выявлено достоверных различий между умершими и выжившими больными по частоте прерывания АРТ до завершения основного курса химиотерапии, однако количество CD4 было достоверно выше у пациентов с благоприятным исходом.

4. До конца периода наблюдения рецидивы ТБ возникли у 17,7% пациентов в среднем через $16,7 \pm 1,7$ мес. после завершения предыдущего курса лечения. Основными способствующими факторами были наличие МЛУ МБТ (63,6%), а также низкие

показатели уровня CD4 из-за самовольного прерывания АРТ 81,8% больных.

5. После выписки из отделения до конца всего периода наблюдения оставались в живых и не имели признаков активности туберкулезного процесса 46,1% больных, умерли 42,7%, выбыли из-под наблюдения 11,2% человек. Среди причин смерти доминировал ТБ – 50,0% (из них в 52,6% случаях – с МЛУ) и ВИЧ-ассоциированные заболевания (21,1%). На амбулаторном этапе лечения прервали АРТ 29,1% больных, частота смертельных исходов у них была выше ($p = 0,007$), а ТБ и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших прием АРТ.

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. ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков. Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи. Приказ МЗ ДНР № 1374 от 07.08.2018 г. 140 с. <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>.
2. Загдын З. М., Сивачева И. Л., Зверкова Е. А., Бельтюков М. В., Соколович Е. Г. Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование) // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 1. - С. 89-95. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-1-89-95.
3. Захарова Н. Г., Дворак С. И., Плавинский С. Л., Торопов С. Э., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВАРТ. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - Т. 7, № 3. - С. 48-55. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55>.
4. Корж Е. В., Подчос Н. А., Извекова Т. С., Малайко Н. А. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с глубокой иммуносупрессией // Университетская клиника. - 2017. - Т. 25, № 4. - С. 95-100. <http://mzdnr.ru/doc/nauchno-prakticheskij-zhurnal-universitetskaya-klinika-no4-25-t1>.
5. Кравченко А. В., Зимина В. Н. Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (обзор литературы) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2012. - № 1. - С. 15-22. <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-u-bolnyh-vich-infektsiy-i-tuberkulezom>.
6. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. - Донецк, 2006. - 214 с.
7. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // Омский научный вестник. - 2015. - Т. 144, № 2. - С. 23-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-v-sochetanii-s-vich-infektsiy-prichiny-neudach-v-lechenii>.
8. Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-инфекция // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т. 6, № 1. - С. 81-86.
9. 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47>.
10. Черенко С. А., Робенко Г. Н., Погребная М. В. Особенности течения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и результаты их лечения // Туберкулез. Легеневы хвороби. ВІЛ-інфекція. - 2012. - Т. 11, № 4. - С. 13-19. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20697624>.
11. Blanc F.X. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 365, Is. 16. - P. 1471-1481. See: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013911>.

REFERENCES

1. HIV infection in adults and adolescents. Unified clinical protocol for medical care. Edict no. 1374 by DNR MoH as of 07.08.2018. 140 p. (In Russ.) <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>.
2. Zagdyn Z.M., Sivacheva I.L., Zverkova E.A., Belyukov M.V., Sokolovich E.G. The role of antiretroviral therapy in the prevention of tuberculosis among people living with HIV (retrospective cohort clinical trial). *Journal Infektologii*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 89-95. (In Russ.) doi:10.22625/2072-6732-2018-10-1-89-95.
3. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskiy S.L., Toropov S.E., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Causes of unfavorable outcomes in the patients with HIV infection receiving VART. Part 1. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 48-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55>.
4. Korzh E.V., Podchos N.A., Izvekova T.S., Malyavko N.A. Antiretroviral therapy in HIV infected tuberculosis patients with severe immunosuppression. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 25, no. 4, pp. 95-100. (In Russ.) <http://mzdnr.ru/doc/nauchno-prakticheskij-zhurnal-universitetskaya-klinika-no4-25-t1>.
5. Kravchenko A.V., Zimina V.N. Antiretroviral therapy in patients with HIV infection and tuberculosis (literature review). *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2012, no. 1, pp. 15-22. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-u-bolnyh-vich-infektsiy-i-tuberkulezom>.
6. Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat*. [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, 2006. 214 p.
7. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis with concurrent HIV-infection: causes of treatment failures. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2015, vol. 144, no. 2, pp. 23-26. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-v-sochetanii-s-vich-infektsiy-prichiny-neudach-v-lechenii>.
8. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Influence of the immune status, stage and therapy of HIV infection on the outcome of inpatient treatment in patients with TB/HIV co-infection. *Infektsiya I Immunitet*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 81-86. (In Russ.)
9. Senina A.M., Medvinskiy I.D. Specific features of tuberculosis relapses in HIV infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 41-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47>.
10. Cherenko S.A., Roenko G.N., Pogrebnaia M.V. Specific course of tuberculosis relapses in HIV infected patients and treatment outcomes. *Tuberkuloz. Legenevi Khvorobi. VIL-infektsiya*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 13-19. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20697624>.
11. Blanc F.X. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, is. 16, pp. 1471-1481. See: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013911>.

12. Van Bilsen W.P.H., van den Berg C.H.S.B., Rijnders B.J.A., Brinkman K., Mulder J.W., Gelinck L.B.S., Hoepelman A.I.M., Wit F.W.N.M., van de Beek D., Prins J.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients // *AIDS*. - 2017. - Vol. 31, № 10. - P. 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
12. Van Bilsen W.P.H., van den Berg C.H.S.B., Rijnders B.J.A., Brinkman K., Mulder J.W., Gelinck L.B.S., Hoepelman A.I.M., Wit F.W.N.M., van de Beek D., Prins J.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*, 2017, vol. 31, no. 10, pp. 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
13. Walker N. F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R. J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // *HIV AIDS (Auckl)*. - 2015. - № 7. - P. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.
13. Walker N.E., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, no. 7, pp. 49-64, doi: 10.2147/HIV.S42328.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корж Елена Владимировна

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Донецк-52, пр. Ильича-104-а.
Тел.: 0714155422.
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Донецк-52, пр. Ильича-104-а.

Подчос Нина Анатольевна

заведующая ТО № 1.
Тел.: 0713324161.
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Стрига Людмила Викторовна

врач-инфекционист.
Тел.: 0713217840.

Извекова Татьяна Сергеевна

Донецкий городской противотуберкулезный диспансер.
Донецк, ул. Северная, д. 1.
Тел.: 0713302943.

Малявко Наталья Анатольевна

Макеевский городской противотуберкулезный диспансер.
Тел.: 0713149163.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Elena V. Korzh

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Professor of Phthisiology
and Pulmonology Department,
104 a, Ilyicha Ave., Donetsk-52.
Phone: 0714155422.
Email: Elena-korg@ukr.net

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
104 a, Ilyicha Ave., Donetsk-52.

Nina A. Podchos

Head of Tuberculosis Department no. 1.
Phone: 0713324161.
Email: trushinanina@rambler.ru

Lyudmila V. Striga

Infectious Diseases Specialist.
Phone: 0713217840.

Tatiana S. Izvekova

Donetsk City TB Dispensary,
1, Severnaya St., Donetsk.
Phone: 0713302943.

Natalya A. Malyavko

Makeevsky City TB Dispensary,
Phone: 0713149163.

Поступила 12.12.2019

Submitted as of 12.12.2019



Рецидивы урогенитального туберкулеза

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, С. Ю. ШЕВЧЕНКО¹, Д. П. ХОЛТОБИН¹, А. А. БАРАНЧУКОВА^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: охарактеризовать случаи рецидива туберкулеза с поражением урогенитальных органов.

Материал и методы. Из 140 амбулаторных карт больных урогенитальным туберкулезом (УГТ; туберкулез мочевого и мужской половой системы), находящихся на диспансерном учете у фтизиоуролога, выбраны все карты больных с рецидивом туберкулеза, их оказалось 13.

Результаты исследования. Среди больных с рецидивом преобладали мужчины (61,5%). Пациентов в возрасте 30-50 лет было 46,1%, в возрасте 51 года и старше – 53,9%.

При первом эпизоде туберкулеза поражение органов мочеполовой системы было у 53,9% пациентов, бактериовыделение установлено у 38,5%. Средний срок рецидива после успешного излечения первого эпизода туберкулеза составил 9,1 года: после туберкулеза органов дыхания – в среднем 5,6 года; после УГТ – в среднем 12,3 года. У 3 (23,1%) больных с рецидивом зафиксирована микобактериурия, у 1 из них выявлена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (к стрептомицину и изониазиду). В целом при рецидиве туберкулеза с урогенитальным поражением наиболее часто (69,2%) в процесс вовлекались почки. Курс лечения рецидива был эффективен у 12 из 13 пациентов. У 3 (23,1%) больных во время химиотерапии туберкулеза были токсико-аллергические реакции, требовавшие перерыва в лечении или отмены препаратов.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, рецидив, заболеваемость, туберкулез, внелегочный туберкулез

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Шевченко С. Ю., Холтобин Д. П., Баранчукова А. А. Рецидивы урогенитального туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-19-22>

Relapses of urogenital tuberculosis

E. V. KULCHAVENYA^{1,2}, S. YU. SHEVCHENKO¹, D. P. KHOLTOBIN¹, A. A. BARANCHUKOVA^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to characterize the cases of tuberculosis relapses with lesion in urogenital organs.

Subjects and methods. Out of 140 case histories of patients with urogenital tuberculosis (UGTB; tuberculosis of the urinary and male reproductive system), registered for follow-up by the phthisiurologist, all files of patients with tuberculosis relapses were picked up, totally, there were 13 of them.

Results. Men prevailed among cases of relapses (61.5%). Patients at the age of 30-50 years old made 46.1%, and 53.9% were 51 years old and above. In the first episode of tuberculosis, lesions of the genitourinary system were observed in 53.9% of patients, bacterial excretion was found in 38.5%. On the average, the relapse developed in 9.1 years after successful cure of the first episode of tuberculosis: after respiratory tuberculosis – in 5.6 years and after UGTB – in 12.3 years. In 3 (23.1%) patients with relapse, mycobacteriuria was documented, in 1 of them, drug resistance (to streptomycin and isoniazid) was detected. In general, in the relapse of tuberculosis with urogenital lesions, the kidneys were most often (69.2%) affected. The treatment of relapse was effective in 12 out of 13 patients. During chemotherapy of tuberculosis, 3 (23.1%) patients developed toxic and allergic reactions that required treatment interruption or cancellation of the drug.

Key words: urogenital tuberculosis, relapse, incidence, tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis

For citations: Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Kholto bin D.P., Baranchukova A.A. Relapses of urogenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-19-22>

Для корреспонденции:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
E-mail: urotub@yandex.ru

Correspondence:

Ekaterina V. Kulchavenya
Email: urotub@yandex.ru

Туберкулез – инфекционное заболевание, склонное как к самоизлечению, так и к хроническому или рецидивирующему течению. Ранее в отечественной фтизиатрии выделяли обострение и рецидив туберкулезного процесса. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения рассматривает любой случай повторного заболевания после констатации врачом факта излечения или завершеного курса химиотерапии как рецидив, исключив понятие «обострение».

Считается, что вероятность развития рецидива туберкулеза выше у пациентов, которые получили

недостаточное число доз противотуберкулезных препаратов. При этом особенности метаболизма пациента, прием других лекарств могут существенно влиять на концентрацию активного вещества искомого противотуберкулезного препарата [8]. Рецидив может быть обусловлен как микобактериями туберкулеза (МБТ), оставшимися в организме после курса химиотерапии (и, вероятно, приобретшими лекарственную устойчивость), так и вследствие инфицирования новыми штаммами МБТ [9].

Есть данные, что у большого числа пациентов рецидив происходит из-за нового заражения. При

этом имеются наблюдения, что у длительно болеющих пациентов не происходят мутации МБТ, ведущие к лекарственной устойчивости [9].

Практически все статьи в открытом доступе посвящены рецидиву туберкулеза органов дыхания, нам не удалось найти публикаций по рецидиву внелегочного туберкулеза или рецидиву туберкулеза с развитием только внелегочного поражения. При внелегочном туберкулезе неизбежно определенное искажение статистики, поскольку учитываются только изолированные формы, а в структуре заболеваемости все большая доля приходится на сочетание с туберкулезом органов дыхания [4].

Цель исследования: охарактеризовать случаи рецидива туберкулеза с поражением урогенитальных органов.

Материал и методы

Дизайн исследования – простое открытое несравнительное ретроспективное когортное. Из 140 амбулаторных карт больных урогенитальным туберкулезом (УГТ, это туберкулез мочевого системы и мужской половой системы), находящихся на диспансерном учете у фтизиоуролога Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера, выбраны карты больных с рецидивом заболевания. Эти случаи проанализированы по параметрам: пол, возраст, срок наступления рецидива, исходная форма туберкулеза, форма туберкулеза при рецидиве, бактериовыделение при первом эпизоде и рецидиве с характеристикой лекарственной чувствительности МБТ.

Результаты исследования

Среди 140 пациентов с УГТ у 127 диагноз был установлен впервые, а у 13 (9,3%) – имел место рецидив туберкулеза с поражением урогенитальной системы, без поражения органов дыхания.

Среди этих 13 больных с рецидивом преобладали мужчины – 8 (61,5%); женщин было 5 (38,5%). Возраст пациентов колебался от 30 до 73 лет (в среднем 53,7 года): в возрасте 30-50 лет было 6 (46,1%) человек, в возрасте 51-73 лет – 7 (53,9%).

При первом эпизоде туберкулеза у 5/13 (38,5%) пациентов был туберкулез органов дыхания, у 1/13 (7,7%) – туберкулез глаз, у 4/13 (30,8%) – туберкулез почек, у 1 (7,7%) – генерализованный урогенитальный туберкулез (одновременное поражение почек, мочевыводящей системы и половых органов), у 2/13 (15,3%) был туберкулез простаты. Таким образом, при первом эпизоде туберкулеза внелегочная локализация была у 8 (61,5%) пациентов, а локализация в органах мочеполовой системы – у 7 (53,8%) пациентов.

Первичный эпизод туберкулеза сопровождался бактериовыделением у 5/13 (38,5%) больных: у 2 – МБТ обнаружены в мокроте, у 2 – в моче, у 1 паци-

ента – в эякуляте. Данных о лекарственной устойчивости МБТ не получено.

При рецидиве туберкулеза у этих пациентов микобактериурия зафиксирована у 3/13 (23,1%) пациентов: у 1 из них выявлена лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину и изониазиду, у остальных была сохранена лекарственная чувствительность возбудителя.

Средний срок развития рецидива после успешного излечения первого эпизода туберкулеза составил 9,1 года (колебания от 3 до 26 лет). Самые ранние рецидивы случились через 3 года у 3/13 (23,1%) пациентов, рецидивы после 10 и более лет имели место у 4/13 (30,8%) пациентов. Рецидив после туберкулеза органов дыхания в среднем возник через 5,6 года (колебания от 3 до 10 лет), рецидив после УГТ – в среднем через 12,3 года (колебания от 3 до 26 лет), после туберкулеза глаз – 5 лет.

Структура УГТ у 13 пациентов с рецидивом была следующей: изолированный нефротуберкулез – у 5 (38,5%); нефротуберкулез + туберкулез простаты – у 2 (15,4%); нефротуберкулез + туберкулез простаты + туберкулез придатка яичка – у 2 (15,4%); туберкулез предстательной железы – у 4 (30,7%).

В целом наиболее часто – 9 (69,2%) случаев – были поражены почки (изолированно или в сочетании с другими органами мочеполовой системы).

Курс лечения рецидива оказался эффективен у 12 (92,3%) из 13 пациентов. Переносимость противотуберкулезных препаратов была хуже, чем во время лечения первого эпизода туберкулеза. У 3/13 (23,1%) больных развивались токсико-аллергические реакции, потребовавшие перерыва в лечении, а в дальнейшем и отмены препаратов.

Так как мы не нашли в литературе сообщений о рецидиве туберкулеза с поражением урогенитальной системы, то провели сопоставление наших данных с рецидивами туберкулеза органов, описанных в литературе (табл.). Разброс данных свидетельствует об отсутствии унифицированного подхода к исследованию таких случаев и о существенных различиях в эпидемической обстановке.

Заключение

Среди больных с рецидивом туберкулеза и поражением урогенитальной системы преобладали мужчины (61,5%). Пациентов в возрасте 30-50 лет было 46,1%, в возрасте 51 года и старше – 53,9%.

При первом эпизоде туберкулеза бактериовыделение установлено у 38,5%, поражение органов мочеполовой системы было только у 53,9% пациентов. Средний срок рецидива после успешного излечения первого эпизода туберкулеза составил 9,1 года: после туберкулеза органов дыхания – в среднем 5,6 года; после УГТ – в среднем 12,3 года. У 3 (23,1%) больных с рецидивом зафиксирована микобактериурия, у 1 из них выявлена лекарственная устойчивость МБТ

Таблица. Сопоставление литературных и собственных данных по рецидивам туберкулеза

Table. Comparison of published data and own data on tuberculosis relapses

Признак	Источник информации								Данные этого исследования	
	[5]	[5]	[1]	[2]	[2]	[7]	[6]	[3]		
Контингент	ТОД+ВИЧ	ТОД	ТОД; 6,1% ВИЧ+	ТОД+ВИЧ	ТОД	ТОД 6,7% ВЛТ	ТОД	ТОД	ТОД	УГТ
Мужчин (%)	н/д	н/д	75,2	70	65,2	н/д	58,5	64,7	61,5	61,5
Женщин (%)	н/д	н/д	24,8	30	34,8	н/д	41,5	35,3	38,5	38,5
МБТ+ (%)	34,6	30,7	н/д	36,1	66,6	39,5	96,2	48,6	23,1	23,1
Лекарственная устойчивость МБТ (%)	н/д	н/д	55,3	53,8	65	29,4	34, в т.ч. 72% МЛУ	58,2% 12,3% МЛУ	7,7	7,7
Срок рецидива	31,5 мес.	55,1 мес.	н/д	1,7 ± 0,3 года	9,4 ± 0,8 года	н/д	н/д	н/д	н/д	9,1 года
Ранний рецидив	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	15,1% – 1 год	62,8% – 1-2 года	23,1% – 3 года	23,1% – 3 года
Поздний рецидив	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	35,8% – ≥ 10 лет	н/д	30,8% – ≥ 10 лет	30,8% – ≥ 10 лет

Примечание: ВЛТ – внелегочный туберкулез, МБТ – микобактерии туберкулеза, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ТОД – туберкулез органов дыхания, УГТ – урогенитальный туберкулез (мочевой и мужской половой системы), н/д – нет данных

(к стрептомицину и изониазиду). В целом при рецидиве туберкулеза с урогенитальным поражением наиболее часто (69,2%) в процесс вовлекались почки. Курс лечения рецидива был эффективен у 12 из 13 пациентов. Переносимость противотуберкулезных

препаратов была хуже, чем во время лечения первого эпизода туберкулеза: у 3 (23,1%) больных развились токсико-аллергические реакции, требовавшие прерыва в лечении, а в дальнейшем и отмены препаратов. При первом эпизоде таких явлений не отмечено.

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. Давлетбаева Н. В., Аталипова И. Н. Рецидивы туберкулеза в Республике Башкортостан // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 7. - С. 34-35.
2. Зоркальцева Е. Ю., Егорова Ю. О., Воробьева О. А., Батунова Е. В. Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Забайкальский медицинский вестник. - 2018. - № 4. - С. 14-18.
3. Исмаилов Ж. К., Берикова Э. А., Жапаркулова М. А., Ким Б. В. Анализ причин и сроков развития рецидивов туберкулеза в республике Казахстан // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - № 8. - С. 92-97.
4. Кульчавеня Е. В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 2. - С. 59-63.
5. Сенин А. М., Медвинский И. Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 10. - С. 41-47.
6. Токторгазиева К. А., Азыкова А. Б., Курманова Н. К. Клинико-эпидемиологическая характеристика рецидивов туберкулеза легких по данным отделения легочного туберкулеза № 2 национального центра фтизиатрии // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2017. - № 8. - С. 89-91.
7. Цепке А. Б., Хегай Е. А., Ермагамбетова Б. К., Пономарева С. В. Клинико-эпидемиологический анализ и причины рецидивов туберкулеза // Клиническая медицина Казахстана. - 2012. - Т. 24, № 1 (24). - С. 58-61.
8. Alsultan A., Ashkin D., Peloquin C. A. Bacterial factors and relapse after tuberculosis therapy // N. Engl. J. Med. - 2019. - Vol. 380, № 2. - P. 197. doi: 10.1056/NEJMc1813645.

REFERENCES

1. Davletbaeva N.V., Atalipova I.N. Tuberculosis relapses in Bashkortostan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 34-35. (In Russ.)
2. Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O., Vorobieva O.A., Batunova E.V. Specific features of tuberculosis relapses HIV infected patients. *Zabakalsky Meditsinsky Vestnik*, 2018, no. 4, pp. 14-18. (In Russ.)
3. Ismailov Zh.K., Berikova E.A., Zhaparkulova M.A., Kim B.V. Analysis of causes and timing of tuberculosis relapses development in the Republic of Kazakhstan. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, pp. 92-97. (In Russ.)
4. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
5. Senin 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.)
6. Toktorgazieva K.A., Azykova A.B., Kurmanova N.K. Clinical and epidemiological characteristics of relapses of pulmonary tuberculosis according to the data of the Department of Pulmonary Tuberculosis no. 2 of the National Phthisiology Center. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, pp. 89-91. (In Russ.)
7. Tsepke A.B., Kheday E.A., Ermagambetova B.K., Ponomareva S.V. Clinical and epidemiological analysis and causes of tuberculosis relapses. *Klinicheskaya Meditsina Kazakhstana*, 2012, vol. 24, no. 1 (24), pp. 58-61. (In Russ.)
8. Alsultan A., Ashkin D., Peloquin C.A. Bacterial factors and relapse after tuberculosis therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, no. 2, pp. 197. doi: 10.1056/NEJMc1813645.

9. Wollenberg K., Harris M., Gabrielian A., Ciobanu N., Chesov D., Long A., Taaffe J., Hurt D., Rosenthal A., Tartakovsky M., Crudu V. A retrospective genomic analysis of drug-resistant strains of *M. tuberculosis* in a high-burden setting, with an emphasis on comparative diagnostics and reactivation and reinfection status // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20, № 1. - P. 17. doi: 10.1186/s12879-019-4739-z.
9. Wollenberg K., Harris M., Gabrielian A., Ciobanu N., Chesov D., Long A., Taaffe J., Hurt D., Rosenthal A., Tartakovsky M., Crudu V. A retrospective genomic analysis of drug-resistant strains of *M. tuberculosis* in a high-burden setting, with an emphasis on comparative diagnostics and reactivation and reinfection status. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 17. doi: 10.1186/s12879-019-4739-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89; 203-86-75.

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник, руководитель отдела урологии.
E-mail: urotub@yandex.ru

Шевченко Сергей Юрьевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович

кандидат медицинских наук,
уролог урогенитального отделения.
E-mail: urotub@yandex.ru

Баранчукова Анжелика Анатольевна

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующая кабинетом УЗД.
E-mail: urotub@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; 203-86-75.*

Ekaterina V. Kulchavenya

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher,
Head of Urology Department.
Email: urotub@yandex.ru*

Sergey Yu. Shevchenko

*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Email: urotub@yandex.ru*

Denis P. Kholto bin

*Candidate of Medical Sciences,
Urologist of Urogenital Department.
Email: urotub@yandex.ru*

Anzhelika A. Baranchukova

*Candidate of Medical Sciences, Professor,
Head of Ultrasound Diagnostics Unit.
Email: urotub@yandex.ru*

Поступила 11.01.2020

Submitted as of 11.01.2020



Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*

Ю. А. ШЕЙФЕР, И. С. ГЕЛЬБЕРГ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с деструктивным МЛУ-туберкулезом легких, закончивших интенсивную фазу химиотерапии с закрытием или сохранением полости распада.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациента с деструктивным туберкулезом легких и МЛУ, проходивших интенсивную фазу химиотерапии в стационаре в 2009-2012 и 2013-2015 гг. (отличавшиеся схемами лечения), в каждой из этих когорт сформированы группы в зависимости от сохранения/заживления деструкции (каверны) в интенсивной фазе химиотерапии: (CV-) – деструкция зажила, (CV+) – деструкция сохранилась.

Результаты исследования. По завершении 24-месячного срока эффективным было признано лечение лишь у 19/68 (27,9%) в группе (CV+) против 31/40 (77,5%) в группе (CV-), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), у 17/42 (40,5%) против 29/41 (70,7%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.). Результаты лечения в срок 48 мес. были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26/68 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29/40 человек), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.) и 23/42 (54,7%) и 33/41 (80,5%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Заключение. Учитывая вышесказанное, при оценке успешности лечения в интенсивной фазе химиотерапии у пациентов с деструктивным туберкулезом легких необходимо принимать во внимание показатель закрытия полости(ей) распада, не ограничиваясь только абациллированием. Следует не переводить пациентов с сохранившейся полостью распада на фазу продолжения, а ставить вопрос о применении хирургических и/или коллапсотерапевтических методов лечения.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, закрытие полости(ей) распада, абациллирование

Для цитирования: Шейфер Ю. А., Гельберг И. С. Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 23-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-23-27>

Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of *M. tuberculosis*

YU. A. SHEYFER, I. S. GELBERG

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze treatment outcomes in patients with pulmonary destructive MDR tuberculosis who completed the intensive phase of treatment and had healed or persisting cavities.

Subjects and methods. Treatment outcomes were retrospectively analyzed in 191 patients suffering from destructive pulmonary MDR tuberculosis who underwent the intensive phase of chemotherapy in in-patient settings in 2009-2012 and 2013-2015 (treated by different regimens); in each of those cohorts, groups were formed depending on persistence/healing of destruction (cavities) during the intensive phase of chemotherapy: (CV-) – the destruction healed, (CV+) – the destruction persisted.

Results. In 24 months, treatment was found to be effective only in 19/68 (27.9%) in the (CV+) group versus 31/40 (77.5%) in the (CV-) group, $p < 0.05$ (cohort 2009-2012); 17/42 (40.5%) versus 29/41 (70.7%), respectively, $p < 0.05$ (2013-2015 cohort). Within 48 months, treatment outcomes were as follows: clinical cure in the (CV+) group was 38.2% (26/68 people), and in the (CV-) group – 72.7% (29/40 people), $p < 0.05$ (2009-2012) and 23/42 (54.7%) and 33/41 (80.5%), respectively, $p < 0.05$ (2013-2015 cohort).

Conclusion. Considering the above, when assessing treatment in the intensive phase of chemotherapy in destructive pulmonary tuberculosis patients, it is necessary to take into account the rate of cavity healing but not being limited to sputum conversion. Patients with persisting cavities should not be transferred to the continuation phase, the surgery or collapse treatment should be considered for such patients.

Key words: destructive tuberculosis, multiple drug resistance, cavity healing, sputum conversion

For citations: Sheyfer Yu.A., Gelberg I.S. Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 23-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-23-27>

Для корреспонденции:
Шейфер Юрий Альбертович
E-mail: jura-med@mail.ru

Correspondence:
Yury A. Sheyfer
Email: jura-med@mail.ru

Повышение эффективности лечения туберкулеза (ТБ) с лекарственной устойчивостью возбудителя продолжает оставаться актуальной проблемой мирового сообщества. Достигнутые результаты

остаются недостаточными для улучшения эпидемиологической ситуации. Высокая доля неэффективной терапии создает условия для распространения штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с мно-

жественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при оценке исходов лечения оценивается только прекращение бактериовыделения, так как данный показатель наиболее эпидемически значим. Между тем такому фактору, как заживление полости распада в легком, подтвержденному рентгенологически, не во всех странах уделяется внимание. Хотя также распространено мнение, что ликвидация каверны – одно из главных условий излечения при деструктивном ТБ легких, особенно при лекарственной устойчивости возбудителя [1-3].

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с деструктивным МЛУ-ТБ легких, закончивших интенсивную фазу химиотерапии (ХТ) с закрытием или сохранением полости распада.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациента с деструктивным ТБ легких и МЛУ *M. tuberculosis*, находившихся на стационарном лечении в УЗ «ГОКЦ «Фтизиатрия» в 2009-2015 гг.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета Statistica для Windows (версия 10,0) и офисного приложения Excel. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения в ретроспективное исследование: медицинские документы пациентов с ТБ легких, принятых на лечение с наличием деструкции легочной ткани при очаговом, инфильтратив-

ном, диссеминированном, кавернозном ТБ легких и туберкулемах, бактериовыделением и МЛУ МБТ.

Критерии исключения: беременность, возраст менее 18 лет и более 65 лет, наличие ВИЧ-инфекции.

Учитывая различия в схемах ХТ, применявшихся в разные годы в Республике Беларусь, пациенты разделены на когорты лечения 2009-2012 гг. ($n = 108$) (приказ МЗ РБ от 12.01.2009 г. № 11) и когорты 2013-2015 гг. ($n = 83$) (приказ МЗ РБ от 22.08.2012 г. № 939). Каждая когорта разделена на две группы в зависимости от исхода лечения по заживлению деструкции (каверны) в интенсивной фазе ХТ: (CV-) – деструкция зажила, (CV+) – деструкция сохранилась. Характеристики пациентов по когортам и группам представлены в табл. 1.

Как отражено в табл. 1, в обеих когортах преобладают лица с инфильтративным ТБ легких, распространенным процессом и высокой частотойотягощающих факторов. По возрасту и полу пациентов группы внутри когорт и между когортами были сопоставимы.

Оценка результатов основного курса лечения пациентов с МЛУ МБТ проводилась с использованием стандартных определений исходов лечения ТБ согласно клиническому руководству, утвержденному приказом МЗ РБ от 30.05.2017 г. № 601.

Излечение – лечение завершено без признаков неэффективного лечения и при наличии трех или более отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней после окончания интенсивной фазы ХТ.

Лечение завершено – лечение завершено без признаков неэффективного лечения, но без данных, что три или более последовательных посева, сделанные с перерывом в 30 дней как минимум после оконча-

Таблица 1. Характеристики пациентов по когортам и группам

Table 1. Characteristics of the patients as per cohorts and groups

Показатель	Когорта 2009-2012 гг.					Когорта 2013-2015 гг.				
	CV+ (n = 68)		CV- (n = 40)		p	CV+ (n = 42)		CV- (n = 41)		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Клиническая форма ТБ										
инфильтративная	57	83,8	34	85	> 0,05	37	88,1	37	90,3	> 0,05
кавернозная	8	11,8	6	15	> 0,05	2	4,8	1	2,4	> 0,05
диссеминированная	1	1,5	0	0	> 0,05	3	7,1	1	2,4	> 0,05
туберкулема	2	2,9	0	0	> 0,05	0	0	2	4,9	> 0,05
Количество полостей										
1 полость	46	67,6	32	80	> 0,05	35	83,3	34	82,9	> 0,05
2 и более полости	22	32,4	8	20	> 0,05	7	16,7	7	17,1	> 0,05
Объем поражения										
ограниченный (не более 2 сегментов)	2	2,9	4	15	< 0,05	8	19,1	14	34,1	> 0,05
распространенный	66	97,1	36	85	> 0,05	34	80,9	27	65,9	< 0,05
Статус										
впервые выявлен	28	41,2	22	55	> 0,05	15	35,7	22	53,7	> 0,05
повторно леченный	40	58,8	18	45	> 0,05	27	64,3	19	46,3	> 0,05
Отягощающие факторы										
прибыл из заключения	8	11,8	4	10	> 0,05	6	14,2	3	7,3	> 0,05
зависимость от алкоголя	41	60,3	25	62,5	> 0,05	22	52,4	18	43,9	> 0,05
сахарный диабет	4	5,9	2	5	> 0,05	3	7,1	5	12,2	> 0,05
несколько факторов	23	33,8	13	32,5	> 0,05	15	35,7	11	26,8	> 0,05

Примечание: p – Fisher exact test «two tailed»

ния интенсивной фазы ХТ, имели отрицательные результаты.

Неэффективное лечение – лечение прекращено или в постоянной схеме лечения требуется замена как минимум двух противотуберкулезных препаратов (ПТП) вследствие хотя бы одного из следующих событий: отсутствие негитивации мокроты к моменту окончания интенсивной фазы лечения; бактериологическая реверсия на поддерживающей фазе лечения после достижения негитивации мокроты; получение данных, свидетельствующих о приобретении МБТ устойчивости к фторхинолонам или инъекционным ПТП второго ряда; развитие нежелательной реакции на ПТП.

Смерть – пациент с ТБ, умерший по любой из причин во время курса ХТ.

Потеря для последующего наблюдения – пациент с ТБ, лечение которого было прервано на 2 мес. подряд или более.

Успешное лечение – сумма случаев с результатом «излечение» и «лечение завершено».

Отдаленные результаты оценивали по следующим показателям: «клиническое излечение», «формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза», «смерть».

Результаты исследования

Когорта 2009-2012 гг. К моменту выписки из стационара по окончании интенсивной фазы ХТ показатель абацилирования составил 100%. Длительность стационарного лечения в обеих группах составила от 3 до 12 мес.

Статистически значимых различий в сроках пребывания пациентов групп CV+ и CV- в стационаре не было. Результаты лечения пациентов данных групп через 24 мес. от начала лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, к сроку 24 мес. частота эффективного лечения среди пациентов, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани – группа (CV+), составила 27,9% (19 пациентов), а среди выписанных из стационара с заживлением деструк-

ции легочной ткани – группа (CV-) – 77,5% (31 пациент), $p < 0,05$.

Отдаленные результаты лечения, в срок 48 мес., были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29 человек), $p < 0,05$. Прогрессирование туберкулезного процесса с последующим развитием фиброзно-кавернозного ТБ было в группе (CV+) 35,3% (24 человека) и в группе (CV-) – 5,0% (2 человека), $p < 0,05$, летальность, 36,7% (25 человек) и 7,5% (3 человека) соответственно, $p < 0,05$, в том числе смерть от ТБ – 30,9% (21 человек) и 5,0% (2 человека).

За период наблюдения более 4 лет в группе (CV+) среди 39 пациентов с неэффективным лечением у 32 (82%) пациентов наблюдался разный характер амплификации лекарственной устойчивости МБТ: у 6 (18,8%) пациентов диагностирована преШЛУ МБТ и у 26 (81,2%) – ШЛУ МБТ. В группе (CV-) среди 3 пациентов с неэффективным лечением амплификация лекарственной устойчивости наблюдалась у 2: у 1 – МЛУ МБТ перешла в преШЛУ, у 1 – в ШЛУ МБТ.

Когорта 2013-2015 гг. Сроки пребывания в стационаре более 8 мес. были в группе (CV+) у 17 (40,5%) из 42 пациентов, в группе (CV-) – у 13 (31,7%) из 41 пациента, $p > 0,05$. Результаты лечения пациентов разных групп когорты 2013-2015 гг. через 24 мес. после начала лечения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, частота успешного лечения составила в группе (CV+) 40,5% (17 пациентов), в то время как в группе (CV-) – 70,7% (29 пациентов), $p < 0,05$, неэффективное лечение – 28,6% (12 человек) и 7,3% (3 человека) соответственно, $p < 0,05$, летальность – 21,4% (9 человек) и 9,8% (4 человека) соответственно, $p < 0,05$. У лиц, выписанных с закрытием полостей распада, снижение эффективности лечения связано с «потерей для последующего наблюдения» и «смертью от других причин».

«Клиническое излечение» через 48 мес. составило в группе (CV+) 54,7% (23 человека) и в группе (CV-) – 80,5% (33 человека), $p < 0,05$, летальность – 21,4% (9 человек, из них 6 – от ТБ) и 9,8% (4 челове-

Таблица 2. Результаты лечения пациентов по группам к 24 мес., когорта 2009-2012 гг.

Table 2. Treatment outcomes in 24 months, 2009-2012 cohort

Исходы	CV+ (n = 68)		CV- (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Эффективное лечение	19	27,9	31	77,5	< 0,05
излечение	16	23,5	25	62,5	< 0,05
лечение завершено	3	4,4	6	15,0	< 0,05
Неэффективное лечение	39	57,4	3	7,5	< 0,05
Смерть	2		1		
от туберкулеза	0	0	0	0	-
от других причин	2	2,9	1	2,5	> 0,05
Потеря для последующего наблюдения	8	11,8	5	12,5	> 0,05

Примечание: p – test χ^2

Таблица 3. Результаты лечения пациентов разных групп когорты 2013-2015 гг. через 24 мес.

Table 3. Treatment outcomes in 24 months in different groups of patients, 2013-2015 cohort

Исходы	CV+		CV-		p
	n	%	n	%	
Эффективное лечение	17	40,5	29	70,7	< 0,05
излечение	16	38,1	25	61,0	< 0,05
лечение завершено	1	2,4	4	9,8	> 0,05
Неэффективное лечение	12	28,6	3	7,3	< 0,05
Смерть					
от туберкулеза	6	14,3	0	0	< 0,05
от других причин	3	7,1	4	9,8	> 0,05
Потеря для последующего наблюдения	4	9,5	5	12,2	> 0,05

Примечание: p – test χ^2

ка, из них ни одного от ТБ) соответственно. В группе (CV+) в 16,7% (7 человек) случаев сформировался фиброзно-кавернозный ТБ, в группе (CV-) таких случаев не было. Лишь у 3 пациентов в группе CV+ с неэффективным лечением при повторном лечении достигнуто клиническое излечение.

Амплификация лекарственной устойчивости МБТ в группе (CV+) наблюдалась у 12 (28,6%) человек: у 8/12 (66,7%) пациентов из МЛУ развилась преШЛУ МБТ и у 4/12 (33,3%) – ШЛУ МБТ. В группе (CV-) амплификация наблюдалась у 3 пациентов (7,3%, $p < 0,05$), МЛУ МБТ перешла в преШЛУ МБТ.

Полученные результаты лечения пациентов, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани, следует расценивать как неудовлетворительные с учетом того, что на стационарном этапе (интенсивная фаза ХТ) у абсолютного большинства прекратилось бактериовыделение и лечение было признано успешным с переводом на фазу продолжения. Кроме того, у них отсутствовали на начальных этапах лечения хронические формы заболевания, т. е. все пациенты могли рассматриваться как курабельные.

Заключение

Полученные в обеих когортах 2009-2012 и 2013-2015 гг., различающихся по схемам лечения,

результаты показали, что лечение в целом у пациентов, выписанных из стационара по окончании интенсивной фазы ХТ с сохранившейся деструкцией легочной ткани, следует расценивать как неудовлетворительное. Хотя эти пациенты за период интенсивной фазы в абсолютном большинстве прекратили бактериовыделение, этап был признан успешным и выполнен перевод на фазу продолжения. Кроме того, среди них не было пациентов с хронически текущим ТБ, то есть они имели хорошие шансы на излечение. Тем не менее по завершении 24-месячного срока эффективным было признано лечение лишь у 19/68 (27,9%) в группе (CV+) против 31/40 (77,5%) в группе (CV-), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), у 17/42 (40,5%) против 29/41 (70,7%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Результаты лечения в срок 48 мес. были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26/68 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29/40 человек), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), 23/42 (54,7%) и 33/41 (80,5%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Учитывая вышесказанное, при оценке успешности лечения в интенсивной фазе пациентов с деструктивным ТБ легких необходимо принимать во внимание показатель закрытия полости(ей) распада, не ограничиваясь только абациллированием, и ставить вопрос о применении хирургических и/или коллапсотерапевтических методик.

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. Поркулевич Н. И., Гурова Я. В. Факторы, способствующие хронизации туберкулеза у взрослых на примере Омской области // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2015. – № 3. – С. 236-241.
2. Сельцовский П. П., Плиева С. Л., Свистунова А. С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Porkulevich N.I., Gurova Ya.V. Factors contributing to development of chronic tuberculosis in adults in Omsk Region. *Rossiya Molodaya: Peredovye Tekhnologii – V Promyshlennost*, 2015, no. 3, pp. 236-241. (In Russ.)
2. Seltsovskiy P.P., Plieva S.L., Svistunova A.S. Risk factors of early relapses of respiratory tuberculosis. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

3. Lange C. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Electronic resource] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2018. – Vol. 22. – P. 30-37. – doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605283>. – Date of access 30.11. 2018.
3. Lange C. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Electronic resource]. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 22, pp. 30-37. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.010. – Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605283>. Accessed 30.11. 2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Максима Горького, д. 80.
Тел.: 8 (0152) 43-43-92.

Шейфер Юрий Альбертович
старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: jura-med@mail.ru

Гельберг Илья Самуилович
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: phthiza@grsmu.by

Поступила 3.12.2019

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Grodno State Medical University,
80, Maksima Gorkogo St.,
Grodno,
Belarus, 230009.
Phone: 8 (0152) 43-43-92.

Yury A. Sheyfer
Senior Teacher of Phthisiopulmonology Department.
Email: jura-med@mail.ru

Ilya S. Gelberg
Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: phthiza@grsmu.by

Поступила 3.12.2019



Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

И. С. ЛАПШИНА¹, Б. У. САЛИХОВ¹, Т. В. МЯКИШЕВА², С. В. КОСТРОМЦОВ¹, А. В. ПАРАМОНОВ¹, В. А. АНДРЕЕВ¹

¹ТБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Калуга, РФ

²ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: определить факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 107 больных туберкулезом (мужчин – 75, женщин – 32), 17 из них с ВИЧ-инфекцией, зарегистрированных на лечение по IV-V режимам химиотерапии (ХТ) в 2017 г. в Калужской области. Туберкулез с деструкцией легочной ткани был у 99 (92,5%) больных. У 60,7% (65 пациентов) была МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ. Только 58,2% пациентов имели подтверждение МЛУ МБТ с помощью полимеразной цепной реакции перед началом данного курса лечения.

Результаты. Через 24 мес. эффективно завершили курс ХТ 64/107 (59,8%) пациента. Самая высокая – 21/30 (70%) – частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая – 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный курс ХТ после прерывания лечения, $p > 0,05$. Среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) была сделана операция, а у 39 (60,9%) применялась только ХТ. Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%).

Эффективный исход лечения среди 17 больных с ТБ + ВИЧ-и был у 8 (47%), среди ВИЧ-негативных пациентов с ТБ – у 56/90 (62,2%), $p > 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, множественная/широкая лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, туберкулез и ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мякишева Т. В., Костромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>

Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis

I. S. LAPSHINA¹, B. U. SALIKHOV¹, T. V. MYAKISHEVA², S. V. KOSTROMTSOV¹, A. V. PARAMONOV¹, V. A. ANDREEV¹

¹Kaluga Regional Clinical TB Hospital, Kaluga, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine factors influencing treatment efficacy in patients with multiple (MDR) and extensive (XDR) drug resistant tuberculosis.

Subjects and methods. The medical files of 107 tuberculosis patients (men – 75, women – 32) were analyzed, 17 of them were HIV positive. Those 107 patients were registered for treatment as per chemotherapy (CT) regimens IV-V in 2017 in Kaluga Region. 99 (92.5%) patients suffered from tuberculosis with lung tissue destruction. 60.7% (65 patients) had MDR, while 20.8% (22 patients) had XDR. Only 58.2% of patients had MDR TB confirmed by polymerase chain reaction before treatment start.

Results. In 24 months, the effective course of treatment was registered in 64/107 (59.8%). The highest level of effective treatment was expectedly registered among new cases – 21/30 (70%); and the lowest level was among patients starting chemotherapy again after treatment interruption – 4/10 (40%), $p > 0.05$. Among 64 patients with effective treatment course, 25 (39.1%) had surgery and 39 (60.9%) had chemotherapy only. Surgical activity among the cohort of 2017 made 26/107 (24.3%).

The effective treatment outcome was achieved in 8 (47%) out of 17 patients with TB/HIV co-infection, and among HIV negative patients it was reached in 56/90 (62.2%), $p > 0,05$.

Key words: tuberculosis, multiple/extensive drug resistance, surgery, tuberculosis and HIV infection

For citations: Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakishcheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 28-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>

Для корреспонденции:

Лапшина Ирина Сергеевна
E-mail: geparin.86@yandex.ru

Correspondence:

Irina S. Lapshina
Email: geparin.86@yandex.ru

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2015-2016 гг. как в Центральном федеральном округе (9,1-11,5-10,4-9,1 на 100 тыс. населения соответственно, $p < 0,005$), так

и в Калужской области (8,3-9,0-8,0-8,3 на 100 тыс. населения, $p < 0,001$) была достоверно ниже, чем в РФ в целом [1].

Цель исследования: определить факторы, влияющие на эффективность лечения больных тубер-

кулезом с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация (медицинские карты стационарных больных, формы 025/у) 107 больных туберкулезом, когорты зарегистрированных на лечение по IV-V режимам химиотерапии (РХТ) в 2017 г. в Калужской области. IV стандартный (эмпирический) РХТ назначался больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной лекарственной чувствительности (ЛЧ) к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском МЛУ возбудителя. IV индивидуализированный (тестовый) РХТ назначался при известных данных культурального или молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второго ряда (канамицин/амикацин, офлоксацин). V РХТ назначался больным туберкулезом с ШЛУ возбудителя. Изучены половозрастной состав, клинико-рентгенологические характеристики туберкулезного процесса, полнота обследования перед назначением ХТ. Проведен анализ эффективности лечения у разных категорий пациентов: социальные группы риска, впервые выявленные больные, рецидив у лиц из III группы диспансерного учета (ГДУ), рецидив у лиц, снятых с диспансерного учета, больные после неэффективного курса химиотерапии (КХТ), больные после прерывания КХТ, больные туберкулезом, получившие хирургическое лечение, пациенты с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-и. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистической программы R Version 3.2.2 с использованием точного критерия Фишера (ТКФ). Статистически значимыми различия признавались при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Возрастно-половой состав 107 больных имел следующую структуру: мужчин было 75 (70,1%), женщин – 32 (29,9%). Средний возраст составил $44,50 \pm 1,02$ года. Городских жителей было 73 (68,2%), сельских – 34 (31,8%).

На момент регистрации на лечение по IV-V РХТ в когорте работающих пациентов было 14 (13,0%), неработающих – 93 (87,0%). Среди неработающих инвалиды составили 61,2% (57 человек), пенсионеры – 5,4% (5), студенты – 1,1% (1), остальные 32,3% (30) – безработные. В когорте было 20 (18,7%) человек, ведущих асоциальный образ жизни, и лиц БОМЖ. Судимость имели 27 (25%) человек, алкогольной зависимостью страдали 72 (67,3%),

наркоманией – 11 (10,3%) пациентов. В целом один или несколько социальных факторов риска имели 75 (70%) человек.

Таким образом, больные туберкулезом, зарегистрированные на лечение по IV-V РХТ в 2017 г., были представлены преимущественно неработающими мужчинами трудоспособного возраста, проживающими в городе и имеющими социальные факторы риска развития туберкулеза.

Среди 107 пациентов было 30 (28%) впервые выявленных больных, 8 (7,5%) – с рецидивом туберкулеза из III ГДУ и 16 (15%) – с рецидивом туберкулеза после снятия с диспансерного учета, а также 10 (9,3%) пациентов, взятых на лечение после прерывания КХТ, и 43 (40,2%) пациента после неэффективного КХТ.

Среди 107 пациентов, взятых на лечение по IV-V РХТ, 86 (80,4%) человек были зарегистрированы на IV индивидуализированный (тестовый) РХТ, 12 (11,2%) – на IV стандартный (эмпирический) режим, 9 (8,4%) – на V режим.

По клинико-рентгенологическим характеристикам у 60 (56%) больных установлен инфильтративный туберкулез, у 32 (30,1%) – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 13 (12,1%) – диссеминированный туберкулез, у 1 (0,9%) – казеозная пневмония и у 1 (0,9%) – цирротический туберкулез. В целом туберкулез с деструкцией легочной ткани был у 99 (92,5%) больных. У 17 (15,8%) человек туберкулез был выявлен на фоне ВИЧ-инфекции.

В соответствии с Приказом № 951 от 29.12.2014 г. перед назначением противотуберкулезного лечения, в том числе и по IV-V режимам, всем пациентам должно быть проведено двукратное культуральное исследование диагностического материала с последующим определением ЛЧ возбудителя на жидких и твердых питательных средах, а также молекулярно-генетическое исследование с определением ЛЧ [2].

В ходе данного исследования установлено, что люминесцентная микроскопия была проведена всем 107 пациентам: 21 (19,6%) пациент имел отрицательный результат, остальные 86 (80,4%) – были с положительным результатом люминесцентной микроскопии. Посев диагностического материала на твердые питательные среды осуществлен всем 107 пациентам: 17 (15,9%) – имели отрицательные результаты, 90 (84,1%) – положительные. Посев с помощью автоматизированной системы Bactec выполнен 93 (86,8%) пациентам: 79 (73,8%) – имели положительные результаты, 12 (11,2%) – отрицательные результаты, в 2 (1,8%) образцах произошла контаминация. Процент пациентов, не обследованных методом посева мокроты с помощью автоматизированной системы Bactec, составил 13,2% (14 пациентов).

Результаты определения ЛЧ возбудителя на жидких и твердых питательных средах были следующими: у 60,7% (65 пациентов) была МЛУ МБТ,

у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ, у 1,8% (2) – моноЛУ МБТ, у 3,7% (4) – полиЛУ МБТ. У 4,6% ЛЧ МБТ была сохранена ко всем препаратам. Не тестированы на ЛЧ МБТ 8,4% (9 пациентов), из них у 3,7% посева на жидкие и твердые питательные среды дали отрицательный результат, в 4,7% были отрицательные результаты посева на твердые среды, а посев на жидкие среды не проводился.

Молекулярно-генетическое исследование с определением ЛЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) перед назначением лечения проведено 97 пациентам, полученные результаты представлены в табл. 1. Важно отметить, что 9,3% пациентов не были обследованы методом ПЦР. Только 58,2% имели подтверждение МЛУ возбудителя с помощью ПЦР, то есть на ранних сроках лечения.

Таким образом, установлено, что только у 81,3% пациентов перед назначением IV-V РХТ зафиксирована МЛУ и ШЛУ возбудителя. При этом 8,4% больных перед назначением IV-V РХТ не обследованы методами посева на жидкие и твердые питательные среды и молекулярно-генетическими методами с определением ЛЧ.

По истечении 24 мес. изучена эффективность лечения по IV-V режимам среди когорты 2017 г. (табл. 2). Эффективно завершили КХТ 64/107 (59,8%) человека, то есть в изучаемой когор-

те эффективный КХТ регистрировался на 5% чаще, чем в РФ (2016 г.), и на 2% реже, чем в Центральном федеральном округе (ЦФО) (2016 г.). Неэффективный КХТ в Калужской области регистрировался у 12/107 (11,3%), что реже чем в РФ и ЦФО.

Среди больных, получавших лечение по IV стандартному (эмпирическому) РХТ, эффективный КХТ отмечен у 9/12 (75%) человек, по IV индивидуализированному (тестовому) РХТ – у 50/86 человек (58,1%), по V режиму – у 5/9 (55,5%) человек.

Сравнение частоты эффективного КХТ в разных категориях больных представлено в табл. 3. Самая высокая 21/30 (70%) частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный КХТ после прерывания лечения, статистически значимых различий не установлено, $p_{\text{ТКФ}} > 0,05$, вероятно, из-за недостаточного числа наблюдений.

За время лечения по IV-V РХТ 26/107 (24,3%) больным проведено хирургическое лечение туберкулеза. Из этих пациентов 25/26 (96,2%) человек завершили курс лечения эффективно и 1/26 человек (3,8%) умер от туберкулеза. Таким образом среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) проведена операция, а у 39 (60,9%) применялась только химиотерапия.

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности МБТ у пациентов

Table 1. Results of molecular genetic drug susceptibility tests in the patients

Единицы измерения	Результат ПЦР на ДНК МБТ и ЛЧ к Н, R						
	не проводилось	ДНК МБТ-	ДНК МБТ+ без ТЛЧ	ДНК МБТ+, ЛЧ сохранена	ДНК МБТ+уст. Н	ДНК МБТ+уст. R	ДНК МБТ+уст. HR
Абс. (%)	10 (9,3%)	6 (5,6%)	13 (12,1%)	2 (1,9%)	3 (2,8%)	1 (0,9%)	72 (67,4%)

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности, ЛЧ – лекарственная чувствительность

Таблица 2. Исходы лечения к 24 мес. 107 пациентов, зарегистрированных на лечение в Калужской области в 2017 г., в сравнении с РФ и ЦФО (2016 г.)

Table 2. Treatment outcomes in 24 months in 107 patients registered for treatment in Kaluga Region in 2017 versus RF and Central Federal District (2016)

Территории	Исход лечения						
	эффективный КХТ	неэффективный КХТ	умер от туберкулеза	умер от других причин	прервал	выбыл	продолжает лечение
Калужская область, 2017 г., абс. (%)	64 (59,8%)	12 (11,3%)	9 (8,4%)	9 (8,4%)	10 (9,3%)	3 (2,8%)	-
РФ, 2016 г., %	54,7	12,5	6,2	10,5	8,8	4,8	2,4
ЦФО, 2016 г., %	61,8	12,7	5,2	8,0	6,1	5,1	1,1

Таблица 3. Частота эффективного курса лечения у пациентов когорты 2017 г.

Table 3. The frequency of effective treatment in patients from the cohort of 2017

Эффективный КХТ	Приняты на лечение как					
	в/в	рецидив из III ГДУ	рецидив из снятых с ДУ	после неэффективного КХТ	после прерывания лечения	всего
Число пациентов с эффективным КХТ абс./ число пациентов, принятых на лечение, абс., %	21/30 70%	4/8 50%	10/16 62,5%	25/43 58,1%	4/10 40%	64/107 59,8%

Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%), а среди пациентов с деструктивным туберкулезом – 26/99 (26,3%), что является высоким показателем.

Среди пациентов когорты 2017 г. на момент регистрации на лечение у 17 (15,8%) из 107 пациентов туберкулез был на фоне ВИЧ-инфекции. Сравни-

тельный анализ параметров больных с туберкулезом и больных с туберкулезом (ТБ) и ВИЧ-инфекцией (ТБ + ВИЧ-и) представлен в табл. 4.

Только два фактора – судимость и наркомания – наблюдались статистически значимо чаще ($p = 0,03375$ и $p = 0,00193$ соответственно) среди больных ТБ + ВИЧ-и. Эффективный исход лечения в

Таблица 4. Характеристики и эффективности лечения пациентов в группах ТБ + ВИЧ-и и ТБ когорты 2017 г.

Table 4. Characteristics and treatment efficacy in patients from Group TB/HIV and Group TB in the cohort of 2017

Характеристики	ТБ+ВИЧ-и (n = 17)	ТБ (n = 90)	Всего (n = 107)	$P_{\text{ТНФ}}$
Наличие деструкции	16 (94,1%)	83 (92,2%)	99 (92,5%)	1,00
Не работает	7 (41,1%)	23 (25,5%)	30 (32,3%)	0,24
БОМЖ	3 (0,1%)	17 (18,9%)	20 (18,7%)	1,00
Судимость	8 (47%*)	19 (21,1%)	27 (25%)	0,03
Алкоголизм	14 (82,3%)	58 (64,4%)	72 (67,3%)	0,17
Наркомания	6 (35,3%*)	5 (5,5%)	11 (10,3%)	0,001
Эффективный курс лечения	8 (47%)	56 (62,2%)	64 (59,8%)	0,28610

Примечание: * – показатели достоверно чаще встречаются в группе больных ТБ + ВИЧ-и

группе больных ТБ + ВИЧ-и регистрировался реже, чем в группе ТБ, но достоверной разницы не достигнуто. Полученные данные согласуются с данными других авторов [3].

Заключение

В когорту больных туберкулезом, зарегистрированных на лечение по IV-V РХТ в 2017 г., в Калужской области вошли 107 пациентов. Мужчин было 75 (70,1%), женщин – 32 (29,9%). В основном это были неработающие мужчины трудоспособного возраста, проживающие в городе и имеющие социальные факторы риска развития туберкулеза.

У 60 (56%) больных установлен инфильтративный туберкулез, у 32 (30,1%) – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 13 (12,1%) – диссеминированный туберкулез, у 1 (0,9%) – казеозная пневмония и у 1 (0,9%) – цирротический туберкулез. Туберкулез с деструкцией легочной ткани был

у 99 (92,5%) больных. У 60,7% (65 пациентов) была МЛУ МБТ, у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ. Только 58,2% пациентов имели подтверждение МЛУ МБТ с помощью ПЦР, то есть на ранних сроках лечения. Через 24 мес. эффективно завершили КХТ 64/107 (59,8%) пациента. Самая высокая – 21/30 (70%) – частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая – 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный КХТ после прерывания лечения, $p_{\chi^2} > 0,05$. Среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) проведена операция, а у 39 (60,9%) применялась только химиотерапия. Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%), а среди пациентов с деструктивным туберкулезом 26/99 (26,3%).

Эффективный исход лечения среди 17 больных с ТБ + ВИЧ-и регистрировался реже – у 8 (47%), чем среди ВИЧ-негативных пациентов с ТБ – 56/90 (62,2%), но достоверной разницы не достигнуто.

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. Нечаева О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19.
2. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания».
3. 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.

REFERENCES

1. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
3. 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.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница»,
248025, г. Калуга, ул. Луговая, д. 70.

Лапина Ирина Сергеевна

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
E-mail: geparin.86@yandex.ru

Салихов Бехруз Умаркулович

заведующий хирургическим отделением.
E-mail: bekhruz80@rambler.ru

Костромцов Станислав Витальевич

врач-фтизиатр.
E-mail: kostromtsov_s@mail.ru

Парамонов Андрей Викторович

заместитель главного врача.
E-mail: andrey_paramonov@mail.ru

Андреев Владимир Алексеевич

главный врач.
E-mail: andreev.vladimir@list.ru

Мякишева Татьяна Владимировна

ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: tatya-myakisheva@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kaluga Regional Clinical TB Hospital,
70, Lugovaya St.,
Kaluga, 248025.

Irina S. Lapshina

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
Email: geparin.86@yandex.ru

Bekhruz U. Salikhov

Head of Surgery Department.
Email: bekhruz80@rambler.ru

Stanislav V. Kostromtsov

Phthisiologist.
Email: kostromtsov_s@mail.ru

Andrey V. Paramonov

Deputy Head Physician.
Email: stepdoc@mail.ru

Vladimir A. Andreev

Head Physician.
Email: andreev.vladimir@list.ru

Tatiana V. Myakisheva

Smolensk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: tatya-myakisheva@yandex.ru

Поступила 19.01.2020

Submitted as of 19.01.2020



Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование

А. А. ВИЗЕЛЬ¹, Д. А. КАЛВЕР², И. Ю. ВИЗЕЛЬ^{1,3}, Г. Р. ШАКИРОВА^{1,4}, Е. А. БАКУНИНА⁵

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

²Отделение легочной медицины Института дыхания, Отделение воспаления и иммунитета. Исследовательский институт им. Лернера. Клиника Кливленда, Кливленд, Огайо, США

³ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, РФ

⁵Фонд помощи хосписам «Вера», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: сопоставить результаты наблюдения больных легочным саркоидозом легкого течения, получавших альфа-токоферол и не получавших никакой терапии.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения 80 больных саркоидозом – две группы по 40 пациентов, отобранных по принципу копия – пара (пол, возраст, исходная лучевая стадия, синдром Лефгрена, длительность наблюдения). Единственным признаком, статистически отличавшим группы, была большая частота жалобы на слабость у получавших витамин Е – 55% против 30% ($p < 0,05$). Срок наблюдения за пациентами обеих групп составлял год или более (контрольная точка). Ведение базы данных и ее обработка проводились в программе SPSS-18 в среде Windows 10. Отчетливое преимущество применения витамина Е выявлено при сравнении данных компьютерной томографии, который улучшал картину в 87,5%, в 2,5% – картина ухудшалась, в группе без лечения – 60 и 12,5% соответственно. OR улучшения данных компьютерной томографии при применении альфа-токоферола в сравнении с группой без лечения составило 4,67 (95%-ный доверительный интервал 1,51-14,46).

Заключение. Применение витамина Е при внутригрудном саркоидозе легкого течения дает лучший результат по сравнению с группой без лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, альфа-токоферол, наблюдение, лечение, сравнение

Для цитирования: Визель А. А., Калвер Д. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р., Бакунина Е. А. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>

Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study

A. A. VIZEL¹, D. A. CULVER², I. YU. VIZEL^{1,3}, G. R. SHAKIROVA^{1,4}, E. A. BAKUNINA⁵

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Department of Pulmonary Medicine, Respiratory Institute, Inflammation and Immunity Department, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

⁴Republican Clinical Hospital, the Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

⁵The Hospice Charity Fund «Vera», Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare the results of follow-up over patients with a mild form of pulmonary sarcoidosis who received alpha-tocopherol and those receiving no treatment.

Subjects and methods. The results of follow-up over 80 sarcoidosis patients were retrospectively analyzed – two groups of 40 patients enrolled according to the copy – pair principle (gender, age, initial X-ray stage, Löfgren syndrome, and follow-up duration). The only sign that statistically distinguished the groups was a high frequency of complaints about weakness in those who received vitamin E – 55% versus 30% ($p < 0.05$). The follow-up period for patients in both groups was a year or more (a control point). The database was maintained and processed using SPSS-18, Windows 10. A clear advantage of vitamin E administration was revealed when comparing the data of computed tomography, which resulted in improvement in 87.5%, and the disease progressed in 2.5%, while in the group receiving no treatment – 60 and 12.5%, respectively. The OR of improvement in computed tomography with alpha-tocopherol versus the group receiving no treatment made 4.67 (95% CI, 1.51-14.46).

Conclusion. The use of vitamin E in mild forms of thoracic sarcoidosis gives a better result compared to the group receiving no treatment.

Key words: sarcoidosis, alpha-tocopherol, follow-up, treatment, comparison

For citations: Vizel A.A., Culver D.A., Vigel I.Yu., Shakirova G.R., Bakunina E.A. Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 33-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>

Для корреспонденции:
Визель Александр Андреевич
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:
Aleksandr A. Vigel
Email: lordara@inbox.ru

Эпителиоидно-клеточный гранулематоз неизвестной природы – саркоидоз – остается «инигом XXI в.» в отношении оптимального подхода к лечению. Если в лабораторной, лучевой и инвазивной диагностике за последние два десятилетия произошли существенные сдвиги [6], то в терапии, определяющей прогноз течения саркоидоза, существенного прорыва не отмечено с 1999 г. [7]. Препаратами первого выбора по-прежнему называют системные глюкокортикостероиды, за которыми следуют метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолат, а потом и биологические препараты, которые эффективны при рефракторном саркоидозе, но при лечении болезней системы соединительной ткани сами вызывают саркоидные реакции [8, 11]. В погоне за лечением тяжелого прогрессирующего саркоидоза мало внимания уделяется начальным формам этого заболевания, когда еще только развиваются иммунные реакции, приводящие у части больных к необратимым изменениям. Проведение в России профилактических обследований на туберкулез, включающих флюорографию, позволяет выявлять и больных саркоидозом на доклинической стадии, но когда уже есть изменения в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах. В международной практике и в соглашении 1999 г. [7] предусмотрено наблюдение без лечения ранних и легких стадий саркоидоза. Первая публикация о применении альфа-токоферола ацетат (А-ТА) при саркоидозе была в 1957 г. [9]. В России накоплен

положительный опыт применения А-ТА при всех формах саркоидоза [1, 3, 4].

Цель исследования: сравнение состояния больных саркоидозом легких, получавших А-ТА или наблюдавшихся без лечения, в течение одного года или более.

Материалы и методы

Исследование было открытым наблюдательным ретроспективным сравнительным. Обследовано 80 впервые выявленных больных внутригрудным саркоидозом, у которых диагноз установлен в соответствии с критериями WASOG [7]. Изначально из базы данных больных саркоидозом отобрано 40 пациентов, которые год или более не получали никакого лечения (группа сравнения – ГС), а затем по принципу копия – пара (пол, возраст, исходная лучевая стадия, синдром Лефгрена, длительность наблюдения) подобрано 40 больных, получавших год или более А-ТА (группа А-ТА). А-ТА применялся в дозе 400 мг/сут (по 200 мг утром и вечером). Контрольной точкой в обеих группах считалось обследование через год или более от начальной точки (для группы А-ТА – прием первой дозы А-ТА). Сопоставление пациентов двух групп представлено в табл. 1. Единственным отличительным признаком оказалась большая частота жалоб на слабость и утомляемость в группе А-ТА.

Ведение базы данных и ее обработка проводились в программе SPSS-18 в среде Windows 10. В зави-

Таблица 1. Характеристики пациентов исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study

Параметры	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Длительность наблюдения, годы	2 (1-3)	2 (1-3)	-
Мужчин	12 (30%)	12 (30%)	-
Женщин	28 (70%)	28 (70%)	-
Возраст	37,55 ± 11,10 (Z _{к-с} = 0,9; p > 0,1)	38,35 ± 12,21 (Z _{к-с} = 0,8; p > 0,1)	> 0,1
Доля больных 50 лет и моложе	82,5%	80,0%	-
Образование среднее высшее	18 (45%) 22 (55%)	19 (47,5%) 21 (52,5%)	> 0,1 > 0,1
Наличие возможных вредных факторов профессии	20 (50%)	20 (50%)	-
Исходные лучевые стадии стадия I стадия II стадия III	25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%)	25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%)	- - -
Синдром Лефгрена при выявлении	5 (12,5%)	5 (12,5%)	-
Семейный саркоидоз	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-
Выявленные при лучевых исследованиях	27 (67,5%)	25 (65%)	> 0,1
Верификация при биопсии	14 (35%)	21 (52,5%)	$\chi^2 = 2,49; d.f. = 1; p > 0,1$
Сопутствующие заболевания	19 (47,5%)	22 (55%)	> 0,1
Бывшие курильщики Курят более 5 лет	10 (25%) 7 (17,5%)	10 (25%) 4 (10%)	> 0,1
Проба Манту (31 пациент) отрицательная	24 (77,4%)	22 (71%)	> 0,1
Проба с диаскинтестом (12 больных) отрицательная	12 (100%)	12 (100%)	-
Артериальная гипертензия	5 (12,5%)	5 (12,5%)	-

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

Параметры	ГС (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Одышка при физической нагрузке	10 (25%)	13 (32,5%)	> 0,1
Слабость	12 (30%)	22 (55%)	$\chi^2 = 5,11; d.f. = 1; p < 0,05$
Лихорадка	10 (25%)	12 (30%)	> 0,1
Нашель	14 (35%)	16 (40%)	> 0,2
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	7 (17,5%)	-
Суставной синдром	9 (22,5%)	11 (27,5%)	> 0,1
Спленомегалия	2 (5%)	2 (5%)	-
ИМТ менее 18,5 кг/м ²	3 (7,5%)	0 (0%)	$\chi^2 = 3,14; d.f. = 2; p > 0,1$
ИМТ 18,50-24,99 кг/м ²	16 (40,0%)	18 (45%)	
ИМТ 25 и выше кг/м ²	21 (52,5%)	22 (55%)	
ИМТ кг/м ²	26,08 ± 5,82 ($Z_{к-с} = 0,64; p > 0,1$)	25,57 ± 4,75 ($Z_{к-с} = 0,89; p > 0,1$)	> 0,1
ФЖЕЛ 80%д и выше	38 (95%)	39 (97,5%)	> 0,1
ФЖЕЛ% должн.	102,2 ± 13,2 ($Z_{к-с} = 0,51; p > 0,1$)	103,9 ± 14,7 ($Z_{к-с} = 0,66; p > 0,1$)	> 0,1
ФЖЕЛ, л	4,01 ± 1,23 ($Z_{к-с} = 0,91; p > 0,1$)	4,01 ± 1,17 ($Z_{к-с} = 0,75; p > 0,1$)	> 0,1
ОФВ ₁ , л	3,22 ± 1,00 ($Z_{к-с} = 1,06; p > 0,1$)	3,32 ± 0,99 ($Z_{к-с} = 0,62; p > 0,1$)	> 0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ%	80,45 ± 9,27 ($Z_{к-с} = 1,27; p > 0,05$)	83,17 ± 5,90 ($Z_{к-с} = 0,69; p > 0,1$)	> 0,1
ПСВ, л/мин	7,76 ± 2,01 ($Z_{к-с} = 0,81; p > 0,1$)	7,80 ± 2,40 ($Z_{к-с} = 0,73; p > 0,1$)	> 0,1
SaO ₂ , %	97 (97-98)	97 (94-99)	-
SaO ₂ < 95%	0	2 (5%)	-
СОЭ норма	27 (67,5%)	23 (57,5%)	$\chi^2 = 0,85; d.f. = 1; p > 0,1$
СОЭ > 15 мм/ч	13 (32,5%)	17 (42,5%)	
СОЭ, мм/ч	15,6 ± 13,4 ($Z_{к-с} = 1,24; p > 0,05$)	16,23 ± 11,80 ($Z_{к-с} = 0,74; p > 0,1$)	> 0,1
Лейкоциты < 3,8 · 10 ⁹ /л	0	4 (10%)	$\chi^2 = 4,46; d.f. = 2; p > 0,1$
3,8-9,8 · 10 ⁹ /л	38 (95%)	35 (87,5%)	
> 9,8 · 10 ⁹ /л	2 (5%)	1 (2,5%)	
Лимфоциты < 18%	3 (7,9%)	2 (5,0%)	$\chi^2 = 1,98; d.f. = 2; p > 0,1$
19-37%	30 (78,9%)	36 (90,0%)	
> 37%	5 (13,2%)	2 (5,0%)	
Моноциты < 3%	3 (7,9%)	2 (5,0%)	$\chi^2 = 1,19; d.f. = 2; p > 0,1$
3-11%	31 (81,6%)	36 (90,0%)	
> 11%	4 (10,5%)	2 (5,0%)	
Индекс Кребса	2,73 ± 1,61 ($Z_{к-с} = 1,02; p > 0,1$)	2,83 ± 1,68 ($Z_{к-с} = 1,08; p > 0,1$)	> 0,1
Тромбоциты < 100 · 10 ⁹ /л	0	1 (5%)	$\chi^2 = 2,01; d.f. = 2; p > 0,1$
100-400 · 10 ⁹ /л	21 (95,5%)	19 (95%)	
> 400 · 10 ⁹ /л	1 (4,5%)	0	
Гиперкальциемия	4 (16%)	4 (16%)	-
АлАТ > 41 Ед/л	4 (14,3%)	1 (4,2%)	$\chi^2 = 1,52; d.f. = 1; p > 0,1$
АлАТ, Ед/л	24,5 (20,0-34,5)	21,0 (13,5-30,0)	> 0,1
Систолическое АД 90-139 мм рт. ст.	35 (87,5%)	35 (87,5%)	-
140 мм рт. ст. и выше	5 (12,5%)	5 (12,5%)	

симости от задач и параметров выборок применялись параметрические и непараметрические методы обработки. Для оценки нормальности распределения выборок использован критерий Колмогорова – Смирнова ($Z_{к-с}$). При нормальном распределении параметров в выборках рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для оценки динамики показателей проводился расчет критерия Стьюдента для попарно связанных вариантов, статистически значимыми принимались значения при $p < 0,05$. При отклонении от нормального распределения рассчитывались медиана и межквар-

тильный интервал либо создавались качественные непараметрические переменные и рассчитывались частоты признаков с последующим расчетом критерия χ^2 для оценки сопряженности, а при оценке влияния витамина Е на динамику показателей определяли отношение шансов (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования

В ГС в конечной точке зафиксировано статистически значимое изменение распределения лучевых

стадий поражения с полной нормализацией данных компьютерной томографии (КТ) в 40% случаев, со снижением доли I и II стадий (табл. 2). Синдром Леффрена во всех 5 случаях полностью разрешился.

Параметры спирометрии и сатурация значимой динамики не имели (средние значения незначительно улучшились), а среди лабораторных показателей значимо снизился индекс Кребса.

Таблица 2. Параметры больных саркоидозом ГС в начальной и контрольной точках исследования ($n = 40$)

Table 2. Parameters of sarcoidosis patients receiving no treatment in the start and control points ($n=40$)

Параметры	Начальная точка	Конечная точка	p
Лучевые стадии			$\chi^2 = 25,1; d.f. = 4; p < 0,001$
стадия 0	0	16 (40,0%)	
стадия I	25 (62,5%)	10 (25,0%)	
стадия II	14 (35,0%)	10 (25,0%)	
стадия III	1 (2,5%)	3 (7,5%)	
стадия IV	0	1 (2,5%)	
Синдром Леффрена	5 (12,5%)	0	-
Одышка при физической нагрузке	10 (25%)	9 (22,5%)	$> 0,1$
Слабость	12 (30%)	11 (27,5%)	$> 0,1$
Лихорадка	10 (25%)	0	$> 0,1$
Нашель	14 (35%)	7 (17,5%)	$> 0,1$
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	1 (2,5%)	-
Суставной синдром	9 (22,5%)	7 (17,5%)	$> 0,1$
Спленомегалия	2 (5%)	1 (2,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ 80%д и выше	38 (95%)	39 (97,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ% должн.	$102,2 \pm 13,2$ ($Z_{к-с} = 0,51; p > 0,1$)	$107,1 \pm 16,1$ ($Z_{к-с} = 0,70; p > 0,1$)	$> 0,1$
ФЖЕЛ, л	$4,01 \pm 1,23$ ($Z_{к-с} = 0,91; p > 0,1$)	$4,02 \pm 1,16$ ($Z_{к-с} = 0,62; p > 0,1$)	$> 0,1$
ОФВ ₁ , л	$3,22 \pm 1,00$ ($Z_{к-с} = 1,06; p > 0,1$)	$3,35 \pm 0,95$ ($Z_{к-с} = 0,57; p > 0,1$)	$> 0,1$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ%	$80,45 \pm 9,27$ ($Z_{к-с} = 1,27; p > 0,05$)	$83,17 \pm 5,90$ ($Z_{к-с} = 0,69; p > 0,1$)	$> 0,1$
ПСВ, л/мин	$7,76 \pm 2,01$ ($Z_{к-с} = 0,81; p > 0,1$)	$7,95 \pm 2,39$ ($Z_{к-с} = 0,79; p > 0,1$)	$> 0,1$
SaO ₂ , %	97 (97-98)	97 (94-99)	-
SaO ₂ < 95%	0	0	-
СОЭ норма	27 (67,5%)	26 (68,4%)	$\chi^2 = 0,01; d.f. = 1; p > 0,1$
СОЭ > 15 мм/ч	13 (32,5%)	12 (32,6%)	
СОЭ, мм/ч	$15,55 \pm 13,41$ ($Z_{к-с} = 1,24; p > 0,05$)	$14,37 \pm 12,15$ ($Z_{к-с} = 1,05; p > 0,1$)	$> 0,1$
Лейкоциты			$\chi^2 = 3,54; d.f. = 2; p > 0,05$
< $3,8 \cdot 10^9/л$	0	3 (7,7%)	
$3,8-9,8 \cdot 10^9/л$	38 (95%)	33 (84,6%)	
> $9,8 \cdot 10^9/л$	2 (5%)	3 (7,7%)	
Лимфоциты			$\chi^2 = 0,48; d.f. = 2; p > 0,1$
< 18%	3 (7,9%)	3 (8,1%)	
19-37%	30 (78,9%)	27 (73,0%)	
> 37%	5 (13,2%)	7 (18,9%)	
Моноциты			$\chi^2 = 0,92; d.f. = 2; p > 0,1$
< 3%	3 (7,9%)	2 (5,4%)	
3-11%	31 (81,6%)	33 (89,2%)	
> 11%	4 (10,5%)	2 (5,4%)	
Индекс Кребса	$2,73 \pm 1,61$ ($Z_{к-с} = 1,02; p > 0,1$)	$2,18 \pm 1,10$ ($Z_{к-с} = 0,96; p > 0,1$)	$< 0,05$
Тромбоциты			$\chi^2 = 0,05; d.f. = 1; p > 0,1$
< $100 \cdot 10^9/л$	0	0	
$100-400 \cdot 10^9/л$	21 (95,5%)	19 (95%)	
> $400 \cdot 10^9/л$	1 (4,5%)	1 (5%)	
Гиперкальциемия	4 (16%)	2 (11,8%)	$> 0,1$
АлАТ > 41 Ед/л	4 (14,3%)	3 (14,3%)	$p > 0,1$
АлАТ, ЕД/л	24,5 (20,0-34,5)	21,0 (16,2-28,5)	$> 0,1$
Систолическое АД			$\chi^2 = 2,05; d.f. = 1; p > 0,1$
90-139 мм рт. ст.	35 (87,5%)	30 (75,0%)	
140 мм рт. ст. и выше	5 (12,5%)	10 (25,0%)	

В конечной точке у больных, получавших А-ГА, значимо изменилось распределение лучевых стадий со снижением доли I и II стадии и переход в стадию 0 у 52,5% больных. У всех 5 больных с синдромом Леффрена наступила полная ремиссия син-

дрома (табл. 3). Статистически значимо снизилась частота одышки при физической нагрузке, слабости, лихорадки, кашля, дискомфорта в грудной клетке и суставного синдрома, произошли нормализация СОЭ и снижение индекса Кребса.

Таблица 3. Параметры больных группы А-ТА в начальной и контрольной точках исследования (n = 40)

Table 3. Parameters of patients from the A-TA group in the start and control points (n=40)

Параметры	Начальная точка	Конечная точка	p
Лучевые стадии стадия 0 стадия I стадия II стадия III стадия IV	0 25 (62,5%) 14 (35,0%) 1 (2,5%) 0	21 (52,5%) 12 (30,0%) 6 (15,0%) 1 (2,5%) 0	$\chi^2 = 28,8$; d.f. = 3; $p < 0,001$
Синдром Лефгрена	5 (12,5%)	0	-
Одышка при физической нагрузке	13 (32,5%)	3 (7,5%)	$\chi^2 = 7,81$; d.f. = 1; $p < 0,001$
Слабость	22 (55%)	7 (17,5%)	$\chi^2 = 12,17$; d.f. = 1; $p < 0,001$
Лихорадка	12 (30%)	1 (2,5%)	$\chi^2 = 11,17$; d.f. = 1; $p < 0,001$
Кашель	16 (40%)	6 (15,0%)	$\chi^2 = 6,49$; d.f. = 1; $p < 0,001$
Боль, дискомфорт в груди	7 (17,5%)	1 (2,5%)	$\chi^2 = 5,00$; d.f. = 1; $p < 0,05$
Суставной синдром	11 (27,5%)	2 (5,0%)	$\chi^2 = 7,44$; d.f. = 1; $p < 0,05$
Спленомегалия	2 (5%)	1 (2,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ 80%д и выше	39 (97,5%)	38 (95,0%)	$\chi^2 = 0,346$; d.f. = 1; $p > 0,1$
ФЖЕЛ% должн.	103,9 ± 14,7 ($Z_{к-с} = 0,66$; $p > 0,1$)	107,1 ± 16,1 ($Z_{к-с} = 0,70$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
ФЖЕЛ, л	4,01 ± 1,17 ($Z_{к-с} = 0,75$; $p > 0,1$)	4,01 ± 1,16 ($Z_{к-с} = 0,62$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
ОФВ ₁ , л	3,32 ± 0,99 ($Z_{к-с} = 0,62$; $p > 0,1$)	3,36 ± 0,95 ($Z_{к-с} = 0,57$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ%	83,17 ± 5,90 ($Z_{к-с} = 0,69$; $p > 0,1$)	83,15 ± 4,99 ($Z_{к-с} = 0,75$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
ПСВ, л/мин	7,80 ± 2,40 ($Z_{к-с} = 0,73$; $p > 0,1$)	7,95 ± 2,39 ($Z_{к-с} = 0,79$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
SaO ₂ , %	97 (96-97)	97 (97-98)	-
SaO ₂ < 95%	2 (5%)	0	-
СОЭ норма СОЭ > 15 мм/ч	23 (57,5%) 17 (42,5%)	33 (84,6%) 6 (15,4%)	$\chi^2 = 7,04$; d.f. = 1; $p < 0,001$
СОЭ, мм/ч	16,23 ± 11,80 ($Z_{к-с} = 0,74$; $p > 0,1$)	9,69 ± 6,13 ($Z_{к-с} = 0,86$; $p > 0,1$)	$< 0,001$
Лейкоциты < 3,8 · 10 ⁹ /л 3,8-9,8 · 10 ⁹ /л > 9,8 · 10 ⁹ /л	4 (10%) 35 (87,5%) 1 (2,5%)	1 (2,6%) 37 (94,8%) 1 (2,6%)	$\chi^2 = 1,84$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лимфоциты < 18% 19-37% > 37%	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	0 33 (82,5%) 7 (17,5%)	$\chi^2 = 4,91$; d.f. = 2; $p > 0,05$
Моноциты < 3% 3-11% > 11%	2 (5,0%) 36 (90,0%) 2 (5,0%)	3 (7,5%) 33 (82,5%) 4 (10,0%)	$\chi^2 = 1,00$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Индекс Кребса	2,83 ± 1,68 ($Z_{к-с} = 1,08$; $p > 0,1$)	2,01 ± 0,70 ($Z_{к-с} = 1,05$; $p > 0,1$)	$< 0,05$
Тромбоциты < 100 · 10 ⁹ /л 100-400 · 10 ⁹ /л > 400 · 10 ⁹ /л	1 (5%) 19 (95%) 0	0 19 (100%) 0	$> 0,1$
Гиперкальциемия	4 (16%)	1 (5,0%)	$\chi^2 = 1,36$; d.f. = 1; $p > 0,1$
АлАТ > 41 Ед/л	1 (4,2%)	2 (11,1%)	$p > 0,1$
АлАТ, Ед/л	21,0 (13,5-30,0) 23,6 ± 10,7 ($Z_{к-с} = 0,88$; $p > 0,1$)	21,0 (16,5-33,0) 26,7 ± 16,8 ($Z_{к-с} = 0,97$; $p > 0,1$)	$> 0,1$
Систолическое АД 90-139 мм рт. ст. 140 мм рт. ст. и выше	35 (87,5%) 5 (12,5%)	35 (87,5%) 5 (12,5%)	-

Сопоставление динамики субъективного состояния больных, согласно простой визуальной шкале, выявило слабую тенденцию улучшения в группе А-ТА, но статистически значимого различия не было (табл. 4). Ухудшение состояния отмечено в 7,5% в ГС и в 5% в группе А-ТА.

ОР улучшения самочувствия больных при применении А-ТА в сравнении с отсутствием лечения составило 2,22 при 95%-ном ДИ 0,86-5,74.

Динамика спирометрии (изменения ФЖЕЛ на 100 мл) также не имела значимых различий. В обеих группах преобладало стабильное состояние функции внешнего дыхания, однако снижение ФЖЕЛ на 100 мл и более произошло в 27,5% случаев в ГС и в 20,0% в группе А-ТА (табл. 5). ОР улучшения данных спирометрии было статистически не значимым. ОР того, что ФЖЕЛ не изменится при приеме А-ТА по сравнению с

Таблица 4. Оценка своего состояния по простой визуальной шкале пациентами ГК и группы А-ТА

Table 4. Assessment of the condition by a simple visual scale in the patients from the group receiving no treatment and the A-TA group

Критерии	ГК (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Полная нормализация	9 (22,5%)	11 (27,5%)	$\chi^2 = 2,79; d.f. = 3; p > 0,1$
Улучшение	14 (35%)	19 (47,5%)	
Без динамики	14 (35%)	8 (20%)	
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	
Улучшение	23 (57,5%)	30 (75%)	$\chi^2 = 2,76; d.f. = 2; p > 0,1$
Без динамики	14 (35%)	8 (20%)	
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	
Улучшение и без динамики	37 (92,5%)	38 (95%)	$\chi^2 = 0,213; d.f. = 1; p > 0,1$
Ухудшение	3 (7,5%)	2 (5,0%)	

Таблица 5. Оценка динамики спирометрии в группах

Table 5. Assessment of spirometry changes in the groups

Критерии	ГК (n = 40)	Группа А-ТА (n = 40)	p
Полная нормализация	0	0	$\chi^2 = 3,41; d.f. = 2; p > 0,1$
Улучшение	18 (45%)	13 (32,5%)	
Без динамики	11 (27,5%)	19 (47,5%)	
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	
Улучшение	18 (45%)	13 (32,5%)	$\chi^2 = 3,41; d.f. = 2; p > 0,1$
Без динамики	11 (27,5%)	19 (47,5%)	
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	
Улучшение и без динамики	29 (72,5%)	32 (80%)	$\chi^2 = 0,62; d.f. = 1; p > 0,1$
Ухудшение	11 (27,5%)	8 (20,0%)	

отсутствием лечения, было 2,39, но 95%-ный ДИ составлял 0,95-6,05.

Отчетливое преимущество применения А-ТА выявлено при сравнении данных КТ органов грудной клетки (табл. 6). Улучшение в группе А-ТА было в 87,5%, а в ГК – в 60%, а ухудшение в 2,5 и 12,5% соответственно. ОР улучшения лучевой картины при применении А-ТА в сравнении с пациентами без лечения составило 4,67 (95%-ный ДИ 1,51-14,46).

Заключение

Исследование показало, что получавшие в течение года и более А-ТА пациенты с ранними стади-

ями саркоидоза легких чаще имели благоприятный исход и положительную динамику клинических, лабораторных и лучевых признаков. Исследование подтвердило лишь многолетний отечественный опыт такого подхода [1, 3]. В этом ключе был парадоксален тот факт, что на Европейском респираторном конгрессе в Мадриде в 2019 г. на встрече специалистов, занимающихся саркоидозом, вопрос о применении А-ТА (витамина Е) вызывал удивление. Тем не менее именно зарубежные авторы продолжают публиковать факты, дающие обоснование антиоксидантной терапии саркоидоза. Так, греческие авторы, определявшие общее количество гидропероксидов у больных с гистологи-

Таблица 6. Оценка динамики лучевой картины при КТ в группах

Table 6. Assessment of CT changes in the groups

Критерии	ГК (n = 40)	Группа А-ТФ (n = 40)	p
Полная нормализация	15 (37,5%)	17 (42,5%)	$\chi^2 = 9,06; d.f. = 3; p < 0,05$
Улучшение	9 (22,5%)	18 (45,0%)	
Без динамики	11 (27,5%)	4 (10%)	
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	
Улучшение	24 (60%)	35 (87,5%)	$\chi^2 = 7,98; d.f. = 2; p = 0,018$
Без динамики	11 (27,5%)	4 (10%)	
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	
Улучшение и без динамики	35 (87,5%)	39 (97,5%)	$\chi^2 = 2,883; d.f. = 1; p = 0,09$
Ухудшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	

чески верифицированным саркоидозом, доказали наличие устойчивой окислительной нагрузки, даже если клинические, функциональные и рентгенологические критерии указывали на стабильность заболевания [9]. У больных с активным саркоидозом установлен повышенный уровень 8-изопростана, показателя окислительного стресса, в выдыхаемом конденсате [12]. Японские исследователи на основании оценки 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в моче – маркера окислительного повреждения ДНК – показали, что он является мощным предиктором смерти больных кардиосаркоидозом и устойчивости к терапии кортикостероидами [10]. Признаки окислительного стресса при саркоидозе подтвердила работа голландских ученых, которые оценивали уровень НАДФ-Н в эритроцитах этих больных [13]. Все это свидетельствует о недо-

оценке окислительного стресса как одной из современных целей лечения саркоидоза. В то же время в отдельных наблюдениях отечественных авторов клинико-рентгенологическая ремиссия саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов была достигнута в результате монотерапии α -токоферолом в суточной дозе 300 мг [4]. Индекс Кребса – маркер иммунологической реактивности организма, нормой которого считается $1,8 \pm 0,46$ [2], был повышен в обеих группах. Высокие значения этого индекса были описаны при параличе Белла – $4,37 \pm 3,87$, но в том же исследовании у здоровых он составлял $1,89 \pm 0,72$ [5]. При наблюдении его снижение составляло 20,1% от исходных, а после применения витамина Е – 28% от исходных. В группе активно леченных пациентов значения индекса Кребса стали ближе к норме.

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. Костина З. И., Афанасьев И. В., Григорьева В. И. Саркоидоз легких. - Л.: Медицина, 1975. - 186 с.
2. Разнатовская Е. Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2012. - Т. 9, № 2. - С. 119-120.
3. Саркоидоз / Под ред. А. Г. Хоменко, О. Швайгера. - М.: Медицина, 1982. - 296 с.
4. Тюменцева З. Г., Терешина Л. С. Случай успешного лечения саркоидоза внутригрудных лимфоузлов альфа-токоферолом как монотерапии в амбулаторной практике // Здоровохранение Дальнего Востока. - 2008. - Т. 4, № 36. - С. 84-86.
5. Atan D., İkinçioğulları A., Köseoğlu S. et al. New predictive parameters of Bell's palsy: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio // *Balkan Med. J.* - 2015. - Т. 32, № 2. - С. 167-170.
6. Crouser E. D., Maier L. A., Wilson K. C., Bonham C. A., Morgenthau A. S., Patterson K. C., Abston E., Bernstein R. C., Blankstein R., Chen E. S., Culver D. A., Drake W., Drent M., Gerke A. K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W. E., Judson M. A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L. L., Poletti V., Raman S. V., Tukey M. H., Westney G. E., Baughman R. P. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - № 201(8). - P. e26-e51. doi: 0.1164/rccm.202002-0251ST.
7. Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J. F., du Bois R. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 1999. - № 16. - P. 149-173.
8. Kim T. K., Kang S. H., Moon H. S., Sung J. K., Jeong H. Y., Eun H. S. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab // *Ann. Coloproctol.* - 2017. - Vol. 33, № 2. - P. 74-77. doi: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
9. Koutsokera A., Papaioannou A. I., Malli F., Kiroopoulos T. S., Katsabeki A., Kerenidi T., Gourgoulis K. I., Daniil Z. D. Systemic oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2009. - Vol. 22, № 6. - P. 603-607. Epub 2009 Sep 9.
10. Myoren T., Kobayashi S., Oda S., Nanno T., Ishiguchi H., Murakami W., Okuda S., Okada M., Takemura G., Suga K., Matsuzaki M., Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - № 212. - P. 206-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.

REFERENCES

1. Kostina Z.I., Afanasiev I.V., Grigorieva V.I. *Sarkoidoz legkikh*. [Pulmonary sarcoidosis]. Leningrad, Meditsina Publ, 1975, 186 p.
2. Raznatovskaya E.N. Integral indices of endogenous intoxication in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Aktualni Pitannya Farmatsevtichnoy I Medichnoy Nauki Ta Praktiki*, 2012, vol. 9, no. 2, pp. 119-120.
3. *Sarkoidoz*. [Sarcoidosis]. A.G. Khomenko, O. Shvayger, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1982, 296 p.
4. Tyumentseva Z.G., Tereshina L.S. A clinical case of successful treatment of sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes with alpha-tocopherol as monotherapy in out-patient settings. *Zdravookhraneniye Dalnego Vostoka*, 2008, vol. 4, no. 36, pp. 84-86. (In Russ.)
5. Atan D., İkinçioğulları A., Köseoğlu S. et al. New predictive parameters of Bell's palsy: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Balkan Med. J.*, 2015, vol. 32, no. 2, pp. 167-170.
6. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C., Blankstein R., Chen E.S., Culver D.A., Drake W., Drent M., Gerke A.K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W.E., Judson M.A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L.L., Poletti V., Raman S.V., Tukey M.H., Westney G.E., Baughman R.P. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, no. 201(8), pp. e26-e51. doi: 0.1164/rccm.202002-0251ST.
7. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1999, no. 16, pp. 149-173.
8. Kim T.K., Kang S.H., Moon H.S., Sung J.K., Jeong H.Y., Eun H.S. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab. *Ann. Coloproctol.*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 74-77. doi: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
9. Koutsokera A., Papaioannou A.I., Malli F., Kiroopoulos T.S., Katsabeki A., Kerenidi T., Gourgoulis K.I., Daniil Z.D. Systemic oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 22, no. 6, pp. 603-607. Epub 2009 Sep 9.
10. Myoren T., Kobayashi S., Oda S., Nanno T., Ishiguchi H., Murakami W., Okuda S., Okada M., Takemura G., Suga K., Matsuzaki M., Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis. *Int. J. Cardiol.*, 2016, no. 212, pp. 206-213. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.

11. Pande A., Culver D. A. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 3. – P. 285-298. doi: 10.1080/17476348.2020.1707672.
12. Psathakis K., Papatheodorou G., Plataki M., Panagou P., Loukides S., Siafakas N. M., Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, № 3. – P. 1005-1011.
13. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., De Boer M., Bast A., Wouters E. F., Roos D., van Dieijen-Visser M. P. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis // *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2002. – Vol. 19, № 2. – P. 114-120.
11. Pande A., Culver D.A. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 285-298. doi: 10.1080/17476348.2020.1707672.
12. Psathakis K., Papatheodorou G., Plataki M., Panagou P., Loukides S., Siafakas N.M., Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2004, vol. 125, no. 3, pp. 1005-1011.
13. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., De Boer M., Bast A., Wouters E.F., Roos D., van Dieijen-Visser M.P. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, vol. 19, no. 2, pp. 114-120.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Шакирова Гульназ Ринатовна
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

Даниэль А. Калвер
директор программ по интерстициальным заболеваниям
и саркоидозу клиники Кливленда. Отделение легочной
медицины Института дыхания, Отделение воспаления и
иммунитета. Исследовательский институт им. Лернера.
Президент WASOG. Кливленд, Огайо, США. Cleveland
Clinic Main Campus. Mail Code A90 9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195.
E-mail: CULVERD@ccf.org

Бакунина Елизавета Александровна
Фонд помощи хосписам «Вера»,
врач.
121099, Москва, 2-й Николощеповский пер., д. 4.
E-mail: elizaveta.bakunina@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Aleksandr A. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: lordara@inbox.ru

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

Gulnaz R. Shakirova
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Email: adeleashakirova02@mail.ru

Daniel A. Culver
Director of interstitial Diseases and Sarcoidosis Program
of Cleveland Clinic. Department of Pulmonary Medicine,
Respiratory Institute,
Inflammation and Immunity Department, Lerner Research
Institute. WASOG President. Cleveland, Ohio, USA.
Cleveland Clinic Main Campus.
Mail Code A90 9500 Euclid Avenue Cleveland, OH 44195.
Email: CULVERD@ccf.org

Elizaveta A. Bakunina
The Hospice Charity Fund «Vera»,
Physician,
4, 2nd Nikoloschepovskiy Lane, Moscow, 121099.
Email: elizaveta.bakunina@gmail.com

Поступила 27.03.2020

Submitted as of 27.03.2020



Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости

В. Н. ГУСЕЙНАЛИЕВА

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку, Азербайджан

Противотуберкулезный диспансер № 1, г. Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить возможности совершенствования выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена (ПМЗ) путем определения групп риска и привлечения их к обследованию на туберкулез.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована заболеваемость туберкулезом в Азербайджане за 10 лет (2006-2015 гг.). В двух районах г. Баку (с уровнем заболеваемости ≤ 30 на 100 тыс. населения) проведен ряд мероприятий для подтверждения реальности такого уровня заболеваемости туберкулезом среди местного населения. Определены группы населения, среди которых отмечено наиболее высокое выявление туберкулеза. В 2016 г. к ним относились: пенсионеры, домохозяйки, мигранты внутри страны, лица, освобожденные из мест лишения свободы, а также возрастная группа 19-24 лет. В 2016 г. создан централизованный регистр по этим группам, что помогло привлечь их к обследованию на туберкулез в 2017-2018 гг.

Результаты. Установлены проблемы с выявлением туберкулеза в учреждениях ПМЗ. В связи с этим в двух районах г. Баку с уровнем заболеваемости туберкулезом ≤ 30 усилено санитарное просвещение среди медицинского персонала и населения, выявлены социальные группы высокого риска по туберкулезу, улучшена лабораторная диагностика микобактерий туберкулеза (МБТ). Впервые в ПМЗ применен ускоренный молекулярно-генетический метод (GeneXpert MBT/Rif) для определения ДНК МБТ и предиктора множественной лекарственной устойчивости. В результате мероприятий 2017-2018 гг. по привлечению к обследованию установленных групп риска уровень заболеваемости в этих двух районах среди местного населения увеличился в 1,5, а всего населения двух районов – в 1,7 раза. Затем улучшилась клиническая структура впервые выявленных случаев туберкулеза. Так, доля очаговой формы увеличилась в 3 раза. Среди внелечочных форм случаи туберкулезного менингита перестали встречаться.

Ключевые слова: выявление туберкулеза, социальные группы риска, заболеваемость туберкулезом

Для цитирования: Гусейналиева В. Н. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 41-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46>

Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence

V. N. GUSEYNALIEVA

A. Aliev Institute of Medical Postgraduate Education, Baku, Azerbaijan

TB Dispensary no. 1, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

The objective of the study: to determine the potential improvement of tuberculosis detection in primary health care institutions (PHC) through identification of risk groups and screening them for tuberculosis.

Subjects and methods. Tuberculosis incidence in Azerbaijan over 10 years (2006-2015) was retrospectively analyzed. In two districts of Baku (with TB incidence rate of ≤ 30 per 100,000 population), certain activities were performed to confirm that such level of tuberculosis incidence among the local population was true-to-life. The groups of the population with the highest tuberculosis detection rate were identified. In 2016, those groups included: pensioners, housewives, in-country migrants, ex-prisoners, as well as people at the age group 19-24 years old. In 2016, a central register for these groups was created that helped to screen them for tuberculosis in 2017-2018.

Results. The problems interfering with tuberculosis detection in PHC were identified. In this regard, in two districts of Baku with TB incidence ≤ 30 , health education among medical personnel and population was intensified, social groups facing the high risk to develop tuberculosis were identified, and laboratory diagnostics of tuberculous mycobacteria tuberculosis (MTB) was improved. For the first time in PHC, the rapid molecular genetic method (GeneXpert MBT/Rif) was used to detect MTB DNA and the predictor of multiple drug resistance. As a result of the events of 2017-2018 aimed to screen risk groups for tuberculosis, the incidence in those two districts among the local population increased by 1.5 times, and in the overall population of both districts – by 1.7 times. After that, the clinical structure of new tuberculosis cases improved. Thus, the rate of focal tuberculosis increased by 3 times. Among extrapulmonary tuberculosis cases, there were no cases of meningitis.

Key words: detection of tuberculosis, social risk groups, incidence of tuberculosis

For citations: Guseynalieva V.N. Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 41-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46>

Для корреспонденции:
Гусейналиева Вафа Намиг кызы
E-mail: ved1@esehiyye.az

Correspondence:
Vafa N. Guseynalieva
Email: ved1@esehiyye.az

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеет высокий уровень распространения в 30 странах мира, среди них Азербайджан [2, 6, 7]. Для выявления туберкулеза ВОЗ предлагает микроскопическое исследование с определением кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в мокроте у лиц из групп риска. Проведение этих обследований повышает рентабельность выявления больных туберкулезом [6]. Каждый регион имеет свои социальные группы риска, имеющие большое значение среди населения и эпидемическую значимость, важные для первичного медицинского звена (ПМЗ) [1, 5]. Трудности в проведении среди населения массовых периодических обследований на туберкулез, неверная интерпретация групп риска и их привлечение к обследованиям в ПМЗ способствуют возникновению эпидемической напряженности. Частота выявления МЛУ-ТБ среди несвоевременно выявленных больных с хроническим течением туберкулеза (фиброзно-кавернозный туберкулез) составляет 80-85%. Предпочтение ВОЗ микроскопическому методу выявления туберкулеза затрудняет выявление таких клинических форм, при которых бактериовыделение отсутствует, особенно среди детей и подростков. Национальная программа борьбы с туберкулезом и руководящие принципы ВОЗ, действующие в настоящее время в Азербайджане, с большой трудностью интегрируют друг с другом, и в конечном счете выявление и профилактика туберкулеза остается актуальной проблемой. Рентабельность выявления туберкулеза как пассивным, так и активным путем зависит от привлечения к обследованиям групп риска [3, 4]. Пренебрежение группами риска отрицательно влияет на выявление туберкулеза, занижает уровень заболеваемости, создает видимость эпидемической стабильности. Однако в клинической структуре отмечается значительный процент туберкулезного менингита, фиброзно-кавернозного туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Таким образом, выбор групп риска, специфичных для каждого региона, и привлечение их к целевым обследованиям под строгим контролем позволяют повысить реальный уровень заболеваемости туберкулезом.

Цель исследования: определить возможности совершенствования выявления туберкулеза в учреждениях ПМЗ путем определения групп риска и привлечения их к обследованию на туберкулез.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализирована заболеваемость туберкулезом в Азербайджане за 10 лет (2006-2015 гг.) на основе отчетной формы по туберкулезу (форма № 8), утвержденной решени-

ем Государственного комитета по статистике от 30.01.2012 г. № 61/09. Заболеваемость туберкулезом в 2015 г. в республике в целом составляла 39,1 на 100 тыс. населения и значительно различалась в регионах республики и даже в отдельных районах городов: ≤ 30 , 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, ≥ 90 на 100 тыс. населения. Среди впервые выявленных случаев определены возрастные особенности заболевших, структура клинических форм туберкулеза, частота выявления КУМ при бактериоскопии, частота наличия полости распада, частота встречаемости МЛУ/ШЛУ-ТБ. На следующем этапе в 2016 г. в двух районах г. Баку (с уровнем заболеваемости ≤ 30 на 100 тыс. населения) проведен ряд мероприятий для подтверждения реальности такого низкого уровня заболеваемости туберкулезом среди местного населения. В 2016 г. в этих двух районах охват местного и общего населения активным и пассивным методами обследования составил 13,8% (в 2006 г. – 30,6%), а заболеваемость среди местного населения составила 21,7 на 100 тыс., а среди всего населения районов – 33,8. Среди врачей и лаборантов (сотрудников лаборатории ПМЗ) подготовлены лица, умеющие проводить простую микроскопию мокроты и других биологических материалов. Также проводилось санитарное просвещение о туберкулезе среди медицинского персонала и населения. Среди медицинского персонала в ПМЗ распространены буклеты и проведены лекции об эпидемической значимости своевременного выявления туберкулеза, о роли ПМЗ в выявлении и профилактике туберкулеза. Определены группы населения, среди которых отмечено наиболее высокое выявление туберкулеза. В 2016 г. к ним относились следующие группы: пенсионеры, домохозяйки, мигранты внутри страны, лица, освобожденные из мест лишения свободы, а также возрастная группа 19-24 лет.

По указанию ГУЗ г. Баку в 2016 г. создан централизованный регистр, собирающий данные из ПМЗ о вышеуказанных группах риска. Главной целью регистра было активное привлечение указанных групп населения к обследованиям на туберкулез и контроль. Для этого использовались подворные обходы, вызовы по телефону, посещения на дому. С учетом результата иммунодиагностики (пробы Манту с 2 ТЕ), проведенной среди детей, подростков и молодежи 19-24 лет, применены лучевая диагностика и микроскопическое исследование мокроты. По данным за 2016 г. проанализированы структуры клинических форм туберкулеза, частота бактериовыделения и другие параметры среди первичных случаев. Полученные данные за 2016 г. приняты как контрольные.

В последующем в течение 2 лет (2017-2018 гг.) социальные группы риска обследованы под строгим контролем созданного регистра. Уровень охвата целевыми обследованиями принят для домохозяек и пенсионеров 85-90% за два года, для мигрантов и

лиц, освобожденных из мест лишения свободы, – 85-95% в течение года, для лиц в возрасте 19-24 лет – 90-95% в течение года. Впервые в ПМЗ применен ускоренный молекулярно-генетический метод выявления МБТ в мокроте. Среди впервые выявленных больных изучена частота встречаемости моно- или полирезистентных, МЛУ, ШЛУ штаммов МБТ. В последующие годы определено влияние этих мероприятий, проведенных в 2017-2018 гг., на заболеваемость туберкулезом.

Результаты исследования

Ретроспективно проанализирована заболеваемость туберкулезом за 10 лет (2006-2015 гг.) (рис. 1).

Из рис. 1 следует, что в 2006-2015 гг. уровень заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения имел тенденцию к росту до 2011 г. включительно, а затем начал снижаться, достигнув 39,1 на 100 тыс. населения. Принято считать, что уровень заболеваемости напрямую зависит и от охвата населения целевыми обследованиями. Однако наши данные не определили такой зависимости. Так, в 2006 г. 30,6% населения вовлечено в целевые обследования на туберкулез (12,5% – лучевая диагностика, 16,8% – иммунодиагностика, 1,3% – простая микроскопия), показатель заболеваемости составлял 44,1 на 100 тыс. Соответствующий показатель в 2011 г. уменьшился на 3,5%, составив 27,1% (11,6% – лучевая диагностика, 14,1% – иммунодиагностика, 1,4% – простая микроскопия), а показатель заболеваемости вырос на 8,3, составив 52,4 на 100 тыс. населения.



Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения в Азербайджане за 10 лет (2006-2015 гг.)

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence per 100,000 population in Azerbaijan over 10 years (2006-2015)

Дальнейшее исследование причины данной динамики показателя заболеваемости позволило установить, что повышение заболеваемости в 2011 г. связано с запретом продажи в аптеках противотуберкулезных препаратов, в результате чего больные чаще обращались за лечением только в диспансеры. Анализ показывает, что в 2015 г. целевые обследо-

вания уменьшились в 2,2 раза и составили 13,8% и уровень заболеваемости резко снизился. Среди целевых обследований отмечено резкое снижение частоты применения иммунодиагностики (в 6,5 раза). С нашей точки зрения, это существенно снизило своевременное выявление туберкулеза.

Также изучена заболеваемость туберкулезом по республике среди детей, подростков и взрослых (рис. 2).

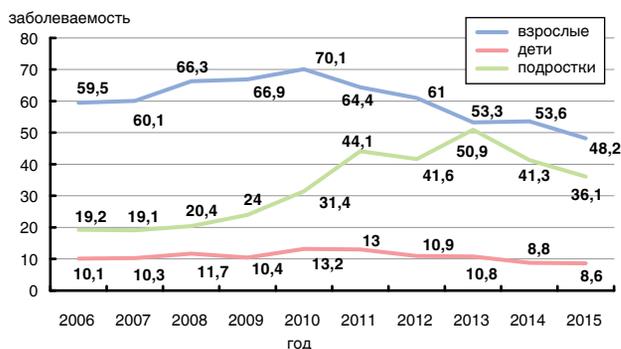


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом за 10 лет (2006-2015 гг.) среди детей, подростков и взрослых

Fig. 2. Changes in tuberculosis incidence per 100,000 population over 10 years (2006-2015) in children, adolescents and adults

На рис. 2 видно, что заболеваемость среди взрослых за 10 лет снизилась на 19%. Наивысший уровень заболеваемости зарегистрирован в 2010 г. (70,1 на 100 тыс.). Заболеваемость среди подростков в 2015 г. по сравнению с 2006 г. (19,2) возросла на 46,8% и составила 36,1 на 100 тыс. За 10 лет заболеваемость среди детей снизилась на 14,9%. Несомненно, это связано с резким сокращением применения иммунодиагностики, входящей в состав целевых обследований. Повышение заболеваемости среди подростков и молодежи напрямую связано с участием их в обязательных диагностических обследованиях (поступление в вузы, призывы на военную службу и др.). На рис. 3 показано изменение структуры по полу и возрасту среди впервые выявленных случаев туберкулеза в 2006 и 2015 г.

Из рис. 3 следует, что в 2006 и 2015 г. среди впервые выявленных больных преобладали лица в возрасте 19-24 лет, туберкулез чаще выявляли у подростков, чем у детей, а показатель заболеваемости среди мужчин был выше, чем среди женщин.

У впервые выявленных больных изучено распределение клинических форм туберкулеза в регионах с низким и высоким уровнем заболеваемости. В регионах с уровнем заболеваемости ≤ 30 туберкулезный менингит составил 1,9%, фиброзно-кавернозный туберкулез – 10,3%, диссеминированный туберкулез – 3,2%. В регионах с уровнем заболеваемости ≥ 90 доля тяжелых клинических форм туберкулеза была меньше: менингит – 1,2%, фиброзно-кавернозный туберкулез – 6,6%, диссеминированный туберкулез – 2,2%. С нашей точки

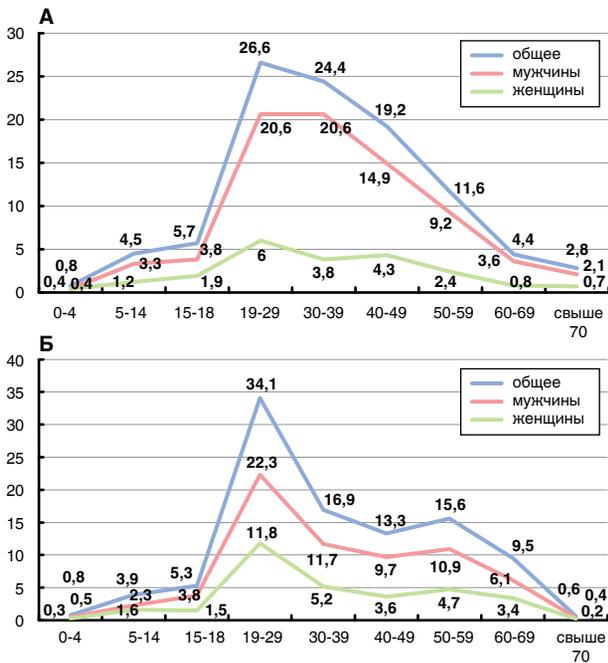


Рис. 3. Структура по полу и возрасту впервые выявленных случаев туберкулеза с учетом пола и возраста в 2006 г. (А) и 2015 г. (Б)

Fig. 3. Gender and age structure of new tuberculosis cases taking into account the gender and age in 2006 (А) and 2015 (Б)

зрения, эпидемическая ситуация в Азербайджане должна оцениваться не только по заболеваемости на 100 тыс. населения, но и по доле тяжелых клинических форм среди первичных случаев туберкулеза.

Выявление туберкулеза зависит от нескольких факторов, к которым относятся: уровень санитарного просвещения как медицинского персонала, так и населения; диагностические возможности для выявления туберкулеза в ПМЗ и противотуберкулезных учреждениях; кадровый потенциал и т. д. Два района г. Баку (Ясамальский и Насиминский) с уровнем заболеваемости ≤ 30 , считающиеся эпидемически более благополучными районами, имеют ПМЗ и противотуберкулезные учреждения с высоким уровнем диагностических возможностей и кадрового потенциала в отличие от ПМЗ других районов Азербайджана. Однако даже в этих районах г. Баку среди впервые выявленных больных отмечается низкий уровень выявления очаговой формы туберкулеза, а также выявляются такие тяжелые формы, как менингит и фиброзно-кавернозный туберкулез. Так, по данным 2015 г. в этих районах среди впервые выявленных больных очаговый туберкулез составлял 12,0%, туберкулезный менингит – 1,6%, фиброзно-кавернозный туберкулез – 4,4%, диссеминированный – 2,4%. Бактериологическое подтверждение диагноза получено у 40,3% выявленных. В ПМЗ микроскопическое обнаружение КУМ в мокроте было у 0,5-1,0% впервые выявленных. Больше половины первичных случаев выявлены на стадии деструкции. Уже в 2016 г.

среди впервые выявленных больных туберкулезом легких очаговый туберкулез составил 10,1%, а все остальное – инфильтративный туберкулез (89,9%). Больше половины легочного туберкулеза (58,7%) выявлено в фазе распада. Внелегочные формы составили 28,3% от всех впервые выявленных случаев, среди них случаи туберкулезного менингита имели место в 2,3%. Бактериологическое подтверждение не превышало 46,7%.

Среди больных туберкулезом местных жителей у 38,3% туберкулез выявлен по обращению в ПМЗ, у 0,9% – при периодических обследованиях, у 31,1% – в соматических больницах, у 29,7% – при обращении в тубдиспансер. Среди мигрирующих лиц внутри страны у 31,0% больных туберкулез обнаружен в соматических больницах, у 69,0% больных – при непосредственном обращении в туберкулезный диспансер с различными осложнениями.

В 2016 г. среди впервые выявленных случаев лица, входящие в социальную группу риска, составили 78,3%: пенсионеры – 16,4%, домохозяйки – 23,7%, мигранты – 36,2%, освобожденные из мест лишения свободы и не выявленные ранее – 2%.

Среди лиц с положительной бактериоскопией (КУМ+) дальнейшее культуральное исследование выявило моно/полирезистентность МБТ у 26,7% больных, а МЛУ МБТ – у 13,3%. При этом моно/полирезистентность МБТ и МЛУ МБТ среди пенсионеров составили соответственно 52,9 и 11,8%, домохозяйки – 28,6 и 19,0%, среди мигрирующих лиц внутри страны – 20,8 и 16,7%, среди освобожденных из мест лишения свободы – 66,7 и 50,0%. При этом заболеваемость местного и всего населения в этих двух районах составила соответственно 21,7 и 33,8 на 100 тыс. жителей. Учитывая эти показатели, в 2016 г. определена необходимость в совершенствовании мероприятий по выявлению туберкулеза в ПМЗ.

В связи с этим в 2017-2018 гг. проведен скрининг на туберкулез в социальных группах риска. В 2017 г. мероприятиями по активному и пассивному выявлению туберкулеза охвачено 32,2% пенсионеров, 36,6% домохозяйки, 67,2% мигрирующих внутри страны, 87,3% лиц, освобожденных из мест лишения свободы. Проведена иммунодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ) группам риска среди детей, подростков и молодежи (19-24 лет). При этом в 2017 г. выявлено 167 больных туберкулезом (125 – местное население, 42 – мигранта). Заболеваемость среди местного населения составила 28,0, т. е. по сравнению с 2016 г. увеличилась на 22,5%.

В целом заболеваемость в обоих районах с учетом мигрантов увеличилась на 9,1% по сравнению с 2016 г. и составила 37,2. Среди этих больных легочный туберкулез составил 80,2%, а внелегочный – 19,8%. Среди больных с легочным туберкулезом очаговая форма была у 15,7%, инфильтративная – у 82,1%, диссеминированная – у 2,2%. Бактерио-

выделители по бактериоскопии составили 67,9%, фаза распада была у 40,3%. Необходимо отметить, что данные результаты были достигнуты после обработки лаборантов бактериологической лаборатории ПМЗ в противотуберкулезном диспансере. Впервые в ПМЗ при молекулярно-генетическом исследовании мокроты обнаружены ДНК МБТ у 9 больных, что увеличило эффективность методов верификации диагноза туберкулеза на 9,6%. Выявление КУМ среди больных мигрантов увеличилось на 25,4% (в 2016 г. – 57,1%, в 2017 г. – 76,5%). Среди всех первичных случаев внелегочного туберкулеза плеврит составил 45,4%, костно-суставной туберкулез – 21,2%, менингит – 6,1%, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 6,1%, других органов – 9%.

В 2017 г. по сравнению с 2016 г. выявление туберкулеза при обращении в ПМЗ увеличилось на 14,9%, при периодических осмотрах – в 21 раз и составило 18,9%, в соматических больницах – 19%, а по обращению непосредственно в противотуберкулезное учреждение уменьшилось в 2 раза и составило 15%. Среди первичных больных пенсионеры составили 21%, домохозяйки – 28,1%, мигранты – 27,5%, освобожденные из мест лишения свободы – 1,8%. Дети, подростки и молодежь – 21,6%. Среди вышеуказанных групп населения проведен анализ по следующим параметрам: выделение КУМ, частота встречаемости моно- или полирезистентных МБТ и МЛУ МБТ. Среди пенсионеров эти показатели составили соответственно 74,3; 23,1; 11,5%; среди домохозяек – 66,0; 19,4; 2,9%; среди мигрантов 63,05; 17,2; 13,8%; среди освобожденных из мест лишения свободы – 66,7; 33,3; 33,3%. Среди детей, подростков и лиц в возрасте 19-24 лет моно/полирезистентные и МЛУ МБТ не выявлены.

Аналогичным образом мероприятия по выявлению туберкулеза проведены в ПМЗ в 2018 г., при этом за 2 года обследовано 71,1% пенсионеров, 75,2% домохозяек, 81% мигрантов внутри страны, 90,2% освобожденных из мест лишения свободы. Обследованим охвачены 80% лиц в возрасте 19-24 лет. Среди них проведена иммунодиагностика, а затем с учетом полученных данных выполнены лучевая диагностика и бактериологическое исследование. В результате в 2018 г. взято под наблюдение 259 впервые выявленных больных туберкулезом (140 местных жителей и 119 мигрантов). В 2018 г. выявление больных туберкулезом по обращаемости в ПМЗ достигло 43,1%, выявление при периодических осмотрах – 34%, выявление в соматических больницах – 13%, при обращаемости непосредственно в противотуберкулезное учреждение – 10%. С нашей точки зрения, привлечение контингента, относящегося к группам высокого риска, способствовало получению реального показателя заболеваемости в 2018 г. По сравнению с 2016 г. среди местного населения он увеличился на 30,9% и составил в группах риска

31,4 на 100 тыс. населения, а среди всего населения увеличился на 41,3% и составил 57,6 на 100 тыс. населения. Положительные изменения наблюдались в структуре клинических форм туберкулеза впервые выявленных больных. Легочные и внелегочные формы составляли 77,6 и 22,4% соответственно. Среди легочных форм доля очагового туберкулеза увеличилась в 3 раза по сравнению с 2016 г. и составила 32,3%. Даже среди мигрантов доля очагового туберкулеза составила 44,2%. Такие тяжелые формы, как фиброзно-кавернозный туберкулез, выявлены у 0,5% больных, а диссеминированная форма – у 3%. Выявление туберкулеза органов дыхания в фазе распада снизилось на 26,2% по сравнению с 2016 г. Микробиологическое исследование мокроты с положительным результатом молекулярно-генетического исследования GeneXpert МБТ/Rif среди впервые выявленных больных увеличило эффективность этиологической диагностики туберкулеза до 18,3%, что в 2 раза выше, чем в 2017 г. Среди внелегочных форм случаи туберкулезного менингита не отмечались. Анализ по трем параметрам (выделение микобактерий, наличие моно/полирезистентности МБТ и МЛУ МБТ) среди группы риска показывает, что соответствующие параметры среди пенсионеров составляли 38,2; 14,3; 23,8%, среди домохозяек – 49,3; 12,1; 18,2%, среди мигрантов внутри страны – 59,1; 7,7; 25,6%. Из 3 больных, освобожденных из мест лишения свободы, с обнаружением КУМ в мокроте, у 2 установлена МЛУ МБТ.

Заключение

Ретроспективный анализ заболеваемости за 10 лет показывает, что в условиях низкого уровня заболеваемости эпидемическую ситуацию в целом надо оценивать не только по интенсивному уровню заболеваемости, но и по клинической структуре форм туберкулеза.

Анализ выявленных случаев туберкулеза в 2016 г. в ПМЗ показал, что имеются социальные группы населения, среди которых вероятность возникновения и неблагоприятного течения туберкулеза наиболее высока. К ним относятся: пенсионеры, домохозяйки, мигранты внутри страны, лица, освобожденные из мест лишения свободы. По возрастным особенностям среди первичных случаев туберкулеза выявлена высокая заболеваемость туберкулезом среди лиц 19-24 лет, которые также были отнесены к группам высокого риска заболевания. Проведение среди вышеуказанных групп риска в течение 2 лет (2017-2018 гг.) целевых обследований привело к увеличению показателя заболеваемости туберкулезом среди местного населения в 1,5 раза, а среди всего населения в целом, включая мигрантов и перемещенных лиц, в 1,7 раза по сравнению с 2016 г. Вместе с тем улучшилась клиническая структура впервые выявленных слу-

чаев туберкулеза. Так, доля очагового туберкулеза увеличилась в 3 раза. Применение GeneXpert МБТ/Rif в ПМЗ, а в последующем культуральное

исследование при положительных результатах увеличило эффективность этиологической диагностики на 18,3%.

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. Лапшина И. С., Марапов Д. И., Костромцов С. В., Мьякишева Т. В и др. Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 11. - С. 45-51.
2. План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007-2015 гг. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2007. (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua-1, по состоянию на 15 февраля 2017 г.).
3. Севостьянова Э. В., Черноусова Л. Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 7. - С. 13-20.
4. Шихлинская М. А. Пути повышения пассивного выявления туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2012. - № 11. - С. 13-17.
5. Borisov E. S., Danilova D., Kourbatova E. K. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2007. - Vol. 11, № 1. - P. 46-53.
6. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. (WHO/HTM/TB/2016.13; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-engpdf>, по состоянию на 15 февраля 2017 г.).
7. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2017 (по состоянию на 15 февраля 2017 г.).

REFERENCES

1. Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.V., Myakisheva T.V et al. Impact of labor migration on tuberculosis situation in Kaluga Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 11, pp. 45-51. (In Russ.)
2. Plan «Ostanovit TB» dlya 18 naibolee prioritetnykh stran Evropeyskogo regiona VOZ, 2007-2015 gg. (Russ. Ed.: Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007-2015). Copenhagen, World Health Organisation, 2007, (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf?ua-1, Accessed February 15, 2017).
3. Sevostyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 7, pp. 13-20. (In Russ.)
4. Shikhinskaya M.A. The ways to enhance passive detection of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 11, pp. 13-17. (In Russ.)
5. Borisov E.S., Danilova D., Kourbatova E.K. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2007, vol. 11, no. 1, pp. 46-53.
6. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, World Health Organization; 2016. (WHO/HTM/TB/2016.13; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-engpdf>, (Accessed February 15, 2017).
7. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2017 (Accessed February 15, 2017).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Гусейналиева Вафа Намиг кызы

Противотуберкулезный диспансер № 1,
врач-фтизиатр амбулаторного отделения.
г. Баку, ул. М. Гасанова, д. 32.

Тел.: +994124310150, +994124310539, +994559241024.

E-mail: ved1@esehiyye.az

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Vafa N. Guseynaliev

TB Dispensary no. 1,
Phthisiologist of the Out-Patient Unit
32, M. Gasanova St., Baku.

Phone: +994124310150, +994124310539, +994559241024.

Email: ved1@esehiyye.az

Поступила 15.12.2019

Submitted as of 15.12.2019



Изменения в легких у ребенка с болезнью Гоше: дифференциальная диагностика с диссеминированным туберкулезом

М. Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Ю. А. ЯРОВАЯ¹, Е. Б. ВАСИЛЬЕВА¹, Л. Н. ХАМЧИЕВА¹, А. В. МОСИНА², П. В. ГАВРИЛОВ³

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

²СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение редкого случая сочетания наследственной патологии – болезни Гоше и латентной туберкулезной инфекции у ребенка 8 лет. Поводом обследования на туберкулез было обнаружение на компьютерной томографии органов грудной клетки мелкоочаговой диссеминации и кальцинатов в легочной ткани. Особенностью латентной туберкулезной инфекции в данном случае были положительные тесты IGRA (T-SPOT TB и QuantiFERON) при отрицательной реакции на внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. На основании обследования диагноз диссеминированного туберкулеза был отвергнут, диффузное поражение легких расценено как проявление болезни Гоше, что является, по данным литературы, редким при данной патологии.

Ключевые слова: дети, диссеминированный процесс в легких, болезнь Гоше, туберкулез, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Лозовская М. Э., Яровая Ю. А., Васильева Е. Б., Хамчиева Л. Н., Мосина А. В., Гаврилов П. В. Изменения в легких у ребенка с болезнью Гоше: дифференциальная диагностика с диссеминированным туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 47-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-47-51>

Changes in the lungs of a child with Gaucher disease: differential diagnosis with disseminated tuberculosis

M. E. LOZOVSKAYA¹, YU. A. YAROVAYA¹, E. B. VASILIEVA¹, L. N. KHAMCHIEVA¹, A. V. MOSINA², P. V. GAVRILOV³

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

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

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a rare combination of hereditary pathology – Gaucher disease and latent tuberculosis infection in an 8-year-old child. The child was examined for tuberculosis due to disseminated small foci and calcination in the lung tissue detected by chest computed tomography. The particular parameter of latent tuberculosis infection of this case was the positive results of IGRA tests (T-SPOT TB and QuantiFERON) with a negative response to the intradermal test with recombinant tuberculosis allergen. According to the examination results, the disseminated tuberculosis was not confirmed, diffuse lung damage was regarded as a manifestation of Gaucher disease, which was a rare sign of this pathology according to the published data.

Key words: children, disseminated lung damage, Gaucher disease, tuberculosis, differential diagnosis

For citations: Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Khamchieva L.N., Mosina A.V., Gavrilo P.V. Changes in the lungs of a child with Gaucher disease: differential diagnosis with disseminated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 47-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-47-51>

Для корреспонденции:

Лозовская Марина Эдуардовна
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Correspondence:

Marina E. Lozovskaya
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β-глюкоцереброзидазы – лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки [2].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, генетическую основу составляют мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуящиеся в регионе q21 на 1 хромосоме. Частота болезни

Гоше составляет 1 : 40 000 – 1 : 70 000 [2]. Присутствие двух мутантных аллелей гена сопровождается снижением (менее 30%) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов [2].

Основные клинические проявления болезни Гоше – гепатоспленомегалия, цитопения и поражение костей. К редким или нетипичным проявлениям болезни Гоше относится поражение легких, встречающееся у 1-2% больных, преимущественно перенесших спленэктомию. Поражение легких может

протекать как интерстициальный процесс или манифестировать симптомами легочной гипертензии. Патогенез поражения связан с инфильтрацией интерстициальной ткани альвеолярных перегородок клетками Гоше, образованием «пробок» из клеток Гоше в легочных капиллярах и другими недостаточно изученными механизмами. Клинические проявления аналогичны таковым при других хронических заболеваниях легких: симптомы дыхательной недостаточности, цианоз, формирование пальцев в виде «бараньих палочек» и ногтей – «часовых стекол» [2, 5, 6]. Рентгенологически в легких отмечают усиление интерстициального рисунка с точечными очажками уплотнения, иногда в сочетании с поражением внутригрудных лимфатических узлов.

В соответствии с наличием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше: тип I – без неврологических проявлений; тип II – острый нейропатический (отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением центральной нервной системы); тип III – хронический нейропатический [2].

Лечение болезни Гоше заключается в пожизненном назначении заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой [2, 5].

При инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ) детей, страдающих болезнью Гоше, приходится проводить дифференциальную диагностику туберкулезной диссеминации в легких от изменений, обусловленных данной врожденной патологией. Приводим такое клиническое наблюдение из своей практики.

Клиническое наблюдение

Больная О., 8 лет, уроженка Санкт-Петербурга. Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок с массой тела 3 400 г. Росла и развивалась с отставанием в психомоторном развитии. В 9 месяцев выявлено врожденное наследственное заболевание – Болезнь Гоше III типа. С возраста 1 года 6 месяцев получает заместительную ферментативную терапию препаратом церезим 1 раз в 14 дней. Часто болеет ОРВИ, страдает хроническим аденоидитом и синуситом.

Поводом обследования на туберкулез было выявление диссеминированного процесса в легочной ткани при госпитализации в соматический стационар с подозрением на пневмонию.

Фтизиатрический анамнез

Туберкулезный контакт не установлен. Взрослое окружение ребенка флюорографически обследовано – патологии не выявлено. Социально-бытовые условия жизни благоприятные. Наследственность по туберкулезу не отягощена.

Привита в родильном доме вакциной БЦЖ-М, рубчик 5 мм слева. Динамика пробы Манту с 2 ТЕ (ПМ) по размеру папулы: в 2 года – 7 мм; в 3 года – 8 мм; в 4 года – 10 мм; в 5 лет – 8 мм; в 6 лет – 8 мм;

в 7 лет – 10 мм. На обследование в противотуберкулезный диспансер ранее не направлялась.

Анамнез заболевания

Заболела остро, с повышением температуры до 40°C в течение 3 дней, кашлем, насморком. С 5-го дня заболевания была госпитализирована с подозрением на пневмонию в стационар общесоматического профиля, где получала неспецифическую антибактериальную терапию цефтриаксоном в течение 7 дней. Отмечалась положительная клиническая динамика в виде нормализации температуры тела, купирования кашля.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной до начала терапии (12.04.2019 г.), выявлены множественные двусторонние мелкие очаги, местами сливающиеся, с преобладанием в нижних отделах легких – рентгенологическая картина диссеминированного поражения легких (рис. 1). Со слов родителей, рентгенологическое обследование ребенку выполнено впервые в жизни. Далее, 18.04.2019 г., девочке провели компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием – описано «наличие множественных мноморфных милиарных очагов до 2 мм в диаметре тотально по всем легочным полям с обеих сторон на фоне усиленного интерстициального рисунка; в сегментах 6, 8, 10 левого легкого есть по одному кальцинату до 3 мм в диаметре; имеются признаки внутригрудной лимфаденопатии» (рис. 2, 3).

Девочка консультирована фтизиатром с проведением иммунологических кожных тестов: 16.04.2019 г. –

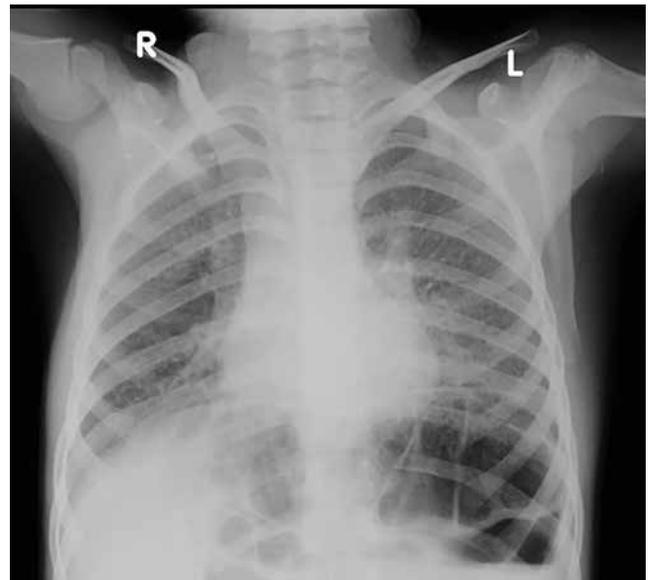


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ОГП от 12.04.2019 г. Множественные двусторонние мелкие очаги до 2 мм, местами сливающиеся, с преобладанием в нижних отделах легких

Fig. 1. Chest X-ray as of 12.04.2019. Multiple bilateral small foci up to 2 mm, some of them are merged, prevailing in the lower parts of the lungs

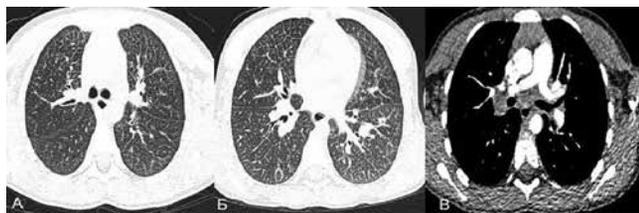


Рис. 2. КТ органов грудной клетки пациентки О. от 18.04.2019 г., аксиальная плоскость в легочном (А, Б) и мягкотканном (В) окне. Определяются интерстициальные изменения за счет утолщения междольковых перегородок. Увеличение лимфоузлов корня правого легкого

Fig. 2. Chest CT of patient O. as of 18.04.2019, the axial plane in the lung (A, B) and soft tissue (B) windows. Interstitial changes are determined due to thickening of the interlobular septa. Swollen lymph nodes in the root of the right lung

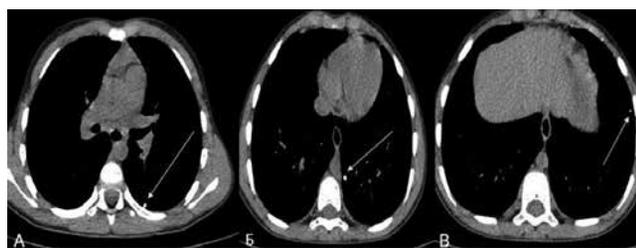


Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациентки О. от 18.04.2019 г., аксиальная плоскость в мягкотканном (А, Б, В) окне. Единичные кальцинаты в S_{6,8,10} левого легкого

Fig. 3. Chest CT of patient O. as of 18.04.2019, axial plane in the soft tissue (A, B, B) window. Solitary calcifications in S_{6,8,10} of the left lung

ПМ (папула 10 мм) и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (отрицательная). Рекомендован перевод в специализированное туберкулезное отделение с диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов? диссеминированный туберкулез легких? ОРВИ, обструктивный бронхит, реконвалесцент. Болезнь Гоше III типа.

При поступлении во фтизиатрический стационар (Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург) состояние по совокупности данных средней степени тяжести. Не лихорадит. Кашель редкий, влажный. Физическое развитие гармоничное, соответствует возрасту: масса тела – 24 кг; рост 126 см. Кожные покровы чистые, бледные. Грудная клетка бочкообразная, нарушение осанки. Периферическая полилимфаденопатия (пальпируется 7 групп периферических лимфатических узлов размерами до 5-8 мм, подвижные, безболезненные, эластичные). Носовое дыхание умеренно затруднено. Тоны сердца ритмичные, чистые, частота сердечных сокращений 90 уд/мин, частота дыхания 19 в 1 мин, дыхание жесткое, в нижнелатеральных отделах перкуторно – коробочный звук. Живот мягкий, безболезненный; печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка +1 см.

Клинический анализ крови 22.04.2019 г.: гемоглобин – 140 г/л; эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $13,4 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 228×10^9 /л; палочкоядерные нейтрофилы – 2%; сегментоядерные нейтрофилы – 45%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 45%; моноциты – 6%; СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови 23.04.2019 г. – без патологии. Общий анализ мочи 23.04.2019 г. – без патологии. Исследование промывных вод из бронхов и смывов из ротоглотки на МБТ всеми методами (кратность не менее трех): микроскопия по Цилю – Нильсену, посевы на плотные и жидкие среды, ПЦР-диагностика ДНК МБТ – отрицательны в течение всего периода нахождения в стационаре. Тесты ИГРА: Т-SPOT TB от 26.04.2019 г. – положительный; Т-SPOT TB от 23.05.2019 г. – положительный. Фибробронхоскопия 25.04.2019 г.: признаки катарального ринофарингита, аденоиды II ст. В трахее и бронхах патологии нет. Аспират из бронхов, полученный при бронхоскопии: цитология (нейтрофилы – 31%; лимфоциты – 69%), ПЦР на ДНК МБТ (отрицательна).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек 24.04.2019 г.: признаки гепатоспленомегалии – печень однородная, мелкозернистая, контуры ровные, четкие. Переднезадний размер (ПЗР) правой доли печени 12,0 см (+1,0 см), ПЗР левой доли – 3,5 см. Селезенка однородная, мелкозернистая, размер – 10,5 см (+2,0 см) × 2,6 см. В остальном без патологии.

Консультация врача-офтальмолога 06.05.2019 г. ОУ – глазное дно: диски зрительных нервов розовые, границы четкие, сосуды обычного калибра. В центральной и периферической зоне диспигментированные мелкие, светлые, поверхностные ретинальные очаги с достаточно четкими границами. Признаков экссудации нет. Заключение: выявленная патология не является характерной для туберкулезного поражения. Прием этамбутола противопоказан, постановка туберкулиновых проб разрешена.

Рентгенограмма придаточных пазух носа 26.04.2019 г.: небольшое количество жидкости в левой верхнечелюстной пазухе. Плотное образование в правой лобной пазухе. Заключение лор-врача 26.04.2019 г.: острый левосторонний верхнечелюстной синусит. Назначен курс неспецифической терапии. Рентгенограмма придаточных пазух носа 20.05.2019 г.: без динамики в сравнении с 26.04.2019 г. КТ придаточных пазух носа 23.05.2019 г.: гипоплазия верхнечелюстных пазух. Агенезия правой половины лобной пазухи. Пристеночный отек левой верхнечелюстной пазухи.

МСКТ органов грудной полости 23.05.2019 г.: отчетливой динамики в сравнении с КТ от 18.04.2019 г. не отмечается.

По результатам обследования врачебная комиссия сделала заключение: учитывая 2 положительных результата теста Т-SPOT TB от 26.04 и

23.05.2019 г., наличие кальцинатов в легочной ткани и увеличенных внутригрудных лимфатических узлов, отсутствие рентгенологической динамики на фоне неспецифической антибактериальной терапии, нельзя исключить туберкулез органов дыхания. Однако отсутствие симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, наличие болезни Гоше, стабильной КТ-картины органов грудной клетки с интервалом 1,5 мес. позволяют думать о проявлении генетически обусловленной патологии в легочной ткани в виде диссеминации, преимущественно интерстициального характера, в сочетании с латентной туберкулезной инфекцией. Рекомендовано проведение превентивного лечения двумя противотуберкулезными препаратами – изониазидом, пиперазидом (H-Z).

Данные КТ органов грудной клетки ребенка в динамике проконсультированы в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии 26.05.2019 г. Заключение: «КТ-картина интерстициальных изменений обоих легких за счет утолщения междольковых перегородок (может соответствовать наследственной болезни накопления). Имеется увеличение лимфатических узлов (бронхопульмональные, нижние паратрахеальные справа, бифуркационные), единичные кальцинаты в сегментах 6, 8, 10 левого легкого. Стабильная картина за период наблюдения».

По итогам обследования сформулирован заключительный диагноз: болезнь Гоше III типа; интерстициальное поражение легких, обусловленное наследственной патологией; хронический аденоидит, аденоиды II ст.

Сопутствующий диагноз: латентная туберкулезная инфекция (положительная реакция на тест T-SPOT TB); единичные кальцинаты в сегментах 6, 8, 10 левого легкого.

Девочка получила курс профилактического противотуберкулезного лечения (в обычных дозировках) изониазид + пиперазид – 90 доз на фоне витамина B₆ и гепатопротекторов. Продолжалась постоянная ферментозаместительная терапия церезимом 1 раз в 14 дней. По окончании профилактического лечения состояние ребенка без перемен, жалоб нет. Биохимические показатели функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и фракции) в пределах нормы. Выполнен тест QuantiFERON 23.07.2019 г. – положительный. Контрольная КТ

органов грудной клетки 26.08.2019 г.: без динамики в сравнении с 18.04.2019 г. и 23.05.2019 г. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Направлена под наблюдение в противотуберкулезный диспансер по месту жительства.

Заключение

Отсутствие характерной для диссеминированного туберкулеза клинико-лабораторной картины при отрицательных результатах микроскопии, посевов и ПЦР на МБТ смывов из бронхов и стабильной КТ-картине в легких позволило отказаться от предположения о специфической природе легочного процесса у ребенка с болезнью Гоше.

На основании динамики туберкулиновой чувствительности (монотонная положительная ПМ 2 TE), положительных результатов тестов T-SPOT TB (дважды), QuantiFERON, хотя при отрицательной кожной пробе с АТР, сделано заключение о наличии у ребенка с болезнью Гоше латентной туберкулезной инфекции.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес как случай дифференциальной диагностики этиологии диссеминированного процесса у ребенка с сочетанием болезни Гоше, латентной туберкулезной инфекции и наличием кальциатов. Причем, как следует из данных литературы, поражение легких при болезни Гоше встречается редко (1-2%). Обращают на себя внимание разнонаправленные результаты иммунологических тестов: отрицательная проба с АТР при положительных тестах IGRA, что, возможно, является особенностью кожной чувствительности при болезни Гоше. Эффективность применения иммунологических тестов для раннего выявления туберкулезной инфекции доказана в многочисленных исследованиях [1, 3, 4], но реакции на введение туберкулезных аллергенов при отдельных наследственных заболеваниях требуют дополнительного изучения. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть наследственного заболевания, наличие гепатомегалии, функция печени у ребенка была сохранной, переносимость превентивного лечения была хорошей. Неясной остается природа кальцинатов в легочной ткани: они могут быть связаны как с «болезнью накопления», так и иметь специфический характер.

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., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И., Гундобина О. С., Полякова С. И., Савостьянов К. В., Пушков А. А., Белогурова М. Б., Букина Т. М., Новиков П. В., Лукина Е. А., Захарова Е. Ю., Финогенова Н. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Gundobina O.S., Polyakova S.I., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Belogurova M.B., Bukina T.M., Novikov P.V., Lukina E.A., Zakharova E.Yu., Finogenova N.A. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu pomoshchi detyam s boleznью Goshe*,

- болезню Гоше, Министерство здравоохранения, Союз педиатров России, 2015 г. – 16 с.
3. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
 4. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
 5. Лукина Е. А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 197-198.
 6. Sarah Michelman Lo, Jun Liu, F. Chen, G. M. Pastores, J. Knowles, M. Boxer, Kirk Aleck, and Pramod K. Mistry. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy // J. Inherit. Metab. Dis. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 643-650.
- Ministerstvo zdravookhraneniya, soyuz pediatrov Rossii.* [Federal clinical guidelines for provision of medical care for children with Gaucher Disease, Ministry of Health, Union of Pediatricians of Russia]. 2015, 16 p.
3. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
 4. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
 5. Lukina E.A. Gaucher Disease: contemporary diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 197-198. (In Russ.)
 6. Sarah Michelman Lo, Jun Liu, F. Chen, G.M. Pastores, J. Knowles, M. Boxer, Kirk Aleck, and Pramod K. Mistry. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2011, vol. 34, no. 3, pp. 643-650.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел.: + 7 (812) 321-33-36.

Лозовская Марина Эдуардовна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Хамчиева Лейла Николаевна
ординатор кафедры фтизиатрии.
E-mail: khamchieva@yandex.ru

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

Яровая Юлия Анатольевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Мосина Анна Владиславовна
СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3»,
врач-фтизиатр отделения № 4.
199026, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., д. 77/17.
E-mail: dib_3@mail.ru

Гаврилов Павел Владимирович
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Лучевая диагностика».
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: + 7 (812) 775-75-50.
E-mail: spbniiifrentgen@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Marina E. Lozovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Leyla N. Khamchieva
Resident of Phthisiology Department.
Email: khamchieva@yandex.ru

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

Yulia A. Yarovaya
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: julia_yarovaya@mail.ru

Anna V. Mosina
Children Infectious Hospital no. 3,
TB Doctor of Department no. 4.
77/17, V. O. Bolshoy Ave., St. Petersburg, 199026.
Email: dib_3@mail.ru

Pavel V. Gavrilov
St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Head of X-Ray Diagnostics Unit.
2-4, Ligovskiy Ave.,
St. Petersburg, 191036.
Phone: + 7 (812) 775-75-50.
Email: spbniiifrentgen@mail.ru



Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи

Н. Н. ПАРПИЕВА¹, Н. С. САИПОВА², Д. Б. РАХИМОВ¹, Ф. Б. МИРАДИЛОВА³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. А. Алимова, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан

³Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Приведены сведения из 48 источников литературы по клиническим проявлениям и диагностике туберкулеза кожи.

Ключевые слова: туберкулез кожи, папулонекротический туберкулез кожи, проба с диаскинестом

Для цитирования: Парпиева Н. Н., Саипова Н. С., Рахимов Д. Б., Мирадилова Ф. Б. Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 52-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-52-57>

The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis

N. N. PARPIEVA¹, N. S. SAIPOVA², D. B. RAKHIMOV¹, F. B. MIRADILOVA³

¹Sh. A. Alimov Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Regional Dermatovenereologic Dispensary, Tashkent, Uzbekistan

³Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The article presents data from 48 publications about clinical signs and diagnostics of cutaneous tuberculosis.

Key words: cutaneous tuberculosis, papulonecrotic tuberculid, Diaskintest

For citations: Parpieva N.N., Saipova N.S., Rakhimov D.B., Miradilova F.B. The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 52-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-52-57>

Для корреспонденции:

Саипова Нодира Садуллаевна
E-mail: nona0989@mail.ru

Correspondence:

Nodira S. Saipova
Email: nona0989@mail.ru

Туберкулез кожи (ТК) вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ) *M. tuberculosis* и *M. bovis*, развивается при гематогенной либо лимфогенной диссеминации инфекции из очагов туберкулеза в легких, лимфатических узлах, костях и относится к редким разновидностям внелегочного туберкулеза [19, 43].

На фоне широкого распространения туберкулезной инфекции в мире отмечаются редкие случаи ТК [1, 8, 16-18, 20, 21, 33, 41, 43, 51]. Кожные формы регистрируются в числе «прочих» разновидностей внелегочного туберкулеза, занимая 5-е место после туберкулеза костей и суставов, лимфатических узлов, мочеполовой и пищеварительной систем [5, 9, 11, 15]. По разным данным, случаи ТК составляют менее 0,1% в структуре заболеваемости туберкулезом в целом [5], а от общего числа больных внелегочным туберкулезом – около 1,5% [19, 30, 33, 41, 43, 48, 51]. Однако большинство исследователей считают, что данные официальной статистики значительно меньше числа реально существующих больных [5, 8, 22, 38]. ТК может развиваться как у пациентов с активным туберкулезом внутренних органов, так и у лиц, ранее переболевших туберкулезом, и даже у лиц, ранее не инфицированных при внедрении МБТ в кожу [11, 19]. Однако, независимо от способа заражения и пути распространения, туберкулез в

коже развивается редко из-за особенностей ее васкуляризации, сравнительно низкой температуры, особенности pH, значительной аэрации и других барьерных свойств [2, 6, 10, 15].

Специфические туберкулезные поражения кожи отличаются эпидемиологическим и клиническим полиморфизмом [1, 2]. В середине прошлого столетия практически исчезли описанные О. Н. Подвысоцкой (1927 г.) тяжелые калечащие формы туберкулезной волчанки и скрофулодермы [5, 22]. Однако в 70-80-е годы XX в. наметилась тенденция накопления контингентов больных ТК, одной из причин стали рецидивы заболевания, особенно при рассеянных формах [32]. Основной причиной резервирования ТК в популяции считают низкий уровень активного выявления больных. Так, по данным С. А. Иванько [9], 94,1% больных ТК являются «пассивно», т. е. при обращении их в лечебные учреждения. При этом срок от появления изменений на коже до обращения к врачу колеблется от 3 мес. до 3 лет. У 70% больных при первичном обращении ошибочный диагноз устанавливается несмотря на визуально определяемые симптомы ТК [22]. Это свидетельствует о незнании клиники и навыков диагностики ТК, отсутствии настоятельности по ТК у врачей разного профиля [7]. Важными факторами являются: разнообразие кли-

нических проявлений ТК [35], их сходство с различными дерматозами; учащение случаев стертого, малосимптомного течения; наличие осложнений при присоединении вторичной инфекции и экзематизации, комбинация нескольких клинических форм ТК [15, 27, 31, 50], атипичные варианты [27, 48, 49] маскирующие ТК под неспецифические дерматозы [4, 11, 22, 26, 36]. МБТ при ТК редко выявляются доступными лабораторными методами, отсутствуют и четкие морфологические признаки ТК, а ответ на лечение наблюдается лишь со временем [11]. Описаны случаи вульгарной волчанки [4, 24, 29, 36, 46], индуративной эритемы [18, 22, 45], лихеноидного и колликувативного [20, 38], бородавчатого [11], папулонекротического [11, 19] ТК, ошибочно диагностированные как различные дерматозы.

Наиболее распространенным принципом классификации является подразделение ТК на истинный (гранулематозный) и диссеминированный (гиперергический или туберкулиды) [8, 11, 22]. В соответствии с классификацией ТК, принятой в клинической практике, папулонекротический туберкулез (ПНТк), наряду с лихеноидным и индуративным, относится к диссеминированным формам [2, 12, 15, 19]. Эти формы наиболее сложны в диагностике, поскольку посеvy биопсийного материала роста культуры МБТ не дают, но ДНК *M. tuberculosis* при ПЦР-диагностике обнаруживается часто [5].

В настоящее время признается несомненная этиология *M. tuberculosis* при ПНТк [12, 28, 34, 43, 50].

ПНТк (*tuberculosis cutis papulonecrotica; papulonecrotic tuberculid*) представляет собой аллергический васкулит туберкулезной этиологии у больных с выраженной реакцией гиперчувствительности замедленного типа [15, 19, 42]. Возникает преимущественно при хроническом течении первичного туберкулеза в результате периодической гематогенной диссеминации небольшого количества МБТ. Болеют в основном дети и подростки, а также женщины в возрасте 16-40 лет. Высыпания располагаются на любых участках кожи, но чаще это разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, голени, туловище, ушные раковины, лицо, суставы. Высыпания в виде узелков величиной с чечевицу, диаметром 1-3 мм, появляются приступообразно, локализуются симметрично. Элементы многочисленные, более или менее сгруппированные, плотные, буровато-фиолетовые. В их центре образуются гноевидные некротические корочки. Они заживают «штампованными» рубчиками, окаймленными фиолетовым ободком. Эволюция и рубцевание отдельных очагов длятся 4-8 нед. Из-за неравномерного появления новых высыпаний отмечаются элементы в разных стадиях развития. Заболевание рецидивирует обычно ранней весной и зимой, летом не проявляется. ПНТк нередко сочетается с туберкулезом лимфатических узлов, туберкулезом легких, костей, индуративной эритемой. Первичный очаг (в легких, лимфатических узлах, костях и суставах) чаще не-

активный. Между обострениями общее состояние больных обычно не изменяется. Туберкулиновые пробы, как правило, положительны, МБТ обнаруживаются в единичных случаях [5, 11, 12, 19, 28, 42, 47, 50].

Различают несколько разновидностей ПНТк. У детей в препубертатном и пубертатном возрасте – это *acnitis*, высыпания, напоминающие вульгарные угри. У подростков и юношей – *folliculitis* – более глубокая пустулезная разновидность с фолликулярными элементами на коже туловища и нижних конечностей. При *acne cachecticorum* появляются папулопустулы с характерными кратероформными язвами и оспенноподобными рубцами. У ослабленных, астенизированных больных возможно появление более крупных уплотненных элементов, представляющих ПНТк, трансформирующийся в уплотненную эритему Базена без выраженных некротизации и изъязвления [12]. Описаны сочетанные поражения ПНТк с вульгарной волчанкой [50]. Имеется также особая форма поражений кожи лица – розацеаподобный туберкулид Левандовского, которая рассматривается некоторыми авторами как разновидность ПНТк, другими – как форма милиарного диссеминированного люповозного ТК [2, 19, 32]. Диагноз ПНТк ставится на основе клинических проявлений, характерного расположения патологических элементов, оставляющих после заживления глубокие рубчики, наличия других локализаций туберкулеза, положительных результатов туберкулиновых и других иммунологических тестов и указаний в анамнезе на контакт с больным туберкулезом.

В диагностике ТК разных локализаций для выявления в клиническом материале МБТ используются классические микробиологические методы, основанные на фенотипических особенностях возбудителя (бактериоскопия патологического материала, окрашенного по Цилю – Нильсену; люминесцентная микроскопия; светодиодная (LED) люминесцентная микроскопия; посеvy на плотные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-П и жидкие среды) и молекулярно-генетические методы. Использование современного культивирования МБТ на жидких средах повышает выявляемость возбудителя на 10% по сравнению с плотными средами, широко используются автоматизированные системы Bactec MGIT 960, ускоряющие получение результата по сравнению с посевом на плотные питательные среды [23, 25, 34, 36, 39, 40, 44].

При диагностике ТК используют иммунологические тесты на туберкулез, например QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB [37, 40, 41], кожная проба с диаскинтестом [4]. Кожная проба с диаскинтестом показала свою эффективность в диагностике туберкулезной инфекции независимо от локализации специфических изменений [3, 13, 14].

Неоспорима диагностическая ценность гистологического метода исследования в диагностике ТК.

При этом в центре очага в верхних частях дермы выявляется участок некроза эпидермиса, окруженный зоной неспецифического воспалительного инфильтрата, в периферических отделах которого выявляют типичные туберкулоидные структуры с казеозным некрозом. Выражены изменения сосудов – утолщение их стенок и инфильтрация воспалительными элементами (васкулит) [2, 19, 47]. Однако, учитывая, что при диссеминированных формах признаки туберкулеза появляются только после исчезновения неспецифических воспалительных явлений, необходимо проводить биопсию самых длительно существующих элементов [5, 11, 22].

Дифференцируют ТК от некротических угрей, масляных фолликулитов, бугоркового сифилида, кольцевидной гранулемы, узелкового некротического васкулита, злокачественного атрофирующего пустулеза [1, 2, 11, 12, 19, 28, 31, 42]. Лечение ПНТк проводится противотуберкулезными препаратами. При отсутствии противопоказаний применяют ультрафиолетовое облучение. Прогноз благоприятный при отсутствии тяжелых туберкулезных поражений внутренних органов. Приводим

из собственных наблюдений фотографии проявления ПНТк кожи (гистологически подтвержденного) у подростка 15 лет.

Кожно-патологический процесс носит распространенный характер, локализуется на коже лица и в области верхних век (рис. 1), туловища, конечностей (рис. 2). Элементом поражения являются папулы темно-бурого цвета с синюшным оттенком размером до 0,2 см (рис. 1, 2). Элементы расположены рассеянно, отмечается эволюционный полиморфизм: наряду со свежими узелками, имеются элементы с некротизированными участками в центре, покрытые плотно сидящими геморрагическими корочками, а также атрофические рубчики округлой формы на местах ранее существовавших элементов. В области век элементы расположены скученно в виде небольшой бляшки, наряду с рубчиками имеются свежие папулы и корочки (рис. 3). Волосы и ногти не поражены. Субъективные ощущения: незначительный зуд.

Из биоптатов пораженной кожи МБТ всеми методами не выявлены. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ положительная – папула 16 мм, проба с диаскинтестом – положительная.



Рис. 1, 2 и 3 – фото пациентки с туберкулезом кожи (описание в тексте)

Fig. 1, 2 and 3 – the photo of the patient with cutaneous tuberculosis (described in the text)

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. Абидов Х. А., Сон Т. Р., Чартаева А. Э. Современный взгляд на туберкулез кожи // *Medicus*. – 2016. – Т. 6, № 12. – С. 95-96.
2. Адашкевич В. П., Козин В. М. Туберкулез кожи: Кожные и венерические болезни. 2-е изд. – М.: Медицинская литература, 2009. – С. 137-148.
3. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.

REFERENCES

1. Abidov Kh.A., Son T.R., Chartaeva A.E. The current view on cutaneous tuberculosis. *Medicus*, 2016, vol. 6, no. 12, pp. 95-96. (In Russ.)
2. Adaskevich V.P., Kozin V.M. *Tuberkulez kozhi: Kozhnye i venericheskie bolezni. 2-e izd.* [Cutaneous tuberculosis. Skin and sexually transmitted diseases. 2nd Ed.]. Moscow, Meditsinskaya Literatura Publ., 2009, pp. 137-148.
3. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)

4. Арипова М. А., Хардикова С. А. Дифференциальная диагностика туберкулеза кожи // *Бюллетень сибирской медицины*. - 2014. - Т.13, № 5. - С. 203-208.
5. Беллендир Е. Н., Чужов А. Л., Чихарь А. М., Ариель Б. М. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза кожи. Часть 2. Дифференциальная диагностика туберкулеза кожи // *Пробл. туб.* - 2005. - № 12. - С. 50-55.
6. Герке А. Н. Кожный барьер и его дисфункция при болезнях кожи // *Vetpharma* - 2014. - № 6 (22). - С. 44-50.
7. Денисенко А. И., Лепешка М. П., Гаевская М. Ю. Актуальные вопросы преподавания темы «Туберкулез кожи» врачам-интернам по специальности «общая практика и семейная медицина» // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. - 2015. - № 31 (22). - С. 102.
8. Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Чупров И. Н., Оловянишников И. О., Гурковская Я. Ю., Сыдилов А. А., Чужов А. Л., Овчинникова Ю. Э., Довгалик И. Ф., Старшинова А. Диссеминированный туберкулез кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2018. - Т. 94, № 2. - С. 69-77.
9. Иванько С. А., Сергеев Ю. В., Борисов С. Е., Матвеева М. В. Туберкулез кожи: старая, новая болезнь // *Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем: мат-лы юбилейной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора М. М. Желтакова / Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. - 2006. - № 1. - С. 75-76.
10. Ионеску М. А. Кожный барьер: структурные и иммунные изменения при распространенных болезнях кожи // *Росс. аллергологический журнал*. - 2014. - № 2. - С. 83-89.
11. Кабулбекова А. А., Оспанова С. А., Омар А. У., Саздыкова Ж. А. Туберкулез кожи: проблемы диагностики // *Вестник КазНМУ*. - 2012. - № 1. - С. 112-114.
12. Кириллова Т. В., Шумляева Т. М., Фролова И. П., Коломейцева Ю. В., Веселая Е. Н. Папулонекротический туберкулез кожи // *Вестник неотложной восстановительной медицины*. - 2015. - Т. 16, № 1-2. - С. 20-23.
13. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // *Туб. и болезни легких*. - 2020. - Т. 98, № 8. - С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
14. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгалик И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. - 2020. - Т. 99, № 3. - С. 121-129.
15. Куштан И. В., Грабовская О. В., Теплюк Н. П., Варшавский В. А., Гришина В. Б., Самойлова А. В. Сочетание лихеноидного и колликативного туберкулеза кожи (скрофулодермы) // *РМЖ*. - 2016. - № 14. - С. 954-957.
16. Мазурик Е. Н., Жаксылыкова Д. Б. Туберкулезное заболевание кожи (клинический случай) // *Молодой ученый*. - 2019. - № 18. - С. 155-158.
17. Полищук Д. С., Полищук С. И., Комарницкая В. С. Клинические случаи локализованных форм туберкулеза кожи // *Украинский журнал дерматологии и венерологии, косметологии*. - 2014. - № 1 (52). - С. 83-87.
18. Попик О. В., Русак Ю. Э., Кузьмина Н. В., Альбанова В. И., Анциферова Ю. Е., Улитина И. В. Индуриативная эритема Базена // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2012. - № 1. - С. 3.
19. Потейко П. И., Крутько В. С., Шевченко О. С., Ходош Э. М. Туберкулез кожи // *Медицина неотложных состояний*. - 2012. - № 7-8 (46-47). - С. 160-168.
20. Русак Ю. Э., Кузьмина Н. В., Анциферова Ю. Е., Улитина И. В., Попик О. В. Колликативный туберкулез кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2011. - № 4. - С. 21-23.
21. Тодорико Л. Д., Ильчишин Т. И. Клинический случай туберкулеза кожи // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. - 2015. - Т. 4, № 23. - С. 121-124.
22. Чужов А. Л. Клинико-морфологические особенности и диагностика различных форм туберкулеза кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009.
23. Шовкун Л. А., Франчук И. М., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Ильина О. В. Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции // *Медицинский вестник юга России*. - 2014. - С. 116-119.
24. Adil M., Amin S. S., Saeed N., Mohtashim M., Priya A., Alam M., Charifa A., Oakley A. M. A case of giant lupus vulgaris // *Trop Doct.* - 2018. - Vol. 48, № 3. - P. 254-256.
4. Aripova M.A., Khardikova S.A. Differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 203-208. (In Russ.)
5. Bellendir E.N., Chuzhov A.L., Chikhar A.M., Ariel B.M. Pathogenesis and differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. Part 2. Differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2005, no. 12, pp. 50-55. (In Russ.)
6. Gerke A.N. Skin barrier and its dysfunction in skin diseases. *Vetpharma*, 2014, no. 6 (22), pp. 44-50. (In Russ.)
7. Denisenko A.I., Lepeshka M.P., Gaevskaya M.Yu. Topical issues of teaching the topic of Cutaneous Tuberculosis to residents specializing in general practice and family medicine. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2015, no. 31 (22), pp. 102. (In Russ.)
8. Zaslavskiy D.V., Egorova Yu.S., Chuprov I.N., Olovyanishnikov I.O., Gurkovskaya Ya.Yu., Sydikov A.A., Chuzhov A.L., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F., Starshinova A. Disseminated cutaneous tuberculosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2018, vol. 94, no. 2, pp. 69-77. (In Russ.)
9. Ivanko S.A., Sergeev Yu.V., Borisov S.E., Matveeva M.V. *Skin tuberculosis: old new disease. Chronic dermatosis: new aspects of pathogenesis and therapy. Sexually transmitted infections. Mat-ly yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyaschennoy pamyati professora M. M. Zheltakova. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. [Abst. Book of the Anniversary Scientific Practical Conference in memory of Prof. M. M. Zheltakov. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology]. 2006, no. 1, pp. 75-76. (In Russ.)
10. Ionescu M.A. Skin barrier: structural and immune changes in disseminated skin diseases. *Ross. Allergologicheskyy Zhurnal*, 2014, no. 2, pp. 83-89. (In Russ.)
11. Kabulbekova A.A., Ospanova S.A., Omar A.U., Sazdykova Zh.A. Cutaneous tuberculosis: diagnostic challenges. *Vestnik KazNMU*, 2012, no. 1, pp. 112-114. (In Russ.)
12. Kirillova T.V., Shumlyayeva T.M., Frolova I.P., Kolomeytseva Yu.V., Veselaya E.N. Papulonecrotic tuberculid. *Vestnik Neotlozhnoy i Vosstanovitelnoy Meditsiny*, 2015, vol. 16, no. 1-2, pp. 20-23. (In Russ.)
13. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
14. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
15. Kushtan I.V., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Varshavskiy V.A., Grishina V.B., Samoylova A.V. Concurrent tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa. *RMJ*, 2016, no. 14, pp. 954-957. (In Russ.)
16. Mazurik E.N., Zhaksylykova D.B. Cutaneous tuberculosis (a clinical case). *Molodoy Ucheny*, 2019, no. 18, pp. 155-158. (In Russ.)
17. Polischuk D.S., Polischuk S.I., Komarnitskaya V.S. Clinical cases of local forms of cutaneous tuberculosis. *Ukrainskiy Zhurnal Dermatologii i Venerologii, Kosmetologii*, 2014, no. 1 (52), pp. 83-87. (In Russ.)
18. Popik O.V., Rusak Yu.E., Kuzmina N.V., Albanova V.I., Antsiferova Yu.E., Ulitina I.V. Bazin disease. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2012, no. 1, pp. 3. (In Russ.)
19. Poteyko P.I., Krutko V.S., Shevchenko O.S., Khodosh E.M. Cutaneous tuberculosis. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2012, no. 7-8 (46-47), pp. 160-168. (In Russ.)
20. Rusak Yu.E., Kuzmina N.V., Antsiferova Yu.E., Ulitina I.V., Popik O.V. Tuberculosis cutis colliquativa. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2011, no. 4, pp. 21-23. (In Russ.)
21. Todoriko L.D., Ilchishin T.I. A clinical case of cutaneous tuberculosis. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2015, vol. 4, no. 23, pp. 121-124. (In Russ.)
22. Chuzhov A.L. *Kliniko-morfologicheskiye osobennosti i diagnostika razlichnykh form tuberkuleza kozhi. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Clinical and morphological features and diagnostics of various forms of skin tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2009.
23. Shovkun L.A., Franchuk I.M., Campos E.D., Konstantinova A.V., Ilyina O.V. Innovative technologies in the immunological diagnostics of tuberculosis in those exposed to tuberculosis infection. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2014, pp. 116-119. (In Russ.)
24. Adil M., Amin S.S., Saeed N., Mohtashim M., Priya A., Alam M., Charifa A., Oakley A.M. A case of giant lupus vulgaris. *Trop Doct.*, 2018, vol. 48, no. 3, pp. 254-256.

25. Agarwal P, Singh E.N., Agarwal U.S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // *Int. J. Dermatol.* - 2017. - Vol. 56, № 11. - P. 1119-1124.
26. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C.M., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis Presenting as Mastitis in a Prepubertal Girl // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2018. - Vol. 99, № 6. - P. 1360-1361.
27. Asmaa S.H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location // *Pan. Afr. Med. J.* - 2019. - № 32. - P. 81. doi: 10.11604/pamj.2019.32.81.18206. eCollection 2019.
28. Bae S.H., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H. Papulonecrotic tuberculid: a rare skin manifestation in a child with mesenteric tuberculous lymphadenopathy // *Acta Derm. Venereol.* - 2017. - Vol. 4, № 97(1). - P. 137-138.
29. Borretta L., Green P. An atypical presentation of lupus vulgaris // *CMAJ.* - 2017. - Vol. 189, № 12. - P. E469.
30. Charifa A., Oakley A.M. Cutaneous Tuberculosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Feb 22.
31. Chen Q., Chen W., Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator // *Clin. Dermatol.* - 2019. - Vol. 37, № 3. - P. 192-199.
32. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., Woolvett F., Bravo F., González S., Fich F., Vial V. Lewandowsky's rosaceiform eruption: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by pcr in two patients // *Dermatol. Ther (Heidelb)*. - 2015. - Vol. 5, № 1. - P. 67-76. doi: 10.1007/s13555-014-0066-x. Epub 2014 Dec 18.
33. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumoutra M., Berthé S., Touré S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali // *Pan. Afr. Med. J.* - 2017. - Vol. 8, № 27. - P. 102.
34. Fusano M., Arisi M., Petrilli G., Perantoni M., Calzavara-Pinton P., Venturini M. Cutaneous tuberculosis, a reemerging dermatologic diagnostic challenge // *J. Ital. Dermatol. Venereol.* - 2018. - Feb 7.
35. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2018. - Vol. 7, № 3. - P. 288-291.
36. Gunawan H., Lamsu G., Achdiat P.A., Suwarsa O., Hindritiani R. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2019. - Vol. 8, № 2. - P. 205-207.
37. Hill M.K., Sanders C.V. Cutaneous Tuberculosis // *Microbiol Spectr.* - 2017. - Vol. 5, № 1.
38. Kondo M., Iwata Y., Numata S., Saito K., Watanabe S., Kobayashi T., Nagai A., Iwata T., Arima M., Sugiura K. Case of lichenoid-lichen scrofulosorum: A rare variety of lichen scrofulosorum mimicking lichen planus in an elderly patient // *J. Dermatol.* - 2018. - Vol. 45, № 6. - P. e148-e149.
39. Maldonado-Bernal C., Ramos-Garibay A., Rios-Sarabia N., Serrano H., Carrera M., Navarrete-Franco G., Jurado-Santacruz F., Isibasi A. Nested polymerase chain reaction and cutaneous tuberculosis // *Am. J. Dermatopathol.* - 2019. - Vol. 41, № 6. - P. 428-435.
40. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V.N. Comparative evaluation of molecular tests Vis-à-Vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // *Skinmed.* - 2018. - Vol. 9, № 16(5). - P. 301-303. eCollection 2018.
41. Mann D., Sant Anna F.M., Schmaltz C.A.S., Rolla V., Freitas D.F.S., Lyra M.R., Sampaio F.M.S., do Valle A.C.F., Lourenço M.C.S., Quintella L.P., Teichner T.C., Cavalcante S.C., Galhardo M.C.G. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of 75 cases // *Int. J. Dermatol.* - 2019. - Sep 25.
42. Meghana V., Saravanan G., Karthikeyan K. Papulonecrotic Tuberculid // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2017. - Vol. 97, № 4. - P. 987-988.
43. Morand J.J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview // *Med. Trop. (Mars)*. - 2006. - Vol. 66, № 3. - P. 229-236.
44. Murry W.T., Sharma S., Arora V.K., Bhattacharya S.N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis // *Diagn. Cytopathol.* - 2019. - Vol. 47, № 5. - P. 458-468.
45. Naik V.M., Hoogar M.B., Jain A., Lad P. Erythema induratum: a rare case with unusual presentation // *Int. J. Biofssays.* - 2017. - Vol. 6, № 3. - P. 5313-5316.
46. Prabha N., Daman-Arora R., Khare S., Sharma A. Lupus vulgaris of the pinna. A case report // *Iran. J. Otorhinolaryngol.* - 2019. - Vol. 31, № 105. - P. 247-249.
47. Santos J., Figueiredo A.R., Ferras C.E., Silveira V.L., de Modeiros V.L.S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathologic and treatment. Part II // *An. Bras. Dermatol.* - 2014. - Vol. 88, № 4. - P. 545-555.
25. Agarwal P, Singh E.N., Agarwal U.S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Int. J. Dermatol.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 1119-1124.
26. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C.M., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis Presenting as Mastitis in a Prepubertal Girl. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2018, vol. 99, no. 6, pp. 1360-1361.
27. Asmaa S.H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, no. 32, pp. 81. doi: 10.11604/pamj.2019.32.81.18206. eCollection 2019.
28. Bae S.H., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H. Papulonecrotic tuberculid: a rare skin manifestation in a child with mesenteric tuberculous lymphadenopathy. *Acta Derm. Venereol.*, 2017, vol. 4, no. 97(1), pp. 137-138.
29. Borretta L., Green P. An atypical presentation of lupus vulgaris. *CMAJ*, 2017, vol. 189, no. 12, pp. E469.
30. Charifa A., Oakley A.M. Cutaneous Tuberculosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. Feb 22.
31. Chen Q., Chen W., Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin. Dermatol.*, 2019, vol. 37, no. 3, pp. 192-199.
32. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., Woolvett F., Bravo F., González S., Fich F., Vial V. Lewandowsky's rosaceiform eruption: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by pcr in two patients. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 67-76. doi: 10.1007/s13555-014-0066-x. Epub 2014 Dec 18.
33. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumoutra M., Berthé S., Touré S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali. *Pan. Afr. Med. J.*, 2017, vol. 8, no. 27, pp. 102.
34. Fusano M., Arisi M., Petrilli G., Perantoni M., Calzavara-Pinton P., Venturini M. Cutaneous tuberculosis, a reemerging dermatologic diagnostic challenge. *J. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2018, Feb 7.
35. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 288-291.
36. Gunawan H., Lamsu G., Achdiat P.A., Suwarsa O., Hindritiani R. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 205-207.
37. Hill M.K., Sanders C.V. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol. Spectr.*, 2017, vol. 5, no. 1.
38. Kondo M., Iwata Y., Numata S., Saito K., Watanabe S., Kobayashi T., Nagai A., Iwata T., Arima M., Sugiura K. Case of lichenoid-lichen scrofulosorum: A rare variety of lichen scrofulosorum mimicking lichen planus in an elderly patient. *J. Dermatol.*, 2018, vol. 45, no. 6, pp. e148-e149.
39. Maldonado-Bernal C., Ramos-Garibay A., Rios-Sarabia N., Serrano H., Carrera M., Navarrete-Franco G., Jurado-Santacruz F., Isibasi A. Nested polymerase chain reaction and cutaneous tuberculosis. *Am. J. Dermatopathol.*, 2019, vol. 41, no. 6, pp. 428-435.
40. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V.N. Comparative evaluation of molecular tests Vis-à-Vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Skinmed.*, 2018, vol. 9, no. 16(5), pp. 301-303. eCollection 2018.
41. Mann D., Sant Anna F.M., Schmaltz C.A.S., Rolla V., Freitas D.F.S., Lyra M.R., Sampaio F.M.S., do Valle A.C.F., Lourenço M.C.S., Quintella L.P., Teichner T.C., Cavalcante S.C., Galhardo M.C.G. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of 75 cases. *Int. J. Dermatol.*, 2019, Sep 25.
42. Meghana V., Saravanan G., Karthikeyan K. Papulonecrotic Tuberculid. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 987-988.
43. Morand J.J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview. *Med. Trop. (Mars)*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 229-236.
44. Murry W.T., Sharma S., Arora V.K., Bhattacharya S.N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis. *Diagn. Cytopathol.*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 458-468.
45. Naik V.M., Hoogar M.B., Jain A., Lad P. Erythema induratum: a rare case with unusual presentation. *Int. J. Biofssays*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 5313-5316.
46. Prabha N., Daman-Arora R., Khare S., Sharma A. Lupus vulgaris of the pinna. A case report. *Iran. J. Otorhinolaryngol.*, 2019, vol. 31, no. 105, pp. 247-249.
47. Santos J., Figueiredo A.R., Ferras C.E., Silveira V.L., de Modeiros V.L.S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathologic and treatment. Part II. *An. Bras. Dermatol.*, 2014, vol. 88, no. 4, pp. 545-555.

48. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis. A case report // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Vol. 97, № 22. - e10836. Published online 2018 Jun 1.
49. Tsai J., Chen G. S., Lan L. H., Lan C. C. Cutaneous tuberculid clinically resembling generalized granuloma annulare // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 32, № 4. - P. 450-451.
50. Wang T. T., Liu H. J., Wang L. A Rare case of lupus vulgaris with papulonecrotic tuberculid and discoid lupus erythematosus // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2017. - Vol. 130, № 17. - P. 2134-2135.
51. Zhang J., Fan Y. K., Wang P., Chen Q. Q., Wang G., Xu A. E., Chen L. Q., Hu R., Chen W., Song Z. Q., Hao F. Cutaneous tuberculosis in China - A multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2018. - Vol. 32, № 4. - P. 632-638.
48. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis. A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 22, pp. e10836. Published online 2018 Jun 1.
49. Tsai J., Chen G.S., Lan L.H., Lan C.C. Cutaneous tuberculid clinically resembling generalized granuloma annulare. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007, vol. 32, no. 4, pp. 450-451.
50. Wang T.T., Liu H.J., Wang L. A Rare case of lupus vulgaris with papulonecrotic tuberculid and discoid lupus erythematosus. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2017, vol. 130, no. 17, pp. 2134-2135.
51. Zhang J., Fan Y.K., Wang P., Chen Q.Q., Wang G., Xu A.E., Chen L.Q., Hu R., Chen W., Song Z.Q., Hao F. Cutaneous tuberculosis in China - A multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. 632-638.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. А. Алимова, Узбекистан, г. Ташкент

Партиева Наргиза Нусратовна
доктор медицинских наук, директор.

Рахимов Даврон Бахромович
заведующий детским отделением.

Саитова Нодира Сагдуллаевна
Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, кандидат медицинских наук, врач высшей категории – дерматовенеролог. Тел: +998933785128. E-mail: nona0989@mail.ru

Мирадилова Фируза Бахтияровна
Ташкентская медицинская академия, кандидат медицинских наук, ассистент.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sh. A. Alimov Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Nargiza N. Parpieva
Doctor of Medical Sciences, Director.

Davron B. Rakhimov
Head of Pediatric Department.

Nodira S. Saipova
Tashkent Regional Dermatovenerologic Dispensary, Candidate of Medical Sciences, Physician of Superior Expert Category – Dermatovenerologist. Phone: +998933785128, Email: nona0989@mail.ru

Firuz B. Miradilova
Tashkent Medical Academy, Candidate of Medical Sciences, Assistant.

Поступила 14.12.2019

Submitted as of 14.12.2019



Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Проанализированы данные 36 источников литературы о нейротоксических свойствах противотуберкулезных препаратов, их клинических проявлениях и механизмах нейротоксического действия. Выделены предрасполагающие факторы к развитию нейротоксичности и группы риска. Обоснована необходимость раннего выявления нейротоксичности схем химиотерапии для своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нежелательные реакции, нейротоксичность

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The article presents the analysis of 36 publications about neurotoxic properties of anti-tuberculosis drugs, their clinical manifestations and mechanisms of the neurotoxic action. It specifies predisposing factors for the development of neurotoxicity and risk groups. It highlights the necessity of early detection of neurotoxicity caused by chemotherapy regimens for timely management and adequate treatment of patients.

Key words: anti-tuberculosis drugs, adverse events, neurotoxicity

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

В структуре нежелательных явлений, возникающих при химиотерапии больных туберкулезом, частота нейротоксических реакций варьирует в широком диапазоне – от 11-12% [8] до 24-26% [1, 11] и 50,8% [14]. Такой разброс данных обусловлен, с одной стороны, широким спектром побочных эффектов со стороны нервной системы, с другой – профилем безопасности препаратов, входящих в режимы химиотерапии, и различными механизмами действия на нервную систему.

Нейротоксичность – нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, особенно антимикробных препаратов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нервомышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы) [9]. Предрасполагающими факторами к развитию нейротоксичности являются способность лекарственных средств проникать в центральную нервную систему (ЦНС), определяемая состоянием гематоэнцефалического барьера и липофильностью препарата. Усиливает вероятность нейротоксичности лекарственных средств почечная и/или печеночная недостаточность с нарушением

элиминации препарата,отягощенный анамнез по нейропсихическим заболеваниям, а также пожилой возраст пациентов [9, 20, 36].

Для лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, характерен весь спектр нейротоксических реакций, которые могут проявляться в форме нарушений моторных, сенсорных функций (нарушается слух, зрение), эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память, обучение.

Наиболее часто поражение нервной системы у впервые выявленных больных туберкулезом регистрируют при приеме **изониазида**, оно может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, невритом или атрофией зрительного нерва, периферическими полиневритами, мышечными подергиваниями и судорогами [13, 24]. Описана особая форма энцефалопатии, характерная для изониазида, при которой симптомы возникают спустя недели и даже месяцы после начала приема препарата, и проявляется преимущественно развитием психоза с изменениями на электроэнцефалограмме [30]. Изониазид обладает наибольшим потенциалом периферического нейротоксического действия. Нередко развившиеся нейротоксические реакции требуют отмены изониазида. Так, по данным [7], у 13,3% пациентов отменили изониазид

из-за токсических реакций со стороны ЦНС и у 11,5% – со стороны периферической нервной системы. В обзоре [13] подробно описаны доказанные механизмы действия изониазида, приводящие к нарушению процессов возбуждения и торможения в ЦНС, и возможные способы коррекции его токсического действия.

Нейротоксичность **циклосерина** может проявляться нарушением зрения, полиневритами, головной болью, головокружением, нарушением сна, дизартрией, нарушением ориентации, сопровождаться потерей памяти, психозом, приступами клонических судорог [22, 24, 25, 28].

Оптическая нейропатия является известным нейротоксическим проявлением при приеме **этамбутола**. Считается, что нейропатия зрительного нерва вторична по отношению к митохондриальной дисфункции, вызванной этамбутолом. При патологических исследованиях выявлены демиелинизирующие поражения зрительного нерва и хиазмы у пациентов с этамбутол-индуцированной оптической нейропатией [30].

Наиболее распространенным нейротоксическим эффектом, связанным с **аминогликозидами**, является ототоксичность (токсическое действие на внутреннее ухо, а также на вестибулокохлеарный нерв), обусловленная повышенной концентрацией этих препаратов в жидкостях внутреннего уха и продолжительным сроком их выведения. В результате кохлеотоксического действия развивается разной степени выраженности хроническая сенсоневральная тугоухость; в случае вестибулотоксического действия в течение нескольких лет может сохраняться стойкое нарушение равновесия, мало поддающееся терапевтическому воздействию. Все аминогликозиды в той или иной степени обладают как вестибуло-, так и кохлеотоксичностью. При этом использование стрептомицина чаще вызывает вестибулярные расстройства, а канамицин и амикацин в большей степени ухудшают слух [2]. Проведенный авторами анализ клинических наблюдений показал, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы: доза и длительность приема препарата; заболевания почек с нарушением выделительной функции, в том числе в результате непосредственного нефротоксического действия аминогликозида; одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков, которые ускоряют проникновение аминогликозида в эндолимфу; одновременное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата. Одним из вероятных механизмов ототоксичности является эксайтотоксическая активация NMDA-рецепторов в улитке уха, что может привести к окислительному стрессу и гибели клеток [30]. В исследовании [16] установлено, что в механизме развития ототоксичности задействовано нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха.

Кроме ототоксичности, известны и другие нарушения, такие как периферическая невропатия, энцефалопатия, а также нервно-мышечная блокада, в основе которой лежит пресинаптическое ингибирование количественного высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении и связывание аминогликозидов с комплексом ацетилхолиновых рецепторов с последующим истощением кальция. Нейротоксические осложнения аминогликозидов чаще встречаются у пациентов с повышенной проницаемостью ЦНС. Первоначально нейромышечные блокирующие эффекты были установлены у больных туберкулезом при применении стрептомицина, а затем обнаружены у амикацина и канамицина [20].

За последнее десятилетие выявлены новые аспекты профиля безопасности фторхинолонов. Ранее наиболее часто (от 1 до 6%) встречались побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как бессонница, головная боль, головокружение, нервозность и беспокойство, которые обычно проходят после прекращения приема препарата, в то время как эпилептические приступы и психозы наблюдались редко (от 0,2 до 2%) [35]. Недавние исследования показали, что фторхинолоны могут быть чаще связаны с делирием и психозом, чем считалось ранее. В 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) на основании анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA, пришло к выводу, что для фторхинолонов классовыми нежелательными лекарственными реакциями являются гипогликемия и психические нарушения: расстройства внимания, дезориентация, агитация, нервозность, снижение памяти, бред [18]. По данным базы данных национального центра фармаконадзора Франции [17], из 590 сообщений о развитии нейропсихических расстройств в 51% случаев указывалась спутанность сознания, в 27% – галлюцинации, в 13% – агитация, в 12% – бред, причем в 21,7% случаев нейротоксические реакции отнесены к категории серьезных, потребовавших госпитализации пациентов. Расстройства деятельности ЦНС наблюдали при использовании всех известных фторхинолонов для перорального применения, в основном у лиц пожилого возраста (средний возраст пациентов 66 лет). Проанализированы данные российской национальной базы спонтанных сообщений, зарегистрированных Росздравнадзором. Из 57 сообщений о нарушениях психики преобладали депрессия и галлюцинации (15 и 14 случаев), тревожное состояние и острый психоз (6 и 5 случаев). В 20 случаях в качестве подозреваемого фторхинолона указан левофлоксацин, в 9 случаях – моксифлоксацин, в 8 – офлоксацин, в 7 – ципрофлоксацин. Чаще всего нейропсихические нарушения развивались в течение первых 10 дней приема фторхинолонов, при этом у 14 из 28 пациентов – в первый день лечения. В большинстве случаев отмена подозреваемого

фторхинолона сопровождалась купированием всех симптомов или выраженным улучшением самочувствия больного. Средний возраст пациентов составил 44,4 года.

В обзоре [30] приведены сообщения о нейротоксических эффектах ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и гатифлоксацина, которые проявлялись в виде судорог, спутанности сознания, бессонницы, энцефалопатии, миоклонуса, токсического психоза, а также экстрапирамидных расстройств (нарушение походки, дизартрия). Однако G. V. Schmuck et al. на моделях *in vitro* гиппокампа крыс по анализу вызванных потенциалов показали низкую токсичность для офлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами [31]. Такие же данные получены и по результатам многоцентровых клинических исследований [29]. Наиболее частыми (до 70%) и тяжелыми нейротоксическими реакциями были на флороксацин, в результате чего препарат изъят из обращения. Некоторые исследователи предполагают связь между химической структурой хинолонов и их нейротоксическими эффектами. По данным [23], ципрофлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин тесно связаны с эпилепсией. Однако левофлоксацин и моксифлоксацин не имеют специфических структурно-токсических взаимоотношений, но все же вызывают судороги. M. F. Grill и R. K. Maganti отмечают, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, концентрация которого в спинномозговой жидкости составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель в половину меньше [20]. Авторы обзора [9] указывают, что судорожные реакции на фторхинолоны встречаются очень редко (0,9-2,0%) и главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (эуфиллин, имипенем, метронидазол). Механизм этих осложнений видится в ингибировании фторхинолонами связывания ГАМК со своим рецептором или от активации возбуждающих NMDA-рецепторов. Другими рецепторами, которые могут играть роль в возбуждающем действии хинолонов на ЦНС, являются аденозиновые и аминокислотные рецепторы, дофаминовые и опиоидные рецепторы [30]. По мнению S. Ilgin et al. [21], в качестве возможного механизма нейротоксического действия может выступать повышенный окислительный стресс.

Линезолид может вызывать нейротоксичность в виде энцефалопатии, периферической невропатии, оптической невропатии, паралича Белла [6, 19], которые, по мнению K. Kishor et al. [26], могут влиять на приверженность пациента к лечению и мешать терапии. Механизм токсического действия линезолида, вероятно, связан с ингибированием фермента моноаминоксидазы, который отвечает за

метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамин, норэпинефрин и серотонин). Совместное применение линезолида с другими серотонинергическими препаратами может повысить риск возникновения гипертонических кризов и серотонинового синдрома [33].

Частота и проявление нейротоксических реакций у больных туберкулезом во многом зависят от схемы химиотерапии. Н. А. Степанова и др. [11] показали, что у впервые выявленных больных туберкулезом, получавших лечение по 1-му режиму химиотерапии, нежелательные реакции (НР) со стороны нервной системы проявлялись в виде головных болей у 26,3% или в виде расстройства сна у 18,4%. Включение в стартовый режим химиотерапии как минимум одного противотуберкулезного препарата (ПТП) резервного ряда ассоциируется с более высокой частотой НР и особенностями их спектра [4]. В частности, автор указывает на значимое повышение частоты ототоксических осложнений.

Анализ НР у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, получавших лечение по схеме CmOfPtCsPasZ, показал, что головные боли отмечались у 25,7% пациентов, психические расстройства, такие как психозы и депрессии, встречались в 13,6% случаев, нарушения сна – в 10,3%, периферическая невропатия – в 4,9%, судороги и судорожные припадки – в 4,4%. Редкими НР были необычные проявления со стороны органов зрения – ощущение вспышек в глазах (1,2%) [12].

В исследовании [14] при лечении больных с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по схеме CmCs Fq PtoZPas неврологические НР встречались у 50,8% (из группы 437 человек), лечение которых осложнялось хотя бы одной НР. Нарушение сна (64,9%) и головная боль (32,0%) были наиболее частыми неврологическими нарушениями. Депрессивные расстройства, выражающиеся в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%), встречались у каждого третьего пациента, при этом 6 пациентам требовались отмена ПТП и назначение антидепрессантов, у 9 психоз купировался медикаментозно. Авторы представили хронологию неврологических симптомов: в начале интенсивной фазы химиотерапии появляются раздражительность, возбуждение, нарушение сна, затем присоединяются подавленность, тревога и головная боль. Выраженное нарушение психической деятельности в виде психоза развивалось в конце интенсивной или в начале поддерживающей фазы лечения.

При лечении больных с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ схемами с включением линезолида преобладали нейротоксические реакции в виде периферического неврита и зрительного неврита [3, 15, 27, 32]. Отмена линезолида потребовалась только в случаях применения дозы 600 мг и выше [34].

В исследовании [10] проанализированы эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида. Наиболее частыми осложнениями со стороны ЦНС являлись головная боль и головокружение (10,2%), со стороны периферической нервной системы – периферическая невропатия и парестезии (4,2%). Наиболее частыми психиатрическими НР являлись нарушения сна (10,5%), беспокойство (3,2%) и депрессия (2,7%). Авторы отмечают, что у всех пациентов с такими нарушениями схема лечения содержала теризидон.

В статье [6] проведена оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [37]. Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин). Нейротоксические реакции преобладали в структуре НР 3-4-й степени тяжести. К тяжелым нейротоксическим реакциям отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, повторных приступов *grand mal*, а также развитие тяжелой периферической невропатии, связанной с приемом линезолида (у 7,4% пациентов). Снижение слуха, головокружение развились у 6,6% человек. Именно объективно тяжелые нейро- и ототоксические реакции были причиной отмены препаратов в 40% случаев. Чаше отменяли моксифлоксацин (у 10,7% пациентов) и линезолид (у 6,6%). Авторы считают, что причиной преобладания в спектре НР нейротоксических проявлений является сочетание в схеме как минимум трех препаратов с известным

нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны).

Д. А. Иванова и С. Е. Борисов предложили перечень показаний к отмене ПТП при развитии нейротоксических реакций: периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерным к консервативной терапии; прогрессирующая полинейропатия на фоне приема линезолида; суицидальные идеи; тяжелая депрессия, рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания; острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в том числе агрессивное поведение, дезориентация), любой впервые возникший приступ судорог; выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности [5].

Заключение

Нейротоксические НР, вызванные ПТП, могут иметь множество неврологических проявлений. Пациенты с предшествующим заболеванием центральной и периферической нервной системы, почечной недостаточностью и пожилого возраста могут быть особенно уязвимы. Другим важным фактором, который следует учитывать, является совместное применение нескольких препаратов с нейротоксическим и/или нефротоксическим эффектом. Такая ситуация характерна для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ. Ранняя диагностика нейротоксических проявлений при схемах химиотерапии необходима для их симптоматической коррекции и разработки способов профилактики, чтобы обеспечить полноценное лечение 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. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное. – СПб., 2014. – 64с.
2. Вавилова А. А., Кочергин Г. А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // РМЖ. – 2017. – № 6. – С. 435-438.
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 бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
4. Иванова Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2018. – 44 с.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya*. [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., revised, St. Petersburg, 2014, 64 p.
2. Vavilova A.A., Kochergin G.A. On the issue of the vestibular toxicity effect of aminoglycosides. *RMJ*, 2017, no. 6, pp. 435-438. (In Russ.)
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. Ivanova D.A. *Nezhelatelnnye reaktsii pri lechenii vpervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyya diagnostika i kupirovaniye*. *Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2018. 44 p.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
7. Лысов А. В., Мордык А. В., Затворницкий В. А., Кондря А. В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении // Пробл. туб. – 2006. – № 9. – С. 45-48.
8. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – Т. 88, № 2. – С. 44-48.
9. Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е. и др. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 68-72.
10. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсьмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
11. Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42-45.
12. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
13. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидразида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73.
14. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Алилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
15. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // J. Antimicrob. Chemother. – 2012 – Vol. 67, № 2. – P. 473-477.
16. Barnhill A.E., Brewer M. T., Carlson S.A. Adverse effects of antimicrobials via pre-dictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev. Med. Interne. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L. E., Feucht E. C., Curtis J. M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy // J. Neurology. – 2010. – № 257. – P. 433-435.
20. Grill M. F., Maganti R. K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – № 72. – P. 381-393.
21. Ilgin S., Can O. D., Atli O., Ucel U. I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms // Toxicol. Mech. Methods. – 2015. – № 25. – P. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review // J. Adv. Pharm. Edu. Res. – 2013. – № 3. – P. 72-75.
24. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // CNS Drugs. 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 655-667.
25. Kim S., Kang M., Cho J. H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report // Neurology Asia. – 2014. – № 193. – A3792.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R. K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update // Curr. Drug. Metab. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 553-559.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Discontinue or wait?: indications for cancellation of anti-tuberculosis drugs due to adverse reactions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
7. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatvornitskiy V.A., Kondrya A.V. On the adverse neurotoxic events in tuberculosis chemotherapy and their management. *Probl. Tub.*, 2006, no. 9, pp. 45-48. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
9. Postnikov S.S., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. et al. Neurotoxicity of medications. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2017, no. 4, pp. 68-72. (In Russ.)
10. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikееva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-14. (In Russ.)
11. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 42-45. (In Russ.)
12. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
13. Tyulkova T.E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 69-73. (In Russ.)
14. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Bujnova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
15. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 2, pp. 473-477.
16. Barnhill A.E., Brewer M.T., Carlson S.A. Adverse effects of antimicrobials via pre-dictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 8, pp. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database. *Rev. Med. Interne.*, 2006, vol. 27, no. 6, pp. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes Aavailable: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L.E., Feucht E.C., Curtis J.M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy. *J. Neurology*, 2010, no. 257, pp. 433-435.
20. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, no. 72, pp. 381-393.
21. Ilgin S., Can O.D., Atli O., Ucel U.I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol. Mech. Methods*, 2015, no. 25, pp. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *J. Adv. Pharm. Edu. Res.*, 2013, no. 3, pp. 72-75.
24. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 2010, vol. 24, no. 8, pp. 655-667.
25. Kim S., Kang M., Cho J.H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report. *Neurology Asia*, 2014, no. 193, A3792.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R.K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update. *Curr. Drug. Metab.*, 2015, vol. 16, no. 7, pp. 553-559.

27. Koh W. J., Kang Y. R., Jeon K., Kwon O. J., Lyu J., Kim W. S., Shim T. S. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 67, № 6. - P. 1503-1507.
28. Kwon H. M., Kim H. K., Cho J., Hong Y. H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI // *Eur. J. Neurol.* - 2008. - № 15. - P. 60-61.
29. Owens R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 15. - P. 144-157.
30. Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Naseri Alavi S. A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study // *Neurol. India.* - 2018. - № 66. - P. 1732-1740.
31. Schmuck G. B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1998. - Vol. 42, № 7. - P. 1831-1836.
32. Singla R., Caminero J. A., Jaiswal A., Singla N., Gupta S., Bali R. K., Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India // *Eur. Respir. J.* - 2012. - 39, № 4. - P. 956-962.
33. Skelly M. K., Wattengel B. A., Starr K. E., Sellick J. A., Mergenhagen K. A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatrytimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J. W., Anger H. A., Caminero J. A. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40. - P. 1430-1442.
35. Sowell R. S., Pinner N. A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk // *Patient Care.* - 2009. - Vol. 49. - August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update // *Drugs. Aging.* - 2010. - № 27. - P. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL:<https://www.who.int/tb/publications/2019>.
27. Koh W.J., Kang Y.R., Jeon K., Kwon O.J., Lyu J., Kim W.S., Shim T.S. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 6, pp. 1503-1507.
28. Kwon H.M., Kim H.K., Cho J., Hong Y.H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI. *Eur. J. Neurol.*, 2008, no. 15, pp. 60-61.
29. Owens R.C., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 15, pp. 144-157.
30. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Naseri Alavi S.A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol. India*, 2018, no. 66, pp. 1732-1740.
31. Schmuck G.B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 7, pp. 1831-1836.
32. Singla R., Caminero J.A., Jaiswal A., Singla N., Gupta S., Bali R.K., Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur. Respir. J.*, 2012, 39, no. 4, pp. 956-962.
33. Skelly M.K., Wattengel B.A., Starr K.E., Sellick J.A., Mergenhagen K.A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatrytimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40, pp. 1430-1442.
35. Sowell R.S., Pinner N.A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk. *Patient Care*, 2009, vol. 49, August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs. Aging*, 2010, no. 27, pp. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: 8 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Infectious Immunology,
Pathology and Biotechnology.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Поступила 18.01.2020

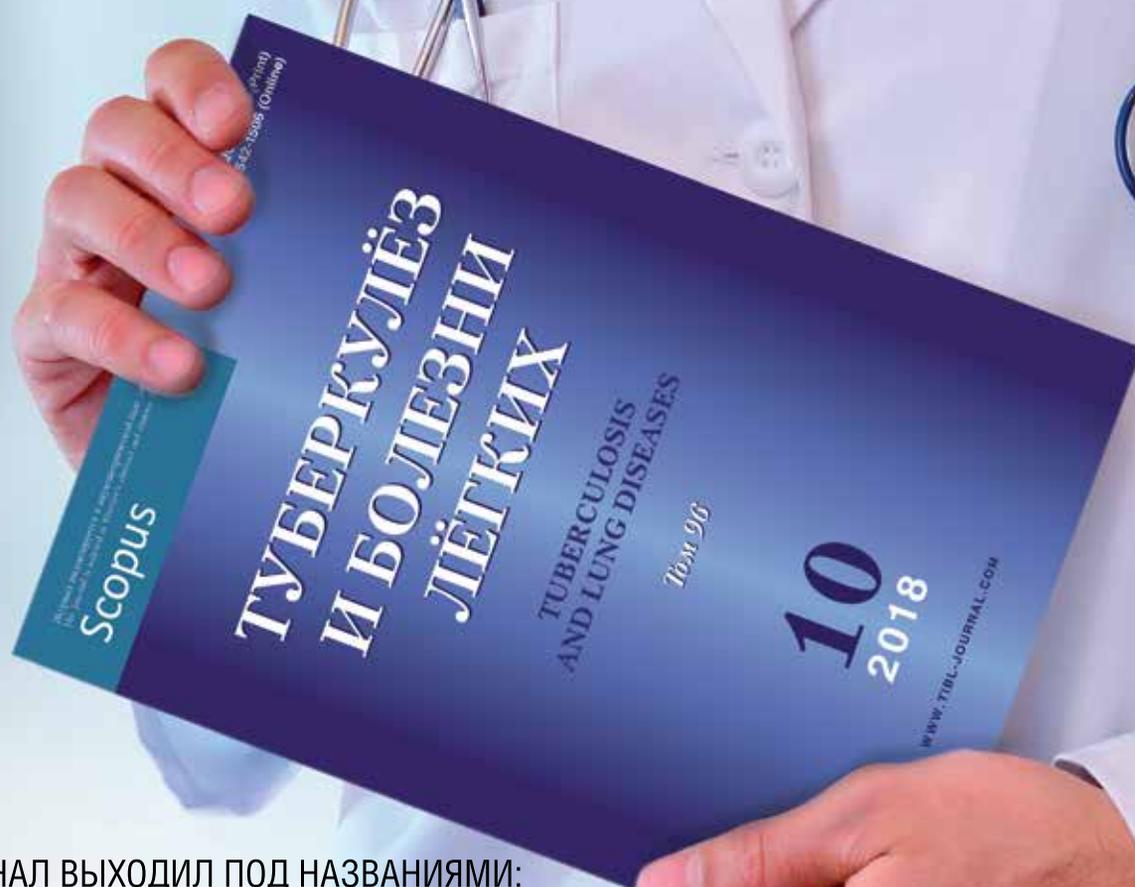
Submitted as of 18.01.2020

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

ВЫЗОВ

привычному подходу

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

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай
Торговое наименование препарата: Тивикай/Viivacy. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долутеграvir/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активного вещества: долутеграvir натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравира). **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:** Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом, пилосидом или фампридином (также известным как дальфамприд), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Пленочная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутеграvir 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 долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждения беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендовать 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 ингибитору интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки при одновременном применении с эфавиренсом, невририном, рифампицином и 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, головноекружение, рвота, мигрень, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, судорожное мышечное или поперечное судорожное (особенно 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 ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутеграvir выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграvir также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, P-gp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавиренсом (без усиления ингибиторами протеазы), эфавиренсом, невририном, ритонавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобой продырявленного. 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 долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилтегвиром 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 долутегравира 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 флаконе белого цвета из полипропилена высокой плотности, снабженный полипропиленовой термолабильной пленкой и навешивающийся крестиком из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пакете картонном. **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 препарата GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, «БИ АСМУС Вн» – АО «Ильясосмирновский Бридейн» или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-00, или по электронной почте: EAEU.PVCustomerCare@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@rosdravnadzor.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.Rocketch. HIV 2015/16; Medizin FOCUS Verlag, Hamburg – 2015. 7/6. 2. Wainwright S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 3. Clotet B et al. on behalf of the IN114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):738-743.5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-706. 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-DUI-ADV1-200003 май 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



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

- ⊗ 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