

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 99

7

2021

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://WWW.TIBL-JOURNAL.COM)

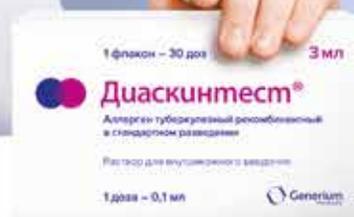
# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции<sup>1</sup>
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17  
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – №1. – С.99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99  
7  
2021

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

### **АКСЕНОВА Валентина Александровна**

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

### **БАТЫРОВ Фарит Ахатович**

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

### **БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна**

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

### **БОРИСОВ Сергей Евгеньевич**

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

### **БРИНО 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

### **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. 99

7

2021

EDITOR-IN-CHIEF

**IRINA A. VASILYEVA**

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

EDITORIAL BOARD:

**Valentina A. AKSENOVA**

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

**Farit A. BATYROV**

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

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

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

**Sergey E. BORISOV**

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

**Nikolay I. BRIKO**

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

**Vasily V. VLASOV**

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

**Leonid I. DVORETSKY**

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

**Vladimir A. KRASNOV**

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

**Dmitry A. KUDLAY**

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

**Batarbek M. MALIEV**

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

**Elena S. OVSYANKINA**

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

**Vladimir D. PARSHIN**

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

**Mario RAVIGLIONE**

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

**Elena M. SKRYAGINA**

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

**Sergey V. SMERDIN**

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

**Paul FARMER**

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhah E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

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

EDITORIAL COUNCIL:

**Ravil Sh. VALIEV**

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

**Gennady L. GUREVICH**

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

**Marina D. SAFARYAN**

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

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

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

**Yury P. CHUGAEV**

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

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

[www.tibl-journal.com](http://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 99, № 7, 2021**

**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 через ГК «Урал-Пресс»:**

индекс – **71460**;

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

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**

к.б.н. Д. В. Вахрушева

**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:** «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

**Подписано в печать:** 30 июля 2021 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto: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 phthiisology, 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 99, no. 7, 2021**

**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 Ural-Press subscription:**

index – **71460**;

**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

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

**Editor-in-Chief**

Prof. I. A. VASILYEVA

**Executive Secretary**

Prof. O. V. Lovacheva

**Science Editor**

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

**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** Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

**Signed to print:** July 30, 2021

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

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

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

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

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты  
*Костинов М. П., Протасов А. Д., Жестнов А. В., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.* ..... 7
- Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину  
*Никифоренко Н. А., Лозовская М. Э., Новик Г. А., Деревянко А. В., Кочмарев Н. В.* ..... 18
- Возможности лечебно-профилактической тактики при доброкачественной гиперплазии простаты у больных туберкулезом  
*Рашидов З. Р., Мухтаров Ш. Т., Азимов С. И.* ..... 26
- Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких  
*Стерликов С. А., Галнин В. Б., Малиев Б. М., Широкова А. А., Хоротэтто В. А., Майжегишева А. С.* ..... 33
- Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда  
*Ваниев Э. В., Нузьмина Н. В., Васильева И. А.* ..... 41

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулез у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы  
*Нукурика А. В., Юровская Е. И., Сердюк О. В.* ..... 48

## ОБЗОР

- Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1  
*Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А.* ..... 55

## ORIGINAL ARTICLES

- The effect of different regimens of vaccination against pneumococcal infection on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: focus on changes in sputum microorganism population  
*Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Shteyner M.L., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. . . . . . 7*
- The role of risk factors in the development of tuberculosis in children exposed to rifampicin resistant tuberculosis  
*Nikiforenko N.A., Lozovskaya M.E., Novik G.A., Derevyanko A.V., Kochmarev N.V. . . . . . 18*
- Possibilities of therapeutic and prophylactic tactics in management of benign prostatic hyperplasia in tuberculosis patients  
*Rashidov Z.R., Mukhtarov Sh.T., Azimov S.I. . . . . . 26*
- Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients  
*Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegisheva A.S. . . . . . 33*
- Comparative assessment of liver function during the intensive phase of treatment of respiratory tuberculosis patients treated with first line and reserve drugs  
*Vaniev E.V., Kuzmina N.V., Vasilyeva I.A. . . . . . 41*

## CLINICAL CASE

- HIV-associated multiple drug resistant tuberculosis in a pregnant woman: clinical course, treatment efficacy and perinatal outcomes  
*Kukurika A.V., Yurovskaya E.I., Serdyuk O.V. . . . . . 48*

## REVIEW

- Lung injury induced by antitumor drugs: diagnosis, features of the clinical course, risk factors, differential diagnosis, treatment, and prevention. Part 1  
*Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. . . . . . 55*

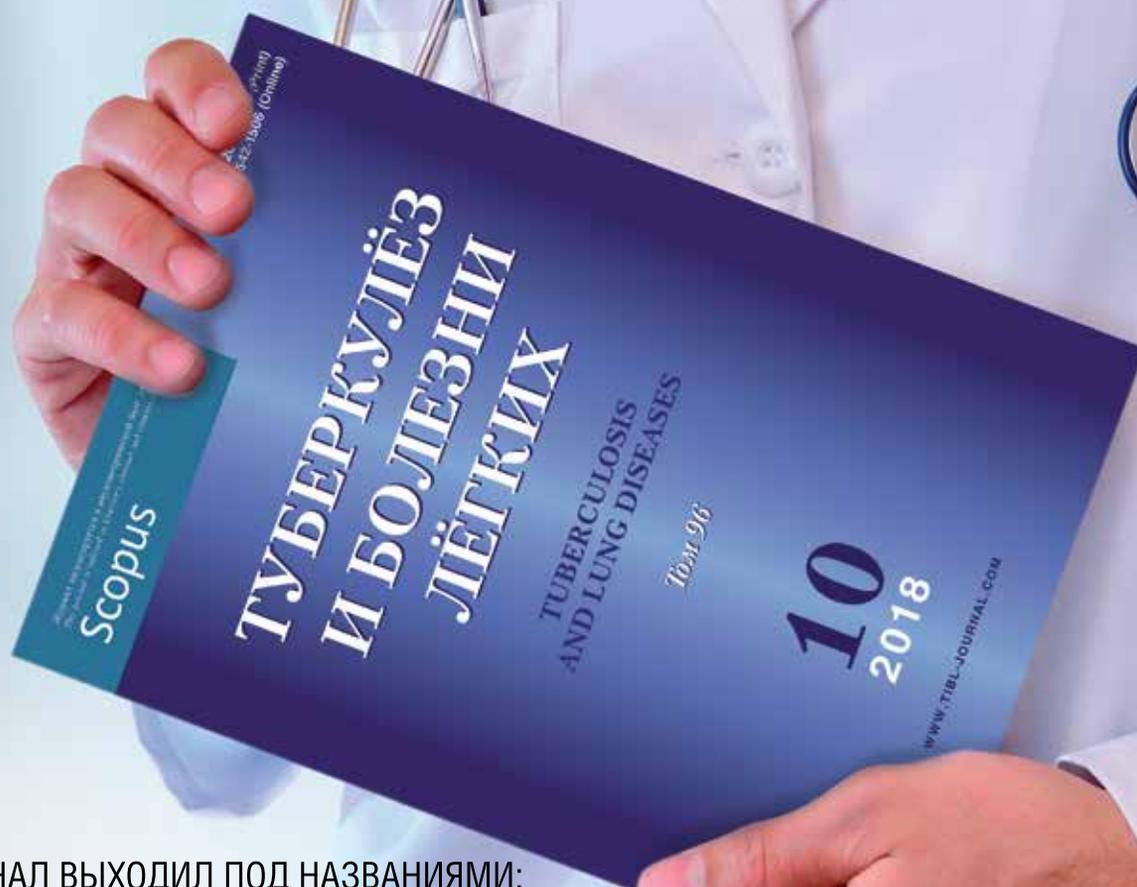
ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://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:**

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- 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



## Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты

М. П. КОСТИНОВ<sup>1</sup>, А. Д. ПРОТАСОВ<sup>2</sup>, А. В. ЖЕСТКОВ<sup>2</sup>, М. Л. ШТЕЙНЕР<sup>2</sup>, Ю. В. ТЕЗИКОВ<sup>2</sup>, И. С. ЛИПАТОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработка оптимальной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом изменения микробиологических и клинических показателей.

**Материалы и методы.** Проведены обследование и наблюдение в течение 4 лет за 115 пациентами с ХОБЛ, которые рандомизированы в 4 группы вакцинации против пневмококковой инфекции, 112 пациентов завершили исследование в соответствии с протоколом. У всех испытуемых проводился тщательный сбор анамнеза. Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым выполнены исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. В работе использован классический микробиологический метод. Оценивали клиническую эффективность вакцинации. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия № 2883).

**Результаты.** Последовательная вакцинация пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами приводит к снижению высеваемости пневмококка из мокроты у больных с ХОБЛ. Также уменьшается частота обострений, потребности в курсах антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация, Превенар-13, Пневмовакс-23, конъюгированная полисахаридная вакцина, полисахаридная вакцина, микробиологический эффект

**Для цитирования:** Костин М. П., Протасов А. Д., Жестков А. В., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>

## The Effect of Different Regimens of Vaccination against Pneumococcal Infection on the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Focus on Changes in Sputum Microorganism Population

M. P. KOSTINOV<sup>1</sup>, A. D. PROTASOV<sup>2</sup>, A. V. ZHESTKOV<sup>2</sup>, M. L. SHTEYNER<sup>2</sup>, YU. V. TEZIKOV<sup>2</sup>, I. S. LIPATOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

**The objective:** development of the best vaccination regimen against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with consideration of changes in microbiological and clinical parameters.

**Subjects and Methods.** 115 patients with COPD were randomized into 4 pneumococcal vaccination groups, they were examined and followed up for 4 years; 112 patients completed the study complying with the protocol. Detail medical history of all subjects was collected. To verify the diagnosis of COPD, all subjects underwent external respiratory function test and bronchodilator test (salbutamol, 400 µg) according to the standard method. The classic microbiological assessment was used in this study. The clinical effectiveness of vaccination was assessed. Statistical processing of the results was performed using StatPlus Pro 6.2.0.0 software (license number 2883).

**Results.** Consecutive vaccination with pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines leads to decreased isolation rate of pneumococcus from the sputum of COPD patients. The frequency of exacerbations, the need for antibiotic chemotherapy and hospitalizations also goes down.

**Key words:** pneumococcal infection, chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, Prevenar-13, Pneumovax-23, conjugated polysaccharide vaccine, polysaccharide vaccine, microbiological effect

**For citations:** Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Shteyner M.L., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The effect of different regimens of vaccination against pneumococcal infection on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: focus on changes in sputum microorganism population. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 7-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>

Для корреспонденции:

Протасов Андрей Дмитриевич  
E-mail: cross82@mail.ru

Correspondence:

Andrey D. Protasov  
Email: cross82@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой здравоохранения, что связано с ее высокой распространенностью, растущей смертностью (по прогнозам, общая смертность, обусловленная ХОБЛ, увеличится более чем на 30% в течение ближайших 10 лет) и зна-

чительными экономическими затратами на лечение больных данной категории [1, 2, 11, 14].

Ключевую роль среди бактериальных возбудителей, вызывающих обострения ХОБЛ, играют *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Вирус гриппа входит в число вирусных агентов, способных

вызывать обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и путем присоединения бактериальной микрофлоры [10, 12, 18].

По мере прогрессирования заболевания у больных ХОБЛ наблюдается появление в мокроте неферментирующих грамотрицательных бактерий и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [5].

Медицинскому сообществу по-прежнему необходимы способы терапии в дополнение к базисному лечению, одним из них является воздействие на микробиоценоз мокроты с помощью вакцинации против пневмококковой инфекции (ПКИ).

Вакцинопрофилактика непосредственно и позитивно влияет на активность эпидемического процесса при ПКИ. До недавнего времени такую вакцинацию проводили с помощью только одной полисахаридной вакцины, в настоящее время для вакцинации взрослых на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Необходимо отметить, что эти препараты применяются главным образом для профилактики ПКИ, в то время как терапевтические свойства их остаются малоизученными.

Согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [14], всем пациентам с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет показана вакцинация ПКВ13 и ППВ23, более молодых пациентов с ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями (в том числе ишемической болезнью сердца) необходимо вакцинировать ППВ23. Такая же формулировка сохранена в редакции GOLD 2018 г. При этом в данном руководстве не отражена информация о необходимости вакцинации ПКВ13 лиц с ХОБЛ моложе 65 лет [8, 14, 15].

Применение вакцин против пневмококка может снизить распространение антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибиотиков [19]. Идея использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью также описана в Распоряжении Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». При этом остается нерешенным вопрос оптимальной схемы применения пневмококковых вакцин у пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования: разработка оптимальной схемы вакцинации против ПКИ у пациентов с ХОБЛ с учетом изменения микробиологических и клинических показателей.

### Материалы и методы

Исследование проводилось с сентября 2012 г. по сентябрь 2016 г. на кафедре общей и клиниче-

ской микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». Данное исследование являлось проспективным многоцентровым национальным рандомизированным.

Исследование зарегистрировано на международном сайте *ClinicalTrials.gov* (Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology, номер регистрации NCT02787863, Национальный институт здоровья США).

Проведены обследование и наблюдение в течение 4 лет за 115 пациентами, которые соответствовали следующим критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследуемую группу:

- лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие установленный диагноз ХОБЛ любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение 4 последующих лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста – отрицательный результат теста на беременность (человеческий хорионический гонадотропин) перед вакцинацией.

Критерии исключения:

- вакцинация против ПКИ в анамнезе;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала клинического исследования;
- длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес. до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных при физикальном обследовании при первом визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес. до начала исследования;
- в анамнезе хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков;

- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ и/или вирусные гепатиты В и С.

Включенные в исследование пациенты разделены на 4 группы:

- I группа – 32 человека, средний возраст 63,6 (стандартное отклонение 8,7) года [минимум 40; медиана 64; максимум 83], мужчин – 21, женщин – 11, вакцинация ПКВ13;
- II группа – 23 человека, средний возраст 59 (12,4) лет [34; 61; 78], мужчин – 13, женщин – 10, вакцинация ППВ23;
- III группа – 32 человека, средний возраст 63,9 (10,9) года [35; 63,5; 80], мужчин – 19, женщин – 13, вакцинация ППВ23, а через 12 мес. – ПКВ13 (ППВ23/ПКВ13);
- IV группа – 25 человек, средний возраст 60,5 (12,1) года [38; 62; 79], мужчин – 18, женщин – 7, вакцинация ПКВ13, а через 2 мес. – ППВ23 (ПКВ13/ППВ23).

Всем пациентам тщательно разъяснена суть проводимого исследования, и они подписали установленную форму информированного согласия.

У всех испытуемых проводился тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска, наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, наличие одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке, приступы удушья). Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. Диагноз ХОБЛ устанавливался при наличии постбронходилатационного значения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) менее 0,7. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения/исключения, в амбулаторных условиях

получили соответствующую схеме рандомизации вакцину (последовательная рандомизация). Пациенты распределялись подряд сначала в группу ПКВ13, а затем в группы ППВ23, ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23.

Из числа включенных в исследование пациентов 112 завершили исследование в соответствии с протоколом. Потеряны для дальнейшего наблюдения 3 пациента: 1 пациент из I группы умер при нарастании симптомов хронического легочного сердца, 2 пациента из II группы умерли при нарастании симптомов хронического легочного сердца. Данные этих трех пациентов не включены в анализ. Все случаи смерти не имели причинно-следственной связи с проведенной вакцинацией, а являлись результатом имеющегося заболевания бронхолегочной системы.

Временные точки сбора данных в исследовании приведены в табл. 1.

Характеристика пациентов по группам представлена табл. 2.

В табл. 3 и 4 приведена сопоставимость пациентов в группах по получаемой базисной терапии основного заболевания.

Анализ табл. 3 и 4 свидетельствует об исходной сопоставимости исследуемых групп пациентов по получаемой базисной терапии ХОБЛ. На протяжении всего исследования базисная терапия основного заболевания в исследуемых группах принципиально не изменялась.

Для вакцинации использовали следующие препараты:

- 23-валентная пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина (ППВ23, серия J0186-5, годна до 04.2014, «Санофи Пастер», Франция), содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась внутримышечно однократно.

- 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная адсорбированная вакцина (ПКВ13,

**Таблица 1. График исследования (временные точки сбора данных)**

**Table 1. The study schedule (data collection time points)**

Показатель	1-й визит (скрининг, вакцинация)	2-й визит (6 мес.)	3-й визит (12 мес.)	4-й визит (48 мес.)
Подписание информированного согласия	+			
Оценка соответствия критериям включения/исключения	+			
Сбор демографических и анамнестических данных пациентов	+			
Клинический осмотр, регистрация объективных симптомов заболевания	+	+	+	+
Регистрация АД, ЧД и ЧСС	+	+	+	+
Число пациентов без обострений ХОБЛ, среднее число обострений на 1 пациента	+		+	+
Число пациентов, не принимавших АБХ, среднее число курсов АБХ на 1 пациента	+		+	+
Число пациентов без госпитализаций, среднее число госпитализаций на 1 пациента	+		+	+
Мокрота	+	+	+	+

*Примечание:* АД – артериальное давление, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, АБХ – антибактериальная химиотерапия

Таблица 2. Характеристика пациентов по группам I, II, III, IV

Table 2. Characteristics of patients by Groups I, II, III, IV

Степень тяжести течения ХОБЛ	I группа (ПКВ13)			II группа (ППВ23)			III группа (ППВ23/ПКВ13)			IV группа (ПКВ13/ППВ23)		
	Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
1, легкая	[59 и 73]	2	6	[52]	1	4	56 (11,8) [46;53;69]	3	9	55,7 (15,4) [38;63;66]	3	12
2, средней тяжести	61,4 (8,9) [40;63;75]	16	50	57,8 (13,9) [34;57;78]	9	39	62,9 (11,5) [35;63;80]	21	66	59,7 (12,2) [38;60;79]	13	52
3, тяжелая	64,1 (6,7) [52;65;73]	9	28	61,5 (11,3) [37;65;76]	11	48	68,4 (6,1) [62;67;77]	5	16	57 [54,8; 74]	5	20
4, крайне тяжелая	68,8 (10,8) [58;72;83]	5	16	[41 и 69]	2	9	71 (8,9) [61;74;78]	3	9	64,5 (14,4) [45;67,5;78]	4	16
Итого	63,6 (8,7) [40;64;83]	32	100	59 (12,4) [34;61;78]	23	100	63,9 (10,9) [35;63,5;80]	32	100	60,5 (12,1) [38;62;79]	25	100

Примечание: данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение – СО) [min; медиана; max]. Величины с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы [интерквартильной широты]

Таблица 3. Характеристика бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов из I (n = 32, ПКВ13) и II групп (n = 23, ППВ23)

Table 3. Characteristics of bronchodilator and anti-inflammatory therapy in patients from Groups I (n = 32, PCV13) and II (n = 23, PPV23)

Лекарственное средство	Из группы I (ПКВ13; n = 32)		Из группы II (ППВ23; n = 23)		p, ТКФ
	абс.	%	абс.	%	
Бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик)	26	81	17	74	0,3719
Комбинированный бронхолитик	20	63	18	78	0,9404
Ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС)	7	22	2	9	0,9574
Комбинированная терапия (ИГКС + бронхолитик длительного действия)	4	13	8	35	0,0508
Ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа	1	3,1	0	0	1,0

Примечание: здесь и в табл. 4 p, ТКФ – точный критерий Фишера

Таблица 4. Характеристика проводимой бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов из III (n = 32, ППВ23/ПКВ13) и IV групп (n = 25, ПКВ13/ППВ23)

Table 4. Parameters of ongoing bronchodilator and anti-inflammatory therapy in patients from Group III (n = 32, PCV23/PCV13) and Group IV (n = 25, PCV13/PCV23)

Лекарственное средство	Группа из III ППВ23/ПКВ13 (n = 32)		и IV групп ПКВ13/ППВ23 (n = 25)		p, ТКФ
	абс.	%	абс.	%	
Бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик)	18	56	20	80	0,053
Комбинированный бронхолитик	26	81	19	76	0,4356
ИГКС	3	9	1	4	0,8769
Комбинированная терапия (ИГКС + бронхолитик длительного действия)	13	41	9	36	0,7349

серия F96122, годна до 09.2014, «Пфайзер», США), содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась внутримышечно однократно.

#### Микробиологическое исследование мокроты

В работе использован классический микробиологический метод, применяемый на базе кафедры общей и клинической микробиологии, иммуноло-

гии и аллергологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

Забор первичного материала осуществлялся в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. Сбор мокроты производился в одноразовые стерильные контейнеры с соблюдением правил асептики и в течение 30 мин доставлялся в микробиологическую лабораторию. С момента забора материала до посева на питательную среду проходило не более 60 мин.

Перед процедурой осуществлялся туалет полости рта (чистка зубов и тщательное полоскание кипяченой водой). Мокрота собиралась до приема пищи. Больные были проинструктированы о необходимости получить содержимое нижних отделов дыхательных путей, а не ротоносоглотки [4]. При возможности сдача мокроты производилась на визите под контролем врача.

Перед началом микробиологического исследования производилась окраска мазка по Граму с целью оценки «репрезентативности» образца мокроты для дальнейшего исследования. При наличии в мазке менее 25 лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток при просмотре не менее 8-10 полей зрения при малом увеличении последующий посев мокроты не проводился, так как в этом случае изучаемый материал с высокой вероятностью представлял собой содержимое ротовой полости и диагностическая значимость исследования была бы крайне низкой [17].

Выделение и идентификация микроорганизмов проводились по стандартной методике [16].

Для выделения и идентификации пневмококка исследуемый материал засеивали на агар с добавлением 5%-ной дефибринированной крови человека. Чашку Петри с посевом инкубировали при 37°C в течение 24 ч в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub>. Для создания повышенной концентрации CO<sub>2</sub> использовали эксикатор, в который помещалась зажженная свеча, которая при горении утилизирует кислород. Когда свеча гаснет, концентрация CO<sub>2</sub> достигает 3% [6].

Идентификация пневмококков проводилась на основании морфологических особенностей роста и фенотипических характеристик. Пневмококки при росте на кровяном агаре (КА) могут давать несколько типов колоний, что зависит от степени выраженности капсулы. Колонии с сильно развитой капсулой, например серотипа 3, могут иметь несколько миллиметров в диаметре и быть настолько слизистыми, что напоминают каплю масла на агаровой поверхности. Их идентификация не представляет существенных проблем. Колонии штаммов с менее выраженной капсулой имеют небольшие размеры, а их выделение сопряжено с определенными трудностями.

Для идентификации пневмококка использовались характерные морфологические особенности роста: сероватый оттенок колоний, выпуклая поверхность и влажная «сметанообразная» консистенция.

Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводилась стандартными фенотипическими методами, основными из которых являются чувствительность к оптохину и лизис в присутствии солей желчи.

Метод определения чувствительности к оптохину основан на способности оптохина (этилгидрокупреина гидрохлорида) селективно подавлять рост пневмококка в отличие от других зеленящих стрептококков. При проведении данной методики

использовались агар с добавлением 5%-ной дефибринированной крови и диски, содержащие 5 мкг оптохина (optochin test, «БиоМерье»).

Производился посев 1 колонии альфа-гемолитического стрептококка, подозрительного по морфологии на пневмококк, штрихом на сектор КА. Затем на засеянную поверхность помещался диск с оптохином и производилась инкубация в течение 18-24 ч при температуре 35°C в атмосфере с 5-7% CO<sub>2</sub>. Зона задержки роста > 14 мм (диск диаметром 6 мм) или > 16 мм (диск диаметром 10 мм) свидетельствует о наличии *S. pneumoniae*. Зона задержки роста < 14 мм (< 16 мм) требует подтверждения испытываемой культуры на принадлежность к *S. pneumoniae* в тесте лизиса в присутствии солей желчных кислот.

Соли желчи (в особенности дезоксихолат натрия и таурохолат натрия) обладают способностью избирательно лизировать колонии *S. pneumoniae* на агаре или в бульоне. Метод основан на активации пневмококковых аутолизинов – ферментов, участвующих в лизисе клеточной стенки. Соли желчных кислот активируют аутолизины большинства штаммов, что приводит к визуальному лизису *S. pneumoniae* в течение 0,5-2,0 ч.

Для постановки теста лизиса в присутствии солей желчных кислот готовилась суспензия исследуемого штамма в 1-2 мл стерильной дистиллированной воды (или 0,9%-ного раствора хлорида натрия) до мутности 1 по стандарту МакФарланда. Половина полученной суспензии переносилась в другую пробирку, равную по диаметру.

К пробирке, маркированной словом «Тест», добавляли 3-4 капли 10%-ного раствора дезоксихолата натрия, а к другой, с маркировкой «Контроль», – 3-4 капли 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Пробирки тщательно встряхивали и инкубировали 0,5-2,0 ч при температуре 35°C, после чего визуально сравнивали мутность микробной суспензии в 2 пробирках. Просветление жидкости в пробирке «Тест» по сравнению с пробиркой «Контроль» свидетельствует о принадлежности культуры к *S. pneumoniae* [13].

Культивирование гемофильной палочки требует наличия в питательных средах X- и/или V-факторов роста. X-фактор представляет собой группу термостабильных тетрапиррольных соединений, входящих в состав железосодержащих пигментов (например, гемин, гематин). Виды, нуждающиеся в X-факторе, не способны синтезировать протопорфирин из δ-аминолевулиновой кислоты, что используется в качестве одного из идентификационных тестов.

Большинство видов гемофильных палочек также нуждаются в термолabileм V-факторе – никотинамидадениндинуклеотиде (НАД, кофермент I) или никотинамидадениндинуклеотидфосфате (НАДФ, кофермент II), который участвует в окислительно-восстановительных реакциях.

X- и V-факторы присутствуют в крови. Однако в нативной бараньей и человеческой крови находятся ферменты (НАД-азы), разрушающие V-фактор. Поэтому V-зависимые виды гемофил плохо или совсем не растут на КА, приготовленном на основе бараньей или человеческой крови.

Для идентификации *H. influenzae* нами использовался шоколадный агар, который готовился добавлением крови к обогащенной агаровой основе, имеющей температуру около 80°C, для того чтобы разрушить эритроциты и высвободить X- и V-факторы. Для селективного выделения гемофил из клинического материала использовались коммерческие диски с бацитрацином (10 Ед). Природно-устойчивые к бацитрацину гемофилы будут расти вокруг диска. Чашки с посевом инкубировались в эксикаторе с зажженной свечой при температуре 37°C в течение 18-24 ч [3, 16].

Для выделения и идентификации *M. catarrhalis* посев мокроты проводили на кровяной и шоколадный агар и инкубировали при 37°C в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа в течение 24 ч. Идентификацию проводили с помощью коммерческих биохимических панелей (Gonochek-II, quardFERM+) в общепринятых тестах по ключевым признакам: гемолиз не вызывают, характерен «феномен шайбы», коррозию агара не вызывают, являются оксидазо- и каталазоположительными, не образуют кислоту из углеводов в аэробных (окисление) и анаэробных (ферментация) условиях, восстанавливают нитраты.

Бактерии рода *Staphylococcus* spp. определялись с помощью микроскопического и микробиологического методов лабораторной диагностики по стандартной методике без последующей идентификации до вида.

Дифференцировка грамотрицательных палочек на микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные палочки осуществлялась с использованием среды Хью-Лейфсона. Дальнейшая идентификация до вида микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных палочек проводилась с использованием соответствующих систем индикаторных бумажных (СИБ) («Микроген», Россия) в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями.

#### Определение клинической эффективности вакцинации

Клиническая эффективность вакцинации против ПКИ у больных с ХОБЛ оценивалась по следующим критериям:

1. Число пациентов с обострениями, а также среднее число обострений ХОБЛ на 1 пациента за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации.

2. Число пациентов, принимавших антибактериальные химиопрепараты (АБХ), а также среднее число курсов АБХ на 1 пациента за год до вакцина-

ции и в течение первого и четвертого годов после иммунизации.

3. Число пациентов с госпитализацией по поводу обострения ХОБЛ, а также среднее число госпитализаций на 1 пациента за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после иммунизации.

Обострением ХОБЛ считалось усиление симптомов одышки, кашля, выделения мокроты или повышение ее гнойности, потребовавших обращения за медицинской помощью и модификации проводимой терапии, о чем имеются подтверждающие сведения в первичной документации пациентов.

В работе учитывалось число курсов АБХ, принимаемых пациентами за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации по причине обострения ХОБЛ, а также по любым другим причинам, не связанным с ХОБЛ. Данная информация также подтверждалась наличием записей в первичной документации пациентов.

Госпитализацией считалось поступление участника исследования на лечение в стационар по поводу ХОБЛ как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям. Подтверждением госпитализации служила выписка из истории болезни либо запись в амбулаторной карте пациента. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях по поводу ХОБЛ за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации.

#### Статистический анализ

Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения (стандартное отклонение) [min; медиана; max]; признаков, отличающихся от нормального распределения, – в виде медианы [интерквартильной широты]. Качественные признаки представлены в виде %, абсолютного числа.

Выбор статистического критерия оценки зависит от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Проверялась гипотеза о нормальности распределения данных (критерий Шапиро – Уилка). В случае, если данные каждой выборки распределены нормально, проведено сравнение на равенство дисперсий (критерий Левена). Если оба условия выполняются, то для независимых выборок выбран t-критерий Стьюдента, если нет, то используется его непараметрическая альтернатива (критерий Манна – Уитни). То же самое применяется к парным критериям при сравнении признаков в динамике (парный t-критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона для парных сравнений). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера для независимых выборок и критерия МакНемара в случае зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированно-

го лицензированного программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия № 2883) с использованием соответствующих методик. Процент уменьшения величины рассчитывался по формуле: конечное значение – начальное значение / начальное значение × 100% [7].

### Результаты

Клинический эффект вакцинации против ПКИ оценивали у пациентов с ХОБЛ в соответствии с распределенными группами. В табл. 5 приведено число (%) пациентов без обострений ХОБЛ, без курсов АБХ и без госпитализаций на протяжении 1 года до вакцинации, а также первого и четвертого годов после вакцинации против ПКИ в исследуемых группах.

Анализ данных табл. 5 свидетельствует о том, что через 1 год после вакцинации число пациентов без обострений ХОБЛ было значимо выше исходного показателя в группах ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23 (34,4%,  $p < 0,001$  и 72%,  $p < 0,01$ ). Через 4 года после вакцинации против ПКИ только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа больных без обострений ХОБЛ по сравнению с исходным значением (52%,  $p < 0,01$ ). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении числа пациентов с ХОБЛ, не принимавших АБХ, на первом и четвертом году после вакцинации по

сравнению с исходными значениями. Через 1 год у пациентов с ХОБЛ схемы вакцинации ПКВ13 и ППВ23 приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций (90,6 и 91,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Через 4 года во всех группах отсутствовали значимые различия в числе пациентов с ХОБЛ без госпитализаций по сравнению с довакцинальным значением.

В табл. 6 приведены результаты среднего числа обострений, курсов АБХ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении первого и четвертого годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

**Результаты бактериологического исследования мокроты.** Ввиду того что пневмококк является одним из ведущих этиологических факторов развития обострения ХОБЛ, изучили влияние вакцинации против ПКИ на микробиоценоз мокроты у пациентов с ХОБЛ. Статистическая обработка результатов бактериологического исследования мокроты у больных с ХОБЛ проведена с учетом данных всех пациентов, включая тех, у которых не наблюдалось выделения мокроты. В табл. 7 приведены данные бактериологического исследования мокроты у больных с ХОБЛ исходно, через 1 и 4 года.

Все исследуемые схемы вакцинации, кроме ППВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом

**Таблица 5. Динамика клинического течения ХОБЛ при различных схемах вакцинации**

**Table 5. Changes of the clinical course of COPD with different vaccination regimens**

Препарат и схема введения	Число пациентов в группе	Число пациентов без обострений (%)			Число пациентов, не принимавших АБХ (%)			Число пациентов без госпитализаций (%)		
		до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года
ПКВ13	32	3 (9,4)	22 (68,8)	10 (31,3)	6 (18,8)	25 (78,1)	12 (37,5)	13 (40,6)	29 (90,6)*	24 (75)
ППВ23	23	1 (4,3)	17 (73,9)	4 (17,4)	2 (8,7)	18 (78,3)	5 (21,7)	10 (43,5)	21 (91,3)*	13 (56,5)
ППВ23/ПКВ13	32	3 (9,4)	11 (34,4)***	2 (6,2)	5 (15,6)	14 (43,8)*	11 (34,4)	15 (46,8)	25 (78,1)	21 (65,6)
ПКВ13/ППВ23	25	1 (4)	18 (72)**	13 (52)**	2 (8)	19 (76)**	13 (52)*	9 (36)	21 (84)	23 (92)

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе,

\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе,

\*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе

**Таблица 6. Среднее число обострений, курсов АБХ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у пациентов с ХОБЛ**

**Table 6. Average number of exacerbations, antibiotic chemotherapy courses, and hospitalizations per patient at baseline, year 1, and year 4, depending on the vaccination regimen used in COPD patients**

Схема вакцинации	Среднее число обострений на 1 пациента с ХОБЛ (всего обострений)			Среднее число курсов АБХ на 1 пациента с ХОБЛ (всего курсов АБХ)			Среднее число госпитализаций на 1 пациента с ХОБЛ (всего госпитализаций)		
	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год
ПКВ13 (n = 32)	1,97 (63)	0,41 (13)	1,16 (37)	1,66 (53)	0,31 (10)	1,19 (38)	0,88 (28)	0,13 (4)	0,63 (20)
ППВ23 (n = 23)	2,13 (49)	0,35 (8)	1,52 (35)	1,87 (43)	0,3 (7)	1,69 (39)	0,87 (20)	0,09 (2)	0,96 (22)
ППВ23/ПКВ13 (n = 32)	2,22 (71)	2,19 (70)	1,72 (55)	1,91 (61)	1,59 (51)	1 (32)	0,94 (30)	0,47 (15)	0,47 (15)
ПКВ13/ППВ23 (n = 25)	2,52 (63)	0,32 (8)	0,84 (21)	2,12 (53)	0,24 (6)	0,8 (20)	0,84 (21)	0,16 (4)	0,2 (5)

**Таблица 7. Результаты микробиологического исследования мокроты у пациентов с ХОБЛ в анализируемых группах исходно, через 1 и 4 года после вакцинации**

Table 7. Results of microbiological sputum tests in patients with COPD from assessed groups at baseline, 1 and 4 years after vaccination

Возбудитель	Анализируемая группа (все участники)											
	ПКВ13 (n = 32)			ППВ23 (n = 23)			ППВ23/ПКВ13 (n = 32)			ПКВ13/ППВ23 (n = 25)		
	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	21 (65,6)	2 (6,3)*	14 (43,8)	18 (78,3)	5 (21,7)	12 (52,2)	18 (56,3)	1 (3,1)***	10 (31,3)	14 (56)	0 (0)***	6 (24)
<i>H. influenzae</i> , n (%)	7 (21,9)	7 (21,9)	8 (25)	7 (30,4)	10 (43,5)	9 (39,1)	3 (9,4)	3 (9,4)	9 (28,1)	5 (20)	5 (20)	6 (24)
<i>M. catarrhalis</i> , n (%)	12 (37,5)	15 (46,9)	17 (53,1)	14 (60,9)	13 (56,5)	17 (73,9)	17 (53,1)	18 (56,3)	22 (68,8)	5 (20)	10 (40)	12 (48)
<i>K. pneumoniae</i> , n (%)	5 (15,6)	6 (18,8)	7 (21,9)	4 (17,4)	7 (30,4)	6 (26,1)	5 (15,6)	8 (25)	9 (28,1)	3 (12)	5 (20)	6 (24)
<i>S. spp.</i> , n (%)	4 (12,5)	10 (31,3)	7 (21,9)	-	2 (8,7)	4 (17,4)	2 (6,3)	7 (21,9)	6 (18,8)	5 (20)	7 (28)	4 (16)
<i>A. baumannii</i> , n (%)	3 (9,4)	2 (6,3)	3 (9,4)	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (3,1)	-	-	1 (4)	1 (4)	-
<i>M. odoratus</i> , n (%)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	-	-	-	-	1 (3,1)	1 (3,1)	-	-	-
<i>Candida spp.</i> , n (%)	1 (3,1)	4 (12,5)	6 (18,8)	4 (17,4)	2 (8,7)	6 (26,1)	-	4 (12,5)	5 (15,6)	8 (32)	4 (16)	3 (12)
<i>Bacillus spp.</i> , n (%)	-	1 (3,1)	2 (6,3)	1 (4,3)	-	3 (13)	-	-	2 (6,3)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
<i>Proteus spp.</i> , n (%)	-	-	-	-	-	1 (4,3)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , (%)	-	-	1 (3,1)	-	-	1 (4,3)	-	1 (3,1)	-	1 (4)	1 (4)	1 (4)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе, \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе

через 1 год наибольший процент уменьшения величины наблюдался в группе ПКВ13/ППВ23 (100%), а наименьший – в группе ППВ23 (72,3%). Вакцинация против ПКИ у пациентов с ХОБЛ через 1 год не приводила к статистически значимым изменениям частоты высева других микроорганизмов, отличных от пневмококка. Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого изменения частоты высева пневмококка и других микроорганизмов по сравнению с показателем до вакцинации.

В настоящее время иммунопрофилактика ПКИ во всем мире признана в качестве важнейшего противоэпидемического мероприятия, способного обеспечить значительное снижение заболеваемости, вызываемой *S. pneumoniae*. Достигнут значительный прогресс в области разработки вакцин, в том числе противопневмококковых.

При хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как ХОБЛ, одним из важнейших этиологически значимых факторов является *S. pneumoniae*. Это обосновывает целесообразность проведения вакцинопрофилактики в борьбе с этой инфекцией.

### Заключение

В проведенном исследовании изучено влияние разных схем вакцинации против ПКИ на течение ХОБЛ для выбора наиболее оптимальной схемы. Оценка клинической эффективности вакцинации в анализируемых группах у пациентов с ХОБЛ проводилась исходно, через 1 и 4 года. Через 1 год после вакцинации количество пациентов без обострений ХОБЛ было значимо выше исходного показателя в группах ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23 (34,4%,  $p < 0,001$  и 72%,  $p < 0,01$ ). Через 4 года после вакци-

нации против ПКИ только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа больных без обострений ХОБЛ по сравнению с исходным значением (52%,  $p < 0,01$ ). Важно отметить, что в группе ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число обострений ХОБЛ на 1 пациента по сравнению с другими схемами (0,32 и 0,84 обострения на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно).

Аналогичная ситуация отмечалась в отношении числа пациентов с ХОБЛ, не принимавших АБХ, на первом и четвертом году после вакцинации по сравнению с исходными значениями. В группе ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число курсов АБХ на 1 пациента с ХОБЛ по сравнению с другими схемами (0,24 и 0,8 курса АБХ на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно).

Через 1 год у пациентов с ХОБЛ схемы вакцинации ПКВ13 и ППВ23 приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций (90,6 и 91,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Через 4 года во всех группах отсутствовали значимые различия в числе пациентов с ХОБЛ без госпитализаций по сравнению с довакцинальным значением.

Положительный клинический эффект вакцинации у больных с ХОБЛ связан с ее влиянием на микробиоценоз мокроты, под которым подразумевается защита организма больного от контаминации микробами, либо возможность их эрадикации в случае наличия микробов в организме до иммунизации. Также важным является борьба с носительством пневмококка. В связи с этим было проведено микробиологическое исследование мокроты у больных с ХОБЛ на фоне вакцинации против ПКИ.

Все исследуемые схемы вакцинации, кроме ППВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом наибольший процент уменьшения величины наблюдался в группе ПКВ13/ППВ23 (100%). Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого снижения частоты высева пневмококка по сравнению с показателем до вакцинации ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых изменений частоты высева других микроорганизмов через 1 и 4 года в исследуемых группах не выявлено.

По данным профессора М. П. Костинова, через 1 год после вакцинации против ПКИ с использованием ППВ23 уменьшалась частота встречаемости *S. pneumoniae* на 52,9% в мокроте у больных ХОБЛ. В нашем исследовании вакцинация ПКВ13/ППВ23 пациентов с ХОБЛ приводила к 100%-ному уменьшению величины высева через 1 год, а через 4 года – 57,1%. Показано, что последовательное применение ПКВ13/ППВ23 у больных с ХОБЛ приводит к большему уменьшению частоты встречаемости

пневмококка в мокроте через 1 год по сравнению с данными М. П. Костинова. Это может свидетельствовать о том, что последовательное применение конъюгированной полисахаридной и полисахаридной пневмококковых вакцин оказывает более выраженное воздействие на элиминацию *S. pneumoniae*, чем моновакцинация ППВ23, что, по всей видимости, опосредуется определенным влиянием на показатели иммунитета.

Чрезвычайно важной находкой проведенного исследования является тот факт, что у больных с ХОБЛ через 1 и 4 года на фоне уменьшения частоты высева *S. pneumoniae* не наблюдалось контаминации мокроты другими возбудителями.

Последовательная вакцинация пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами приводит к снижению высеваемости пневмококка из мокроты у больных с ХОБЛ, что оказывает выраженное положительное влияние на клиническое течение данного заболевания – приводит к снижению частоты обострений, потребности в курсах антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзыубайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л. Щукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с.
- Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В., Белевский А. С., Лещенко И. В., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И., Чучалин А. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Богданович Т. М. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Haemophilus influenzae // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 93-109.
- Добрых В. А., Мун И. Е., Ковалева О. А., Дигор А. А., Уварова И. В., Макаревич А. М. Диагностическое значение цитологического исследования секрета нижних дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 125-129.
- Зайцев А. А., Крюков Е. В. Режимы антимикробной терапии и профилактики обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 21-29.
- Кречикова О. И. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Streptococcus pneumoniae // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 88-98.
- Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011.
- Лещенко И. В., Куделя Л. М., Игнатова Г. Л., Невзорова В. А., Шпагина Л. А. Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 18. – С. 1322-1324.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
- Протасов А. Д., Рыжов А. А., Жестков А. В., Костинов М. П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b

#### REFERENCES

- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Daniilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p.
- Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the procedure for making clinical decisions. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Bogdanovich T.M. Isolation, identification, and antibiotic sensitivity testing of Haemophilus influenzae. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 93-109. (In Russ.)
- Dobrikh V.A., Mun I.E., Kovaleva O.A., Digor A.A., Uvarova I.V., Makarevich A.M. Diagnostic value of cytological tests of lower respiratory tract secretion. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 1, pp. 125-129. (In Russ.)
- Zaytsev A.A., Kryukov E.V. Antimicrobial therapy regimens and prevention of exacerbations of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease. *Terapiya*, 2016, no. 1, pp. 21-29. (In Russ.)
- Krechikova O.I. Isolation, identification, and antibiotic sensitivity testing of Streptococcus pneumoniae. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 88-98. (In Russ.)
- Lang T.A., Sesik M. *Kak opisyyvat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors, and reviewers]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011.
- Leschenko I.V., Kudelya L.M., Ignatova G.L., Nevzorova V.A., Shpagina L.A. Resolution of the Council of Experts on the place of anti-inflammatory therapy in COPD in real clinical practice dated April 8, 2017, Novosibirsk. *Russkiy Meditsinskiy Journal*, 2017, vol. 25, no. 18, pp. 1322-1324. (In Russ.)
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
- Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. The effect of combined vaccination against pneumococcal, Haemophilus influenzae

- инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких // Вестник современной клинической медицины. - 2012. - Т. 5, № 2. - С. 22-24.
11. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н. Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Российское респираторное общество: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. - 2014. - № 3. - С. 15-54.
  12. Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium // BMC Family Practice. - 2015. - № 16. - P. 66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>.
  13. Ford M. Medical Microbiology // Med. Microbiology. - Oxford University Press. - 2010. - P. 365.
  14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  16. Hof H., Dorries R. Medizinische Mikrobiologie. - 2009. <https://doi.org/10.1055/b-001-2124>.
  17. Palange P., Simonds A. K. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. UK: Hermes, 2013. <https://doi.org/10.1183/9781849840415-hba02>.
  18. Satzke C., Turner P., Virolainen-Julkunen A., Adrian P.V., Antonio M., Hare K.M., Henaó-Restrepo A.M., Leach A.J., Klugman K.P., Porter B.D., Sá-Leão R., Scott J.A., Nohynek H., O'Brien K.L. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group // Vaccine. - 2013. - Vol. 32, № 1. - P. 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>.
  19. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 2017. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>
  - type b infections and influenza on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 22-24. (In Russ.)
  11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society: federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 15-54. (In Russ.)
  12. Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. *BMC Family Practice*, 2015, no. 16, pp. 66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>.
  13. Ford M. Medical Microbiology. *Med. Microbiology. Oxford University Press*. 2010, pp. 365.
  14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  16. Hof H., Dorries R. Medizinische Mikrobiologie. 2009. <https://doi.org/10.1055/b-001-2124>.
  17. Palange P., Simonds A.K. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. UK, Hermes, 2013. <https://doi.org/10.1183/9781849840415-hba02>.
  18. Satzke C., Turner P., Virolainen-Julkunen A., Adrian P.V., Antonio M., Hare K.M., Henaó-Restrepo A.M., Leach A.J., Klugman K.P., Porter B.D., Sá-Leão R., Scott J.A., Nohynek H., O'Brien K.L. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*, 2013, vol. 32, no. 1, pp. 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>.
  19. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 2017. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Костинов Михаил Петрович**

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: [monolit.96@mail.ru](mailto:monolit.96@mail.ru)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

**Протасов Андрей Дмитриевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заведующий отделом международного сотрудничества и образования управления международных отношений.

E-mail: [crosss82@mail.ru](mailto:crosss82@mail.ru)

**Жестков Александр Викторович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заслуженный деятель науки РФ.

E-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Mikhail P. Kostinov**

Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov,

Honored Researcher of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases.

5a, Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064.

Email: [monolit.96@mail.ru](mailto:monolit.96@mail.ru)

Samara State Medical University,

18, Gagarina St., Samara, 443079.

89, Chapayevskaya St., Samara, 443099.

**Andrey D. Protasov**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Head of Department of International Cooperation and Education, Department of International Relations.

Email: [crosss82@mail.ru](mailto:crosss82@mail.ru)

**Aleksandr V. Zhestkov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Honored Researcher of Russia.

Email: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru)

***Штейнер Михаил Львович***

*доктор медицинских наук,  
доцент кафедры хирургии ИПО.  
E-mail: ishte@mail.ru*

***Тезиков Юрий Владимирович***

*доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1.  
E-mail: yra.75@inbox.ru*

***Липатов Игорь Станиславович***

*доктор медицинских наук,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.  
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru*

***Mikhail L. Shteyner***

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Surgery  
Department of Professional Education Institute.  
Email: ishte@mail.ru*

***Yury V. Tezikov***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Obstetrics and  
Gynecology Department no. 1.  
Email: yra.75@inbox.ru*

***Igor S. Lipatov***

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics and  
Gynecology Department no. 1.  
Email: i.lipatoff2012@yandex.ru*

Поступила 25.09.2020

Submitted as of 25.09.2020



## Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину

Н. А. НИКИФОРЕНКО<sup>1,2</sup>, М. Э. ЛОЗОВСКАЯ<sup>1</sup>, Г. А. НОВИК<sup>1</sup>, А. В. ДЕРЕВЯНКО<sup>2</sup>, Н. В. КОЧМАРЕВ<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление факторов повышенного риска развития заболевания туберкулезом (ТБ) у детей из тесного контакта с больным, выделяющим микобактерии туберкулеза (МБТ), устойчивые и чувствительные к рифампицину.

**Материалы исследования.** В ретроспективное исследование включены дети до 6 лет из бытового контакта с больным ТБ бактериовыделителем – 161 человек. Дети разделены на группы: 1-я группа ( $n = 92$ ) – дети, не заболевшие ТБ; 2-я группа ( $n = 69$ ) – дети, заболевшие ТБ. В каждой группе выделены две подгруппы: с лекарственной чувствительностью МБТ источника инфекции к рифампицину (ЛЧ МБТ к R) – 1А ( $n = 40$ ) и 2А ( $n = 43$ ) и с устойчивостью МБТ к рифампицину (ЛУ МБТ к R) – 1Б ( $n = 52$ ) и 2Б ( $n = 26$ ).

**Результаты.** ЛУ МБТ к изониазиду в очаге увеличивает риск ТБ у ребенка в 12 раз в отличие от ЛУ МБТ к R, которая не оказывает влияния на риск ТБ. Двойные и более контакты с больным ТБ повышают риск ТБ у ребенка в 2-14 раз. Вакцинация БЦЖ снижает риск ТБ у ребенка из очага в 2-13 раз.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, очаг туберкулеза, МЛУ, ШЛУ, превентивное лечение, БЦЖ

**Для цитирования:** Никифорова Н. А., Лозовская М. Э., Новик Г. А., Деревянко А. В., Кочмарев Н. В. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 18-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>

## The Role of Risk Factors in the Development of Tuberculosis in Children Exposed to Rifampicin Resistant Tuberculosis

N. A. NIKIFORENKO<sup>1,2</sup>, M. E. LOZOVSKAYA<sup>1</sup>, G. A. NOVIK<sup>1</sup>, A. V. DEREVYANKO<sup>2</sup>, N. V. KOCHMAREV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>TB Dispensary no. 16, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to identify factors of a higher risk to develop tuberculosis in children exposed to tuberculosis cases resistant or sensitive to rifampicin.

**Subjects** 161 children under 6 years old exposed to tuberculosis in their families were enrolled in the retrospective study. The children were divided into 2 groups: Group 1 ( $n = 92$ ) – children free of TB; Group 2 ( $n = 69$ ) – children ill with TB. In each group, two subgroups were identified: those with index cases susceptible to rifampicin (RS) 1A ( $n = 40$ ) and 2A ( $n = 43$ ) and those with index cases resistant to rifampicin (RR) 1B ( $n = 52$ ) and 2B ( $n = 26$ ).

**Results.** Exposure to isoniazid resistant tuberculosis increases the risk of TB in the child by 12 times, on the opposite, drug resistance to rifampicin provides no impact on the risk to develop tuberculosis. If the child is exposed to 2 cases of tuberculosis and more, the risk to develop tuberculosis increases by 2-14 times. BCG vaccination of the child exposed to tuberculosis reduces the risk to develop tuberculosis by 2-13 times.

**Key words:** tuberculosis, children, tuberculosis focus, MDR, XDR, preventive treatment, BCG

**For citations:** Nikiforenko N.A., Lozovskaya M.E., Novik G.A., Derevyanko A.V., Kochmarev N.V. The role of risk factors in the development of tuberculosis in children exposed to rifampicin resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 18-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>

Для корреспонденции:

Никифорова Наталья Александровна  
E-mail: [nikiforenko.natalja@yandex.ru](mailto:nikiforenko.natalja@yandex.ru)

Correspondence:

Natalya A. Nikiforenko  
Email: [nikiforenko.natalja@yandex.ru](mailto:nikiforenko.natalja@yandex.ru)

В Российской Федерации проблема заболеваемости туберкулезом в очагах инфекции остается актуальной, несмотря на снижение общей заболеваемости в стране [1]. Риск развития нового случая заболевания при наличии контакта с больным туберкулезом увеличивается, по различным оценкам, в 8-32 раза как у взрослых, так у детей [2, 10, 11]. В то же время общепринятые методы расчета не позволяют дать оценку истинной заболеваемости туберкулезом в очагах [7, 10], что может создать ложное впечатление благополучия эпидемической

ситуации. В официальную статистику заболеваемости в очагах инфекции включаются только те дети, у которых туберкулез был выявлен при наблюдении в IV группе диспансерного учета. Таким образом, в статистику не попадают заболевшие дети из других групп наблюдения, несмотря на наличие у них установленного контакта с больным туберкулезом, а также дети, выявленные одновременно с источником инфекции в очаге.

Особое внимание в настоящее время уделяют очагам туберкулеза с лекарственной устойчивостью

возбудителя к рифампицину, к которым относятся очаги с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Это обусловлено низкой эффективностью лечения и высокой летальностью у больных рифампицин-устойчивым туберкулезом [9]. Однако к настоящему моменту не существует однозначного мнения относительно контагиозности и вирулентности МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по сравнению с МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью [20]. Ряд исследователей утверждают, что МЛУ-штаммы имеют больше шансов вызвать заболевание у контактных в очагах туберкулеза [3, 14]. Другие авторы, наоборот, отмечают более низкие риски развития новых случаев туберкулеза в очаге при наличии МЛУ МБТ [12, 15, 17]. Неясной остается и частота латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у контактных с рифампицин-устойчивыми МБТ.

Поскольку эпидемическая опасность очагов рифампицин-устойчивого туберкулеза не установлена, не выработаны и рекомендации по профилактике туберкулеза у детей в таких очагах. Без сомнений необходимыми мерами являются изоляция больного туберкулезом и обследование контактных лиц. Но остается открытым вопрос о превентивном лечении контактных, а именно: показаниях к проведению лечения, выбору препаратов [19]. Дети из очагов туберкулеза с лекарственной устойчивостью к рифампицину требуют особого подхода к профилактике заболевания: с одной стороны, дети, в отличие от взрослых, имеют выраженный поствакцинальный иммунитет и более благоприятный прогноз при развитии заболевания [16], но с другой – большую восприимчивость организма к туберкулезу [5, 8], трудности в диагностике и возрастные ограничения при подборе противотуберкулезных препаратов.

Цель исследования: выявление факторов повышенного риска развития заболевания туберкулезом у детей из тесного контакта с больным, выделяющим МБТ, устойчивые и чувствительные к рифампицину.

### Материалы и методы

Материалом исследования послужили медицинские карты (формы № 025/у) и данные собственного наблюдения пациентов детских отделений противотуберкулезных диспансеров, стационаров и санаториев Санкт-Петербурга. Дизайном ретроспективного исследования был выбран «случай-контроль». Статистическая обработка данных проведена в программах Microsoft Excel и Statistica с применением непараметрических критериев ( $\chi^2$  критерий Пирсона, точный критерий Фишера ( $p$ ), критерий Манна – Уитни, Н-критерий Краскала – Уоллиса), с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), медианы и межквартильного

размаха (МКР). Критическим уровнем значимости различий принят уровень 5%.

В исследование включен 161 ребенок в возрасте от 0 до 6 лет из бытового (семейного или квартирного) контакта с больным туберкулезом бактериовыделителем. Критериями включения были диспансерное наблюдение детей в период 2014-2019 гг., наличие сведений о лекарственной чувствительности МБТ у источника заражения в очаге. Дети были разделены на две группы: 1-я группа – 92 человека – здоровые, не заболевшие туберкулезом; 2-я группа – 69 человек – заболевшие туберкулезом. В каждой группе выделены две подгруппы: с лекарственной чувствительностью МБТ источника инфекции к рифампицину – 1А ( $n = 40$ ) и 2А ( $n = 43$ ) и с устойчивостью МБТ к рифампицину – 1Б ( $n = 52$ ) и 2Б ( $n = 26$ ). Здоровые дети 1-й группы наблюдались в противотуберкулезном диспансере не менее 1 года с момента выявления у них контакта с больным туберкулезом.

### Результаты и исследования

Возраст детей в группах на момент взятия на диспансерный учет статистически значимо различался ( $H = 8,96$ ,  $p = 0,03$ ): в 1А подгруппе медиана составила 40,5 мес. (24,75-58,00), в 1Б – 32 мес. (12-47), во 2А – 24 мес. (15-43), во 2Б – 19,5 мес. (9,5-41,0). В группе заболевших туберкулезом детей отмечалась тенденция к преобладанию более младшего возраста по сравнению с группой здоровых детей: статистически значимые различия были обнаружены только между 1А и 2А ( $H = 7,02$ ,  $p = 0,008$ ) подгруппами, между 1Б и 2Б подгруппами различий не было ( $H = 0,69$ ,  $p = 0,405$ ). Таким образом, сделать заключение о возрастной границе, определяющей риск развития туберкулеза у ребенка, затруднительно.

Соотношение мальчиков и девочек в группах практически не отличалось ( $p = 0,52$ ): в 1А подгруппе оно составило 45 : 55%, во 2А подгруппе – 48,8 : 51,2%, в 1Б – 57,7 : 42,3%, во 2Б – 42,3 : 57,7%.

В подгруппах заболевших туберкулезом 2А и 2Б чаще встречались дети, не привитые БЦЖ, – 20,9% (9) и 30,8% (8) по сравнению с подгруппами здоровых детей 1А и 1Б – 2,5% (1) и 9,6% (5). Различия статистически значимы ( $p = 0,005$ ) и демонстрируют снижение риска развития туберкулеза у вакцинированных БЦЖ детей от 2 до 13 раз (ОШ = 4,686, 95% ДИ 1,737-12,641), что указывает на значимость специфической противотуберкулезной вакцинопрофилактики и подтверждает ее актуальность в современных условиях.

Сопутствующая патология, относящаяся к группе медико-биологических факторов повышенного риска туберкулеза у детей, встречалась в исследовании в единичных случаях и статистически оценить ее влияние не представлялось возможным: в 1А подгруппе таких детей было 2 (5,0%), в 1Б подгруппе –

3 (5,8%), во 2А – 4 (9,3%), во 2Б – 3 (11,5%). Однако важно отметить в структуре сопутствующей патологии у заболевших туберкулезом детей наличие социально зависимых заболеваний: во 2А подгруппе 1 ребенок имел ВИЧ-инфекцию, еще 1 – хронический вирусный гепатит С, во 2Б подгруппе также 1 ребенок имел ВИЧ-инфекцию. У детей, не заболевших в очагах туберкулеза (1А и 1Б подгруппы), таких сопутствующих заболеваний не было ни в одном случае.

Социальное неблагополучие семьи обуславливает повышенный риск развития туберкулеза у детей [16], однако в современных условиях значение отдельных факторов может меняться [4]. В данном исследовании по совокупности всех социальных факторов риска у детей в группах не выявлено значимых различий ( $p = 0,750$ ). Однако в структуре социальных факторов риска обнаружен ряд особенностей (табл. 1).

Дети из семей мигрантов из регионов с высокой распространенностью туберкулеза имели в 4 раза более высокий риск развития заболевания (ОШ = 4,095; 95% ДИ 1,046-16,039;  $p = 0,017$ ). Пребывание заболевших туберкулезом членов семьи в местах лишения свободы несколько чаще встречалось во 2-й группе детей ( $p = 0,056$ ). Многодетные и неполные семьи не были ассоциированы с повышенным риском развития заболевания у детей в очагах. Результаты аналогичных исследований также подтверждают, что при отсутствии дополнительных факторов многодетность семьи не является критерием ее социального неблагополучия [4]. Между рассматриваемыми группами детей из очагов туберкулеза не выявлено различий в частоте таких социальных факторов риска,

как асоциальное поведение и наркомания у членов семьи, проживание в многонаселенных (в том числе коммунальных) квартирах. Стоит отметить, что в нашем исследовании не было данных, позволяющих объективно оценить условия жизни, таких как индекс скученности (household crowding index) [22, 23] или уровень ежемесячного дохода семьи [4]. Таким образом, в настоящее время при определении риска туберкулеза у ребенка недостаточно общего указания на социальное неблагополучие семьи, но необходимо четко обозначить характер этого фактора риска.

Определить наличие или отсутствие ЛТИ у здоровых детей 1-й группы позволила кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при условии исключения активного туберкулеза. Анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ не представлен в данной статье в связи с более низкой специфичностью этого теста у детей младшего возраста [6]. Охват пробой с АТР при первичном обследовании в 1А подгруппе составил 90,0% (36), в 1Б – 90,4% (47). ЛТИ на момент взятия на диспансерный учет выявлена у 17,5% (7) детей в 1А подгруппе и у 19,2% (10) – 1Б подгруппе. Таким образом, у здоровых детей из очагов с чувствительностью и устойчивостью МБТ к рифампицину частота выявления ЛТИ не различалась ( $p = 1,0$ ).

Во всех группах источником туберкулезной инфекции для ребенка в очаге, как правило, оказывался кто-то из членов семьи (семейный контакт), но в некоторых случаях первым заболевшим в очаге являлся сосед по коммунальной квартире (квартирный контакт). Доля семейных контактов в 1А подгруппе составляла 90,0% (36), в 1Б – 84,6% (44), во 2А – 97,7% (42), во 2Б – 88,5% (23).

**Таблица 1.** Структура социальных факторов риска у детей из очагов туберкулеза

**Table 1.** The structure of social risk factors in children exposed to tuberculosis

Показатели	1А пгр. – здоровые дети, очаг с ЛЧ МБТ к Р (n = 40)	1Б пгр. – здоровые дети, очаг с ЛУ МБТ к Р (n = 52)	2А пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛЧ МБТ к Р (n = 43)	2Б пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛУ МБТ к Р (n = 26)	Уровень значимости различий между 1-й и 2-й группой
Принадлежность к группе социального риска	25 (62,5%)	24 (46,2%)	20 (46,5%)	15 (57,7%)	$p = 0,750$
Структура социальных факторов риска					
Многонаселенные квартиры	15 (60,0%)	9 (37,5%)	3 (15,0%)	7 (46,7%)	$p = 0,075$
Семьи мигрантов	1 (4,0%)	2 (8,3%)	6 (30,0%)	4 (26,7%)	$p = 0,017$
Многодетные семьи	7 (28,0%)	8 (33,3%)	5 (25,0%)	6 (40,0%)	$p = 0,951$
Неполные семьи	1 (4,0%)	2 (8,3%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	$p = 0,463$
Асоциальное поведение родителей	2 (8,0%)	5 (20,8%)	5 (25,0%)	2 (13,3%)	$p = 0,585$
Пребывание в МЛС ближайших членов семьи	1 (4,0%)	2 (8,3%)	3 (15,0%)	5 (33,3%)	$p = 0,056$
Наркомания у ближайших членов семьи	0	5 (20,8%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	$p = 1,0$

*Примечание:* ТБ – туберкулез, ЛЧ МБТ – лекарственно-чувствительные микобактерии туберкулеза, ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза, Р – рифампицин, МЛС – места лишения свободы, пгр – подгруппа

Как представлено в табл. 2, двойные контакты и более с больным туберкулезом более характерны для заболевших детей 2-й группы (ОШ = 5,059; 95% ДИ 1,886-13,570;  $p = 0,0002$ ). Обращает на себя вни-

мание, что наличие двух заболевших туберкулезом и более в очаге не зависело от чувствительности МБТ к рифампицину. Частота летальных исходов в очагах («очаг смерти») 1Б и 2Б подгруппы была

**Таблица 2. Характеристика очагов туберкулеза**

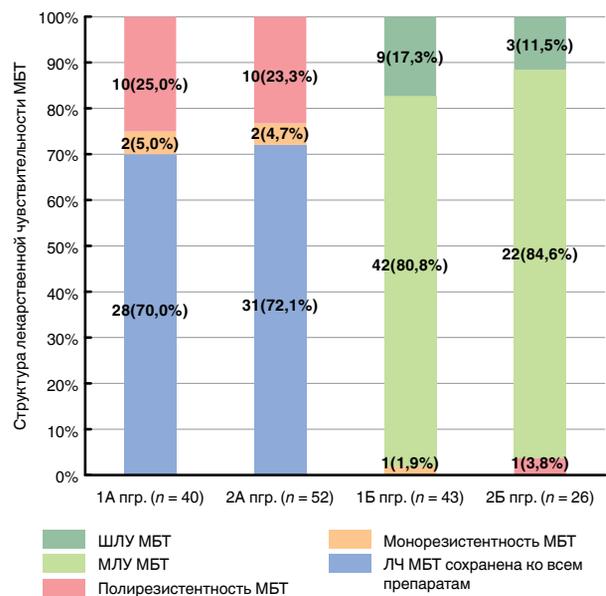
*Table 2. Characteristics of exposure to tuberculosis*

Показатели	1А пгр. – здоровые дети, очаг с ЛЧ МБТ к R (n = 40)	1Б пгр. – здоровые дети, очаг с ЛУ МБТ к R (n = 52)	2А пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛЧ МБТ к R (n = 43)	2Б пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛУ МБТ к R (n = 26)
В очаге 2 больных ТБ и более	4 (10%)	2 (3,8%)	12 (27,9%)	8 (30,8%)
«Очаг смерти»	2 (5,0%)	5 (9,6%)	1 (2,3%)	4 (15,4%)
Коморбидность ВИЧ + ТБ в очаге	3 (7,5%)	15 (28,9%)	7 (16,3%)	6 (23,1%)

*Примечание:* ТБ – туберкулез, ЛЧ МБТ – лекарственно-чувствительные микобактерии туберкулеза, ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза, R – рифампицин. Пгр – подгруппа

несколько выше ( $p = 0,073$ ), но не влияла на риск развития туберкулеза у детей. Наличие у первого больного в очаге туберкулеза ВИЧ-инфекции было ассоциировано с повышенным риском устойчивости МБТ к рифампицину ( $p = 0,029$ ; ОШ = 2,689, 95% ДИ 1,174-6,161). Коморбидность ВИЧ-инфекция/туберкулез у источника туберкулезной инфекции в очаге не оказывала значимого влияния на риск развития туберкулеза у ребенка.

По спектру лекарственной чувствительности МБТ в очагах туберкулеза не было обнаружено различий между подгруппами 1А и 2А, и между подгруппами 1Б и 2Б (рис. 1). С частотой около 70% в группах детей из очагов туберкулеза с чувствительностью МБТ к рифампицину ко всем остальным противотуберкулезным препаратам чувствительность также была сохранена. В очагах с устойчивостью МБТ к рифампицину более 80% составляла МЛУ МБТ. Стоит отдельно отметить долю устойчивости МБТ к изониазиду в каждой из подгрупп: 1А – изониазид-устойчивые штаммы МБТ составили 2,5% (1), во 2А – 23,3% (10), в 1Б – 98,1% (51), во 2Б – 96,2% (25). Приведенные данные позволяют сделать заключение о наличии прямой связи между устойчивостью МБТ к изониазиду (при сохраненной чувствительности к рифампицину) и повышенным риском развития туберкулеза у ребенка в очаге ( $p = 0,008$ ; ОШ = 11,818%; 95% ДИ 1,437-97,215). Лекарственная устойчивость МБТ к пиперазиду отмечена в 1А подгруппе в 2,5% (1) случаев, в 1Б подгруппе – в 9,6% (5), во 2Б подгруппе – в 15,4% (4). В остальных случаях перечисленных подгрупп и во 2А подгруппе устойчивость к пиперазиду была сохранена или не определялась. Следовательно, при наличии устойчивости МБТ к рифампицину устойчивость к пиперазиду встречалась чаще, чем при чувствительности МБТ к рифампицину ( $p = 0,008$ ). Можно предположить, что в нашем исследовании прослеживается описываемая другими авторами связь увеличения частоты устойчивости к пиперазиду и устойчивости МБТ к рифампицину



**Рис. 1. Резистограмма МБТ в очагах**

*Примечание:* МБТ – микобактерии туберкулеза.

ЛЧ МБТ – лекарственная чувствительность,

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость,

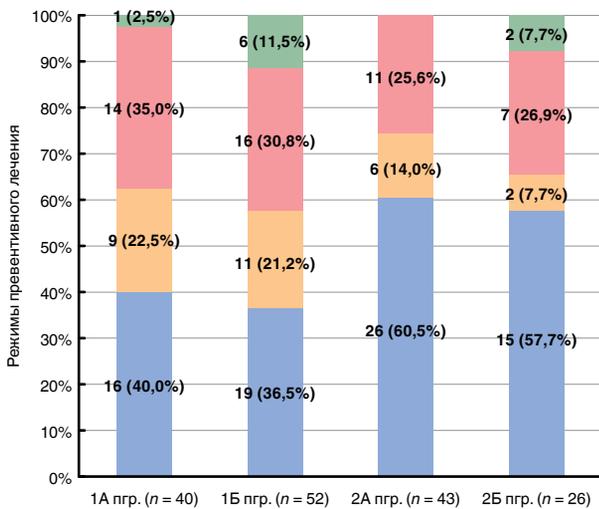
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

**Fig. 1. The resistance pattern of index cases**

*Note:* MTB – tuberculous mycobacteria MTB DS – drug susceptibility, MDR – multiple drug resistance, XDR – extensive drug resistance

[18, 21]. При сравнении 1-й и 2-й групп обнаружена обратная зависимость между устойчивостью МБТ к рифампицину и увеличением риска развития туберкулеза у детей ( $p = 0,018$ ; ОШ = 0,465, 95% ДИ 0,246-0,880). В настоящее время широко применяют способы быстрого определения генетических маркеров устойчивости МБТ к рифампицину, которые, как правило, ассоциированы с устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам, и меньше внимания уделяют определению чувствительности МБТ к изониазиду [13].

В исследовании также рассмотрен вопрос о значении проведенного превентивного лечения в предотвращении туберкулеза у детей. В группе 2 (заболевшие дети) заметна тенденция к преобладанию детей, которым не проводилось превентивное лечение (ПЛ) по контакту – они составляли по 60% во 2А и 2Б подгруппе по сравнению с 1А и 1Б, в которых только 40% детей не прошли курс ПЛ (рис. 2). При сравнении 1-й и 2-й групп выявлено статистически значимое снижение риска заболевания туберкулезом у детей при проведении ПЛ в 2 раза вне зависимости от спектра лекарственной чувствительности МБТ в очаге ( $p = 0,008$ ; ОШ = 2,385; 95% ДИ 1,259; 4,517). Однако при сопоставлении

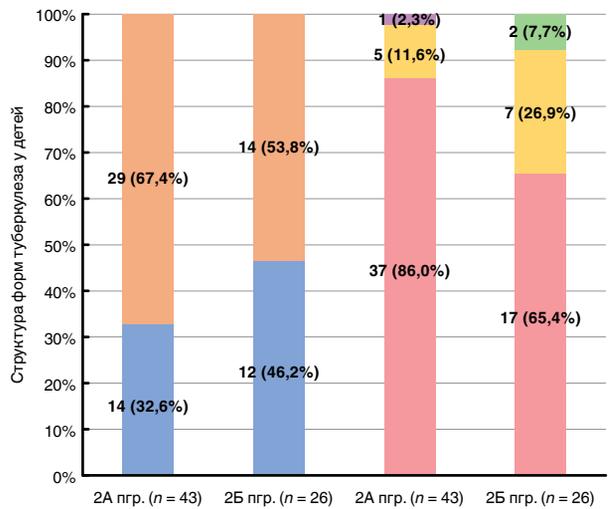


**Рис. 2.** Превентивное лечение детей  
*Fig. 2. Preventive treatment in children*

подгрупп 1А и 2А, 1Б и 2Б эта зависимость не нашла статистически значимого подтверждения ( $p = 0,061$ ). Во всех группах детям чаще всего назначали стандартный режим ПЛ двумя препаратами первого ряда (как правило, комбинацию изониазида и пиразинамида на 3-6 мес.), несколько реже – монотерапию изониазидом (3-6 мес.). Между схемами ПЛ одним препаратом или двумя не выявлено достоверно значимых различий ( $p = 0,464$ ). Снижение риска активного туберкулеза у ребенка из очага в 2 раза кажется недостаточным, с учетом назначения специфических препаратов на продолжительный срок. В то же время в подгруппах 1Б и 2Б устойчивость МБТ к рифампицину почти во всех случаях сочеталась с устойчивостью к изониазиду (в составе МЛУ и ШЛУ), который входит в режим ПЛ. Стоит обратить внимание и на частоту устойчивости МБТ к пиразинамиду в очагах: в подгруппах 1Б и 2Б устойчивость к пиразинамиду определялась в 10-15% очагов, а в 1А и 2А подгруппах – в одном очаге (2,5%). При наличии лекарственной устойчивости МБТ в очаге в некоторых случаях детям ПЛ проводилось индивидуализированным режимом с учетом резистогаммы источника инфекции: в 1А

подгруппе – 1 ребенку, в 1Б подгруппе – 6 детям, во 2Б – 2 детям. Принимая во внимание малое количество таких случаев, провести статистический анализ эффективности индивидуализированного лечения не представляется возможным.

В структуре диагнозов у детей 2А подгруппы преобладали неосложненные формы туберкулеза – 67,4%, во 2Б подгруппе количество таких форм было несколько меньше – 53,8% (рис. 3). Частота туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у детей 2А подгруппы была выше (86,0%) по сравнению с детьми 2Б подгруппы (65,4%). Частота первичного туберкулезного комплекса, наоборот, была ниже во 2А подгруппе (11,6%), чем во 2Б подгруппе



**Рис. 3.** Клинические формы туберкулеза у детей  
*Примечание:* ТБ – туберкулез, ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких, ПТК – первичный туберкулезный комплекс, ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов  
*Fig. 3. Clinical forms of tuberculosis in the children*

*Note:* TB – tuberculosis, DPTB – disseminated pulmonary tuberculosis, PTBC – primary tuberculosis complex, CLTB – chest lymph node tuberculosis

(26,9%). Диссеминированный туберкулез установлен у 1 ребенка во 2А подгруппе, во 2Б подгруппе у 2 детей была генерализованная форма туберкулеза. По представленным данным можно заключить, что у заболевших детей из очагов туберкулеза с ЛУ к рифампицину структура клинических форм была менее благоприятной, поскольку осложненные и распространенные формы встречались чаще. Однако статистически не удалось подтвердить значимость различий между частотой осложненных и неосложненных форм ( $p = 0,383$ ), ограниченных и распространенных форм в подгруппах ( $p = 0,07$ ). В данном исследовании не зарегистрировано случаев летального исхода от туберкулеза у детей. Во 2А подгруппе у 53,5% (23) детей туберкулез выявлен одновременно с первым заболевшим в очаге, во 2Б подгруппе количество таких случаев соста-

вило 46,2% (12). У остальных заболевших детей от момента взятия на диспансерный учет по контакту до выявления туберкулеза во 2А подгруппе прошло от 6 до 24 мес. (Me = 14 мес., МКР 9,5-18,5), во 2Б подгруппе – от 6 до 34 мес. (Me = 15,5 мес., МКР 10,75-25,25;  $p = 0,193$ ).

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, отмечалось у 1 ребенка из 2А подгруппы и у 2 детей из 2Б подгруппы. У всех 3 детей с бактериовыделением спектр чувствительности МБТ был идентичным спектру МБТ источника инфекции в очаге. Методом ПЦР была выделена ДНК МБТ у 1 ребенка из 2А подгруппы и у 1 – из 2Б подгруппы. Важным является то, что все 5 детей, у которых МБТ выделена культуральным или молекулярно-генетическим методом, не были привиты БЦЖ. На основании этого можно предположить, что вакцинированные БЦЖ дети с меньшей вероятностью являются бактериовыделителями, что снижает их эпидемическую опасность для окружающих.

Основным ограничением данного исследования является небольшой общий объем выборки, который не позволяет провести статистический анализ некоторых факторов риска. С другой стороны, преимуществом исследования является выборка заболевших детей 2-й группы (69 человек), так как она

максимально приближена к генеральной совокупности (дети от 0 до 6 лет, заболевшие туберкулезом в Санкт-Петербурге в 2014-2019 гг., в очагах туберкулеза с бактериовыделением источника).

### Выводы

1. Устойчивость МБТ к рифампицину в очаге не увеличивает риск развития активного туберкулеза у детей в отличие от устойчивости к изониазиду, которая ассоциируется с увеличением риска заболевания детей в 12 раз.

2. Наличие в очаге двух случаев туберкулеза и более увеличивает риск туберкулеза у ребенка в 2-14 раз.

3. Превентивное лечение детей из очагов позволяет снизить риск развития туберкулеза у них в 2 раза вне зависимости от спектра лекарственной чувствительности МБТ.

4. Дети из семей, прибывших из регионов с высокой распространенностью туберкулеза, имеют в 4 раза более высокий риск туберкулеза.

5. По-прежнему важным фактором профилактики туберкулеза у детей в очагах является вакцинация БЦЖ – она снижает риск туберкулеза у ребенка в 2-13 раз.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 9. - С. 59-67.
2. Пиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И. Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 28-31.
3. Горбач Л. А. Заболеваемость туберкулезом детей в очагах туберкулезной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64, № 4. - С. 302.
4. Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Хитева А. Ю. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 10. - С. 23-29.
5. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество физиатров». - 2016.
6. 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>.
7. Лозовская М. Э., Захарова О. П., Никифорова Н. А., Курова А. С. Влияние скрининга туберкулезной инфекции методом диаскинтеста на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения Санкт-Петербурга // Вестник Академии наук Молдовы. Медицина. - 2019. - Т. 3, № 63. - С. 92-96.
8. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. - ВОЗ, 2018.
9. Профиль страны по туберкулезу: Российская Федерация. URL: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main\\_tabs=%22out\\_tab%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main_tabs=%22out_tab%22) (дата обращения: 27.05.2020)

### REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia: past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Gireev T.G., Guseynov G.K., Khanaliev V.Yu., Pakhieva Kh.Yu., Tagirova P.I. Analysis of tuberculosis incidence in the infectious foci in Dagestan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 28-31. (In Russ.)
3. Gorbach L.A. Tuberculosis incidence in children exposed to tuberculous infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2019, vol. 64, no. 4, pp. 302. (In Russ.)
4. Zolotova N.V., Akhtyamova A.A., Ovsyankina E.S., Petrakova I.Yu., Khiteva A. Yu. Social features of families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 23-29. (In Russ.)
5. *Klinicheskie rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey*. [Guidelines. Latent tuberculous infection (LTI) in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, 2016.
6. 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>.
7. Lozovskaya M.E., Zakharova O.P., Nikiforenko N.A., Kurova A.S. The effect of screening for tuberculosis using Diakintest on tuberculosis epidemiological situation in the pediatric population of St. Petersburg. *Vestnik Akademii Nauk Moldovy. Meditsina*, 2019, vol. 3, no. 63, pp. 92-96. (In Russ.)
8. *Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii*. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. WHO, 2018.
9. Tuberculosis profile: Russian Federation. Available: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main\\_tabs=%22out\\_tab%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main_tabs=%22out_tab%22) (Accessed: 27.05.2020)

10. Репина О. В., Скорняков С. Н., Голубкова А. А. К вопросу о заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2015. - № 1. - С. 13-17.
11. РООИ Здоровье человека. URL: [http://www.humanhealth.ru/images/conference/28\\_03\\_2018\\_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf](http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf) (дата обращения: 27.05.2020).
12. Dayal R., Agarwal D., Bhatia R., Bipin C., Yadav N. K. et al. Tuberculosis burden among household pediatric contacts of adult tuberculosis patients // *Indian. J. Pediatr.* - 2018. - Vol. 85, № 10. - P. 867-871.
13. Dean A. S., Cox H., Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2017. - № 1019. - P. 209-220.
14. Fox G. J., Anh N. T., Nhung N. V., Loi N. T., Hoa N. B. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - Vol. 21, № 3. - P. 297-302.
15. Golla V., Snow K., Mandalakas A. M., Schaaf H. S., Du Preez K. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study // *BMC Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 17, № 1. - P. 593.
16. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Law S., Schaaf H. S., Kredt T. et al. Collaborative group for meta-analysis of paediatric individual patient data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis // *PLoS Med.* - 2018. - Vol. 15, № 7. - P. e1002591.
17. Hoang T. T. T., Nguyen V. N., Dinh N. S., Thwaites G., Nguyen T. A. et al. Active contact tracing beyond the household in multidrug resistant tuberculosis in Vietnam: a cohort study // *BMC Public Health.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 241.
18. Juma S. P., Maro A., Pholwat S., Mpagama S. G., Gratz J. et al. Underestimated pyrazinamide resistance may compromise outcomes of pyrazinamide containing regimens for treatment of drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis in Tanzania // *BMC Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 129.
19. Migliori G. B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J. M. et al. Members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network // *Int. J. Infect. Dis.* - 2020. - № 92. - P. S15-S25.
20. Nathavitharana R. R., Lederer P., Tierney D. B., Nardell E. Treatment as prevention and other interventions to reduce transmission of multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 4. - P. 396-404.
21. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update // *Adv. Med. Sci.* - 2016. - Vol. 61, № 1. - P. 63-71.
22. Okwara F. N., Oyore J. P., Were F. N., Gwer S. Correlates of isoniazid preventive therapy in child household contacts with infectious tuberculosis in high burden settings in Nairobi, Kenya – a cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 17, № 1. - P. 623.
23. Tadokera R., Bekker L. G., Kreiswirth B. N., Mathema B., Middelkoop K. TB transmission is associated with prolonged stay in a low socio-economic, high burdened TB and HIV community in Cape Town, South Africa // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20, № 1. - P. 120.
10. Repina O.V., Skorniyakov S.N., Golubkova A.A. On the issue of tuberculosis incidence among those exposed to tuberculous infection in their families and places of accommodation. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2015, no. 1, pp. 13-17. (In Russ.)
11. ROOI *Zdorovye Cheloveka*. [ROOI. Human health]. Available: [http://www.humanhealth.ru/images/conference/28\\_03\\_2018\\_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf](http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf) (Accessed: 27.05.2020).
12. Dayal R., Agarwal D., Bhatia R., Bipin C., Yadav N.K. et al. Tuberculosis burden among household pediatric contacts of adult tuberculosis patients. *Indian. J. Pediatr.*, 2018, vol. 85, no. 10, pp. 867-871.
13. Dean A.S., Cox H., Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, no. 1019, pp. 209-220.
14. Fox G.J., Anh N.T., Nhung N.V., Loi N.T., Hoa N.B. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 297-302.
15. Golla V., Snow K., Mandalakas A.M., Schaaf H.S., Du Preez K. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 593.
16. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredt T. et al. Collaborative group for meta-analysis of paediatric individual patient data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 7, pp. e1002591.
17. Hoang T.T.T., Nguyen V.N., Dinh N.S., Thwaites G., Nguyen T.A. et al. Active contact tracing beyond the household in multidrug resistant tuberculosis in Vietnam: a cohort study. *BMC Public Health*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 241.
18. Juma S.P., Maro A., Pholwat S., Mpagama S.G., Gratz J. et al. Underestimated pyrazinamide resistance may compromise outcomes of pyrazinamide containing regimens for treatment of drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis in Tanzania. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 129.
19. Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M. et al. Members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no. 92, pp. S15-S25.
20. Nathavitharana R.R., Lederer P., Tierney D.B., Nardell E. Treatment as prevention and other interventions to reduce transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 396-404.
21. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Adv. Med. Sci.*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 63-71.
22. Okwara F.N., Oyore J.P., Were F.N., Gwer S. Correlates of isoniazid preventive therapy in child household contacts with infectious tuberculosis in high burden settings in Nairobi, Kenya – a cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 623.
23. Tadokera R., Bekker L.G., Kreiswirth B.N., Mathema B., Middelkoop K. TB transmission is associated with prolonged stay in a low socio-economic, high burdened TB and HIV community in Cape Town, South Africa. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 120.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

**Никифорова Наталья Александровна**  
аспирантка кафедры фтизиатрии.  
E-mail: [nikiforenko.natalja@yandex.ru](mailto:nikiforenko.natalja@yandex.ru)

**Лозовская Марина Эдуардовна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии.  
Тел.: +7 (812) 321-33-36.  
E-mail: [lozovskaja-marina@rambler.ru](mailto:lozovskaja-marina@rambler.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,  
2, Litovskaya St.,  
St. Petersburg, 194100.

**Natalya A. Nikiforenko**  
Postgraduate Student of Phthisiology Department.  
Email: [nikiforenko.natalja@yandex.ru](mailto:nikiforenko.natalja@yandex.ru)

**Marina E. Lozovskaya**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiology Department.  
Phone: +7 (812) 321-33-36.  
Email: [lozovskaja-marina@rambler.ru](mailto:lozovskaja-marina@rambler.ru)

**Новик Геннадий Айзикович**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
заведующий кафедрой детских болезней  
им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО.  
Тел.: +7 (812) 295-14-04.  
E-mail: ga\_novik@mail.ru

**Деревянко Алексей Валерьевич**

СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный  
диспансер», кандидат медицинских наук,  
заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением.  
196607, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Октябрьский б-р, д. 6.  
Тел.: +7 (812) 470-03-40.  
E-mail: bronchology@me.com

**Кочмарев Николай Владимирович**

СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16»,  
заведующий детским отделением.  
198095, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33.  
Тел.: +7 (812) 786-20-90.  
E-mail: kochmarev.kolya@mail.ru

**Gennady A. Novik**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Pediatric Diseases Department Named  
after Prof. I.M. Vorontsov, Faculty of Pediatrics and  
Professional Development.  
Phone: +7 (812) 295-14-04.  
Email: ga\_novik@mail.ru

**Aleksey V. Derevyanko**

Pushkin TB Dispensary,  
Candidate of Medical Sciences,  
Head of Out-Patient Department.  
6, Oktyabrskiy Boulevard, Pushkin, St. Petersburg, 196607.  
Phone: +7 (812) 470-03-40.  
Email: bronchology@me.com

**Nikolay V. Kochmarev**

TB Dispensary no. 16,  
Head of Pediatric Department.  
33, Oboronnaya St., St. Petersburg, 198095.  
Phone: +7 (812) 786-20-90.  
Email: kochmarev.kolya@mail.ru

Поступила 15.10.2020

Submitted as of 15.10.2020



## Возможности лечебно-профилактической тактики при доброкачественной гиперплазии простаты у больных туберкулезом

З. Р. РАШИДОВ<sup>1</sup>, Ш. Т. МУХТАРОВ<sup>2</sup>, С. И. АЗИМОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup>Курс урологии факультетской и госпитальной хирургии Бухарского государственного медицинского института МЗ РУз, г. Бухара, Узбекистан

**Цель:** изучить выраженность симптомов нарушения мочеиспускания у больных туберкулезом с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) и определить эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на их устранение, а также возможность их сочетания с противотуберкулезной терапией.

**Материал и методы.** Обследовано 447 мужчин, больных туберкулезом различных локализаций, в возрасте от 20 до 96 лет. Использованный нами вопросник включал вопросы относительно симптомов нижних мочевых путей, инфекции мочевого тракта, недержания мочи, патологии мужской половой сферы. При обследовании применялся комплекс клинико-инструментального обследования, включающий объективный осмотр, лабораторные, эхографические исследования мочеполювых органов.

**Результаты исследования.** Как показал анализ, среди 447 больных туберкулезом мужчин у 88 (19,7%) выявлена ДГП, что указывает на большую долю мужчин старшей возрастной группы с различными формами туберкулеза. Анализ структуры клинических форм туберкулеза показал, что наиболее часто ДГП наблюдалась у больных инфильтративным туберкулезом легких (51,1%) и костно-суставным туберкулезом (26,1%). Медикаментозное лечение (тамсулозин по 0,4 мг один раз в сутки в течение 3 мес.) у 66 больных показало высокую эффективность – до 80,3%.

**Ключевые слова:** туберкулез, доброкачественная гиперплазия простаты, симптомы нижних мочевых путей

**Для цитирования:** Рашидов З. Р., Мухтаров Ш. Т., Азимов С. И. Возможности лечебно-профилактической тактики при доброкачественной гиперплазии простаты у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 26-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-26-30>

## Possibilities of Therapeutic and Prophylactic Tactics in Management of Benign Prostatic Hyperplasia in Tuberculosis Patients

Z. R. RASHIDOV<sup>1</sup>, SH. T. MUKHTAROV<sup>2</sup>, S. I. AZIMOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan Ministry of Health, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Republican Special Research Medical Urology Center, Uzbekistan Ministry of Health, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>Urology Course at Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan Ministry of Health, Bukhara, Uzbekistan

**The objective:** to assess the severity of symptoms of urinary dysfunction in tuberculosis patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and determine the effectiveness of comprehensive therapeutic and preventive measures aimed at their elimination as well as the possibility of their combination with anti-tuberculosis therapy.

**Subjects and Methods.** 447 men with various localizations of tuberculosis at the age from 20 to 96 years old were examined. The questionnaire we used included questions regarding lower urinary tract symptoms, urinary tract infection, involuntary urination, and male genital disorders. The assessment involved comprehensive clinical and laboratory evaluation, including objective examination, laboratory and echographic tests of genitourinary organs.

**Results.** According to assessment results, among 447 male tuberculosis patients, 88 (19.7%) were diagnosed with benign prostatic hyperplasia which indicated a large proportion of older men with various forms of tuberculosis. Analysis of the structure of tuberculosis clinical forms showed the highest frequency of benign prostatic hyperplasia in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (51.1%) and bone and joint tuberculosis (26.1%). Medical treatment (tamsulosin 0.4 mg once a day for 3 months) in 66 patients was highly effective – up to 80.3%.

**Key words:** tuberculosis, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms

**For citations:** Rashidov Z.R., Mukhtarov Sh.T., Azimov S.I. Possibilities of therapeutic and prophylactic tactics in management of benign prostatic hyperplasia in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 26-30. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-26-30>

Для корреспонденции:

Рашидов Зафар Рахматуллаевич  
E-mail: dr-zrr@mail.ru

Correspondence:

Zafar R. Rashidov  
Email: dr-zrr@mail.ru

Клиника туберкулеза и эффективность его лечения, в том числе легочного, в значительной степени определяются наличием интеркуррентных заболе-

ваний, усугубляющих специфический процесс и затрудняющих его лечение. В литературе имеются публикации, посвященные распространенности ту-

беркулеза и сопутствующих заболеваний, а также хирургической помощи больным туберкулезом с урологической патологией [1-5]. Частота сопутствующей патологии у больных туберкулезом легких колеблется от 80 до 100%.

Как показало исследование О. Н. Зубань и др. [2], показания к хирургическому лечению урологических заболеваний у больных туберкулезом не отличаются от таковых при отсутствии туберкулеза. Абсолютным противопоказанием со стороны специфического процесса служит отсутствие или недостаточная продолжительность противотуберкулезной химиотерапии.

Изучение распространенности урологических заболеваний у больных туберкулезом в некоторых регионах, таких как Бухарская область, расположенная в аридной зоне, показало их высокую распространенность [7]. Урологические заболевания диагностированы у 35,5% обследованных больных туберкулезом, а признаки мочекаменной болезни (МКБ) – у 5,5%.

Цель исследования: изучить выраженность симптомов нарушения мочеиспускания у больных туберкулезом с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) и определить эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на их устранение, а также возможность их сочетания с противотуберкулезной терапией.

### Материал и методы

Обследовано 447 мужчин, больных туберкулезом различных локализаций, в возрасте от 20 до 96 лет. Среди них признаки ДГП установлены у 88 мужчин.

Все больные находились на учете и лечении в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии. Больные получали специфическую противотуберкулезную химиотерапию согласно директивным документам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

При обследовании применялся комплекс клинико-инструментального обследования, включающий объективный осмотр, лабораторные, эхографические данные мочеполовых органов. ДГП устанавливалось на основании данных физикального осмотра и пальцевого ректального исследования простаты, ультразвукового исследования (УЗИ) предстательной железы, уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови.

У больных туберкулезом с ДГП после первоначального сбора анамнеза были проанализированы данные «Анкеты – Международной системы суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS) и качества жизни (QoL)» в баллах. Как правило, анкеты респонденты заполняли самостоятельно.

Выраженность симптомов нарушения мочеиспускания считали легкой при сумме баллов, не превышающей 7; умеренной – от 8 до 19 и тяжелой – от 20

до 35 [6]. Подсчет суммы баллов и оценка определения качества жизни позволяют оценить тяжесть симптомов ДГП у пациента, установить показания для дополнительного диагностического обследования и определить возможности медикаментозного лечения.

После УЗИ почек и мочевого пузыря, определения объема мочи в пузыре, убедившись, что он содержит не менее 150,0 мл мочи, приступали к измерению средней скорости потока мочи. Средняя скорость потока мочи определялась путем деления объема выпущенной мочи на время мочеиспускания. Кроме того, определялся объем остаточной мочи после мочеиспускания.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, статистическую значимость различий величин показателей в группах определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , для сравнения количественных данных в группах применяли критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При анализе структуры клинических форм туберкулеза с сопутствующей ДГП установлено, что наиболее часто ДГП наблюдалась у больных с инфильтративным туберкулезом легких (51,1%) и при костно-суставной форме туберкулеза (26,1%) (табл. 1).

**Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза у больных с ДГП (%)**

*Table 1. The structure of clinical forms of tuberculosis in patients with benign prostatic hyperplasia (%)*

Клинические формы туберкулеза	ДГП, n = 88
Инфильтративный туберкулез легких	45 (51,1%)
Диссеминированный туберкулез легких	4 (4,6%)
Фиброзно-навернозный туберкулез легких	2 (2,3%)
Цирротический туберкулез легких	2 (2,3%)
Туберкулезный плеврит	4 (4,6%)
Костно-суставной туберкулез	23 (26,1%)
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1 (1,1%)
Мочеполовой туберкулез	7 (7,9%)

Анализ анкетирования свидетельствует, что у всех пациентов с ДГП имели место субъективные признаки нарушения мочеиспускания (табл. 2). Так, среднее значение IPSS (Международный индекс простатических симптомов) составило  $12,1 \pm 1,1$  балла. При анализе выраженности симптомов в зависимости от возрастного состава у лиц 60-69 лет (1 группа) в пределах  $6,8 \pm 1,2$  балла, что соответствует легкой степени выраженности симптомов. Во 2-й (70-79 лет) и в 3-й (80 лет и стар-

**Таблица 2.** Результаты определения суммарной оценки симптомов (IPSS) и индекса оценки качества жизни (QoL) в баллах в зависимости от возраста

Table 2. Results of International Prostate Symptom Score (IPSS) and quality of life (QoL) score by age

Группа, возраст, лет	Число обследованных	IPSS, балл	QoL, балл
1-я, 60-69	34	6,8 ± 1,2	1,2 ± 0,1
2-я, 70-79	36	12,5 ± 1,5	2,1 ± 0,2
3-я, 80 и старше	18	17,1 ± 3,2	3,9 ± 0,5
Всего	88	12,1 ± 1,1	2,4 ± 0,1

ше) группах симптомы соответствовали средней степени выраженности. Оценка баллов качества жизни QoL составила в среднем  $2,4 \pm 0,1$ , что ниже средней степени тяжести (пределы оцениваются от 0 до 6 баллов).

Необходимо отметить, что с возрастом тенденция к ухудшению субъективных ощущений устойчиво нарастает.

Для получения достоверных результатов принято считать, что в мочевом пузыре должно содержаться не менее 150,0 мл мочи. При этих условиях нормальные значения средней скорости потока мочи ( $Q_{cp}$ ) составляют  $\geq 11,3$  мл/с, что соответствует общепринятой норме 15 мл/с.

Как следует из табл. 3, из 88 обследованных мужчин снижение средней скорости потока установлено у 66 (75%).

**Таблица 3.** Показатели средней скорости потока мочи и их динамика в зависимости от возраста (%)

Table 3. Average urine flow rate and its changes depending on age (%)

Группа, возраст, число обследованных	$Q_{cp} \geq 11$ мл/с		$Q_{cp} < 11$ мл/с	
	абс.	%	абс.	%
1-я, 60-69, $n = 34$	12	35,3	22	64,7
2-я, 70-79, $n = 36$	10	27,8	26	72,2
3-я, 80 и старше, $n = 18$	-	-	18	100,0

Наличие и объем остаточной мочи определяли сразу после акта мочеиспускания (табл. 4).

**Таблица 4.** Результаты определения наличия и объема остаточной мочи в мочевом пузыре и динамика этих показателей в зависимости от возраста (%)

Table 4. Results of assessing the presence and volume of residual urine in the bladder and changes of these parameters depending on age (%)

Группа, возраст, число обследованных	$R \leq 15,0$ мл		$R > 15,0$ мл	
	абс.	%	абс.	%
1-я, 60-69, $n = 34$	26	76,5	8	23,5
2-я, 70-79, $n = 36$	21	58,3	15	41,7
3-я, 80 и старше, $n = 18$	-	-	18	100,0

Наличие постмикционной остаточной мочи выявлено у 41 (46,6%) из 88 обследованных мужчин.

В среднем объем остаточной мочи составил  $39,3 \pm 3,2$  мл, количество остаточной мочи повышалось с возрастом (табл. 5).

**Таблица 5.** Объем остаточной мочи в мочевом пузыре в зависимости от возраста обследованных

Table 5. Volume of residual urine in the bladder depending on the age of those examined

Группа, возраст, число обследованных	Число больных с наличием $R > 15,0$ мл		
	абс.	%	средний объем остаточной мочи, мл
1-я, 60-69, $n = 34$	8	23,5 ± 5,7	22,3 ± 4,3
2-я, 70-79, $n = 36$	15	41,7 ± 7,0	33,7 ± 6,4*
3-я, 80 и старше, $n = 18$	18	100,0 ± 0,0	45,8 ± 4,2*
Всего	41	46,6 ± 2,7	39,3 ± 3,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$  количество остаточной мочи статистически значимо повышается с увеличением возраста

Для изучения возрастных изменений объема простаты и степени распространенности этого признака использовали метод трансабдоминального УЗИ. Учитывая показатели нормы, мы считали объем железы (V) увеличенным, если он был не менее 30,0 мл.

Увеличение объема простаты (V) выделяют как основной признак ее доброкачественной гиперплазии. Он считается надежным и объективным маркером ДГП, хотя его величина не всегда коррелирует с выраженностью признаков заболевания. Показатели изменения объема простаты по возрастным группам представлены в табл. 6.

**Таблица 6.** Показатели изменения объема простаты в зависимости от возраста пациентов

Table 6. Changes in prostate volume depending on the age of patients

Группа, возраст, число обследованных	$V < 30,0$ мл		$V \geq 30,0$ мл	
	абс.	%	абс.	%
1-я, 60-69, $n = 34$	13	38,2	21	61,8
2-я, 70-79, $n = 36$	9	25	27	75
3-я, 80 и старше, $n = 18$	-	-	18	100,0

Большинство пациентов (64,7%) из 88 имевших ДГП воспринимали свое состояние оптимистично или в целом удовлетворительно, считая их обусловленными возрастом, и лишь 35,3% из них отрицательно отнеслись к перспективе наличия этих симптомов в будущем. Это свидетельствует, что даже при выраженных формах заболевания определенная часть пациентов пренебрегает своим состоянием и, как следствие, не обращается к урологу.

В группу для проведения лечения включили 66 пациентов с преимущественно ирритативной симптоматикой.

Комплекс лечебных мероприятий при ДГП включал:

- тамсулозин по 0,4 мг один раз в сутки в течение 3 мес.;
- поведенческо-выжидательную тактику.

Поведенческо-выжидательная тактика включала обучение (по заболеванию); заверение больного в том, что расстройство мочеиспускания не связано с раком; периодический мониторинг; рекомендации по образу жизни. Лечебно-профилактическая так-

тика была основана на клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов [6].

Эффективность лечебно-профилактических мероприятий оценивалась по мере их завершения, по результатам повторного обследования по тем же параметрам с использованием тех же методов, что и при первичном осмотре.

Динамика показателей мочеиспускания и других показателей в ходе комплекса лечебных мероприятий представлена в табл 7.

**Таблица 7. Результаты лечения больных ДГП по группам**

*Table 7. Treatment outcomes of patients benign prostatic hyperplasia by groups*

Признак ДГП	Группа, возраст, число пролеченных								
	1-я группа, 60-69, n = 21			2-я группа, 70-79, n = 27			3-я группа, 80 лет и старше, n = 18		
	до	после	%	до	после	%	до	после	%
IPSS, балл	6,9 ± 2,1	4,6 ± 3,5*	-33,3	15,5 ± 3,9	9,9 ± 5,8**	-36,1	17,1 ± 3,9	11,8 ± 5,9*	-31,0
QoL, балл	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,2*	-33,3	2,8 ± 0,4	2,1 ± 0,3	-25,0	3,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2*	-20,5
Q <sub>ср</sub> , мл/с	9,1 ± 0,2	14,2 ± 0,6*	+34,1	7,6 ± 0,2	11,8 ± 0,7**	+42,1	6,8 ± 0,4	9,3 ± 0,4*	+36,7
R, мл	22,3 ± 4,3	-	-100,0	33,7 ± 6,4	-	-100,0	45,8 ± 4,2	21,1 ± 1,7**	-53,9

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$

После проведения лечебно-профилактических мероприятий у 53 (80,3%) из 66 мужчин средняя скорость потока мочи увеличилась. При этом объем простаты у всех пациентов оставался прежним. У 48 (72,7%) из 66 больных в мочевом пузыре перестала определяться остаточная моча. Уровень IPSS снизился на 4,5 балла (34,1%), в итоге составил  $8,7 \pm 2,5$  балла, а показатель качества жизни – на 0,7 (25,0%).

Эффект лечения больных с ДГП в возрасте до 80 лет сопровождался статистически значимым снижением СНМТ, увеличением средней скорости потока мочи, исчезновением остаточной мочи.

Об улучшении функции мочеиспускания свидетельствовало также отсутствие остаточной мочи у всех получавших лечение пациентов до 80 лет. В группе пациентов старше 80 лет объем остаточной мочи уменьшился более чем в 2 раза. Все упомянутые показатели статистически значимо отличались от исходных.

В то же время у 7 больных туберкулезом и ДГП после прекращения медикаментозного лечения потребовалось оперативное лечение в виде наложения цистостомического дренажа (5 пациентам перкутанная цистостомия и 2 – эпицистостомия) в связи с задержкой мочи.

## Заключение

Как показал анализ, среди 447 больных туберкулезом мужчин у 88 (19,7%) выявлена ДГП. При анализе структуры клинических форм туберкулеза с сопутствующей ДГП установлено, что наиболее часто ДГП наблюдалась у больных с инфильтративным туберкулезом легких (51,1%) и при костно-суставной форме туберкулеза (26,1%).

Проведенное медикаментозное лечение 66 больным туберкулезом с ДГП показало высокую эффективность. Для лечения использован препарат тамсулозин из группы  $\alpha$ -адреноблокаторов. Курс составил 3 мес. Уже на 6-7-е сут после приема препарата пациенты стали отмечать уменьшение выраженности симптомов, особенно это касалось императивности позывов и частоты ночного мочеиспускания. Улучшилось также качество мочеиспускания. Контрольное обследование показало, что у больных после начала лечения скорость потока мочи увеличилась, объем остаточной мочи уменьшился. В целом лечение ДГП оказалось успешным у 53 (80,3%) мужчин, страдающих туберкулезом. Отсутствие эффекта от лечения у 13 (19,7%) больных, по-видимому, обусловлено большими размерами простаты и преобладанием обструктивных симптомов.

**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. Аминев Х. К., Шарипов Р. А., Азаматова М. М., Аминев Э. Х., Давыдова Н. А. Туберкулёз и сопутствующие заболевания / Информационное письмо для врачей. - Уфа, 2017 г. - 20 с.
2. Зубань О. Н., Чотчаев Р. М. Плановая хирургическая помощь больным туберкулёзом с урологической патологией // Туб. и социально значимые заболевания. - 2016. - № 4. - С. 31-37.
3. Корнилова З. Х., Рахматуллин Р. Р., Батыров Ф. А., Сигаев А. Т. Особенности течения и диагностики нефротуберкулёза в сочетании с туберкулёзом органов дыхания // Туб. и болезни лёгких. - 2013. - № 2. - С. 23-28.
4. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. Перельмана М. И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 512 с.
5. Яшкин Д. В. Хирургическое лечение обструктивных заболеваний мочевыводящих путей у больных туберкулёзом лёгких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2006. - 22 с.
6. Gravas S., Cornu J. N., Gacci M. et. al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019.pdf>.
7. Rashidov Z. R., Azimov S. I. The role of the universal urological questionnaire in the screening of urological pathology in patients with tuberculosis // Am. J. Medicine Medical Sci. - 2020. - Vol. 10, № 10. - P. 769-772.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Рашидов Зафар Рахматуллаевич**

Ташкентский педиатрический медицинский институт,  
доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических  
болезней.

100140, Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район,  
ул. Богишамол, д. 223.  
Тел.: +998 90 1755173.  
E-mail: dr-zrr@mail.ru

**Мухтаров Шухрат Турсунович**

Республиканский специализированный  
научно-практический медицинский центр урологии МЗ РУз,  
доктор медицинских наук, директор.  
100174, Узбекистан, г. Ташкент, Алмазарский район,  
ул. Шифокорлар, д. 1.

**Азимов Сардор Ильхамович**

Бухарский государственный медицинский институт  
МЗ РУз,  
ассистент курса урологии кафедры факультетской  
и госпитальной хирургии.  
200118, Узбекистан, Бухарская область, г. Бухара,  
просп. Навои, д. 1.

Поступила 29.11.2020

## REFERENCES

1. Aminev Kh.K., Sharipov R.A., Azamatova M.M., Aminev E.Kh., Davydova N.A. *Tuberkulez i soputstvuyushchiye zabolevaniya/Informatsionnoye pismo dlya vrachey*. [Tuberculosis and concurrent conditions/Information letter for physicians]. Ufa, 2017, 20 p.
2. Zuban O.N., Chotchaev R.M. Planned surgery in tuberculosis patients with urologic disorders. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 4, pp. 31-37. (In Russ.)
3. Kornilova Z.Kh., Rakhmatullin R.R., Batyrov F.A., Sigaev A.T. Specific course and diagnosis of kidney tuberculosis with concurrent respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 2, pp. 23-28. (In Russ.)
4. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthiology. National Guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
5. Yashkin D.V. *Khirurgicheskoye lecheniye obstruktivnykh zabolevaniy mochevyvodyashchikh putey u bolnykh tuberkulezom legkikh. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Surgical treatment of obstructive urinary tract diseases in patients with pulmonary tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2006, 22 p.
6. Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et. al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019.pdf>.
7. Rashidov Z.R., Azimov S.I. The role of the universal urological questionnaire in the screening of urological pathology in patients with tuberculosis. *Am. J. Medicine Medical Sci.*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 769-772.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Zafar R. Rashidov**

Tashkent Pediatric Medical Institute,  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor of Surgical Diseases Department.  
223, Bogishamol St., Yunusabadskiy District,  
Tashkent, 100140.  
Phone: +998 90 1755173.  
Email: dr-zrr@mail.ru

**Shukhrat T. Mukhtarov**

Republican Special Research Medical Urology Center,  
Uzbekistan Ministry of Health,  
Doctor of Medical Sciences, Director.  
1, Shifokorlar St., Almazariskiy District,  
Tashkent, 100174.

**Sardor I. Azimov**

Bukhara State Medical Institute,  
Uzbekistan Ministry of Health,  
Assistant of Urology Course at Department of Faculty  
and Hospital Surgery.  
1, Navoi Ave., Bukhara, Bukhara Region,  
Uzbekistan, 200118.

Submitted as of 29.11.2020

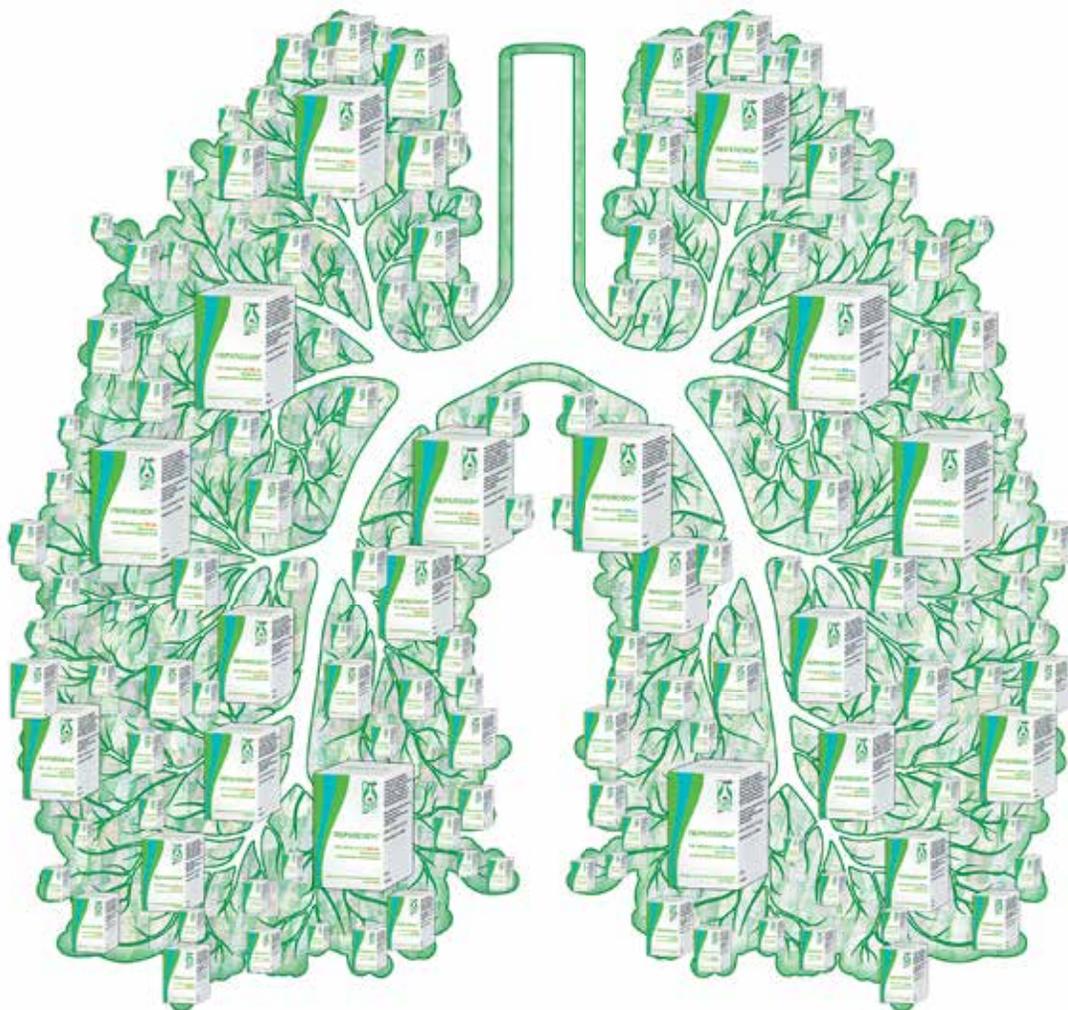
# ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

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

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов  
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



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



# ПРОТУБВИТА

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО

Изониазид 100 мг + Пиразинамид 400 мг + Рифампицин 150 мг  
+ Пиридоксина гидрохлорид 15 мг



### Показания к применению

- ▶ туберкулез легких и внелегочный туберкулез – интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулез без распада) и фаза долечивания;
- ▶ лепра;
- ▶ профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом;
- ▶ при выраже туберкулиновой чувствительности;
- ▶ при нарастании чувствительности к туберкулину;
- ▶ при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

### Способ применения и дозы

Дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, не более 0.6 г.

Рекомендуется принимать всю суточную дозу в один прием натощак.

### Срок годности

4 года.

РУ ЛСР -002412/10. Реклама.

8 800 100 15 50

[www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)



## Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких

С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>1</sup>, В. Б. ГАЛКИН<sup>2</sup>, Б. М. МАЛИЕВ<sup>3</sup>, А. А. ШИРОКОВА<sup>4</sup>, В. А. ХОРОТЭТТО<sup>5</sup>, А. С. МАЙЖЕГИШЕВА<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ, РФ

<sup>4</sup>ГОБУЗ «Мурманский областной противотуберкулезный диспансер», г. Мурманск, РФ

<sup>5</sup>ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер», г. Салехард, РФ

<sup>6</sup>ГБУЗ «Чукотская окружная больница», г. Анадырь, РФ

**Цель исследования:** изучить влияние активного выявления случаев туберкулеза на частоту бактериовыделения, деструкции легочной ткани и результаты лечения пациентов.

**Материалы и методы.** В 2 этапа изучали характеристики взрослых пациентов (впервые выявленных – новых случаев и с рецидивом туберкулеза легких): а) 1 404 случая, включая 814 выявленных активно, при выявлении; б) исходы завершеного первого курса химиотерапии 946 пациентов, включая 565 выявленных активно, зарегистрированных для лечения в 2017 и 2018 г. Рассчитывали скорректированный относительный риск (аOR) и статистическую значимость различий.

**Результаты.** У пациентов, выявленных активно, по сравнению с пациентами, выявленными при обращении за медицинской помощью, реже встречалось бактериовыделение, определяемое бактериоскопией (аOR = 2,7;  $p < 0,01$ ), и деструкция легочной ткани (аOR = 1,4;  $p = 0,01$ ), однако оно одинаково часто определялось культуральным методом (аOR = 0,9;  $p = 0,6$ ). Активное выявление не оказывало влияния на частоту неудач лечения, но, наряду с отсутствием ВИЧ-инфекции и молодым возрастом пациента, снижало риск летального исхода у больных туберкулезом в ходе лечения (аOR = 0,3;  $p < 0,01$ ). Активное выявление, наряду с отсутствием истории предыдущего лечения, отсутствием ВИЧ-инфекции и более пожилым возрастом, обратно ассоциировано с прерыванием лечения (аOR = 0,3;  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** туберкулез, активное выявление туберкулеза, результаты лечения туберкулеза

**Для цитирования:** Стерликов С. А., Галкин В. Б., Малиев Б. М., Широкова А. А., Хоротэтто В. А., Майжегишева А. С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>

## Impact of Active Case Finding on Treatment Outcomes in Adult Pulmonary Tuberculosis Patients

S. A. STERLIKOV<sup>1</sup>, V. B. GALKIN<sup>2</sup>, B. M. MALIEV<sup>3</sup>, A. A. SHIROKOVA<sup>4</sup>, V. A. KHOROTETTO<sup>5</sup>, A. S. MAYZHEGISHEVA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

<sup>4</sup>Murmansk Regional TB Dispensary, Murmansk, Russia

<sup>5</sup>Yamalo-Nenets Regional TB Dispensary, Salekhard, Russia

<sup>6</sup>Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russia

**The objective:** to assess the effect of active finding of tuberculosis cases on the frequency of bacterial excretion, lung tissue destruction, and treatment outcomes.

**Subjects and Methods.** The characteristics of adult patients (newly detected - new cases and those with relapsed pulmonary tuberculosis) were studied in 2 phases: a) 1,404 cases, including 814 actively found, at detection; b) the outcomes of the completed first course of chemotherapy in 946 patients, including 565 actively detected, registered for treatment in 2017 and 2018. Adjusted relative risk (aOR) and statistical significance of differences were calculated.

**Results.** Patients detected actively versus those detected by self presentation to a medical unit had a lower level of positive results of smear microscopy (аOR = 2.7;  $p < 0.01$ ) and lung tissue destruction (аOR = 1.4;  $p = 0.01$ ), but the level of positive culture was equal (аOR = 0.9;  $p = 0.6$ ). Active case finding had no effect on treatment failure rate but if a patient is HIV negative and young, it reduced the risk of death in tuberculosis patients during treatment (аOR = 0.3;  $p < 0.01$ ). Active case finding, along with no history of previous treatment, negative HIV status, and older age were inversely associated with treatment interruption (аOR = 0.3;  $p < 0.01$ ).

**Key words:** tuberculosis, active tuberculosis case finding, tuberculosis treatment outcomes

**For citations:** Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegisheva A.S. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 33-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>

Для корреспонденции:  
Галкин Владимир Борисович  
E-mail: vbalkin@gmail.com

Correspondence:  
Vladimir B. Galkin  
Email: vbalkin@gmail.com

В связи с взятыми большинством стран обязательствами по достижению Целей ускоренного развития (ЦУР), в том числе задачей 3.3 («к 2030 году покончить с эпидемией ВИЧ, туберкулеза, запущенных тропических болезней и трансмиссионных гепатитов, болезней, передающихся с водой и других заразных заболеваний») [16], а также целями Стратегии «End TB» [15], внимание мирового медицинского сообщества направлено на поиск технологий, позволяющих ускорить достижение ЦУР и целевых показателей Стратегии.

Одной из таких технологий была стратегия активного подхода к выявлению случаев туберкулеза. Стратегия активного выявления туберкулеза играет важную роль в достижении целей Стратегии «End TB» и может иметь как экономическое, так и эпидемиологическое значение [11]. Соответственно, отмечается влияние стратегии активного выявления туберкулеза на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Так, в метаанализе [10] сообщается о снижении региональной заболеваемости в 6 из 7 исследований после реализации программы активного выявления случаев путем рентгенографии органов грудной клетки у лиц БОМЖ. Это влияние обусловлено, в частности, меньшей частотой массивного бактериовыделения среди случаев туберкулеза, выявленных активно. В проведенном в трущобах Кальяо (Перу) исследовании в ходе 10-летнего отслеживания 2 666 контактов с больными туберкулезом (применялась активная диагностика, включающая как бактериоскопию мокроты, так и клиническую оценку) по сравнению с пассивной диагностикой в медицинских учреждениях отмечена большая частота отрицательного результата бактериоскопии при активном выявлении (62 и 35% соответственно;  $p = 0,0003$ ) [12]. Это же подтверждается и в ряде исследований, рассматриваемых далее.

Влияние активного выявления на результаты лечения не столь очевидно. В исследовании Shevade et al. (Индия) проведено сравнение результатов лечения 275 случаев, выявленных активно (путем обходов, скрининга симптомов и бактериоскопического исследования мокроты), и 297 случаев, выявленных пассивно. Доля неблагоприятных исходов среди пациентов, выявленных активно, составила 10,2% (95%-ный ДИ 7,1-14,3), а среди случаев, выявленных пассивно, – 12,5% (95%-ный ДИ 9,2-16,7);  $p = 0,5$  [13]. В другом исследовании, проведенном в Индии [14], путем сопоставления исходов лечения 72 пациентов, выявленных активно, и 184 пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью, у случаев, выявленных активно, отмечали высокую первоначальную потерю для наблюдения (25%), задержку в начале лечения (до 4 дней), большую долю неблагоприятных исходов (aOR = 2,6; 1,7-4,0).

В ходе реализации программы активного выявления случаев в Мьянме [9], включающей порта-

тивную рентгенографию органов грудной клетки и микроскопию двух диагностических проб мокроты, осуществляемой с использованием мобильных бригад в труднодоступных районах, выявлено 504 больных туберкулезом. Частота успешного лечения среди них составила 91,8% по сравнению с национальным показателем 85% (2014 г.). Доля пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты составила лишь 6,4% от числа обследованных. Тем не менее более позднее и масштабное исследование (2 105 случаев, выявленных активно, и 10 803 случая – при обращении за медицинской помощью), проведенное также в Мьянме [8], не выявило существенных различий частоты успешного лечения, которое составило 87,6% в группе пациентов, выявленных активно, и 85,4% в группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью. Интересно и то, что в данном исследовании не обнаружено снижения частоты положительной микроскопии мокроты среди пациентов, выявленных активно (46,5%), и при обращении за медицинской помощью (34,1%), однако при активном выявлении доля пациентов с туберкулезом легких была заметно выше (OR = 3,24) при более низкой доле сочетания ТБ/ВИЧ-инфекции (OR = 0,51).

По данным исследования, проведенного в Эфиопии в период с 2010 по 2013 г., посвященного активному выявлению туберкулеза среди ВИЧ-позитивных взрослых лиц [6]: несмотря на меньшую частоту пациентов с положительной микроскопией мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (21,1% при активном выявлении и 44,2% при обращении за медицинской помощью), а также меньшую выраженность симптомов у пациентов, выявленных активно, частота успешного лечения не различалась (77,2% для пациентов, выявленных активно, и 80,5% для пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью;  $p = 0,2$ ).

В России активное выявление туберкулеза органов дыхания у взрослого населения более полувека осуществляется флюорографическим методом, но в последние годы актуальным является вопрос перехода на его дифференцирование – применение среди категорий населения с повышенным риском заболевания туберкулезом [4, 5]. По данным Н. Корейской, А. Наркевич [3], при массовых проверочных обследованиях в группе выявленных активно (1 858 больных) доля фазы распада (41,7%) и бактериовыделения (39,7%) была достоверно ниже, чем среди выявленных при обращении (1 580 больных соответственно, 73,3 и 66,2%,  $p < 0,001$ ). Э. В. Бородулина и др. [1] также отметили менее тяжелую структуру клинических форм туберкулеза у 312 больных, выявленных активно (27,0% в фазе распада и 47,8% с бактериовыделением методом микроскопии), по сравнению с 173 пациентами, выявленными по обращению (38,7 и 64,7% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, вопрос влияния активного выявления на результаты лечения больных туберкулезом, в частности российского подхода к активному выявлению случаев туберкулеза, является открытым.

Цель исследования: изучить влияние активного выявления случаев туберкулеза на частоту бактериовыделения, деструкции легочной ткани и результаты лечения пациентов.

### Материалы и методы

Базой для проведения исследования были субъекты: Республика Северная Осетия – Алания, Мурманская область, Ямало-Ненецкий и Чукотский автономные округа. Изучали характеристики пациентов при выявлении туберкулеза и исходы первого курса химиотерапии (впервые выявленных – новых случаев и с рецидивом туберкулеза), зарегистрированных для лечения в 2017 и 2018 г.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в поперечном исследовании изучена ассоциация между активным выявлением, бактериовыделением (подтвержденным методами микроскопии и посева мокроты) и деструктивными изменениями в легочной ткани. В данный этап исследования включали впервые выявленные случаи и рецидивы туберкулеза легких. В связи с тем что охват и характер проводимого активного выявления туберкулеза у детей существенно отличается от такового у взрослых, из исследования исключали

сведения о детях 0-14 лет. Также из исследования исключали случаи туберкулеза, выявленные по смертно. На втором этапе в продольном исследовании проводили изучение влияния активного выявления на случаи туберкулеза легких у взрослых, получавших химиотерапию по I, II, III режимам. Для этого дополнительно исключали случаи с выявлением устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) как минимум к рифампицину, случаи лечения туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии и случаи перевода пациента, начавшего лечение по I, II, III режимам химиотерапии, на IV, V режимы химиотерапии; неподтвердившиеся диагнозы туберкулеза и выбывших пациентов, для которых не удалось проследить окончательный исход лечения.

Исходы лечения определяли согласно международным рекомендациям [7], однако, поскольку в отечественной системе статистического наблюдения возможно неоднозначное толкование исхода «потеря для наблюдения», он был заменен термином «прерывание лечения».

Схема проведения исследования представлена на рисунке.

Сначала проводили однофакторный анализ, а затем для факторов, показавших статистически значимое влияние в однофакторном анализе, выполняли многофакторный логистический регрессионный анализ.

На первом этапе изучена ассоциация между активным выявлением и факторами: пол, воз-



**Рис.** Схема проведения исследования влияния активного выявления на результаты выявления и лечения туберкулеза легких у взрослых пациентов

**Fig.** The design of the study assessing the impact of active case finding on pulmonary tuberculosis detection results and treatment outcomes in adult patients

раст, регистрационная группа (новые случаи или рецидив туберкулеза), результат микроскопии и посева (положительный или отрицательный), деструкция легочной ткани, наличие ВИЧ-инфекции. Из 1 404 пациентов, включенных в данный этап исследования, 814 выявлено активно, в том числе с использованием флюорографии или рентгенографии – 802 (98,5%), с использованием иммунодиагностики – 7 (0,9%), микробиологическими методами – 3 (0,4%), с использованием прочих и неуточненных методов – 2. Работа с пропущенными данными: запись, в которой часть данных была пропущена, анализировалась в однофакторном анализе по имеющимся данным, однако затем исключалась из многофакторного анализа (в который было включено 1 398 пациентов без пропущенных данных).

На втором этапе при изучении ассоциации между исходом лечения и другими факторами, включая активное выявление, в исследование включены факторы: пол, возраст, активное выявление, регистрационная группа, наличие и характер лекарственной устойчивости МБТ, наличие ВИЧ-инфекции. Работа с пропущенными данными была организована аналогично таковой на первом этапе. Влияние активного выявления на частоту исходов считалось доказанным в том случае, если критерий активного выявления показывал статистически значимую ( $p < 0,05$ ) ассоциацию с частотой исхода и в ходе однофакторного, и в ходе многофакторного анализа.

Статистическая обработка информации проводилась с использованием языка R (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы (95%CI) методом Уилсона,

отношение шансов (OR), вероятность статистической ошибки первого рода ( $p$ ). Для анализа возраста проводили квартильный анализ (для 0, 25%, 50%, 75%, 100% квартилей; данные перечисляются через запятую) с расчетом статистической значимости различий методом Манна – Уитни. Выполняли логистический регрессионный анализ с расчетом скорректированного отношения шансов (aOR) и  $p$ .

## Результаты

Анализ ассоциации между способом выявления и ранее перечисленными факторами для первого этапа исследования представлен в табл. 1.

Таким образом, активное выявление существенно снижает вероятность выявления пациентов с массивным бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты, и деструкцией легочной ткани. Однако активное выявление не ассоциировано самостоятельно с результатом культуральной (посев) диагностики. Существенное влияние играет ВИЧ-инфекция: пациенты с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции чаще выявляются при обращении за медицинской помощью; этот фактор необходимо учитывать в дальнейшем анализе. Это согласуется с литературными данными [2]. Также имеется небольшое влияние возраста пациентов: пациенты в возрасте, лежащем между 50% и 100% квартилями, выявляются в более старшем возрасте, что приводит к смещению 75% квартиля с 45 (для активного выявления) до 55 (для пассивного выявления) лет (табл. 2).

Поскольку был выявлен лишь один фактор, влияющий на частоту неудач лечения (регистрационная группа), многофакторный анализ не потребовался. Активное выявление не оказывало влияния на частоту неудач лечения (табл. 3).

**Таблица 1.** Ассоциация между активным выявлением и факторами, предполагаемо ассоциированными с активным выявлением: однофакторный (ОФА) и многофакторный (МФА) анализ

**Table 1.** Association between active case finding and factors thought to be associated with active case finding: single-factor (SFA) and multifactor (MFA) analyses

Фактор	Тип выявления				ОФА		МФА	
	активное		пассивное		OR 95%CI	$p$	aOR	$p$
	абс.	%	абс.	%				
Пол: женский Пол: мужской	279 535	34,3 65,7	205 385	34,7 65,3	1,0 0,8-1,2	1,0	-	-
Возраст (квартили)	15,25,35,45,65		15,25,35,55,65			< 0,01	1,02*	
Новые случаи Рецидивы	658 156	80,8 19,2	486 104	82,4 17,6	0,9 0,7-1,2	0,5	-	-
Микроскопия (-) Микроскопия (+)	609 193	75,9 24,1	267 318	45,6 54,4	3,8 3,0-4,8	< 0,01	2,7	< 0,01
Посев МБТ (-) Посев МБТ (+)	424 301	58,5 41,5	219 330	39,9 60,1	2,1 1,7-2,7	< 0,01	0,9	0,6
Деструкции нет Деструкция есть	478 336	58,7 41,3	211 379	35,8 64,2	2,6 2,0-3,2	< 0,01	1,4	0,01
ВИЧ: (-) ВИЧ: (+)	745 69	91,5 8,5	502 88	85,1 14,9	1,9 1,3-2,7	< 0,01	2,3	< 0,01

Примечание: здесь и в табл. 3 \* – на 1 год жизни

**Таблица 2.** Ассоциация между неудачей лечения и факторами, оказывающими возможное влияние на частоту данного исхода

**Table 2.** Association between treatment failures and factors possibly influencing the incidence of this outcome

Фактор	Исход лечения				ОФА		МФА	
	неудача		успешное		OR 95%CI	p	aOR	p
	абс.	%	абс.	%				
Пол: женский	47	32,2	230	37,3	0,8 0,5-1,2	0,3	-	-
Пол: мужской	99	67,8	387	62,7				
Возраст (квартили)	15,25,35,55,65		15,25,35,45,65			0,4	-	-
Активное выявление	87	59,6	407	66,0	0,8 0,5-1,1	0,2	-	-
Пассивное выявление	59	40,4	210	34,0				
Новые случаи	116	79,5	536	86,9	0,6 0,4-1,0	0,03	-	-
Рецидивы	30	20,5	81	13,1				
ВИЧ: (-)	138	94,5	569	92,2	1,5 0,7-3,6	0,5	-	-
ВИЧ: (+)	8	5,5	48	7,8				

**Таблица 3.** Ассоциация между летальным исходом и факторами, оказывающими возможное влияние на частоту данного исхода

**Table 3.** Association between fatal outcomes and factors possibly influencing the incidence of this outcome

Фактор	Исход лечения				ОФА		МФА (n = 708)	
	летальный		успешное		OR 95%CI	p	aOR	p
	абс.	%	абс.	%				
Пол: женский	30	30,9	230	37,3	0,8 0,5-1,4	0,5	-	-
Пол: мужской	67	69,1	387	62,7				
Возраст (квартили)	25,35,45,60,65		15,25,35,55,65			< 0,01	0,95*	< 0,01
Активное выявление	28	30,8	407	66,0	0,2 0,1-0,4	< 0,01	0,3	< 0,01
Пассивное выявление	63	69,2	210	34,0				
Новые случаи	78	85,7	536	86,9	0,9 0,5-1,9	0,7	-	-
Рецидивы	13	14,3	81	13,1				
ВИЧ: (-)	69	75,8	569	92,2	0,3 0,2-0,5	0,2	0,2	< 0,01
ВИЧ: (+)	22	24,2	48	7,8				

Активное выявление, наряду с отсутствием ВИЧ-инфекции и молодым возрастом пациента, входит в число независимых факторов, препятствующих наступлению летального исхода у больных туберкулезом в ходе лечения (табл. 4).

Активное выявление обратно ассоциировано с прерыванием лечения и действует односторонне с отсутствием истории предыдущего лечения, отсутствием ВИЧ-инфекции и более пожилым возрастом.

Бесспорным эффектом активного выявления является более чем двукратное снижение частоты пациентов, выявленных в стадии массивного бактериовыделения, когда они наиболее заразны для окружающих. Результаты данного исследования согласуются с данными, полученными [6, 9, 12]. Однако вопреки исследованию [6], которое проводилось только среди ВИЧ-положительных лиц, снижение доли пациентов с массивным бак-

**Таблица 4.** Ассоциация между прерыванием лечения и факторами, оказывающими возможное влияние на частоту данного исхода

**Table 4.** Association between treatment interruption and factors possibly influencing the incidence of this outcome

Фактор	Исход лечения				ОФА		МФА (n = 709)	
	прерывание		успешное		OR 95%CI	p	aOR	p
	абс.	%	абс.	%				
Пол: женский	26	28,3	230	37,3	0,7 0,4-1,1	0,1	-	-
Пол: мужской	66	71,7	387	62,7				
Возраст (квартили)	15,25,35,45,65		15,25,35,55,65			0,01	1,03*	< 0,01
Активное выявление	43	46,7	407	66,0	0,5 0,3-0,7	< 0,01	0,3	< 0,01
Пассивное выявление	49	53,3	210	34,0				
Новые случаи	67	72,8	536	86,9	0,4 0,2-0,7	< 0,01	0,3	< 0,01
Рецидивы	25	27,2	81	13,1				
ВИЧ: (-)	76	82,6	569	92,2	0,4 0,2-0,8	< 0,01	0,4	0,01
ВИЧ: (+)	16	17,4	48	7,8				

териовыделением и деструкцией легочной ткани сопровождается существенным положительным влиянием на результаты лечения, уменьшая частоту летальных исходов и прерывания курса лечения. В отличие от исследования [14], частота досрочного прекращения лечения у пациентов, выявленных активно, снижалась. Интересно и то, что, несмотря на снижение у активно выявленных пациентов частоты массивного бактериовыделения и деструкции легочной ткани, это не оказало влияния на частоту неудач лечения, которая зависела лишь от регистрационной группы.

Клиническая характеристика пациентов, выявленных активно и по обращению, может меняться в зависимости от проведения исследования в одной из групп повышенного риска по заболеванию туберкулезом или при массовом обследовании населения. Кроме того, влияние активного выявления на частоту прерывания лечения, в совокупности с существенными расхождениями относительно оценок влияния активного выявления на результаты лечения как в разных странах, так даже и в пределах одной страны [8, 9], наводит на мысль о влиянии дополнительных факторов. На наш взгляд, это могут быть различия в социальном статусе, уровне обра-

зования и социальной адаптации пациентов, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью, однако для проверки данной гипотезы требуется специальное исследование.

## Выводы

1. Результаты многоцентрового исследования подтверждают позитивное влияние активности выявления туберкулеза на клиническую характеристику пациентов по показателям частоты массивного бактериовыделения и деструкции легочной ткани, а также на результативность лечения.

2. Активное выявление обратно ассоциировано с наступлением летального исхода и прерыванием лечения. Последнее может быть связано с особенностями отношения к своему здоровью пациентов, которые были выявлены лишь при обращении за медицинской помощью.

3. Организация активного выявления, особенно среди категорий населения с высоким риском заболевания туберкулезом, остается перспективным компонентом реализации как национальной политики борьбы с туберкулезом, так и стратегии «End TB».

**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. Бородулина Э. В., Бородулина Е. А., Gladunova E. P., Vdoushkina E. S. Медико-социальная характеристика впервые выявленных пациентов с туберкулезом // Медицинский альянс. - 2018. - № 3. - С. 41-46.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. - М., 2020. - 152 с.
3. Корецкая Н., Наркевич А. О преимуществах активного выявления туберкулеза легких // Врач. - 2013. - № 7. - С. 87-88.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 95, № 8. - С. 15-24.
5. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня - выбор пути развития // Медицинский альянс. - 2013. - № 3. - С. 5-24.
6. Balcha T. T., Skogmar S., Sturegard E., Bjorkman P., Winqvist N. Outcome of tuberculosis treatment in HIV-positive adults diagnosed through active versus passive case-finding // Global Health Action. - 2015. - № 8. DOI: 10.3402/gha.v8.27048.
7. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision. - WHO/HTM/TB/2013.2. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1) Accessed as of: 18.04.2020).
8. Khaing P. S., Kyaw N. T. T., Satyanarayana S., Oo N. L., Aung T. H., Oo H. M., Kyaw K. W. Y., Soe K. T., Thein S., Thwin T., Aung S. T. Treatment outcome of tuberculosis patients detected using accelerated vs. passive case finding in Myanmar // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. - 2018. - Vol. 22, № 10. - P. 1145-1151. DOI: 10.5588/ijtld.18.0038.
9. Myint O., Saw S., Isaakidis P., Khogali M., Reid A., Hoa N. B., Kyaw T. T., Zaw K. K., Khaing T. M. M., Aung S. T. Active Case-Finding for Tuberculosis by Mobile Teams in Myanmar: Yield and Treatment Outcomes // Infect. Dis. Poverty. - 2017. - Vol. 6, № 1. - P. 77. DOI: 10.1186/s40249-017-0291-5.

## REFERENCES

1. Borodulina E.V., Borodulina E.A., Gladunova E.P., Vdoushkina E.S. Medical and social characteristics of new tuberculosis patients. *Meditsinsky Alyans*, 2018, no. 3, pp. 41-46. (In Russ.)
2. Kaminsky G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. Koretskaya N., Narkevich A. On advantages of active case finding of pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2013, no. 7, pp. 87-88. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 95, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
5. Yablonskiy P.K. The Russian phthisiology - the choice of the way for further development. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)
6. Balcha T.T., Skogmar S., Sturegard E., Bjorkman P., Winqvist N. Outcome of tuberculosis treatment in HIV-positive adults diagnosed through active versus passive case-finding. *Global Health Action*, 2015, no. 8, doi: 10.3402/gha.v8.27048.
7. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf?ua=1) Accessed as of: 18.04.2020).
8. Khaing P.S., Kyaw N. T.T., Satyanarayana S., Oo N.L., Aung T.H., Oo H.M., Kyaw K.W.Y., Soe K.T., Thein S., Thwin T., Aung S.T. Treatment outcome of tuberculosis patients detected using accelerated vs. passive case finding in Myanmar. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 10, pp. 1145-1151. doi: 10.5588/ijtld.18.0038.
9. Myint O., Saw S., Isaakidis P., Khogali M., Reid A., Hoa N.B., Kyaw T.T., Zaw K.K., Khaing T.M.M., Aung S.T. Active Case-Finding for Tuberculosis by Mobile Teams in Myanmar: Yield and Treatment Outcomes. *Infect. Dis. Poverty*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 77, doi: 10.1186/s40249-017-0291-5.

10. Paquette K., Cheng M. P., Kadatz M. J., Cook V. J., Chen W., Johnston J. C. Chest radiography for active tuberculosis case finding in the homeless: a systematic review and meta-analysis // *Intern. J. Tuberc. Lung Diseases.* – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1231-1236. DOI: 10.5588/ijtld.14.0105.
11. Prathiksha G., Daniel B. D., Natrajan M. Active case-finding for tuberculosis in India // *Natl. Med. J. India.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 90-94. DOI: 10.4103/0970-258X.275349.
12. Saunders M. J., Tovar M. A., Collier D., Baldwin M. R., Montoya R., Valencia T. R., Gilman P. R. H., Evans P. C. A. Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 5. – P. 519-528. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30753-9.
13. Shewade H. D., Gupta V., Satyanarayana S., Kumar S., Pandey P., Bajpai U. N., Tripathy J. P., Kathirvel S., Pandurangan S., Mohanty S., Ghule V. H., Sagili K. D., Prasad B. M., Singh P., Singh K., Jayaraman G., Rajeswaran P., Biswas M., Mallick G., Naqvi A. J., Bharadwaj A. K., Sathiyarayanan K., Pathak A., Mohan N., Rao R., Kumar A. M. V., Chadha S. S. Active versus passive case finding for tuberculosis in marginalised and vulnerable populations in India: comparison of treatment outcomes // *J. Global Infectious Dis.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 28-33. DOI:10.4103/jgid.jgid\_66\_19.
14. Singh M., Sagili K. D., Tripathy J. P., Kishore S., Bahurupi Y. A., Kumar A., Kala V., Yadav V., Murmu S. Are treatment outcomes of patients with tuberculosis detected by active case finding different from those detected by passive case finding? // *J. Global Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 28-33. DOI: 10.4103/jgid.jgid\_66\_19.
15. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 ([https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) Accessed as of: 25.03.2020).
16. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. (<https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld> Accessed as of: 25.03.2020).
10. Paquette K., Cheng M.P., Kadatz M.J., Cook V.J., Chen W., Johnston J.C. Chest radiography for active tuberculosis case finding in the homeless: a systematic review and meta-analysis. *Intern. J. Tuberc. Lung Diseases*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 1231-1236. doi: 10.5588/ijtld.14.0105.
11. Prathiksha G., Daniel B.D., Natrajan M. Active case-finding for tuberculosis in India. *Natl. Med. J. India*, 2019, vol. 32, no. 2, pp. 90-94. doi: 10.4103/0970-258X.275349.
12. Saunders M.J., Tovar M.A., Collier D., Baldwin M.R., Montoya R., Valencia T.R., Gilman P.R.H., Evans P.C.A. Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 5, pp. 519-528. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30753-9.
13. Shewade H.D., Gupta V., Satyanarayana S., Kumar S., Pandey P., Bajpai U.N., Tripathy J.P., Kathirvel S., Pandurangan S., Mohanty S., Ghule V.H., Sagili K.D., Prasad B.M., Singh P., Singh K., Jayaraman G., Rajeswaran P., Biswas M., Mallick G., Naqvi A.J., Bharadwaj A.K., Sathiyarayanan K., Pathak A., Mohan N., Rao R., Kumar A.M.V., Chadha S.S. Active versus passive case finding for tuberculosis in marginalised and vulnerable populations in India: comparison of treatment outcomes. *J. Global Infectious Dis.*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 28-33. DOI:10.4103/jgid.jgid\_66\_19.
14. Singh M., Sagili K.D., Tripathy J.P., Kishore S., Bahurupi Y.A., Kumar A., Kala V., Yadav V., Murmu S. Are treatment outcomes of patients with tuberculosis detected by active case finding different from those detected by passive case finding? *J. Global Infect. Dis.*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 28-33. doi: 10.4103/jgid.jgid\_66\_19.
15. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 ([https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) Accessed as of: 25.03.2020).
16. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. (<https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld> Accessed as of: 25.03.2020).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Галкин Владимир Борисович**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4. E-mail: vbgalkin@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0672-2816  
SPIN: 9601-5362

**Стерликов Сергей Александрович**

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, доктор медицинских наук, заместитель руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу. 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. E-mail: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN: 8672-4853

**Малиев Батарбек Мусаевич**

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии. 362019, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: mbekbatyr@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7533-3326

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Vladimir B. Galkin**

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher. 2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036. E-mail: vbgalkin@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0672-2816  
SPIN: 9601-5362

**Sergey A. Sterlikov**

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Doctor of Medical Sciences, Deputy Head for Program Monitoring of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254. E-mail: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN: 8672-4853

**Batarbek M. Maliev**

North Ossetia State Medical Academy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiopulmonology Department. 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, the Republic of North Ossetia – Alania, 362019. E-mail: mbekbatyr@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7533-3326

**Широкова Анастасия Александровна**

ГБУЗ «Мурманский областной противотуберкулезный диспансер», заведующая, врач-фтизиатр отдела мониторинга туберкулеза, организационно-методической и профилактической работы.  
183034, г. Мурманск, ул. Адмирала флота Лобова, д. 12.  
E-mail: omt@moptd51.ru

**Хоротэтто Владимир Алексеевич**

ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер»,  
заместитель главного врача  
по организационно-методической работе.  
629001, г. Салехард, ул. Мичурина д. 6.  
E-mail: v.horotetto@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-8449-8261  
SPIN: 3963-7062

**Майжегешева Ардак Союзовна**

ГБУЗ «Чукотская окружная больница»,  
заведующая отделением легочного туберкулеза.  
689000, г. Анадырь, ул. Партизанская, д. 51.  
E-mail: tubik\_org@hospital.chukotnet.ru

**Anastasia A. Shirokova**

Murmansk Regional TB Dispensary, Head,  
Phthisiologist of Department for Tuberculosis Monitoring,  
Statistics, Reporting and Prevention Activities.  
12, Admirala Flota Lobova St.,  
Murmansk, 183034.  
Email: omt@moptd51.ru

**Vladimir A. Khorotetto**

Yamalo-Nenets Regional TB Dispensary,  
Deputy Head Physician  
on Reporting and Statistics.  
6, Michurina St.,  
Salekhard, 629001.  
Email: v.horotetto@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-8449-8261  
SPIN: 3963-7062

**Ardak S. Mayzhegisheva**

Chukotka Regional Hospital,  
Head of Pulmonary Tuberculosis Department.  
51, Partizanskaya St., Anadyr, 689000.  
Email: tubik\_org@hospital.chukotnet.ru

Поступила 16.10.2020

Submitted as of 16.10.2020



## Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда

Э. В. ВАНИЕВ<sup>1</sup>, Н. В. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить функциональное состояние печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного (1-й режим химиотерапии) и резервного ряда (4/5-й режим химиотерапии).

**Материалы и методы:** проанализировано 144 больных туберкулезом органов дыхания, которые разделены на 2 группы. В группу 1 включено 67 пациентов, которые получали лечение по 1-му режиму химиотерапии, в группу 2 – 77 пациентов, получавших лечение по 4-му или 5-му режиму химиотерапии. На протяжении первых 3 мес. лечения проанализированы частота и выраженность изменений показателей функционального состояния печени.

**Заключение:** у больных с хроническим вирусным гепатитом паренхиматозные повреждения печени встречаются чаще, а их нормализация происходит медленнее. При применении 1-го режима химиотерапии уровни трансаминаз нормализуются чаще и быстрее, тогда как при применении 4-го или 5-го режима химиотерапии снижение уровня аланинаминотрансферазы отмечено только со 2-го мес. лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, хронический гепатит, химиотерапия препаратами основного и резервного ряда

**Для цитирования:** Ваниев Э. В., Кузьмина Н. В., Васильева И. А. Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 41-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-41-47>

## Comparative Assessment of Liver Function During the Intensive Phase of Treatment of Respiratory Tuberculosis Patients Treated with First Line and Reserve Drugs

E. V. VANIEV<sup>1</sup>, N. V. KUZMINA<sup>2</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to compare liver function of respiratory tuberculosis patients during the intensive phase of treatment with first line drugs (chemotherapy regimen 1) and reserve drugs (chemotherapy regimens 4 and 5).

**Subjects and Methods:** Data of 144 respiratory tuberculosis patients were analyzed, those patients were divided into 2 groups. Group 1 included 67 patients receiving chemotherapy regimen 1 and Group 2 included 77 patients treated with chemotherapy regimens 4 or 5. During the first 3 months of treatment, the frequency and severity of changes in the liver function were assessed.

**Conclusion:** in patients with chronic viral hepatitis, parenchymal liver damage is more frequent and it improves slower. Transaminase levels returned to normal levels more frequently and rapidly with chemotherapy regimen 1, whereas with chemotherapy regimens 4 and 5, reduction of alanine aminotransferase level was observed only from the 2nd month of treatment.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, chronic hepatitis, chemotherapy with 1 line and reserve drugs

**For citations:** Vaniev E.V., Kuzmina N.V., Vasilyeva I.A. Comparative assessment of liver function during the intensive phase of treatment of respiratory tuberculosis patients treated with first line and reserve drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 41-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-41-47>

Для корреспонденции:

Ваниев Эдуард Владимирович  
E-mail: edik\_vaniev@mail.ru

Correspondence:

Eduard V. Vaniev  
Email: edik\_vaniev@mail.ru

Одной из основных причин, ограничивающих возможности проведения полноценного и непрерывного курса химиотерапии (ХТ) при туберкулезе легких, являются нежелательные реакции, вызываемые противотуберкулезными препаратами (ПТП). Нежелательные гепатотоксические реакции обусловлены тем, что при метаболизме многих ПТП в печени образуются метаболиты, обладающие токсическим эффектом. При токсическом повреждении печени морфологические изменения приводят к нарушениям дезинтоксикационной, белковосинтетической и других функций [1, 2, 6, 9]. Лекарствен-

ный гепатит может проявляться как клиническими симптомами: горечь во рту, желтуха, боли и тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, так и без них, только с повышением уровня в крови печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина [1, 4, 6, 7]. Развитие гепатотоксических реакций усугубляется наличием хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей. Также поражение печени при туберкулезе может быть обусловлено интокси-

кационным воздействием самого инфекционного процесса и развитием системного воспалительного ответа. Интоксикационный синдром и системный воспалительный ответ оказывают негативное влияние на все органы и системы [5, 10]. При назначении ПТП происходит наложение всех факторов и ухудшается течение лекарственного гепатита. Чаще гепатотоксические реакции вызывают такие препараты, как изониазид, пиразинамид, рифампицин, ПАСК и бедаквилин [3, 8].

Цель исследования: сравнить функциональное состояние печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного (1-й режим ХТ) и резервного ряда (4/5-й режим ХТ).

### Материалы и методы

В исследование включено 144 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Группу 1 составили 67 пациентов, которые получали лечение по 1-му режиму ХТ, из них у 15 (22,4%) был хронический вирусный гепатит (ХВГ); группу 2 – 77 пациентов, получавших лечение по 4-му или 5-му режиму ХТ, у 18 (23,4%) из них был еще и ХВГ.

По клиническим характеристикам группы 1 и 2 были сопоставимы, в них преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких: 55,2% (37 пациентов) и 49,4% (38 пациентов) соответственно; туберкулемы легких наблюдались у 14,9% (10 пациентов) и 15,6% (12 пациентов); кавернозный туберкулез у 10,5% (7 пациентов) и 13,0% (10 пациентов) соответственно. Остальные клинические формы туберкулеза встречались редко. Все пациенты получали комплексное лечение согласно Приказу МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. и терапию сопровождения. При поступлении в клинику и в динамике всем пациентам проводилось полное клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование, при этом оценивались лабораторные показатели функции печени: уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина.

Выбор тестов определялся тем, что трансаминазы являются органоспецифическими ферментами печени, уровень ЩФ увеличивается в крови как при цитолизе гепатоцитов, так и при нарушении оттока желчи, в том числе при внутрипеченочном микрохолестазе. ГГТП связаны с мембранами гепатоцитов

и эпителиальных клеток желчевыводящих путей и высвобождаются в кровь при токсическом (в том числе лекарственном) повреждении этих мембран, закономерно повышаются также при внутрипеченочном холестазе.

При выявлении повышения функциональных печеночных проб больным назначали стандартную гепатопротективную терапию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 и SPSS 22.0.

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных показателей ( $n, \%$ ). Для сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. В случае, когда частоты ограничивали применение данного критерия, использовалась поправка Йетса и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Данные лабораторных показателей функции печени до начала лечения приведены в табл. 1. Как видно из приведенных в табл. 1 данных, частота нарушений по разным показателям не имела статистически значимой разницы по группам. Наиболее редким отклонением являлось повышение уровня общего билирубина, изменение было выражено весьма умеренно и не сопровождалось появлением прямого билирубина. В обеих группах пациентов с большей частотой отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ, что свидетельствует о наличии паренхиматозных повреждений печени. Повышение уровня печеночных ферментов до начала ХТ мы связывали с наличием сопутствующих ХВГ, а также с параспецифическим воспалением, сопутствующим активному туберкулезному процессу. Амплитуда индивидуальных значений при этом была очень значительной – от минимального повышения до величин, существенно превышающих утроенную верхнюю границу нормы. Далее по частоте нарастали патологические показатели ГГТП и ЩФ, являющиеся маркерами как паренхиматозных повреждений, так и холестаза.

Больные каждой группы были проанализированы отдельно с учетом наличия исходных нарушений

**Таблица 1. Частота исходных нарушений показателей функции печени (%) по группам при госпитализации**

**Table 1. Frequency of baseline liver function abnormalities (%) by groups at hospitalization**

Группы больных	Частота нарушения показателей				
	Общий билирубин, абс. (%)	АЛТ абс. (%)	АСТ абс. (%)	ГГТП абс. (%)	ЩФ абс. (%)
группа 1 ( $n = 67$ )	5 (7,5)	11 (16,4)	12 (17,9)	10 (14,9)	10 (14,9)
группа 2 ( $n = 77$ )	6 (7,8)	21 (27,3)	22 (28,6)	15 (19,5)	4 (5,2)
$p$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

функции печени. Результаты динамических исследований у больных обеих групп, не имевших исходных поражений печени, приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, число больных с повышенным уровнем билирубина в группах нарастает в соответствии с длительностью лечения, при этом статистически значимой разницы в зависимости от длительности лечения и в группах нет,  $p > 0,05$  во всех случаях.

Повышение уровня АЛС и АСТ имеет одинаковые тенденции и при использовании 1-го режима (группа 1), наибольшее число больных с повышением этих показателей отмечено в 1-й мес. лечения с дальнейшим снижением по срокам лечения. Иная картина отмечена в группе 2 при применении 4-го или 5-го режимов – во 2-й и 3-й мес. лечения число больных с повышенным показателем трансаминаз увеличивается. При сравнении группы 1 и группы 2 отмечена статистически значимая разница между ними только в 1-й мес. лечения: повышение АЛТ в группе 1 до 21,4%, в группе 2 до 7,1%; повышение АСТ до 25,5 и до 10,9% соответственно,  $p < 0,05$ .

Число больных с повышением ГГТП в процессе лечения при исходных нормальных показателях наибольшее отмечено в группе 2 – 12,9% и имело тенденцию, противоположную трансаминазам (табл. 2), – нарастание в зависимости от длительности лечения при применении 1-го режима и снижение при применении 4-го и 5-го режимов.

Это может быть отражением различного воздействия на холестаза препаратов основной и резервной групп. Показатель ЩФ в группе 1 был в пределах нормы все время лечения, в группе 2 имел те же тенденции, что и показатель ГГТП.

В табл. 3 показаны средние значения функциональных показателей печени с их отклонениями и амплитудой. Полученные данные в целом подтверждают полученные при анализе табл. 2.

Результаты динамических исследований у больных обеих групп, имевших признаки исходных поражений печени до начала лечения, имели другие тенденции (табл. 4 и 5). Уровень общего билирубина нормализовался и был в пределах нормы при получении лечения препаратами первого ряда и

**Таблица 2. Частота изменения в процессе химиотерапии (%) показателей функции печени у больных, не имевших исходного нарушения**

**Table 2. Frequency of elevated liver function levels during chemotherapy (%) in patients with no baseline disorders**

Сроки исследования	Частота появления нарушения показателей				
	общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТП	ЩФ
группа 1					
	$n = 62$ абс. (%)	$n = 56$ абс. (%)	$n = 55$ абс. (%)	$n = 57$ абс. (%)	$n = 57$ абс. (%)
1 мес.	0	12 (21,4%)	14 (25,5)	2 (3,5)	0
2 мес.	1 (1,6)	10 (17,9)	10 (18,2)	3 (5,3)	0
3 мес.	2 (3,2)	3 (5,4)	4 (7,3)	3 (5,3)	0
группа 2					
	$n = 71$	$n = 56$	$n = 55$	$n = 62$	$n = 73$
1 мес.	0	4 (7,1)	6 (10,9)	8 (12,9)	3 (4,1)
2 мес.	1 (1,4)	8 (14,3)	8 (14,5)	2 (3,2)	2 (2,7)
3 мес.	3 (4,2)	8 (14,3)	8 (14,5)	4 (6,5)	2 (2,7)

**Таблица 3. Показатели функционального состояния печени у пациентов без исходных нарушений в процессе лечения по группам (средние значения, min-max)**

**Table 3. Parameters of liver functions in patients without baseline disorders during treatment by groups (mean values and amplitude)**

Срок лечения	Показатель $M \pm m$ (min-max)				
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л	ГГТП Е/л	ЩФ Е/л
группа 1					
1 мес.	$10,4 \pm 0,5$ (4-23)	$41,6 \pm 6,4$ (6-220)	$42,0 \pm 5,7$ (6-222)	$28,2 \pm 2,1$ (9-112)	$68,3 \pm 2,4$ (33-102)
2 мес.	$10,7 \pm 0,5$ (5-22)	$32,4 \pm 4,0$ (10-210)	$33,1 \pm 2,9$ (9-104)	$30,4 \pm 2,6$ (14-132)	$70,3 \pm 2,6$ (33-115)
3 мес.	$12,0 \pm 0,5$ (6-31)	$27,3 \pm 2,7$ (6-130)	$32,7 \pm 4,4$ (14-253)	$33,5 \pm 1,8$ (16-96)	$70,0 \pm 1,9$ (35-99)
группа 2					
1 мес.	$8,8 \pm 0,4$ (3-19)	$25,4 \pm 3,0$ (8-155)	$30,0 \pm 2,1$ (12-117)	$30,3 \pm 3,7$ (6-102)	$64,5 \pm 3,6$ (35-147)
2 мес.	$9,9 \pm 0,5$ (4-23)	$27,6 \pm 3,5$ (5-135)	$30,6 \pm 2,8$ (9-128)	$23,0 \pm 3,0$ (6-108)	$62,8 \pm 3,7$ (34-158)
3 мес.	$11,1 \pm 0,6$ (4-32)	$31,6 \pm 5,0$ (5-205)	$36,6 \pm 4,7$ (10-181)	$26,7 \pm 3,6$ (8-99)	$66,6 \pm 3,6$ (35-136)

**Таблица 4.** Частота повышения показателей функции печени в процессе химиотерапии (%) у больных с исходным нарушением этих показателей

Table 4. Frequency of elevated liver function parameters in the course of chemotherapy (%) in patients with baseline impairment of these parameters

Сроки лечения	Частота нарушения показателей				
	общий билирубин $\leq 20,5$ мкмоль/л, абс. (%)	АЛТ $\leq 42$ Е/л, абс. (%)	АСТ $\leq 37$ Е/л, абс. (%)	ГГТП 7-50 Е/л, абс. (%)	ЩФ 30-117 Е/л, абс. (%)
группа 1					
	$n = 5$	$n = 11$	$n = 12$	$n = 10$	$n = 10$
1 мес.	0	5 (45,5)	4 (33,3)	3 (30,0)	1 (10,0)
2 мес.	0	3 (27,3)	3 (25,0)	1 (10,0)	0
3 мес.	0	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (10,0)	0
группа 2					
	$n = 6$	$n = 21$	$n = 22$	$n = 15$	$n = 4$
1 мес.	3 (50,0)	21 (100,0)	21 (95,5)	7 (46,7)	3 (75,0)
2 мес.	0	13 (61,9)	13 (59,1)	4 (26,7)	0
3 мес.	2 (33,3)	7 (33,3)	7 (31,8%)	4 (26,7)	0

**Таблица 5.** Показатель функционального состояния печени  $M \pm m$  (min-max) в процессе лечения по различным режимам ХТ у больных с исходным нарушением этих показателейTable 5. Index of liver functional status  $M \pm m$  (min-max) during treatment with different regimens of CT in patients with baseline impairment of these indicators

Срок лечения	Показатель $M \pm m$ (min-max)				
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л	ГГТП Е/л	ЩФ Е/л
группа 1					
1 мес.	$9,3 \pm 2,5$ (5-19)	$77,2 \pm 23,5$ (26-160)	$50,2 \pm 9,5$ (16-77)	$64,0 \pm 4,6$ (56-72)	$105 \pm 17,8$ (59-146)
2 мес.	$9,6 \pm 1,4$ (5-12)	$42,5 \pm 15,1$ (18-116)	$53,4 \pm 14,3$ (14-110)	$48,7 \pm 10,0$ (28-76)	$77,6 \pm 13,1$ (41-101)
3 мес.	$11,4 \pm 2,5$ (5-19)	$43,8 \pm 8,4$ (20-70)	$50,6 \pm 16,2$ (32-126)	$42,0 \pm 3,5$ (36-48)	$70,5 \pm 16,4$ (42-99)
группа 2					
1 мес.	$22,8 \pm 4,3$ (8-33)	$150,2 \pm 44,5$ (45-863)	$96,8 \pm 22,1$ (26-482)	$68,6 \pm 20,1$ (12-297)	$118,5 \pm 25,2$ (45-153)
2 мес.	$14,7 \pm 2,4$ (6-19)	$85,3 \pm 28,6$ (6-620)	$68,7 \pm 16,1$ (19-378)	$66,7 \pm 23,2$ (18-305)	$82,7 \pm 9,8$ (64-108)
3 мес.	$21,8 \pm 10,2$ (5-61)	$36,5 \pm 5,9$ (7-113)	$38,9 \pm 5,1$ (7-99)	$56,1 \pm 16,8$ (15-190)	$60,0 \pm 7,8$ (45-71)

сохранялся повышенным 1-й мес. лечения у половины больных при лечении препаратами второго ряда. У 2 больных группы 2 в течение 3 мес. лечения вновь отмечалось повышение показателей общего билирубина.

Повышенные до начала лечения трансаминазы в процессе лечения имели тенденции к нормализации, при этом нормализовались чаще и быстрее при лечении препаратами основной группы (группа 1) – в 1-й мес. повышение АЛТ оставалось у 45,5%, во 2-й мес. – у 27,3%, в 3-й мес. – у 18,2%. В группе 2 выявлено снижение числа больных с повышенным уровнем АЛТ только со 2-го мес. лечения туберкулеза, при этом АЛТ оставалось повышенным у 61,9% больных, а к 3-му мес. – у 33,3% больных. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) имели место только в течение 1 мес. лечения.

Показатели ГГТП и ЩФ в процессе ХТ имели такие же тенденции, как и показатели трансаминаз, – снижались, при этом при применении препаратов резерва число больных с повышенными показателями, отражающими холестаза, было выше

(достоверно только ЩФ: 10,0%, 1 больной и 75,0%, 3 больных,  $p < 0,05$ ) и снижалось медленнее.

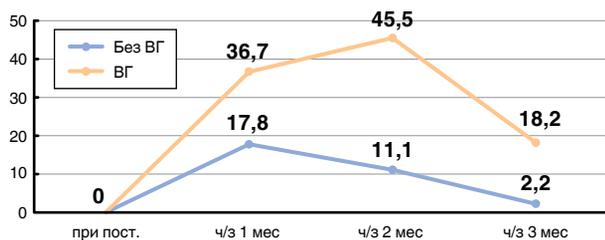
В табл. 5 показаны средние значения функциональных показателей печени с минимальными и максимальными значениями. Полученные данные в целом подтверждают выводы, полученные на основании анализа данных табл. 4.

В обеих группах отдельно проанализировано состояние функции печени у больных, имеющих, кроме туберкулеза, ХВГ, по показателю АЛТ. Из 67 пациентов группы 1 вирусные гепатиты выявлены у 15 (22,4%), и из них у 4 (26,7%) больных при поступлении отмечался подъем уровня АЛТ, а у 11 (73,3%) – уровень АЛТ был в норме. Из 52 больных группы 1, не имевших вирусных гепатитов, у 7 (13,5%) отмечался подъем АЛТ, у 45 (86,5%) больных показатель был в пределах нормы.

Из 77 пациентов группы 2 вирусные гепатиты выявлены у 18 (23,4%) больных, из них у 7 (38,9%) – при поступлении отмечался подъем уровня АЛТ, у 11 (61,1%) пациентов уровень АЛТ был в норме. У 59 – вирусные гепатиты не выявлены, из них

у 14 (23,7%) отмечался подъем уровня АЛТ, у 45 (76,3%) – показатель был в пределах нормы.

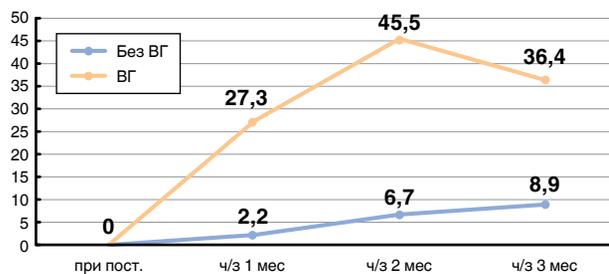
В процессе ХТ у пациентов, получающих препараты основного ряда (группа 1), без исходных нарушений функции печени динамика показателя АЛТ была следующая: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения АЛТ повысился у 36,7% (4/11), через 2 мес. лечения – у 45,5% (5/11), а через 3 мес. – у 18,2% (2/11). У пациентов без вирусных гепатитов отмечалось повышение уровня АЛТ через 1 мес. лечения у 17,8% (8/45), через 2 мес. – у 11,1% (5/45), через 3 мес. – у 2,2% (1/45) (рис. 1). Таким образом, у больных туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом, получающих лечение препаратами основного ряда с исходно нормальными показателями АЛТ, максимальное повышение уровня трансаминаз наблюдается в течение 2 мес. лечения, тогда как у больных, не имеющих ХВГ, ХТ приводит к повышению АЛТ преимущественно в 1-й мес. лечения. При этом частота больных с повышением АЛТ, имеющих ХВГ, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышает число больных с повышением АЛТ, не имеющих ХВГ, на 2-м и 3-м мес. лечения.



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика в динамике по АЛТ (%) пациентов группы 1 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов и без исходных нарушений функции печени

**Fig. 1.** Comparative characteristics of ALT changes (%) in the patients of Group 1 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction

В процессе ХТ у пациентов, получающих препараты резерва (группа 2), без исходных нарушений функции печени динамика показателя АЛТ была следующая: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения уровень АЛТ повысился у 27,3% (3/11), через 2 мес. лечения – у 45,5% (5/11), а через 3 мес. – у 36,4% (4/11). У пациентов без вирусных гепатитов через 1 мес. лечения – у 2,2% (1/45), через 2 мес. – у 6,7% (3/45), через 3 мес. – у 8,9% (4/45) (рис. 2). Таким образом, при лечении препаратами резерва у больных с сопутствующим ХВГ была такая же тенденция, как при лечении препаратами основного ряда, – максимальная частота больных с повышенным АЛТ отмечалась через 2 мес. лечения. Однако у больных без сопутствующего ХВГ в процессе лечения видно постепенное нарастание, а не снижение частоты



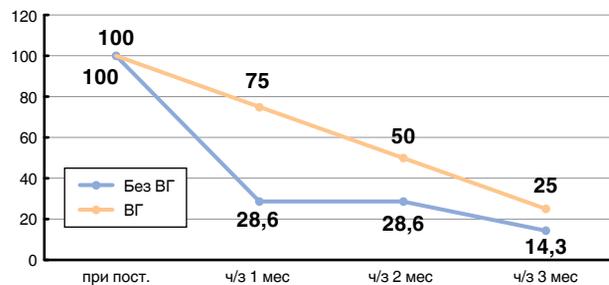
**Рис. 2.** Сравнительная характеристика пациентов группы 2 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов без исходных нарушений функции печени в динамике по АЛТ (%)

**Fig. 2.** Comparative characteristics of the patients of Group 2 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction with consideration of ALT changes (%)

больных с повышением уровня АЛТ при длительном лечении.

При сравнении числа больных группы 1 и группы 2 без исходных нарушений функции печени, но с повышением уровня АЛТ в процессе лечения, имеющих сопутствующий ХВГ и не имеющих ХВГ, достоверные различия (рис. 1 и 2) имеются только при сравнении показателей по числу больных без ХВГ через 1 мес. лечения (17,8 и 2,2%,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с исходными нарушениями функции печени в группе 1 в процессе ХТ отмечалась следующая динамика показателя АЛТ: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения изменения наблюдались у 75,0% (3/4), через 2 мес. лечения – у 50,0% (2/4), а через 3 мес. – у 25,0% (1/4). У пациентов без вирусных гепатитов через 1 мес. лечения – у 28,6% (2/7), через 2 мес. сохранялись на том же уровне – у 28,6% (2/7), а через 3 мес. – у 14,3% (1/7). Как видно на рис. 3, при лечении препаратами основного ряда на фоне гепатопротекторов частота больных с повышенным АЛТ, несмотря на проводимую ХТ, уменьшается уже с 1-го мес. лечения как у больных с сопутствующим ХВГ, так и без него.



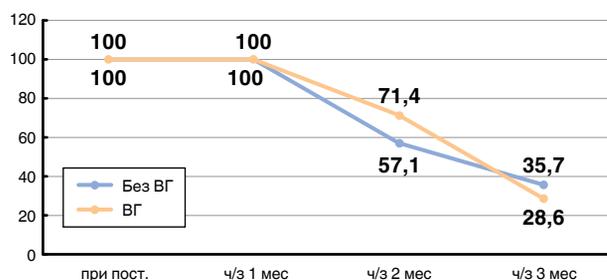
**Рис. 3.** Сравнительная частота в динамике по снижению АЛТ (%) пациентов группы 1 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов с исходным нарушением функции печени по АЛТ

**Fig. 3.** Comparative incidence of ALT reduction (%) in the patients of Group 1 with and without viral hepatitis and with baseline ALT abnormality

У пациентов группы 2 с исходными нарушениями функции печени в процессе ХТ выявлена следующая динамика показателя уровня АЛТ: у пациентов с вирусными гепатитами исходно был повышен у 100% (7/7), через 1 мес. лечения остался у 100% (7/7), через 2 мес. лечения – у 71,4% (5/7), а через 3 мес. – у 28,6% (2/7). У пациентов без вирусных гепатитов при поступлении повышен у 100% (14/14), через 1 мес. лечения – у 100% (14/14), через 2 мес. – у 57,1% (8/59), через 3 мес. – у 35,7% (5/59) (рис. 4). На рис. 4 видно, что при лечении туберкулеза препаратами резерва на фоне гепатопротекторов частота больных с повышенным АЛТ была практически одинаковой как при сопутствующем ХВГ, так и без него, и частота таких больных начало уменьшаться только на 2-м мес. лечения.

### Выводы

У больных с референсными до начала ХТ лабораторными показателями функции печени при применении 1-го режима повышаются уровни трансаминаз в течение 1-го мес. лечения, и их повышение встречается статистически значимо чаще, чем у больных, получающих лечение по 4-му или 5-му режимам ХТ. В дальнейшем число больных с повышением уровня трансаминаз снижается при лечении по 1-му режиму ХТ и продолжает повышаться ко 2-му и 3-му мес. лечения у больных при лечении по 4-му или 5-му режимам.



**Рис. 4.** Сравнительная характеристика в динамике по АЛТ (%) пациентов группы 2 с вирусными гепатитами и без них с исходными нарушениями функции печени

**Fig. 4.** Comparative characteristics of ALT changes (%) in the patients of Group 2 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction

При проведении ХТ больным с исходно повышенными функциональными печеночными пробами отмечена обратная тенденция. На 1-м мес. лечения число больных с сохранением повышенных трансаминаз больше в группе пациентов, получающих лечение по 4-му или 5-му режиму. При этом при применении 1-го режима уровень трансаминаз нормализуется чаще и быстрее, тогда как при применении 4-го или 5-го режима снижение числа больных с повышенным АЛТ отмечено только со 2-го месяца ХТ.

У больных, имеющих сопутствующий ХВГ, паренхиматозные повреждения печени встречаются чаще и их нормализация происходит медленнее.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

### REFERENCES

1. Абдуллаев Р. Ю., Ваниев Э. В., Каминская Г. О., Васильева И. А., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II б режимов химиотерапии // Пробл. туб. и болезни легких. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
2. Ваниев Э. В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
3. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени // Практич. медицина. – 2014. – № 1. – С. 20-30.
4. Harada Y., Kawakami K., Koyama K. et al. Case of fatal liver failure due anti-tuberculous therapy // *Kekkaku*. – 2007. – Vol. 82 (Suppl. 9). – P. 705-709.
5. Javadi M. R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16 (Suppl.10). – P. 1104-1110.
6. Santhosh S., Sini T. K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 572 (Suppl. 1). – P. 69-73.
7. Shigeto E. Committee for Treatment Japanese Society for Tuberculosis. Survey of anti-tuberculosis drug-induced severe liver injury in Japan // *Kekkaku*. – 2007. – Vol. 82 (Suppl. 5). – P. 467-473.
8. Sotgiu G., Centis R., D'ambrosio Lia, Migliori G. B. Tuberculosis treatment and drug Regimens // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – Vol. 5. – P. a017822.
1. Abdullaev R. Yu., Vaniev E. V., Kaminskaya G. O., Vasilyeva I. A., Komissarova O. G. Evaluation of functional liver state in patients suffering from new pulmonary tuberculosis when using I and II chemotherapy regimens. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2009, no. 2, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Vaniev E. V. *Effektivnost khimioterapii v pervye vuyavlennykh bolnykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivostyu MBT. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Chemotherapy efficacy of new destructive pulmonary tuberculosis patients with drug resistance. Synopsis of Cand. Diss.] Moscow, 2008, 26 p.
3. Eremina E. Yu. Drug-associated liver disorders. *Praktich. Meditsina*, 2014, no. 1, pp. 20-30. (In Russ.)
4. Harada Y., Kawakami K., Koyama K. et al. Case of fatal liver failure due anti-tuberculous therapy. *Kekkaku*, 2007, vol. 82, suppl. 9, pp. 705-709.
5. Javadi M. R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2007, vol. 16, suppl.10, pp. 1104-1110.
6. Santhosh S., Sini T. K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 572, suppl. 1, pp. 69-73.
7. Shigeto E. Committee for Treatment Japanese Society for Tuberculosis. Survey of anti-tuberculosis drug-induced severe liver injury in Japan. *Kekkaku*, 2007, vol. 82, suppl. 5). pp. 467-473.
8. Sotgiu G., Centis R., D'ambrosio Lia, Migliori G. B. Tuberculosis treatment and drug Regimens. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2015, vol. 5, pp. a017822.

9. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs // *Rev. Port. Pneumon.* – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 21-22.
10. Wong W. M., Wu P. C., Yuen M. F., Cheng C. C., Yew W. W., Wong P. C., Tam C. M., Leung C. C., Lai C. L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection // *Hepatology* – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 201-206.
9. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs. *Rev. Port. Pneumon.*, 2007, vol. 13, suppl. 6, pp. 21-22.
10. Wong W.M., Wu P.C., Yuen M.F., Cheng C.C., Yew W.W., Wong P.C., Tam C.M., Leung C.C., Lai C.L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, 2000, vol. 31, no. 1, pp. 201-206.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

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

**Васильева Ирина Анатольевна**  
*доктор медицинских наук, профессор, директор.*

**Ваниев Эдуард Владимирович**  
*кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением терапии № 2.*

**Кузьмина Наталья Владимировна**  
*БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет»,  
профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки.  
628412, ХМАО – Югра, г. Сургут, просп. Ленина, д. 1.*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

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

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

**Eduard V. Vaniev**  
*Candidate of Medical Sciences,  
Head of Therapy Department no. 2.*

**Natalya V. Kuzmina**  
*Surgut State University,  
Professor of Department  
for Multiple Discipline Clinical Training.  
1, Lenina Ave., Surgut,  
KhMAO-Yugra, 628412.*

Поступила 05.02.2021

Submitted as of 05.02.2021



## ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулез у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы

А. В. КУКУРИКА<sup>1</sup>, Е. И. ЮРОВСКАЯ<sup>2</sup>, О. В. СЕРДЮК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

РЕЗЮМЕ

Приведено клиническое наблюдение течения ВИЧ-ассоциированного мультирезистентного туберкулеза у беременной женщины. Сложность клинической ситуации состояла в том, что во время проведения основного курса лечения у пациентки было две беременности и роды с интервалом менее 2 лет, причем дебют заболевания пришелся на ранний срок первой беременности. Случай демонстрирует эффективное лечение специфического процесса и благоприятные перинатальные исходы. Дана оценка врачебной тактики, проанализированы вопросы своевременности диагностики, комплексной терапии, выбора способа родоразрешения, рассмотрена необходимость междисциплинарного взаимодействия на всех этапах наблюдения для повышения качества оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, беременность

**Для цитирования:** Кукурика А. В., Юровская Е. И., Сердюк О. В. ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулез у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 48-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-48-54>

## HIV-Associated Multiple Drug Resistant Tuberculosis in a Pregnant Woman: Clinical Course, Treatment Efficacy and Perinatal Outcomes

A. V. KUKURIKA<sup>1</sup>, E. I. YUROVSKAYA<sup>2</sup>, O. V. SERDYUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Makeevka City TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

A clinical case of HIV-associated multiple drug resistant tuberculosis in a pregnant woman is presented. The clinical situation was complicated since during the main course of treatment this patient had two pregnancies and delivery with an interval of less than 2 years, and the onset of the disease occurred during the early period in the first pregnancy. This case demonstrates effective treatment of the specific disease and favorable perinatal outcomes. The article assesses medical tactics, analyzes the time of diagnosis, complex therapy, the choice of the way of delivery, considers the need for interdisciplinary interaction at all stages of observation to improve the quality of care.

**Key words:** multiple drug resistant tuberculosis, HIV infection, pregnancy

**For citations:** Kukurika A.V., Yurovskaya E.I., Serdyuk O.V. HIV-associated multiple drug resistant tuberculosis in a pregnant woman: clinical course, treatment efficacy and perinatal outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 48-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-48-54>

### Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна  
E-mail: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

### Correspondence:

Anastasia V. Kukurika  
Email: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

Глобальная распространенность коинфекции – туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) – является причиной заболеваемости и смертности женщин репродуктивного возраста и новорожденных. Беременные и родильницы входят в группу риска по туберкулезу, поскольку показатель заболеваемости среди них в 1,5-2,5 раза превышает таковой в общей популяции женщин и имеет тенденцию к росту [1]. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-позитивных беременных увеличивает материнскую смертность в 2-3 раза, младенческую – в 3-4 раза в сравнении с ВИЧ-позитивными женщинами без туберкулеза [10]. Контингент беременных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и является одной из наиболее сложных групп медицинского наблюдения [6, 13]. Физиологические изменения в организме женщин в период гестации сопровождаются прогрессированием специ-

фического процесса, что приводит к осложнениям акушерского анамнеза и способствует неблагоприятному течению коинфекции [3]. В настоящее время увеличивается число женщин с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, мотивированных пролонгировать беременность, что сопровождается сложностями междисциплинарного подхода к их лечению [2]. Отсутствие обобщенных статистических данных о течении МЛУ-ТБ/ВИЧ-и у беременных и четких клинических рекомендаций по ведению пациенток данной категории в нормативной документации требует повышенного внимания фтизиатров, инфекционистов и акушеров-гинекологов. В связи с этим представляем клинический случай диагностики и лечения МЛУ-ТБ при беременности на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

Больная Н. (22 года) поступила в мае 2015 г. в Республиканскую клиническую туберкулезную боль-

ницу с жалобами на кашель со слизистой мокротой, субфебрильную температуру, общую слабость.

Из анамнеза жизни установлено, что больная имела контакт с гражданским мужем, находившимся на лечении по поводу МЛУ-ТБ (устойчивость микобактерии туберкулеза (МБТ) определена к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу, стрептомицину и фторхинолонам – левофлоксацину и моксифлоксацину).

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с конца апреля 2015 г., когда появились жалобы на кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, общую слабость. Обратилась за медицинской помощью в общую лечебную сеть, рентгенологически выявлена патология в легких. Консультирована фтизиатром, госпитализирована в противотуберкулезный стационар для дообследования.

Данные объективного осмотра при поступлении: общее состояние удовлетворительное, индекс массы тела – 19,15 кг/м<sup>2</sup>, температура – 37,3°С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений – 19 в минуту. Деятельность сердца ритмичная, тоны ясные, артериальное давление – 110/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 86 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

При поступлении в мокроте методом микроскопии кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. При посеве мокроты на жидкую питательную среду на аппарате Bactec MGIT 960 получен рост МБТ (+). По данным общего анализа крови имелись признаки воспаления и железодефицитной анемии легкой степени тяжести (гемоглобин – 128,6 г/л, эритроциты – 3,7 Т/л, лейкоциты – 4,8 г/л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 62%, лимфоциты – 29%, моноциты – 4%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 38 мм/ч), общий анализ мочи в пределах нормы (удельный вес – 1 002, лейкоциты – 3-4 в поле зрения). Методом иммуноферментного анализа дважды обнаружены антитела к ВИЧ. О положительном ВИЧ-статусе узнала впервые. Вероятный путь заражения – половой. Консультирована инфекционистом, дообследована. Иммунологический статус: CD4 – 260 кл/мкл, вирусная нагрузка – 29 515 РНК-копий/мл.

**Данные гинекологического анамнеза.** Менархе в 14 лет, менструации каждые 28 дней, продолжаются 4-5 дней, менструальный цикл установился через 8 мес. Менструации регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 17 лет, контрацепция отсутствует. В возрасте 22 лет наступила первая маточная беременность. Живет в гражданском браке с мужчиной 25 лет, состоящим на учете у фтизиатра по поводу МЛУ-ТБ легких. Беременность желанная, возникла спонтанно, установлена после

госпитализации в противотуберкулезный стационар, подтверждена ультразвуковыми методами на сроке 6-7 нед.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), выполненной с защитой беременной матки, в S<sub>1+2</sub>, S<sub>6</sub> левого легкого инфильтраты с полостями распада, в S<sub>6</sub> – полость диаметром до 2 см, очаги средней интенсивности, лимфангит (рис. 1).



**Рис. 1.** Обзорная рентгенограмма ОГК при поступлении от 28.05.2015 г.

*Fig. 1. Chest X-ray by hospital admission as of 28.05.2015*

На основании клинико-рентгенологической картины и данных дополнительных исследований центральной врачебной консультативной комиссией выставлен клинический диагноз «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б (CD4 – 250 кл/мкл; ВН – 29 515 РНК-копий/мл). Впервые выявленный туберкулез (06.2015 г.) верхних долей легких, S<sub>6</sub> левого легкого (инфильтративный) (деструкция +; посев МБТ +; микроскопия – лекарственная устойчивость МБТ, в работе). Железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Беременность I, 12 нед.».

До получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) назначено лечение по 1-му режиму химиотерапии: изониазид (H) 0,3 г, рифампицин (R) 0,6 г, пиразинамид (Z) 1,5 г, этамбутол (E) 1,2 г. С 12-й нед. назначена антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме: лавизид (ZDV/ЗТС), алувия (LPV/RTV).

С пациенткой проведена беседа о возможных рисках для нее и плода на фоне лечения МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, женщина приняла решение сохранить беременность.

Лечение переносила удовлетворительно, по схеме HRZE получила 50 доз, когда пришли данные о наличии лекарственной устойчивости МБТ к

H, R, S, E и лекарственной чувствительности к Km, Cm, Ofx, Et, PAS. Представлена на консилиум по химиорезистентному туберкулезу, зарегистрирован случай МЛУ-ТБ. Клинический диагноз «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б (CD4 – 250 кл/мкл). МЛУ ТБ легких – верхние доли легких, С<sub>6</sub> левого легкого (инфильтративный)».

Назначено лечение по 4-му режиму химиотерапии туберкулеза: пиразинамид (Z) 2,0 г, левофлоксацин (Lfx) 1,0 г, протионамид (Pt) 0,75 г, циклосерин (Cs) 0,75 г, ПАСК (PAS) 8,0 г. Лечение принимала регулярно, переносила удовлетворительно, наблюдалась инфекционистом и гинекологом. До родов в интенсивную фазу по 4-му режиму химиотерапии приняла 158 доз. Стойко абациллирована.

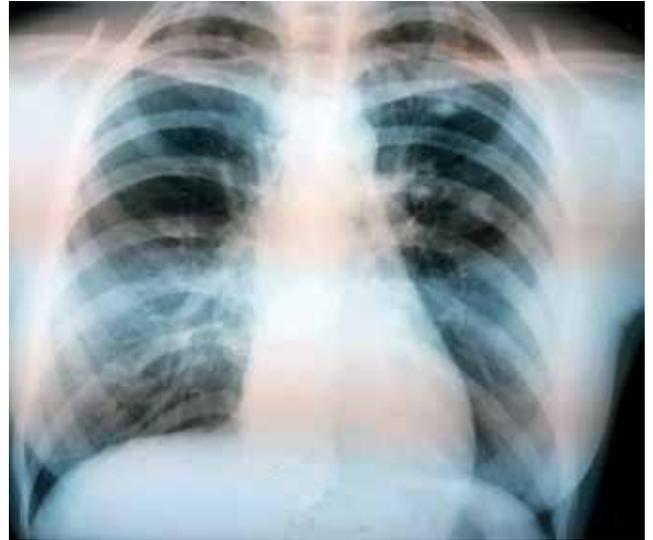
**Данные акушерского анамнеза.** При ультразвуковом скрининге в 12, 15 и 19 нед. доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено. В I триместре зарегистрирована угроза аборта. От биохимического скрининга больная отказалась. При УЗИ на 31-й нед. беременности плацента расположена по передней стенке матки. Степень созревания III (преждевременное созревание). На сроке 39 нед. появились регулярные схватки, длительность – до 1 мин, промежутки 35-40 с. Околоплодные воды не отходили. Появились жалобы на тянущую боль внизу живота, давление на промежность, бригадой скорой помощи пациентка доставлена в родильный дом. 16.01.2016 г. состоялось родоразрешение кесаревым сечением на 39-й нед. беременности (роды первые срочные). Кровопотеря в родах составила 350 мл.

**Перинатальный исход.** Извлечен плод женского пола массой 2 600 г, ростом 43 см, оценка по шкале Апгар на 1-й мин – 6 баллов, на 5-й мин – 8 баллов, врожденные пороки развития отсутствуют. Новорожденная осмотрена неонатологом, изолирована от матери. При исследовании ДНК ВИЧ в крови новорожденной не выявлены. Назначена химиопрофилактика зидовудином. Вакцинация БЦЖ не проводилась по причине перинатального контакта с матерью по ВИЧ.

В связи с рождением ребенка муж пациентки обследован, выявлено расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ к препаратам II ряда (Am, Cm, Lfx, Mfx). По решению консилиума, взят на повторный курс лечения с диагнозом «туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью». Ребенок передан под наблюдение бабушки.

22.01.2016 г. пациентка повторно госпитализирована в туберкулезную больницу для дальнейшего лечения по прежней схеме. В послеродовом периоде состояние средней степени тяжести. Предъявляет жалобы на общую слабость, тошноту после приема противотуберкулезных препаратов (ПТП). К лечению добавлена симптоматическая терапия. На 9-е сут после родов проведено рентгенологическое исследование ОГК: в верхних долях и С<sub>6</sub> левого легкого определяются множественные инфильтра-

ты с полостями распада, полиморфные очаги. Корни легких расширены за счет увеличения лимфатических узлов средостения (рис. 2). Возможности выполнить компьютерную томографию ОГК не было в связи с материальным положением пациентки. На фоне комбинированного лечения состояние пациентки нормализовалось, уменьшились симптомы интоксикации и диспепсии.



**Рис. 2.** Обзорная рентгенограмма ОГК от 25.01.2016 г.

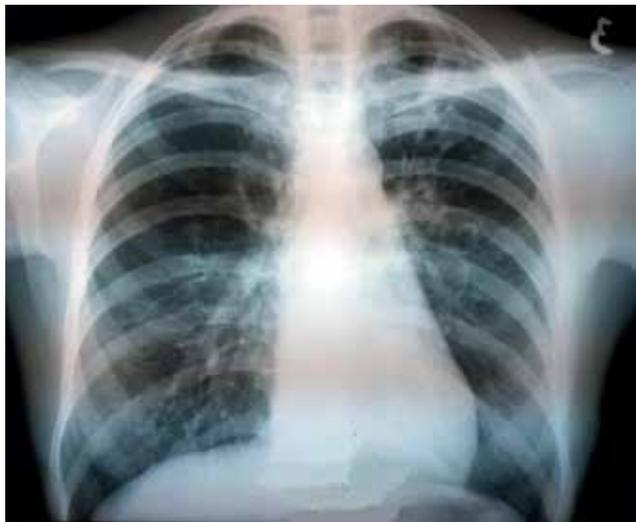
**Fig. 2.** Chest X-ray as of 25.01.2016

В марте 2016 г. у больной возобновилось бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии и культурально (получен рост 11 колоний), по результату ТЛЧ выявлено расширение спектра лекарственной устойчивости к препаратам II ряда (офлоксацину). Консилиумом зарегистрирована неудача лечения. Назначена новая схема лечения: пиразинамид (Z) 2,0 г, капреомицин (Cm) 1,0 г, моксифлоксацин (Mfx) 0,4 г, протионамид (Pt) 0,75 г, циклосерин (Cs) 0,75 г, ПАСК (PAS) 8,0 г, беквифин (Bdq) по схеме. АРТ по схеме: тенофовир (TDF), эмтрицитабин (FTC), эфавиренц (EFV).

Завершила интенсивную фазу лечения, получила 240 доз по 4-й категории. Стойко абациллирована. На контрольной рентгенограмме ОГК положительная динамика – значительное рассасывание инфильтрации в верхней доле левого легкого, частичное заживление полостей деструкции, нарастание фиброза (рис. 3).

Клинический диагноз «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б (CD4 – 437 кл/мкл). Фаза ремиссии на фоне АРТ (ВН < 40 РНК-копий/мл). МЛУ-ТБ верхних долей легких, С<sub>6</sub> левого легкого (инфильтративный)».

В декабре 2016 г. с положительной клинико-рентгенологической динамикой выписана на поддерживающую фазу химиотерапии под наблюдение



**Рис. 3.** Обзорная рентгенограмма ОГК от 17.11.2016 г.

**Fig. 3.** Chest X-ray as of 17.11.2016

участкового фтизиатра в Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки. ПТП по схеме Z Mfx Pt Cs PAS принимала регулярно, переносила удовлетворительно, всего получила 117 доз. Находилась под наблюдением инфекциониста и гинеколога. Иммуный статус: CD4 – 557 кл/мкл, вирусная нагрузка < 40 РНК-копий/мл.

У мужа пациентки возобновилось массивное бактериовыделение, консилиумом принято решение о нецелесообразности продолжения химиотерапии туберкулеза, случай был зарегистрирован как «неудачи лечения туберкулеза» с множественной лекарственной устойчивостью. Для соблюдения инфекционного контроля мужчине предложена госпитализация в специализированный стационар, от которой он категорически отказался.

Несмотря на неоднократно проведенные беседы о методах контрацепции, в апреле 2017 г. у пациентки в возрасте 24 лет спонтанно возникла вторая маточная беременность. Установлена в женской консультации, подтверждена ультразвуковыми методами на сроке 16 нед. Была угроза прерывания беременности из-за соматической патологии. Пациентка приняла решение пролонгировать беременность. Фтизиатром рекомендовано продолжение лечения по прежней схеме. Инфекционистом произведена замена схемы АРТ на зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), лопинавир (LPV). До родов получила 218 доз ПТП поддерживающей фазы 4-го режима.

**Акушерский анамнез.** При проведении пренатального скрининга во II триместре в сроке 15-20 нед. гестации использовался только эхографический метод пренатальной диагностики, во время которого аномалий развития плода не обнаружено. Биохимический скрининг с исследованием маркеров хромосомной патологии: хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола и альфа-фетопротеина не выполнен из-за неудовлет-

ворительного материального положения пациентки. Использование методов инвазивной диагностики (амниоцентез) в данной клинической ситуации было сопряжено с высоким риском передачи ВИЧ плоду. Роды вторые срочные на сроке 38 нед. состоялись 02.09.2017 г. Родоразрешение посредством кесарева сечения. Кровопотеря в родах – 300 мл.

**Перинатальный исход.** Извлечен плод мужского пола массой 3 250 г, ростом 45 см, аномалий развития не выявлено. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7 баллов, на 5-й мин – 8 баллов. Больная разобщена с новорожденным. ДНК ВИЧ в крови не выявлены, новорожденному назначена химиопрофилактика зидовудином. Вакцинация БЦЖ не проводилась в связи с контактом по ВИЧ-инфекции.

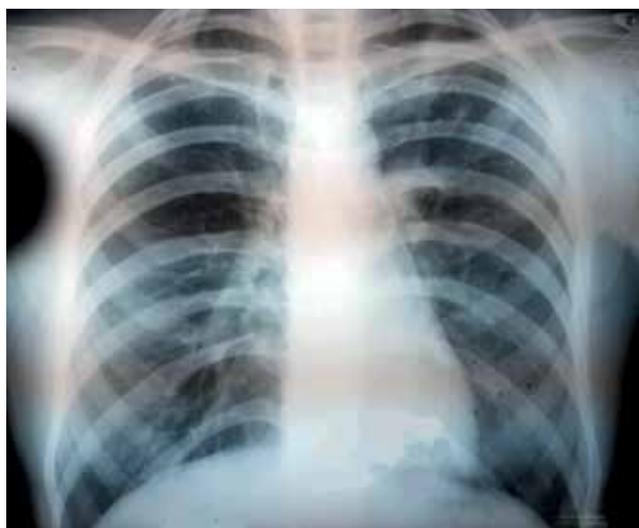
Согласно заключению врачебно-экспертной комиссии, ни мать, ни отец контактировать с детьми не могут. Новорожденный передан бабушке до окончания лечения пациентки в поддерживающую фазу противотуберкулезной терапии по 4-му режиму.

В послеоперационном периоде больная находилась в палате интенсивной терапии. Состояние средней степени тяжести за счет интоксикации, сохранялась общая слабость. Назначена антибактериальная и противовоспалительная терапия. На 7-е сут состояние стабильно удовлетворительное, больная выписана для продолжения лечения на амбулаторный этап. На 8-е сут выполнена рентгенограмма ОГК: справа в верхней доле участок пневмосклероза, слева – также положительная динамика – формирование посттуберкулезного фиброза. Продолжено плановое лечение, ПТП и АРТ принимала регулярно, наблюдалась у инфекциониста.

В конце сентября 2017 г. умер муж пациентки от причин, не связанных с туберкулезом. Несмотря на нестабильное психоэмоциональное состояние, в феврале 2018 г. пациентка полностью завершила курс противотуберкулезной химиотерапии по 4-й категории, в поддерживающую фазу приняла 360 доз. На контрольной рентгенограмме ОГК справа в верхней доле сформировался участок пневмосклероза, слева в С<sub>6</sub> – фиброзно-цирротические изменения, корни легких фиброзно изменены (рис. 4).

С диагнозом «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б (CD4 – 557 кл/мкл). Фаза ремиссии на фоне АРТ (ВН < 40 РНК-копий/мл). Остаточные посттуберкулезные изменения в виде интенсивных очагов, фиброзных изменений в верхней доле правого легкого и С<sub>6</sub> левого легкого» продолжает наблюдение в противотуберкулезном диспансере.

После завершения лечения пациентка забрала детей в семью. К настоящему времени дети здоровы, на учете у фтизиатра и инфекциониста не состоят, развиваются в соответствии с возрастом. Пациентка чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Регулярно наблюдается и обследуется у фтизиатра, инфекциониста и гинеколога по месту жительства.



**Рис. 4.** Обзорная рентгенограмма ОГК от 30.01.2018 г.

**Fig. 4.** Chest X-ray as of 30.01.2018

### Заключение

Основной проблемой в данной клинической ситуации были 2 беременности с промежутком между родами 1 год 8 мес. По данным исследований, активный туберкулезный процесс во время беременности осложняет акушерский анамнез, увеличивает риск материнской и младенческой смертности, способствует неблагоприятным перинатальным исходам [5, 10]. Также у ВИЧ-положительных беременных выше риск развития преэклампсии, акушерских кровотечений, анемии, невынашивания и недонашивания беременности, спонтанных аборт, преждевременных родов, задержки роста, развития и гипоксии плода [4, 7, 9]. При сочетании МЛУ-ТБ/ВИЧ-и туберкулез является ведущим фактором акушерских осложнений, перинатального инфицирования ВИЧ, летальных исходов [12]. В представленном случае первая беременность осложнила клиническую ситуацию, способствуя усугублению иммунодефицита и прогрессированию специфического процесса, как следствие – расширению спектра лекарственной устойчивости МБТ. Вторая беременность в небольшом интервале времени сопровождалась повышенным риском развития неблагоприятного исхода коинфекции. Риск прерывания беременностей по причине соматической патологии был достаточно высоким, а их сохранение на фоне лечения повышало вероятность тератогенных эффектов и вертикального пути инфицирования ВИЧ новорожденных. Несмотря на осведомленность о рисках, на фоне психологической поддержки родных и медицинских сотрудников пациентка дважды принимала решение пролонгировать беременность.

Представленное наблюдение из практики демонстрирует лечение ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ,

дебют которого пришелся на ранний срок первой беременности. Сложность диагностики состояла в позднем выявлении ВИЧ-статуса, спектра лекарственной устойчивости МБТ. По данным авторов, назначение противотуберкулезной терапии в первом триместре беременности является наиболее неблагоприятным для плода, однако прогрессирование туберкулеза представляет большую опасность в сравнении с риском проведения противотуберкулезной терапии [11]. Противотуберкулезная и антиретровирусная терапия была назначена пациентке с 12-й нед. беременности, чтобы минимизировать вероятность проявления тератогенного действия, врожденных пороков развития и хромосомных аномалий. Схемы АРТ и ПТП подбирались согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [15, 16]. Клинический случай свидетельствует, что, несмотря на несвоевременность диагностики, адекватно подобранные схемы на ранних сроках гестации и высокая приверженность к лечению помогли пациентке успешно завершить лечение туберкулеза и добиться стойкой ремиссии ВИЧ-инфекции.

Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку включает 3 основных этапа: назначение АРТ, оперативное родоразрешение и отказ от грудного вскармливания [8, 14]. В данной ситуации прием АРТ, высокая приверженность к лечению, низкий уровень вирусной нагрузки, отсутствие инвазивных диагностических вмешательств в анамнезе, социальных факторов риска у больной, родоразрешение кесаревым сечением и отсутствие таких факторов риска, как генетические дефекты, аномалии развития и недоношенность плодов, снизили вероятность инфицирования ВИЧ и способствовали благоприятным перинатальным исходам.

Клиническое течение коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ-и при беременности характеризовалось прогрессированием туберкулезного процесса в легких, расширением спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Течение беременностей осложнилось угрозой прерывания в I триместре, железодефицитной анемией, преждевременным созреванием плаценты. Обе беременности доношены до срока с живорождениями. Несмотря на возможные риски внутриутробного инфицирования плода не только ВИЧ, но и МБТ, а также развития туберкулеза у детей в течение первого года жизни, пациентка приняла решение пролонгировать беременности. Рождение здоровых детей стало возможным при условии высокой приверженности к лечению, низкого уровня вирусной нагрузки, детекции МБТ с идентификацией лекарственной устойчивости, проведения адекватной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ и инфицирования туберкулезом новорожденных.

**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. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 1080 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-4916-5.
2. Валдошова С. Ш., Додхоева М. Ф., Сиродждинова У. Ю. Беременность и туберкулез: проблемы и пути их решения // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 147-153.
3. Корецкая Н. М. Туберкулез, беременность и материнство // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 48, № 1. – С. 12-19.
4. Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Яковлева О. А. Особенности течения гестации и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-позитивных женщин // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». – 2019. – Т. 3, № 25 (400). – С. 46-48.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Кравченко Е. Н., Валева Г. А. Влияние беременности на течение специфического процесса в легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4. – С. 18-23.
6. Нестеренко А. В., Зимина В. Н. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 48-55.
7. Репина М. А., Паведец Д. А. ВИЧ-инфекция и материнская смертность // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 4. – С. 30-39.
8. Чернявская О. А. Ведение беременной пациентки с ВИЧ-инфекцией и множественными вторичными заболеваниями на фоне выраженного иммунодефицита // Вестник РГМУ. – 2017. – № 1. – С. 52-58.
9. Яковлева О. А., Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Тихоненко Я. В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с преждевременными родами // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 72, № 1. – С. 67-71.
10. Bates M., Ahmed Y., Kapata N., Maeurer M., Mwaba P., Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy // Int. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 24-27.
11. Dennis E. M., Hao Y., Tamambang M., Roshan T. N., Gatlin K. J., Bghigh H. et al. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death // PLoS One. – 2018. – Vol. 133. – P. 111.
12. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 108. – P. 181-183.
13. Lessnau K. D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature // Chest. – 2003. – № 123. – P. 953-956.
14. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005 // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – P. 241-249.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
16. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016.

REFERENCES

1. *Akusherstvo. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Obstetrics. National guidelines]. G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskiy, eds., 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, 1080 p., (National Guidelines Series), ISBN 978-5-9704-4916-5.
2. Valdoshova S.Sh., Dodkhoeva M.F., Sirodzhidina U.Yu. Pregnancy and tuberculosis: problems and solutions. *Vestnik Avitsenny*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 147-153. (In Russ.)
3. Koretskaya N.M. Tuberculosis, pregnancy and maternity. *Mat i Ditya v Kuzbasse*, 2012, vol. 48, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)
4. Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Yakovleva O.A. Specific course of gestation and perinatal outcomes of preterm birth in HIV-positive women. *Meditsinsky Alfavit, Seriya Sovremennaya Ginekologiya*, 2019, vol. 3, no. 25 (400), pp. 46-48. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A. Influence of pregnancy on the specific lung diseases. *Sibirskoye Meditsinskoye Obzreniye*, 2015, no. 4, pp. 18-23. (In Russ.)
6. Nesterenko A.V., Zimina V.N. The specific course and effectiveness of tuberculosis treatment in pregnant women with different HIV status. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 48-55. (In Russ.)
7. Repina M.A., Pavelets D.A. HIV infection and maternal mortality. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2019, no. 4, pp. 30-39. (In Russ.)
8. Chernyavskaya O.A. Management of a pregnant patient with HIV infection and multiple secondary diseases against a background of severe immunodeficiency. *Vestnik RGMU*, 2017, no. 1, pp. 52-58. (In Russ.)
9. Yakovleva O.A., Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Tikhonenko Ya.V. The specific course of pregnancy and labor in HIV-infected women with preterm delivery. *Mat i Ditya v Kuzbasse*, 2018, vol. 72, no. 1, pp. 67-71. (In Russ.)
10. Bates M., Ahmed Y., Kapata N., Maeurer M., Mwaba P., Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *Int. J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 32, pp. 24-27.
11. Dennis E.M., Hao Y., Tamambang M., Roshan T. N., Gatlin K. J., Bghigh H. et al. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death. *PLoS One*, 2018, vol. 133, pp. 111.
12. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2010, vol. 108, pp. 181-183.
13. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*, 2003, no. 123, pp. 953-956.
14. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, pp. 241-249.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2019.
16. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кукурика Анастасия Владимировна**  
 Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки,  
 врач-фтизиатр.  
 86112, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.  
 E-mail: nastya\_kukurika@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Anastasia V. Kukurika**  
 Makeevka City TB Dispensary,  
 Phthisiologist.  
 7, Sormovskaya St., Makeevka, 86112.  
 Email: nastya\_kukurika@mail.ru

*Республиканская клиническая туберкулезная больница,  
283032, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104а.*

**Юровская Екатерина Игоревна**

*врач-фтизиатр.*

*E-mail: doctorstoptb@gmail.com*

**Сердюк Оксана Викторовна**

*заведующая туберкулезным легочным отделением  
для больных мультирезистентным туберкулезом.*

*E-mail: doctorstoptb@gmail.com*

*Republican Clinical Tuberculosis Hospital,  
104-a, Ilichia Ave., Donetsk, 283032.*

**Ekaterina I. Yurovskaya**

*Phthisiologist.*

*Email: doctorstoptb@gmail.com*

**Oksana V. Serdyuk**

*Head of Tuberculosis Pulmonary Department for Patients with  
Multiple Drug Resistance.*

*Email: doctorstoptb@gmail.com*

Поступила 11.11.2020

Submitted as of 11.11.2020



## Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1

Н. В. ОРЛОВА<sup>1</sup>, О. Д. ОСТРОУМОВА<sup>2</sup>, Е. В. ШИХ<sup>3</sup>, С. В. СМЕРДИН<sup>4</sup>, Е. В. РЕБРОВА<sup>3</sup>, В. А. ДЁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

<sup>4</sup>ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализировано 57 источников литературы о пневмотоксичности противоопухолевых препаратов. Установлено, что на развитие пневмотоксических эффектов могут оказывать влияние такие факторы риска, как пол, возраст, курение, сопутствующие заболевания, продолжительность терапии. Симптомы лекарственного поражения легких противоопухолевыми препаратами неспецифичны, что затрудняет их своевременную диагностику. Для профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции лекарственно-индуцированного поражения легких на фоне противоопухолевой терапии необходима информированность практикующих врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированные поражения легких, противоопухолевая терапия, пневмотоксичность, нежелательные лекарственные реакции

**Для цитирования:** Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 55-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-55-62>

## Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Diagnosis, Features of the Clinical Course, Risk Factors, Differential Diagnosis, Treatment, and Prevention. Part 1

N. V. ORLOVA<sup>1</sup>, O. D. OSTROUMOVA<sup>2</sup>, E. V. SHIKH<sup>3</sup>, S. V. SMERDIN<sup>4</sup>, E. V. REBROVA<sup>3</sup>, V. A. DYO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

ABSTRACT

57 publications on pneumotoxicity of antitumor drugs were analyzed. It was found that the development of pneumotoxic effects could be influenced by risk factors such as gender, age, tobacco smoking, comorbidities, and duration of therapy. Symptoms of lung injury induced by antitumor drugs are nonspecific thus it is difficult to diagnose them promptly. For prevention, early diagnosis and timely management of drug-induced lung injury during antineoplastic therapy, it is necessary to raise awareness of such a condition in practitioners of different specialties, primarily general practitioners, pulmonologists, phthisiologists, and oncologists.

**Key words:** drug-induced lung injury, antineoplastic therapy, pneumotoxicity, adverse drug reactions

**For citations:** Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. Lung injury induced by antitumor drugs: diagnosis, features of the clinical course, risk factors, differential diagnosis, treatment, and prevention. Part 1. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 55-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-55-62>

**Для корреспонденции:**

Остроумова Ольга Дмитриевна  
E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Correspondence:**

Olga D. Ostoumova  
Email: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

В настоящее время появляется все больше новых противоопухолевых препаратов, способных улучшать прогноз и увеличивать продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако применение этих препаратов ассоциировано с большой частотой развития неблагоприятных лекарственных реакций, в том числе со стороны органов дыхания. Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) отличаются большим многообразием, их необходимо дифференцировать

в связи со схожестью клинической картины с различными заболеваниями органов дыхания.

ЛИПЛ, вызванные противоопухолевыми препаратами, являются широко распространенной формой ятрогенного повреждения [44, 47, 49]. Некоторые из них потенциально предотвратимы (особенно связанные с кумулятивным эффектом), многие же являются индивидуальными и непредсказуемыми.

По оценкам разных авторов, от 10 до 20% всех пациентов, получающих противоопухолевые препа-

раты, имели различные проявления легочной токсичности, а частота ее возникновения варьировала в зависимости от самого препарата, дозировки и других факторов [12, 13, 17, 23]. R. Dhokarh et al. [17] показали, что частота дыхательной недостаточности, обусловленной лекарственным повреждением легких, составляет 6,6 на 100 тыс. пациенто-лет. При этом 53% этих случаев были связаны с химиотерапевтическими препаратами [17].

Необходимо отметить, что патогенез поражения легких, вызванный противоопухолевыми препаратами, в настоящее время недостаточно изучен. Широкая распространенность легочной токсичности может быть результатом того, что через легочную ткань проходит весь объем циркулирующей крови, это приводит к наибольшему воздействию токсичных противоопухолевых агентов по сравнению с другими органами [38], в то время как, по данным K. Alan et al. [7], развитие острого респираторного дистресс-синдрома имело более благоприятное течение и прогноз на фоне медикаментозной терапии, чем при ее отсутствии. Ряд авторов считают, что большинство токсических эффектов являются результатом прямой цитотоксичности препаратов [40, 48, 55].

**Диагностика, особенности клинического течения.** По мнению ряда авторов, ЛИПЛ чаще являлись диагнозом исключения [4]. Считается, что в настоящее время не существует единого диагностического инструмента, способного диагностировать ЛИПЛ, и основным диагностическим критерием обычно являлась связь возникновения клинико-функциональных и рентгенологических проявлений заболевания с приемом пневмотоксичных лекарственных средств (ЛС) [4]. Многими исследователями отмечены отсутствие поражения легких до начала применения химиотерапии и временное совпадение развившейся патологии с началом курса лечения [4, 12, 15, 20, 21]. В ретроспективном исследовании 2020 г. K. Matsumoto et al. [43] были проанализированы с 2004 по 2018 г. все зарегистрированные сообщения в японской базе данных (Japanese Adverse Drug Event Report database) о лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваниях легких. Авторы пришли к выводу, что пациенты, получающие терапию гефитинибом или эрлотинибом по поводу рака легкого, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет стремительного (4 нед.) развития лекарственно-индуцированного интерстициального поражения легочной ткани.

Zarogoulidis P. et al. (2012) [56] отмечены наиболее распространенные симптомы при поражении дыхательной системы на фоне противоопухолевой терапии, которые неспецифичны и включали: кашель, одышку, тахипноэ, боль в гортани, глотке, груди, артралгии, носовые кровотечения, кровохарканье, лихорадку, снижение массы тела. В связи с чем при дифференциальной диагностике необходимо

учитывать особенности течения различных бронхолегочных заболеваний.

По результатам обследования при регистрации **идиопатической интерстициальной пневмонии:** при физикальном обследовании чаще выявляли ослабленное дыхание и крепитацию над нижними отделами обоих легких; характерные рентгенологические изменения в легких (интерстициальные или интерстициально-альвеолярные инфильтраты, на поздних стадиях – двусторонние фиброзные изменения с мелко- и крупноочаговой деформацией, «сотовое легкое»); изменения функции легких (рестриктивного характера со снижением диффузной способности легких); изменения при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (40-80% лимфоцитов (все CD3), эозинофилы, нейтрофилы, соотношение CD4/CD8 < 1; могут быть выявлены антитела к подозреваемому ЛС), а также изменения при гистологическом исследовании (признаки интерстициального пневмонита) [9]. В диагностике ЛИПЛ учитывали отсутствие признаков инфекционного поражения и резистентность выявленных изменений к антибактериальной терапии, улучшение состояния на фоне отмены предполагаемого пневмотоксичного ЛС. При этом отмечая временную связь, установлено, что начало проявления ЛИПЛ может варьировать от первого применения ЛС до нескольких месяцев или лет после завершения лечения (бусульфан – от полугода до 6 лет, кармустин – до 15 лет), что еще больше может затруднять раннюю диагностику ЛИПЛ [9, 36].

**Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких** наиболее часто развивался на фоне терапии антибиотиками, аспирином, нестероидными противовоспалительными препаратами. Среди противоопухолевых препаратов отек легких вызывали циклофосфамид, метотрексат, тиотепа, цитарабин, алемтузумаб, фактор некроза опухоли. Как было отмечено некоторыми авторами, отек легких мог развиваться стремительно в течение нескольких минут, клинически в виде острой дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома [16].

**Плевральный выпот** – одно из лекарственно-индуцированных осложнений, как отмечали исследователи, могло развиваться на фоне применения следующих препаратов: метотрексат, бусульфан, прокарбазин, паклитаксел, трастузумаб, алемтузумаб, блеомицин, алкалоиды барвинка (с митомицином-С) [47]. Предполагали, что в основе формирования выпота находятся аутоиммунные и аллергические нарушения, что подтверждало обнаружение большого числа эозинофилов в крови и в плевральной жидкости. У трети больных с лекарственно-индуцированным плевральным выпотом имелись изменения в легких, а после отмены препарата в течение недели отмечалась его регрессия [47].

Считается, что **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** может развиваться при воздействии следу-

ющих ЛС: сунитиниб, паклитаксел, противоопухолевые антибиотики – эпирубицин, идарубицин, моноклональные антитела – нецитумумаб, панитумумаб. Ряд авторов рассматривали химиотерапию в качестве независимого фактора риска венозных тромбоемболий (ВТЭ). Данные свидетельствовали о том, что химиотерапия была ассоциирована с шестикратным увеличением риска ВТЭ, достигая ежегодной заболеваемости более 10% в опухолях с высоким тромбогенным потенциалом [27], в то же время этот риск не являлся одинаковым среди противоопухолевых ЛС не только с различным механизмом действия, но и внутри одной группы [51]. По данным различных исследований, цетуксимаб и панитумумаб ассоциированы со значительным увеличением риска ВТЭ, при этом было отмечено, что риск значительно возрастал при сочетании с химиотерапией на основе иринотекана или цисплатина, а также у пациентов с клинически запущенными злокачественными новообразованиями. В то же время не выявлено увеличения риска ВТЭ при применении ритуксимаба и алентузумаба [26, 39]. Исследование гормонотерапии у женщин с гормононезависимым прогрессирующим раком молочной железы выявило, что фульвестрант имел несколько более низкий риск ВТЭ, чем тамоксифен (анастрозол 4,5% против фульвестранта 3,5%,  $p = 0,46$ ) [28], в связи с чем для профилактики ТЭЛА была рекомендована оценка риска тромбоемболий при постановке диагноза, а также периодическая оценка, особенно при начале новой системной противоопухолевой терапии [34].

Часть авторов среди ЛИПЛ отдельно выделяли «метотрексатовое легкое». Частота интерстициального поражения легких на фоне приема метотрексата составляла от 2 до 11% [29]. Риск поражения возрастал на фоне длительного приема препарата (от 1 года до 5 лет), летальность составляла 15% [49]. Отдельно выделяли острое течение, когда осложнения развивались через несколько дней применения [29]. Среди факторов, повышающих риск поражения легких, выделяли сахарный диабет, ревматоидный артрит, пожилой возраст [33]. В качестве диагностических критериев «метотрексатового легкого» рассматривали [11]: прогрессирующую одышку, лихорадку свыше  $38^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ более 28 в минуту, признаки интерстициальных изменений при лучевой диагностике, лейкоцитоз, рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания со снижением диффузионной способности легких,  $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт. ст., отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа на микрофлору. R. A. Balk et al. (2020 г.) предложили считать диагноз «метотрексатового легкого» определенным при наличии не менее 6 из вышеперечисленных критериев, вероятным и возможным – при наличии 5 или 4 критериев соответственно [11].

Активно обсуждаются вопросы **риска развития ЛИПЛ при сочетанных поражениях**. Так, исследование пневмотоксичности блеомицина выявило повышенный риск поражения легких у пациентов с сопутствующим поражением печени и почек [46]. Наиболее значимым фактором риска являлось повышение уровня креатинина даже при относительно низкой дозе блеомицина. При коморбидной патологии исследователи рекомендовали рассмотреть альтернативные схемы приема ЛС или ограничение доз, особенно когда во время химиотерапии наблюдался повышенный уровень креатинина в сыворотке крови [46].

Ряд авторов отмечали повышенный риск пневмотоксичности противоопухолевых препаратов у больных с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы, в том числе с хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом легких, что может быть обусловлено нарушением клиренса вдыхаемых частиц при аэрозольном пути поступления препарата [10, 57]. При хронических заболеваниях органов дыхания исследователями отмечено, что может меняться экспрессия ферментов легочной биотрансформации, это будет способствовать риску лекарственно-индуцированного интерстициального поражения легких. А также хроническое воспаление в бронхолегочных путях может истощать защитные функции, тем самым повышая восприимчивость к пневмотоксичности [5, 6].

Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что курение могло увеличивать риск индуцированной блеомицином легочной токсичности. Было изучено долгосрочное влияние блеомицина на легочную функцию курящих и некурящих пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 64 мес. Все они достигли полной ремиссии во время лечения антинеопластическими препаратами. Впоследствии у курильщиков отмечено значительное снижение жизненной емкости легких, в то время как у некурящих наблюдалось лишь незначительное снижение [37, 45].

В ряде исследований выявлено повышение пневмотоксичности кармустина у лиц женского пола [37, 45]. При этом аналогичное изучение гендерных особенностей пневмотоксичности препаратов солей золота выявило, что фактором риска развития поражений легких, наоборот, является мужской пол [3].

Исследователями также отмечено, что риск легочной токсичности, вызванной блеомицином и метотрексатом, выше у пожилых пациентов, для блеомицина доказано повышение риска легочного фиброза у пациентов старше 40 лет. А риск легочной токсичности кармустина выше у детей младше 7 лет [37, 45].

Изучение мутаций генов, кодирующих  $\text{Ca}^{++}$ -каналы, экспрессию легочных энзимов цитохрома P450, гена гидролазы блеомицина и др., позволило установить взаимосвязь с развитием пневмотоксичности [24, 32].

В исследовании W. G. Martin et al. еще в 2005 г. отмечено, что повышала риск развития лекарственно-индуцированного поражения легких длительная терапия, способствуя накоплению пневмотоксичного ЛС в тканях. При этом в случае развития реакций аллергического типа сроки терапии не имели определяющего значения [42].

В ряде исследований сообщалось, что риск индуцированной блеомицином и циклофосфамидом легочной токсичности повышался при использовании в комбинации с колониестимулирующими факторами, однако имеющиеся данные противоречивы и не были подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях [2, 19, 25, 55]. У пациентов, получавших блеомицин, циклофосфамид или кармустин, риск легочной токсичности мог увеличиться за счет высоких концентраций инспирированного кислорода [2, 19, 25, 55], но имеющиеся данные о влиянии кислорода на пневмотоксичность неоднозначны.

Открытыми остаются и вопросы **дифференциальной диагностики**. В первую очередь оценивали вероятность развития следующих состояний: пневмонии, туберкулеза, злокачественной тромбоэмболической болезни легких, кардиогенного отека легких, локальной опухолевой прогрессии, ятрогенного внутриальвеолярного кровоизлияния, побочных эффектов, вызванных лучевой терапией, трансфузионных реакций, послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших торакальную хирургию, проявления кислородной токсичности.

Трудности диагностики, как ранее отмечалось, возникали, когда признаки и симптомы ЛИПЛ развивались после прекращения приема, вызвавшего его ЛС. Одним из методов подтверждения ЛИПЛ могло бы являться повторное воздействие препарата, что является высоким риском для здоровья пациентов, особенно при тяжелых проявлениях. Сейчас в медицине активно изучаются сывороточные маркеры интерстициальных заболеваний легких. Среди исследуемых биомаркеров особый интерес вызывают белки, синтезируемые пневмоцитами 2-го типа: высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и сурфактантные белки (surfactant protein, SP) SP-A и SP-D. Значительно реже в качестве биомаркера использовали гликопротеин альвеоломуцин [50]. В свою очередь, поверхностно-активные белки SP-A и SP-D, являясь специфическими маркерами легочного фиброза [55], продемонстрировали свою связь с развитием

идиопатического интерстициального фиброза при введении рецептора эпидермального фактора роста – ингибитора тирозинкиназы гефитиниба [51, 52].

В **терапии** ЛИПЛ на первом месте стоит отмена пневмотоксичного препарата [8, 53, 54]. Многие исследователи отмечали положительные результаты оперативного введения высоких доз глюкокортикоидов (ГКС) для лечения идиопатической интерстициальной пневмонии, ассоциированной с приемом противоопухолевых препаратов [1, 18, 41]. Ряд авторов рассматривали возможность применения высоких доз ГКС на ранней воспалительной стадии, до развития легочного фиброза, в том числе ингаляционных форм [1, 14]. При этом остается неясным вопрос о возможности возобновления приема ЛС, вызвавшего ЛИПЛ.

Предотвращение и уменьшение выраженности ЛИПЛ противоопухолевыми препаратами имеет первостепенное значение, поскольку они влияют на лечение, переносимость и общее качество жизни пациентов. Как отмечали M. Froudarakis et al. (2013), повышенная настороженность пациента, тщательный мониторинг признаков и симптомов ЛИПЛ, а также осведомленность врача о максимальной кумулятивной дозировке препарата являлись основными профилактическими мероприятиями [22]. При этом в настоящее время убедительных данных о необходимости проведения скрининга с помощью рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки и тестов функции легких для раннего выявления ЛИПЛ, ассоциированного с приемом противоопухолевых препаратов, нет [31, 46, 53, 54, 57], в качестве профилактических мер рассматривают своевременную отмену препарата при подозрении на пневмотоксичность [30, 35, 37, 46].

### Заключение

Таким образом, разнообразие клинических проявлений ЛИПЛ, отсутствие специфических проявлений затрудняет своевременную диагностику данного состояния. Остаются открытыми вопросы дифференциальной диагностики. Возможно, поиск новых биомаркеров и осведомленность специалистов позволят найти решение для ранней диагностики и профилактики ЛИПЛ. Основным методом снижения риска развития ЛИПЛ остается своевременная отмена пневмотоксичного препарата, что в свою очередь ставит вопросы об эффективности лечения основного онкологического заболевания.

**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. Анаев Э. Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 84-91.
2. Майорова О. А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 4. – С. 2-10.
3. Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственная патология легких // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – № 92 (3). – С. 130-135.
4. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике // Фармаконадзор. Фарматека. – 2020. – № 27 (6). – С. 113-126.
5. Abdel-Rahman O., Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2016. – № 10. – P. 183-193.
6. Albrecht E., Bayon V., Hirotsu C., Al Ja'bari A., Heinzer R. Intrathecal morphine and sleep apnoea severity in patients undergoing hip arthroplasty: a randomised, controlled, triple-blinded trial // Br. J. Anaesth. – 2020. – № 125 (5). – P. 811-817.
7. Anan K., Ichikado K., Kawamura K. Clinical characteristics and prognosis of drug-associated acute respiratory distress syndrome compared with non-drug-associated acute respiratory distress syndrome: a single-centre retrospective study in Japan // BMJ Open. – 2017. – № 7. – P. e015330.
8. Ananthakrishnan A. N., Attila T., Otterson M. F., Lipchik R. J., Massey B. T., Komorowski R. A., Binion D. G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – № 41. – P. 682-688.
9. Ando S. S., Kawai K. K., Kuriyagawa K. K., Sekido N., Miyanaga N., Shimazui T., Akaza H. Extremely acute exacerbation of interstitial pneumonia after interferonalpha treatment for metastatic renal cell carcinoma // Int. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 171-173.
10. Ando M., Okamoto I., Yamamoto N., Takeda K., Tamura K., Seto T., Ariyoshi Y., Fukuoka M. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // Clin. Oncol. – 2006. – № 24 (16). – P. 2549-2556.
11. Balk R. A. Methotrexate-induced lung injury // Wolters Kluwer. – 2020 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury>.
12. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. [Drug-induced interstitial lung diseases] // Rev Prat. – 2014. – № 64. – P. 951.
13. Camus P., von der Thüsen J., Hansell D. M., Colby T. V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? // Eur. Respir. J. – 2014. – № 44. – P. 289.
14. Cao T. M., Negrin R. S., Stockerl-Goldstein K. E., Johnston L. J., Shizuru J. A., Taylor T. L., Rizk N. W., Wong R. M., Blume K. G., Hu W. W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2000. – № 6 (4). – P. 387-394.
15. Charpidou A. G., Gkiozos I., Tsimpoukis S., Apostolaki D., Dilana K. D., Karapanagiotou E. M., Syrigos K. N. Therapy-induced Toxicity of the Lungs: An Overview // Anticancer Research. – 2009. – № 29. – P. 631-640.
16. Das B., Shoemaker L., Subramanian S., Johnsrude C., Recto M., Austin E. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: case report and literature review // J. Heart Lung Transplant. – 2007. – № 26. – P. 296-298.
17. Dhokarh R., Li G., Schmickl C. N. et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study // Chest. – 2012. – № 142. – P. 845.
18. Dimopoulou I., Bamias A., Lyberopoulos P., Dimopoulos M. A. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents // Ann. Oncol. – 2006. – № 17 (3). – P. 372-379.
19. Duley J. A., Marinaki A. M., Arenas M., Florin T. H. J. Do ITPA and TPMT genotypes predict the development of side effects to AZA? // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 1048.
20. El-Melouk W., Jazieh A. R. Novel drug-induced pulmonary complications in cancer patients you can save life! // Current Respiratory Medicine Reviews. – 2016. – № 12 (2).
21. Fabien Maldonado F., Limper A. H., Cass A. S. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment // <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-ass>

## REFERENCES

1. Anaev E.Kh. Drug-induced interstitial lung disease: approaches to diagnostics and treatment, *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 3, pp. 84-91. (In Russ.)
2. Mayorova O.I. Pharmacogenetics: individual characteristics of metabolism. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2002, no. 4, pp. 2-10. (In Russ.)
3. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N. Drug-induced lung disorders. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2013, no. 92 (3), pp. 130-135. (In Russ.)
4. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Goloborodova I.V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, management and prevention. *Pharmakonadzor. Pharmateka*, 2020, no. 27 (6), pp. 113-126. (In Russ.)
5. Abdel-Rahman O., Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2016, no. 10, pp. 183-193.
6. Albrecht E., Bayon V., Hirotsu C., Al Ja'bari A., Heinzer R. Intrathecal morphine and sleep apnoea severity in patients undergoing hip arthroplasty: a randomised, controlled, triple-blinded trial. *Br. J. Anaesth.*, 2020, no. 125 (5), pp. 811-817.
7. Anan K., Ichikado K., Kawamura K. Clinical characteristics and prognosis of drug-associated acute respiratory distress syndrome compared with non-drug-associated acute respiratory distress syndrome: a single-centre retrospective study in Japan. *BMJ Open*, 2017, no. 7, pp. e015330.
8. Ananthakrishnan A.N., Attila T., Otterson M.F., Lipchik R.J., Massey B.T., Komorowski R.A., Binion D.G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007, no. 41, pp. 682-688.
9. Ando S.S., Kawai K.K., Kuriyagawa K.K., Sekido N., Miyanaga N., Shimazui T., Akaza H. Extremely acute exacerbation of interstitial pneumonia after interferonalpha treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 14, no. 2, pp. 171-173.
10. Ando M., Okamoto I., Yamamoto N., Takeda K., Tamura K., Seto T., Ariyoshi Y., Fukuoka M. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin. Oncol.*, 2006, no. 24 (16), pp. 2549-2556.
11. Balk R.A. Methotrexate-induced lung injury. *Wolters Kluwer*, 2020 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury>.
12. Bonnard P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Rev Prat.*, 2014, no. 64, pp. 951.
13. Camus P., von der Thüsen J., Hansell D.M., Colby T.V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 289.
14. Cao T.M., Negrin R.S., Stockerl-Goldstein K.E., Johnston L.J., Shizuru J.A., Taylor T.L., Rizk N.W., Wong R.M., Blume K.G., Hu W.W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2000, no. 6 (4), pp. 387-394.
15. Charpidou A.G., Gkiozos I., Tsimpoukis S., Apostolaki D., Dilana K.D., Karapanagiotou E.M., Syrigos K.N. Therapy-induced Toxicity of the Lungs: An Overview. *Anticancer Research*, 2009, no. 29, pp. 631-640.
16. Das B., Shoemaker L., Subramanian S., Johnsrude C., Recto M., Austin E. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: case report and literature review. *J. Heart Lung Transplant.*, 2007, no. 26, pp. 296-298.
17. Dhokarh R., Li G., Schmickl C.N. et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*, 2012, no. 142, pp. 845.
18. Dimopoulou I., Bamias A., Lyberopoulos P., Dimopoulos M.A. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann. Oncol.*, 2006, no. 17 (3), pp. 372-379.
19. Duley J.A., Marinaki A.M., Arenas M., Florin T.H.J. Do ITPA and TPMT genotypes predict the development of side effects to AZA? *Gut.*, 2006, vol. 55, no. 7, pp. 1048.
20. El-Melouk W., Jazieh A.R. Novel drug-induced pulmonary complications in cancer patients you can save life! *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2016, no. 12 (2).
21. Fabien Maldonado F., Limper A. H., Cass A. S. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-ass>

- ociated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment.
22. Froudarakis M., Hatzimichael E., Kyriazopoulou L., Lagos K., Pappas P., Tzakos A. G., Karavasili V., Daliani D., Papandreou Ch., Briasoulis E. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2013. - № 87 (1). - P. 90-100.
  23. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T. et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *PLoS One.* - 2016. - № 11. - P. e0168465.
  24. Haston C., Wang M. Bleomycin hydrolase and a genetic locus within the MHC affect risk for pulmonary fibrosis in mice // *Human Molecular Genetics.* - 2002. - № 11 (16). - P. 1855-1863.
  25. Hayslip J., Fenning R. Safe administration of iodine-131 tositumab after repeated infusion-related reactions to rituximab // *Oncologist.* - 2007. - № 12. - P. 338-340.
  26. Hecht J. R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R. G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - № 27. - P. 672-680.
  27. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton 3rd. L. J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - № 160. - P. 809-815.
  28. Howell A., Phippen J., Elledge R. M., Mauriac L., Vergote I., Jones S. E., Come S. E., Osborne C. K., Robertson J. F. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials // *Cancer.* - 2005. - № 104. - P. 236-239.
  29. Imokawa S., Colby T. V., Leslie K. O., Helmers R. A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients // *Eur. Respir. J.* - 2000. - № 15. - P. 373-381.
  30. Inomata S., Takahashi H., Nagata M., Yamada G., Shiratori M., Tanaka H., Satoh M., Saitoh T., Sato T., Abe S. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib // *Anticancer Drugs.* - 2004. - № 15. - P. 461-467.
  31. Inoue A., Sugawara S., Yamazaki K., Maemondo M., Suzuki T., Gomi K., Takanashi Sh., Inoue Ch., Inage M., Yokouchi H., Watanabe H., Tsukamoto T., Saijo Ya., Ishimoto O., Hommura F., Nukiwa T. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402 // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - № 26. - P. 5401.
  32. Jóna Á., Miltényi Z., Pólska S., Bálint B. L., Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma // *PLOS One.* - 2016. - № 11 (6). - P. e0157651.
  33. Kinder A. J., Hassell A. B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M. F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions // *Rheumatology.* - 2005. - № 44. - P. 61-66.
  34. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V. P., Huisman Menno V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I. M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F. N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Belle E. V., Zamorano J. L. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* - 2020. - № 41. - P. 543-603.
  35. Kumar S., Mehra S. How drugs affect the lungs // *Internet J. Pulm. Med.* - 2008. - Vol. 9, № 2. - P. 1-5.
  36. Leader W. G., Mohundro B. L. Asthma and bronchospasm. drug induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. // *Am. Soc. Health-System Pharmac.* - 2010. - Chap. 22. - P. 378-397.
  37. Lee M.-Y., Yoon S. Y., Kim K. H., Lee N., Kim H. Y., Hwang J. H., Jong-Ho Won J.-H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience // *Korean J. Intern. Med.* - 2021. - P. 1-10.
  38. Leger P., Limper A. H., Maldonado F. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy // *Clin. Chest Med.* - 2017. - № 38. - P. 209.
  39. Li X., Shan B.-E., Wang J., Xing L.-P., Guo X.-J., Zhang Y.-H., Shi P.-H., Wang Z.-Y. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials // *PLoS One.* - 2013. - № 8 (11). - P. e81897.
  40. Limper A.H. Chemotherapy-induced lung disease // *Clin. Chest Med.* - 2004. - № 25. - P. 53.
  - ciated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment.
  22. Froudarakis M., Hatzimichael E., Kyriazopoulou L., Lagos K., Pappas P., Tzakos A. G., Karavasili V., Daliani D., Papandreou Ch., Briasoulis E. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2013, no. 87 (1), pp. 90-100.
  23. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T. et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 2016, no. 11, pp. e0168465.
  24. Haston C., Wang M. Bleomycin hydrolase and a genetic locus within the MHC affect risk for pulmonary fibrosis in mice. *Human Molecular Genetics*, 2002, no. 11 (16), pp. 1855-1863.
  25. Hayslip J., Fenning R. Safe administration of iodine-131 tositumab after repeated infusion-related reactions to rituximab. *Oncologist*, 2007, no. 12, pp. 338-340.
  26. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R.G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, no. 27, pp. 672-680.
  27. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton 3rd. L.J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, no. 160, pp. 809-815.
  28. Howell A., Phippen J., Elledge R.M., Mauriac L., Vergote I., Jones S.E., Come S.E., Osborne C.K., Robertson J.F. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 2005, no. 104, pp. 236-239.
  29. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O., Helmers R.A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur. Respir. J.*, 2000, no. 15, pp. 373-381.
  30. Inomata S., Takahashi H., Nagata M., Yamada G., Shiratori M., Tanaka H., Satoh M., Saitoh T., Sato T., Abe S. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs*, 2004, no. 15, pp. 461-467.
  31. Inoue A., Sugawara S., Yamazaki K., Maemondo M., Suzuki T., Gomi K., Takanashi Sh., Inoue Ch., Inage M., Yokouchi H., Watanabe H., Tsukamoto T., Saijo Ya., Ishimoto O., Hommura F., Nukiwa T. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J. Clin. Oncol.*, 2008, no. 26, pp. 5401.
  32. Jóna Á., Miltényi Z., Pólska S., Bálint B.L., Illés Á. Effect of bleomycin hydrolase gene polymorphism on late pulmonary complications of treatment for hodgkin lymphoma. *PLOS One*, 2016, no. 11 (6), pp. e0157651.
  33. Kinder A.J., Hassell A.B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M.F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*, 2005, no. 44, pp. 61-66.
  34. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman Menno V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Belle E.V., Zamorano J.L. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2020, no. 41, pp. 543-603.
  35. Kumar S., Mehra S. How drugs affect the lungs. *Internet J. Pulm. Med.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 1-5.
  36. Leader W.G., Mohundro B.L. Asthma and bronchospasm. drug induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. *Am. Soc. Health-System Pharmac.*, 2010, chap. 22, pp. 378-397.
  37. Lee M.Y., Yoon S.Y., Kim K.H., Lee N., Kim H.Y., Hwang J.H., Jong-Ho Won J.H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience. *Korean J. Intern. Med.*, 2021, pp. 1-10.
  38. Leger P., Limper A.H., Maldonado F. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38, pp. 209.
  39. Li X., Shan B.E., Wang J., Xing L.P., Guo X.J., Zhang Y.H., Shi P.H., Wang Z.Y. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013, no. 8 (11), pp. e81897.
  40. Limper A.H. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin. Chest Med.*, 2004, no. 25, pp. 53.

41. Liote H., Liote F, Seroussi B., Mayaud C., Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review // *Eur. Respir. J.* - 2010. - № 35. - P. 681-687.
42. Martin W. G., Ristow K. M., Habermann T. M., Colgan J. P., Witzig Th. E., Ansell S. E. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - № 23 (30). - P. 7614-7620.
43. Matsumoto K., Nakao S., Hasegawa S., Matsui T., Shimada K., Mukai R., Tanaka M., Uranishi H., Nakamura M. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database // *SAGE.* - 2020. - № 8. - 2050312120918264.
44. Nebeker J. R., Barach P., Samore M. H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - № 140. - P. 795.
45. Nivetha R., Arul B., Kothai R. Drug Induced Pulmonary Disease-A Mini Review // *Research J. Pharm. and Tech.* - 2019. - № 12 (9). - P. 4583-4588.
46. O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours // *Ann. Oncology.* - 2003. - Vol. 14, № 1. - P. 91-96.
47. Ozkan M., Dweik R. A. Drug-induced lung disease // *Clevel. Clin. J. Med.* - 2001. - № 68 (9). - P. 782-795.
48. Possick J. D. Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy // *Clin. Chest Med.* - 2017. - № 38. - P. 223.
49. Rosenow 3rd E. C. Drug-induced pulmonary disease // *Dis. Mon.* - 1994. - № 40. - P. 253-310.
50. Ryu J. H. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients // *J. Thorac. Oncol.* - 2010. - № 5. - P. 1313.
51. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman A.R. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - № 27. - P. 3786-3793.
52. Takahashi H., Fujishima T., Koba H., Murakami S., Kurokawa K., Shibuya Y., Shiratori M., Kuroki Y., Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - № 162. - P. 1109-1114.
53. Tamura M., Saraya T., Fujiwara M., Hiraoka S., Yokoyama T., Yano K., Ishii H., Furuse J., Goya T., Takizawa H., Goto H. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases // *Oncologist.* - 2013. - № 18 (4). - P. 454.
54. Torrisi J. M., Schwartz L. H., Gollub M. J., Ginsberg M. S., Bosl G. J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity // *Radiology.* - 2011. - № 258(1). - P. 41-56.
55. Vahid B., Marik P. E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors // *Chest.* - 2008. - № 133. - P. 528-538.
56. Vander Els. N. J., Stover D. E. Chemotherapy-Induced Lung Disease // *Clin. Pulmon. Med.* - 2004. - Vol. 11, № 2. - P. 84-91.
57. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E. P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine // *Int. J. Nanomed.* - 2012. - № 7. - P. 1551-1572.
41. Liote H., Liote F, Seroussi B., Mayaud C., Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 35, pp. 681-687.
42. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M., Colgan J.P., Witzig Th.E., Ansell S.E. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, no. 23 (30), pp. 7614-7620.
43. Matsumoto K., Nakao S., Hasegawa S., Matsui T., Shimada K., Mukai R., Tanaka M., Uranishi H., Nakamura M. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *SAGE*, 2020, no. 8, 2050312120918264.
44. Nebeker J.R., Barach P., Samore M.H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, no. 140, pp. 795.
45. Nivetha R., Arul B., Kothai R. Drug induced pulmonary disease-a mini review. *Research J. Pharm. and Tech.*, 2019, no. 12 (9), pp. 4583-4588.
46. O'Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A.R., Nicholls J., Dearnaley D.P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann. Oncology*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 91-96.
47. Ozkan M., Dweik R.A. Drug-induced lung disease. *Clevel. Clin. J. Med.*, 2001, no. 68 (9), pp. 782-795.
48. Possick J.D. Pulmonary toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38, pp. 223.
49. Rosenow 3rd E.C. Drug-induced pulmonary disease. *Dis. Mon.*, 1994, no. 40, pp. 253-310.
50. Ryu J.H. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J. Thorac. Oncol.*, 2010, no. 5, pp. 1313.
51. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman A.R. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J. Clin. Oncol.*, 2009, no. 27, pp. 3786-3793.
52. Takahashi H., Fujishima T., Koba H., Murakami S., Kurokawa K., Shibuya Y., Shiratori M., Kuroki Y., Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, no. 162, pp. 1109-1114.
53. Tamura M., Saraya T., Fujiwara M., Hiraoka S., Yokoyama T., Yano K., Ishii H., Furuse J., Goya T., Takizawa H., Goto H. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist*, 2013, no. 18 (4), pp. 454.
54. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Bosl G.J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*, 2011, no. 258 (1), pp. 41-56.
55. Vahid B., Marik P.E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*, 2008, no. 133, pp. 528-538.
56. Vander Els. N.J., Stover D.E. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin. Pulmon. Med.*, 2004, vol. 11, no. 2, pp. 84-91.
57. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E.P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine. *Int. J. Nanomed*, 2012, no. 7, pp. 1551-1572.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Орлова Наталья Васильевна**  
 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
 доктор медицинских наук, профессор.  
 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
 Тел.: +7 (495) 674-48-68.  
 E-mail: vrach315@yandex.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Natalia V. Orlova**  
 Pirogov Russian National Research Medical University,  
 Doctor of Medical Sciences, Professor.  
 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.  
 Phone: +7 (495) 674-48-68.  
 Email: vrach315@yandex.ru

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,  
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
Тел.: +7 (495) 945-11-28.

**Остроумова Ольга Дмитриевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой терапии и полиморбидной патологии.  
E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Дё Валерия Анатольевна**

ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии.  
E-mail: [devaleria97@mail.ru](mailto:devaleria97@mail.ru)

ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2.

**Ших Евгения Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики  
внутренних болезней, директор Института  
профессионального образования.  
Тел.: +7 (495) 609-19-91.  
E-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Реброва Екатерина Владиславовна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней.  
Тел.: +7 (495) 609-14-00.  
E-mail: [katrina1987@rambler.ru](mailto:katrina1987@rambler.ru)

**Смердин Сергей Викторович**

ГБУЗ МО «Московский областной клинический  
противотуберкулезный диспансер»,  
доктор медицинских наук, профессор, главный врач.  
141132, Московская область, Щелковский район,  
д. Сукманиха, влад. 1Б.  
Тел.: +7 (499) 978-02-43.  
E-mail: [smerdin\\_030@mail.ru](mailto:smerdin_030@mail.ru)

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,  
2/1, Build. 1. BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993.  
Phone: +7 (495) 945-11-28.

**Olga D. Ostoumova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.  
Email: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Valeria A. Dyo**

Resident of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.  
Email: [devaleria97@mail.ru](mailto:devaleria97@mail.ru)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

**Evgeniya V. Shikh**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Clinical Pharmacology  
and Propedeutics of Internal Diseases,  
Director of Professional Education Institute.  
Phone: +7 (495) 609-19-91.  
Email: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Ekaterina V. Rebrova**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics  
of Internal Diseases.  
Phone: +7 (495) 609-14-00.  
Email: [katrina1987@rambler.ru](mailto:katrina1987@rambler.ru)

**Sergey V. Smerdin**

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Chief Physician.  
1b, Village of Sukmanikha, Schelkovsky Raion,  
Moscow Region, 141132.  
Phone: +7 (499) 978-02-43.  
Email: [smerdin\\_030@mail.ru](mailto:smerdin_030@mail.ru)

Поступила 23.01.2021

Submitted as of 23.01.2021

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

ЛП-002281-221013



Реклама

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.*

*[Применение бедаквиллина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020*

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17  
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



**Sirturo**™

**Generium**

**bhs Фармстандарт**