



ISSN /print/ 2413-0346
ISSN /online/ 2413-0354

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Tuberculosis and socially significant diseases

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Богородская Е.М.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Иванова Д.А.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Слогоцкая Л.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Белевский А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Гёзалов Огтай, медицинский специалист Европейского регионального бюро ВОЗ;

Ершов Ф.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Журавлева М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Заседателев А.С., д.физ.-мат.н., профессор (Москва, Россия); **Зубань О.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Литвинов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мазус А.И.**, д.м.н. (Москва, Россия);

Малышев Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мильори Д.Б.**, д.м.н., профессор (Традате, Италия);

Михайлова Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Плавунов Н.Ф.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Потекаев Н.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сафонова С.Г.**, д.б.н. (Москва, Россия);

Севостьянова Т.А., д.м.н. (Москва, Россия); **Сельцовский П.П.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Смердин С.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сычев Д.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

Яблонский П.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: **Елькин А.В.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);

Кравченко А.Ф., д.м.н., профессор (Республика Саха (Якутия)); **Малыхина Т.И.**, к.м.н. (Белгород, Россия);

Морозова Т.И., д.м.н., профессор (Саратов, Россия); **Рашидов З.Р.**, д.м.н. (Ташкент, Узбекистан);

Скорняков С.Н., д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия); **Шилова М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: **Иванова Д.А.**

Tuberculosis and socially significant diseases

Scientific and practical journal

CHIEF EDITOR: **Bogorodskaya E.M.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR: **Ivanova D.A.**, MD (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: **Slogotskaya L.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

Belevsky A.S., MD, Professor (Moscow, Russia); **Gezalov Ogtai**, Medical Officer at WHO Regional Office for Europe;

Ershov F.I., Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Zhuravleva M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

Zasedatelev A.S., Doctor of Physics and Mathematics, Professor (Moscow, Russia); **Zuban O.N.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

Litvinov V.I., Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Mazus A.I.**, MD (Moscow, Russia);

Malyshev N.A., MD, Professor (Moscow, Russia); **Migliori D.B.**, MD, Professor (Tradate, Italy);

Mikhailova N.A., MD, Professor (Moscow, Russia); **Plavunov N.F.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

Potekaev N.N., MD, Professor (Moscow, Russia); **Safonova S.G.**, Doctor of Biology (Moscow, Russia);

Sevostyanova T.A., MD (Moscow, Russia); **Seltsovsky P.P.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Smerdin S.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

Sychev D.A., Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Yablonskiy P.K.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD: **Elkin A.V.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia); **Kravchenko A.F.**, MD, Professor (Republic of Sakha (Yakutia);

Malyshina T.I., Candidate of medical sciences (Belgorod, Russia); **Morozova T.I.**, MD, Professor (Saratov, Russia);

Rashidov Z.R., MD. (Tashkent, Uzbekistan); **Skornyakov S.N.**, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia);

Shilova M.V., MD, Professor (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: **Ivanova D.A.**

Номер свидетельства: ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции: МОО «Московское общество фтизиатров» 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Зав. редакцией – Дудина А.Г., тел. +7 (916) 972-37-76; e-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственный за выпуск – Иванова Д.А.

Оригинал-макет и компьютерная верстка – ООО «Ин Тренд».

Служба рекламы и подписки: тел. +7 (925) 183-46-48; e-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд». Адрес: 105082, г. Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии ООО «Лига-Принт». Тираж 3000 экз.

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

Все права защищены.

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И ДРУГИХ
СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- 3** Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией персонала отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19
Е.Л. Христофорова, Е.М. Богородская, И.В. Ноздреватых, Е.М. Белиловский, Н.И. Брико

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 11** Применение геоинформационных систем при совершенствовании профилактической работы противотуберкулезного диспансера совместно с первичным амбулаторным звеном
О.Н. Браженко, В.А. Борискин, А.И. Лощакова

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 17** Частота встречаемости устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011–2022 гг.
В.В. Алгазина, Т.Г. Смирнова, В.В. Романов, А.Э. Эргешов
- 22** Особенности клиники туберкулеза у долгожителей
О.Г. Челнокова, А.П. Дмитриева, Н.В. Скрыпник, Е.В. Борисова, О.А. Афанасенков

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 27** Анализ лечения впервые выявленных больных по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза
М.В. Ураксина, Е.П. Еременко, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин
- 33** Эффективность хирургического лечения больных раком легкого в сочетании с активным туберкулезом
Е.В. Некрасов, М.В. Синицын, А.А. Воробьев, Д.А. Иванова
- 40** Факторы риска послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза легких: ретроспективное исследование
Д.Б. Гиллер, А.Н. Илюхин, Ш.Э. Маясупов, С.С. Саенко, Г.В. Щербаклова, О.Ш. Кесаев
- 47** Влияние протокола ускоренного восстановления (ERAS) на результаты аугментационной илеоцистопластики при микроцистисе туберкулезной и иной этиологии
О.Н. Зубань, М.А. Прокопович, Р.М. Чотчаев, Д.А. Вишневский, М.П. Корчагин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 55** Активность бедаквилина в отношении микобактерий
М.В. Макарова, И.В. Перетокина, С.Г. Сафонова, В.И. Литвинов

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 66** Внутригрудная лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика
А.Н. Юсупова, О.К. Киселевич, Т.А. Севостьянова, М.Г. Кобулашвили, Е.Д. Зубова
- 73** Туберкулезный интерстициальный нефрит с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью
Д.А. Вишневский, М.А. Прокопович, О.Н. Зубань, Р.М. Чотчаев, В.В. Артамонов

ФТИЗИАТРИЯ В ИСТОРИИ И ЛИТЕРАТУРЕ

- 78** Санаторное лечение туберкулеза в его истоках (уроки прошлого)
Б.М. Ариэль, А.Л. Чужов, Г.А. Чужов

**EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS AND OTHER
SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES**

- 3** Morbidity of the new coronavirus infection among the staff of the department for the treatment of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection
E.L. Khristoforova, E.M. Bogorodskaya, I.V. Nozdrevatykh, E.M. Belilovsky, N.I. Briko

TUBERCULOSIS PREVENTION

- 11** Application of geoinformation systems in improving the preventive work of an antituberculosis dispensary jointly with the primary outpatient center
O.N. Brazhenko, V.A. Boriskin, A.I. Loshchakova

DIAGNOSIS AND CLINIC OF TUBERCULOSIS

- 17** The incidence of *M. tuberculosis* resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011–2022
V.V. Algazina, T.G. Smirnova, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov
- 22** Features of the tuberculosis clinic in long-livers
O.G. Chelnokova, A.P. Dmitrieva, N.V. Skrypnik, E.V. Borisova, O.A. Afanasenkov

TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS

- 27** Analysis of treatment in newly diagnosed patients according to drug-sensitive tuberculosis regimen
M.V. Uraksina, E.P. Eremenko, E.A. Borodulina, B.E. Borodulin
- 33** The effectiveness of surgical treatment of patients with lung cancer in combination with active tuberculosis
E.V. Nekrasov, M.V. Sinitsyn, A.A. Vorobyov, D.A. Ivanova
- 40** Risk factors for postoperative complications and relapses of pulmonary tuberculosis: a retrospective study
D.B. Giller, A.N. Ilyukhin, S.E. Mayusupov, S.S. Saenko, G.V. Shcherbakova, O.S. Kesaev
- 47** Effect of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on the outcome of augmentation ileocystoplasty due to microcystis of tuberculous and other origin
O.N. Zuban, M.A. Prokopovich, R.M. Chotchaev, D.A. Vishnevsky, M.P. Korchagin

LITERATURE REVIEW

- 55** Activity of bedaquiline against mycobacteria
M.V. Makarova, I.V. Peretokina, S.G. Safonova, V.I. Litvinov

CLINICAL OBSERVATION

- 66** Intrathoracic lymphadenopathy in children: differential diagnosis
A.N. Yusupova, O.K. Kiselyevich, T.A. Sevostyanova, M.G. Kobulashvili, E.D. Zubova
- 73** Tuberculous interstitial nephritis with progressive chronic renal failure
D.A. Vishnevsky, M.A. Prokopovich, O.N. Zuban, R.M. Chotchaev, V.V. Artamonov

PHTHISIOLOGY IN HISTORY AND LITERATURE

- 78** Sanatorium treatment of tuberculosis at the beginning (lessons from the past)
B.M. Ariel, A.L. Chizhov, G.A. Chizhov

УДК 614.446.3-051[616-002.5+578.834.1]

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПЕРСОНАЛА ОТДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19

Е.Л. Христофорова¹, Е.М. Богородская², И.В. Ноздреватых^{1,2}, Е.М. Белиловский¹, Н.И. Брико³

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Введение. В период подъема заболеваемости COVID-19 в мегаполисе было создано специализированное отделение для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Сотрудники этого отделения являются группой более высокого риска по заболеваемости COVID-19 ввиду тесного контакта с больными.

Цель исследования. Оценка заболеваемости новой коронавирусной инфекцией сотрудников отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 в сравнении с сотрудниками других отделений противотуберкулезной организации в период 2020–2023 гг.

Материалы и методы. Проанализированы показатели заболеваемости новой коронавирусной инфекцией сотрудников отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 (1-я группа, 143 чел.) и сотрудников других отделений, не принимающих участие в оказании медицинской помощи больным COVID-19 (2-я группа, 2815 чел.), в период с 1 апреля 2020 года по 31 декабря 2023 года.

Результаты. В рассматриваемый период переболело 94,4% сотрудников 1-й и 54,2% 2-й групп соответственно. Показатели заболеваемости сотрудников ковидного отделения были выше, чем у сотрудников других отделений: в 2021 году – в 2 раза, в 2022 году – в 4,1, а в 2023 году – в 15,5 раза ($p < 0,05$). Среди заболевших преобладали сотрудники из младшего и среднего медицинского персонала (56,9% и 59,0%), по сравнению с врачами (17,9%) и прочим персоналом (14,3%), $p < 0,05$.

Заключение. Риск заражения сотрудников ковидных отделений в процессе выполняемой работы превышает риск заражения медицинских работников других отделений, не работающих с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, несмотря на высокий охват вакцинацией и использование средств индивидуальной защиты, что требует разработки дополнительных мер профилактики.

Ключевые слова: COVID-19, профессиональная заболеваемость, противотуберкулезное учреждение, отделение для лечения COVID-19

Для цитирования: Христофорова Е.Л., Богородская Е.М., Ноздреватых И.В., Белиловский Е.М., Брико Н.И. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией персонала отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 4-11. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-4-11>

MORBIDITY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION AMONG THE STAFF OF THE DEPARTMENT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND COVID-19 CO-INFECTION

E.L. Khristoforova¹, E.M. Bogorodskaya², I.V. Nozdrevatykh^{1,2}, E.M. Belilovskiy¹, N.I. Briko³

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

² Federal State-Funded Educational Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

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

During the period of rising COVID-19 morbidity in Moscow, a specialized department for the treatment of patients with tuberculosis combined with COVID-19 was established in the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. Employees of this department are a higher risk group for COVID-19 morbidity due to close contact with patients.

The aim was to assess the incidence of new coronavirus infection among the staff of the department for the treatment of tuberculosis patients combined with COVID-19 in comparison with the staff of other departments of the TB organization in the period 2020–2023.

Methods. The incidence rates of new coronavirus infection were analyzed among the staff of the department for treatment of tuberculosis combined with COVID-19 (group 1, 143 people) and staff of other departments not involved in the provision of medical care to COVID-19 patients (group 2, 2815 people) in the period from April 1, 2020 to December 31, 2023.

Results. During the study period, 94.4% of group 1 and 54.2% of group 2 staff, respectively, became ill. The morbidity rates of covid unit staff were higher than those of staff in other units: 2-fold in 2021, 4.1-fold in 2022, and 15.5-fold in 2023 ($p < 0.05$). Among those who became ill, the proportions of nursing and paramedical staff were predominant (56.9% and 59.0%), compared to physicians (17.9%) and other staff (14.3%), $p < 0.05$.

Conclusion. The risk of infection of staff of COVID-19 treatment units during their work exceeds the risk of infection of medical workers of other departments who do not work with patients infected with SARS-CoV-2, despite high vaccination coverage and use of personal protective equipment, which requires the development of additional preventive measures.

Key words: COVID-19, occupational morbidity, TB institution, COVID-19 treatment unit.

For citation: Khristoforova E.L., Bogorodskaya E.M., Nozdrevatykh I.V., Belilovskiy E.M., N.I. Briko. (2024) Morbidity of the new coronavirus infection among the staff of the department for the treatment of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-4-11>

Введение

В период подъема заболеваемости COVID-19 в мегаполисе была изменена система маршрутизации больных туберкулезом и создано специализированное отделение для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» [2].

Опыт пандемии COVID-19 показал, что медицинские работники по праву отнесены к группе риска, среди которых заболеваемость этой инфекцией регистрировалась чаще, чем в других профессиональных группах и среди остального совокупного населения [7, 14, 15, 16, 18, 20]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в структуре заболеваемости COVID-19 на долю медицинских работников приходилось около 9,83% всех заболевших [8, 9, 10].

Такие же тенденции были отмечены среди медицинских работников, оказывающих помощь в ковидных госпиталях, как за рубежом [17, 19], так и в нашей стране [4, 5, 6, 7]. Даже соблюдение всего комплекса профилактических и противоэпидемических мер защиты персонала, включая использование средств индивидуальной защиты, не исключает все риски заболевания [11, 12], связанные в том числе с повышенной физической нагрузкой на организм работающих, психоэмоциональными факторами, длительными периодами нарушения режима питания и другими факторами [13], и требует более детального и всестороннего изучения.

Анализ заболеваемости медицинских работников отделений для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 позволяет оценить дополнительные профессиональные риски с целью разработки целенаправленных организационных подходов по снижению профессиональной заболеваемости персонала при работе в очагах опасных инфекционных заболеваний и является важным элементом в общей системе защиты населения и проведения мероприятий по санитарной охране территории страны [3].

Цель исследования

Оценка заболеваемости COVID-19 сотрудников отделений для лечения больных туберкулезом в сочетании с новой коронавирусной инфекцией в сравнении с заболеваемостью сотрудников противотуберкулезной медицинской организации, не принимающих участия в оказании медицинской помощи больным COVID-19 за период 2020–2023 годов.

Материалы и методы

Проведен анализ данных о заболеваемости COVID-19 сотрудников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 1 апреля 2020 по 31 декабря 2022 года. В 1-ю группу включили 143 сотрудника отделений для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19, во 2-ю – 2815 сотрудников, не принимавших участие в оказании медицинской помощи больным COVID-19.

В рамках исследования проведен анализ возможных факторов, влияющих на заболеваемость работников противотуберкулезного медицинского учреждения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среди указанных двух групп.

Рассчитывали взвешенный показатель заболеваемости с учетом времени нахождения персонала в условиях риска заражения COVID-19 (времени нахождения на рабочем месте) в отделении для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и в отделениях, не принимавших участие в оказании медицинской помощи больным COVID-19.

Численность сотрудников первой группы определяли на основании табелей рабочего времени в каждом году, второй группы – по среднему значению их числа на начало года (1 января) и конец года (31 декабря).

Показатели заболеваемости для каждого года рассчитывали путем деления суммарного числа заболевших в каждой группе на произведение числа сотрудников из соответствующей группы и среднего числа месяцев работы одного сотрудника в каждой из групп в рассматриваемый год. Среднее

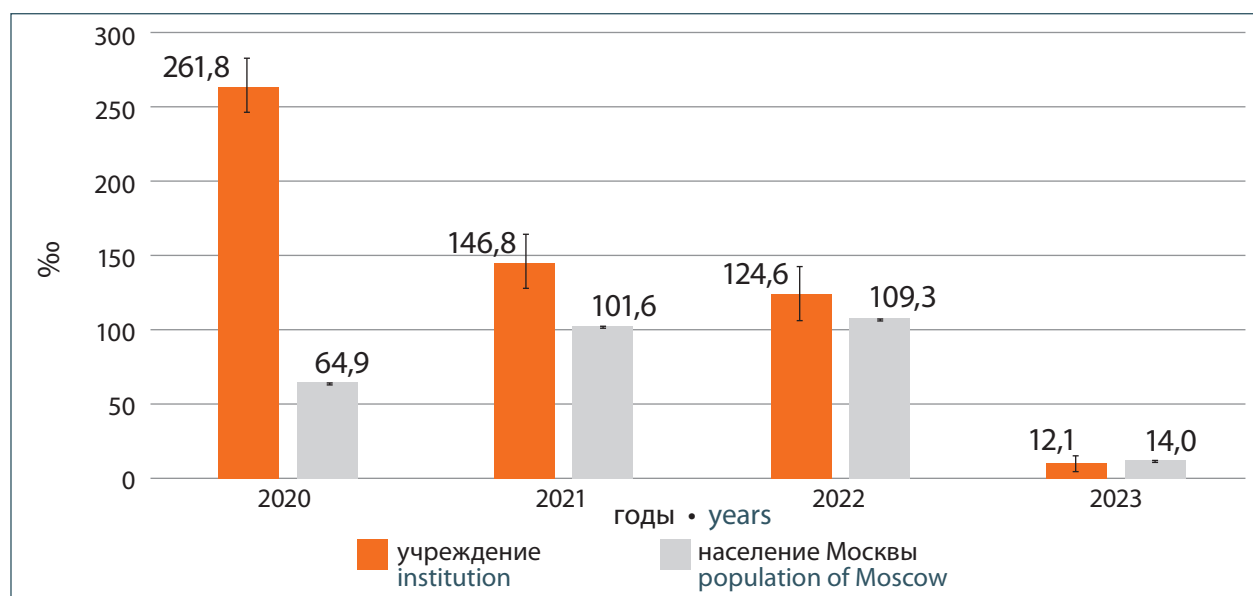


Рисунок 1. Сравнительная заболеваемость COVID-19 сотрудников учреждения и населения города Москвы в 2020–2023 гг., %. Указаны 95% доверительные интервалы

Figure 1. Comparative incidence of COVID-19 employees of the institution and the population of Moscow in 2020–2023, %. 95% confidence intervals are indicated

время работы сотрудника для каждой группы определяли на основании графиков учета рабочего времени всех сотрудников (человеко-дней) в пересчете на месяцы. Так, в первой группе один работник пребывал в отделении в 2020 году – 4,26 месяца, в 2021 году – 5,04 месяца, в 2022 году – 6,25 месяца, в 2023 году – 6,08 месяца. Среднее время пребывания на работе во второй группе в 2020–2023 годах составило 6,25; 9,03; 8,42 и 8,5 месяца соответственно.

Аналогично рассчитывали повторную заболеваемость COVID-19 среди однократно переболевших сотрудников, а также заболеваемость среди сотрудников с бессимптомным течением заболевания. Повторным заболеванием COVID-19 считали случаи, когда между первым и вторым положительным результатом на ПНК к SARS-CoV-2 у сотрудника проходило не менее 30 дней. Если между двумя случаями регистрации заболевания прошло менее месяца, повторное выявление COVID-19 в исследование не включали, а рассматривали как один и тот же случай, даже при наличии промежуточных отрицательных результатов.

Статистическую обработку данных, включая расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ) и определение статистической значимости различий долей (на основе теста χ^2), проводили с использованием программы EpiInfoTM-7; значимыми считали различия с вероятностью ошибки не более 5%.

Результаты и обсуждение

Первый случай заболевания COVID-19 был зарегистрирован у сотрудника учреждения 5 апреля 2020 года, в этот же период было организовано отделение для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19, в котором персонал оказывал

помощь пациентам без права работы в других отделениях. Таким образом, персонал специализированного отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и персонал других отделений учреждения имел различные риски по времени и интенсивности контакта с больными данной инфекцией.

Как представлено на рисунке 1, в 2020 году в целом в учреждении (среди сотрудников второй группы) COVID-19 был впервые диагностирован в 695 случаях, в 2021 году – в 397 (146,8‰), в 2022 году – в 329 (124,6 ‰) и в 2023 году – в 33 случаях (12,1‰).

В сравнении с заболеваемостью населения города Москвы [8, 9, 10] колебания уровня заболеваемости COVID-19 в учреждении полностью отражали ситуацию в целом по Москве с отставанием на 1–2 недели. За весь анализируемый период с 2020 по 2023 год всего переболело новой коронавирусной инфекцией 54,2% сотрудников. В 2020 году показатели заболеваемости сотрудников учреждения превышали показатели заболеваемости населения Москвы в 4 раза ($p < 0,05$). Благодаря приобретенному опыту работы в условиях пандемии, внедрению широкого набора профилактических мер, а также росту коллективного иммунитета за счет переболевших и вакцинированных в 2021 году заболеваемость сотрудников учреждения достоверно снизилась в 1,7 раза, а превышение по отношению к населению Москвы также снизилось в 1,4 ($p < 0,05$) [1]. Снижение доли заболевших в эти годы повторяло тенденцию, наблюдаемую в целом по городу, что согласуется с ранее полученными нами данными, но за менее короткий период. В связи с циркуляцией разновидности вируса SARS-CoV-2 «Омикрон» в первые месяцы 2022 года отмечался

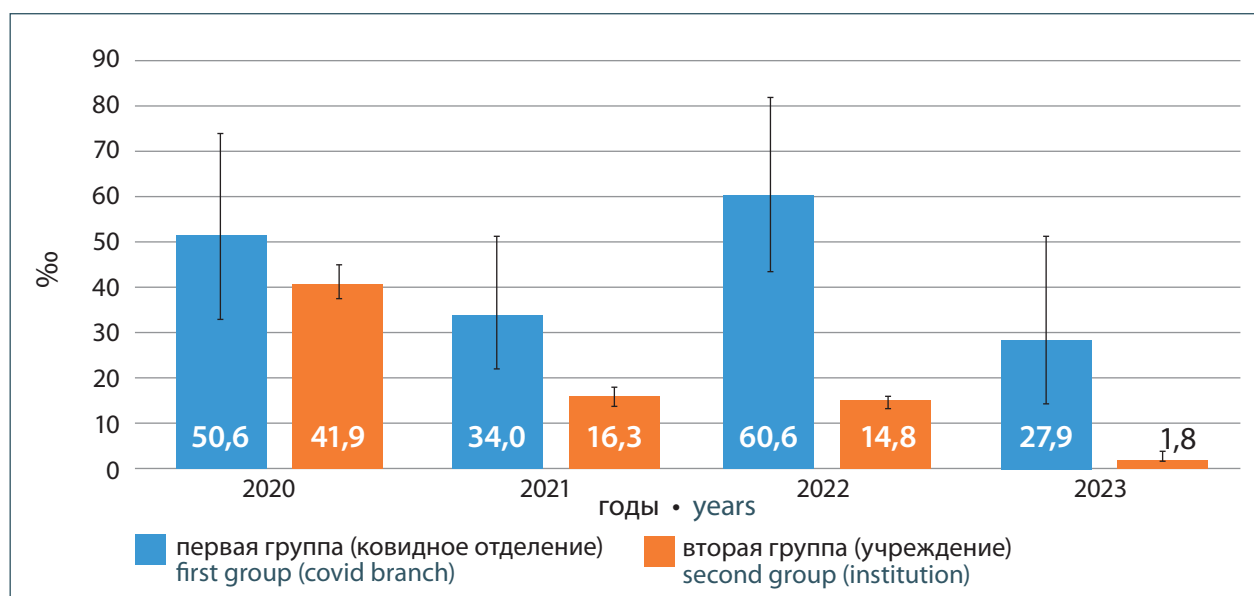


Рисунок 2. Взвешенные показатели заболеваемости сотрудников отделения для больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и сотрудников учреждения в период 2020–2023 гг., %. Указаны 95% доверительные интервалы

Figure 2. Weighted morbidity rates of staff of the department for tuberculosis patients in combination with COVID-19 and staff of the institution in the period 2020–2023, %. 95% confidence intervals are indicated

незначительный подъем заболеваемости сотрудников учреждения, но уже к 2023 году итоговые показатели снизились в 10,2 раза и были ниже в 1,2 раза заболеваемости населения Москвы ($p < 0,05$).

Учитывая значительную ежегодную динамику численности сотрудников отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и времени их работы в этом отделении, а также времени работы сотрудников в других профильных отделениях, для проверки гипотезы о наиболее высоком риске заражения коронавирусной инфекцией в ковидном отделении, по сравнению с другими лечебными отделениями учреждения, были получены взвешенные показатели заболеваемости для соответствующих групп (рис. 2).

Согласно проведенному анализу, заболеваемость сотрудников ковидного отделения в 2020 году (50,6%, 95% ДИ 33,0–73,8%) превышала таковую в учреждении (41,9%, 95% ДИ 38,9–45,0%), но различия не были достоверны ($p > 0,05$). На протяжении всех последующих лет анализируемого периода (2021–2023 гг.) заболеваемость сотрудников первой группы была значимо выше, чем в учреждении: в 2021 году – в 2 раза (34,0%, 95% ДИ 21,9–50,2%), в 2022 году – в 4,1 раза (60,6%, 95% ДИ 43,4–81,9%), а в 2023 году – в 15,5 раза (27,9%, 95% ДИ 12,8–52,4%), $p < 0,05$. При этом, если в учреждении ежегодно отмечалось снижение заболеваемости работников (в 2021 году – в 2,3 раза, в 2022 году – в 1,1 раза, в 2023 году – в 8,2 раза), то в ковидном отделении динамика заболеваемости несколько отличалась: в 2021 году отмечено снижение в 1,5 раза, в 2022 году – рост в 1,8 раза и в 2023 году – вновь снижение в 2,2 раза.

В группе сотрудников, не принимающих участие в оказании медицинской помощи больным COVID-19, использовались

средства индивидуальной защиты: респираторы класса защиты FFP3, многоразовые медицинские халаты, медицинские шапочки, сменная обувь. Питание осуществлялось с использованием индивидуальной многоразовой посуды и многоразовых столовых приборов, пищи, принесенной из дома. При получении данных о контакте с заболевшим COVID-19 проводилось обследование сотрудников на коронавирусную инфекцию (выявление SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции).

Независимо от профиля отделения проводились ежедневная двукратная термометрия и опрос о состоянии здоровья всех сотрудников перед допуском на рабочие места и в течение рабочего дня. Прием пищи сотрудники осуществляли в специально выделенном помещении по графику, исключая одновременное нахождение двух и более лиц в одном помещении. После каждого приема пищи проводилось 15-минутное проветривание помещения. Допуск сотрудников до работы, прибывших из отпусков, по возвращении из командировок, после болезни осуществлялся только после получения отрицательного результата лабораторного обследования на COVID-19.

В целом сотрудники ковидных отделений имели существенно большую вероятность многократного и длительного контакта с источниками инфекции. Но в сравнении с другими сотрудниками учреждения в ковидном отделении использовали средства индивидуальной защиты более высокого класса (одноразовые противочумные костюмы первого типа, респираторы класса защиты FFP3, высокие бахилы, двойные медицинские перчатки, очки). Кроме того, сотрудники ковидных отделений были обеспечены питанием с использованием

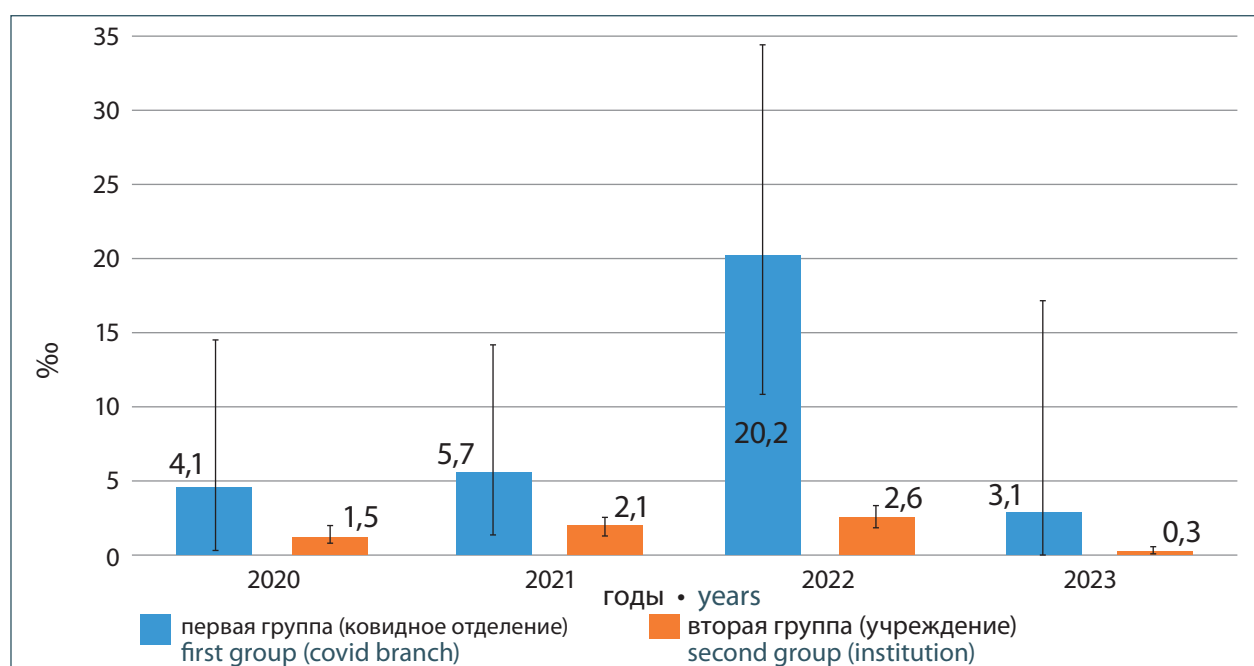


Рисунок 3. Взвешенные показатели повторной заболеваемости сотрудников отделения для больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и сотрудников других отделений противотуберкулезного учреждения в период 2020–2023 гг., %. Указаны 95% доверительные интервалы

Figure 3. Weighted indicators of recurrent morbidity of employees of the department for tuberculosis patients in combination with COVID-19 and employees of other departments of an anti-tuberculosis institution in the period 2020–2023, %. 95% confidence intervals are indicated

индивидуальных одноразовых ланч-боксов и одноразовых столовых приборов. Проводили регулярное обследование сотрудников на коронавирусную инфекцию (выявление SARS-CoV-2 в мазке из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции). Все эти противоэпидемические меры способствовали защите персонала ковидных отделений от коронавирусной инфекции, своевременному выявлению и изоляции бессимптомных носителей. К сожалению, эти мероприятия не позволяют полностью исключить все риски, что определяет более высокие показатели заболеваемости в ковидных отделениях.

Более высокий эпидемиологический риск для сотрудников ковидных отделений подтверждается результатами анализа повторной заболеваемости в группах (рис. 3).

Повторная заболеваемость сотрудников ковидных отделений была значимо выше ($p < 0,05$), чем сотрудников других лечебных отделений учреждения: в 2020 году – в 2,7 раза (4,1%, 95% ДИ 0,5–4,1%), в 2021 году – в 2,6 раза (5,7%, 95% ДИ 1,5%–14,5%), в 2022 году – в 7,8 раза (20,22%, 95% ДИ 10,88–34,3%) и в 2023 году – в 9,1 раза (3,1%, 95% ДИ 0,1–17,2%).

Таким образом, персонал отделений для лечения больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 входит в группу высокого риска по заболеванию COVID-19, что связано с непосредственным контактом с инфицированными пациентами.

Пик заболеваемости в 2022 году, вероятно, связан с циркуляцией штамма «Омикрон» вируса SARS-CoV-2, характеризующе-

гося высокой контагиозностью, более коротким инкубационным периодом и относительно легким течением заболевания [4]. Проанализировано возможное влияние кратности обследования на SARS-CoV-2 сотрудников ковидных отделений в этот период на показатели заболеваемости в данной группе. На рисунке 4 представлена частота выявления заболевания COVID-19 без клинических проявлений (по результату исследования мазка) в группах в 2020–2023 годах.

Анализ представленных данных показывает, что доля лиц с бессимптомной формой заболевания среди сотрудников отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании COVID-19 была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в остальных отделениях: в 2020 году – в 1,2 раза (26,1%, 95% ДИ 14,1,9–44,6%), в 2021 году – в 2,1 раза (17,01%, 95% ДИ 21,9–50,2%), в 2022 году – в 5,1 раза (27,96%, 95% ДИ 43,4–81,9%), в 2023 году – в 43,3 раза (18,62%, 95% ДИ 12,8–52,4%). В первой группе динамика заболеваемости не зависела от кратности обследования: на протяжении всего периода 2020–2023 годов мониторинг инфицирования COVID-19 осуществляли у каждого работника ковидного отделения 4 раза в месяц. В то же время во второй группе кратность обследования менялась, что могло повлиять на выявляемость бессимптомных случаев и обусловить более выраженные различия заболеваемости в 2022–2023 гг.: в 2020 году один сотрудник в среднем обследовался раз в 1,6 месяца, в 2021 году – один раз в 1,5 месяца, в 2022 году – один раз в 5,1 месяца, в 2023 году исследование проводилось в единичных случаях (всего 42 исследования в месяц).

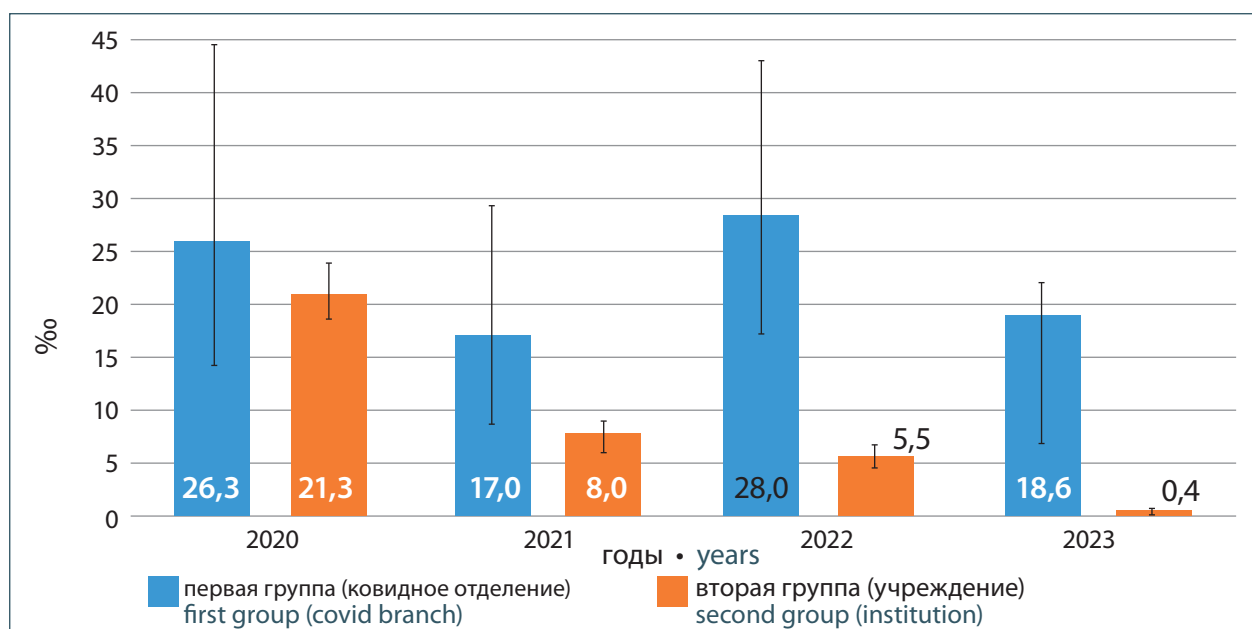


Рисунок 4. Взвешенные показатели выявления больных с бессимптомным течением заболевания среди сотрудников отделения для больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и сотрудников других отделений противотуберкулезного учреждения в период 2020–2023 гг., %. Указаны 95% доверительные интервалы

Figure 4. Weighted indicators for the detection of patients with an asymptomatic course of the disease among the staff of the department for tuberculosis patients in combination with COVID-19 and employees of other departments of an anti-tuberculosis institution in the period 2020–2023, %. 95% confidence intervals are indicated

Предполагая, что риски инфицирования SARS-CoV-2 сотрудников ковидных и других отделений вне работы: в транспорте, в домашних очагах, в местах массового скопления людей, в торговых точках и других местах – были идентичные, то работу в постоянном контакте с инфицированными пациентами в специализированном отделении можно отнести к факторам, определяющим высокий риск заражения.

Учитывая, что стартовому периоду циркуляции штамма «Омикрон» (2022 год) соответствует низкая эффективность предшествующей вакцинации, рост заболеваемости сотрудников первой группы в этот период свидетельствует о необходимости внедрения дополнительных мер противоэпидемической защиты в ковидных отделениях.

Кроме того, было проанализировано влияние характера профессиональной деятельности на заболеваемость в отделениях (таб. 1).

Доли заболевших COVID-19 за весь период наблюдения 2020–2023 годов в ковидном отделении среди младшего и среднего медицинского персонала, равные 56,9% и 59,0%, были достоверно выше доли заболевших врачей (17,9%) и прочего персонала (14,3%) ($p < 0,05$).

В то же время доли заболевших COVID-19 среди врачей, среднего и младшего медицинского персонала, прочего персонала отделений, не работающих с COVID-19, значимо не различались, составляя соответственно 51,9; 53,7; 47,1 и 50,4%.

Таблица 1. Доля заболевших COVID-19 в 2020–2023 годах сотрудников в зависимости от занимаемой должности в отделении для больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и сотрудников других отделений учреждения в период 2020–2023 гг.

Table 1. The proportion of COVID-19 cases in 2020–2023 among employees, depending on their position in the department for tuberculosis patients in combination with COVID-19 and employees of other departments of the institution in the period 2020–2023

Группы сотрудников Employee groups	Всего по штату, человек Total by state, person		Из них переболели COVID-19 Have you had COVID-19			
	Отделения для больных COVID-19 COVID-19 patient wards	Другие отделения Others wards	Отделения для больных COVID-19 COVID-19 patient wards		Другие отделения Others wards	
			абс., чел abs., people	% (95% ДИ) % (95% CI)	абс., чел abs., people	% (95% ДИ) % (95% CI)
Врачи • Doctors	39	752	7	17,9 (7,3-33,5)	390	51,9 (48,2-55,5)
Средний медицинский персонал Nursing staff	58	1058	33	56,9 (43,2-69,8)	568	53,7 (50,6-56,7)
Младший медицинский персонал Junior medical staff	39	227	23	59,0 (42,1-74,4)	107	47,1 (40,5-53,9)
Прочие • Others	7	778	1	14,3 (0,36-57,87)	392	50,4 (46,8-54,0)

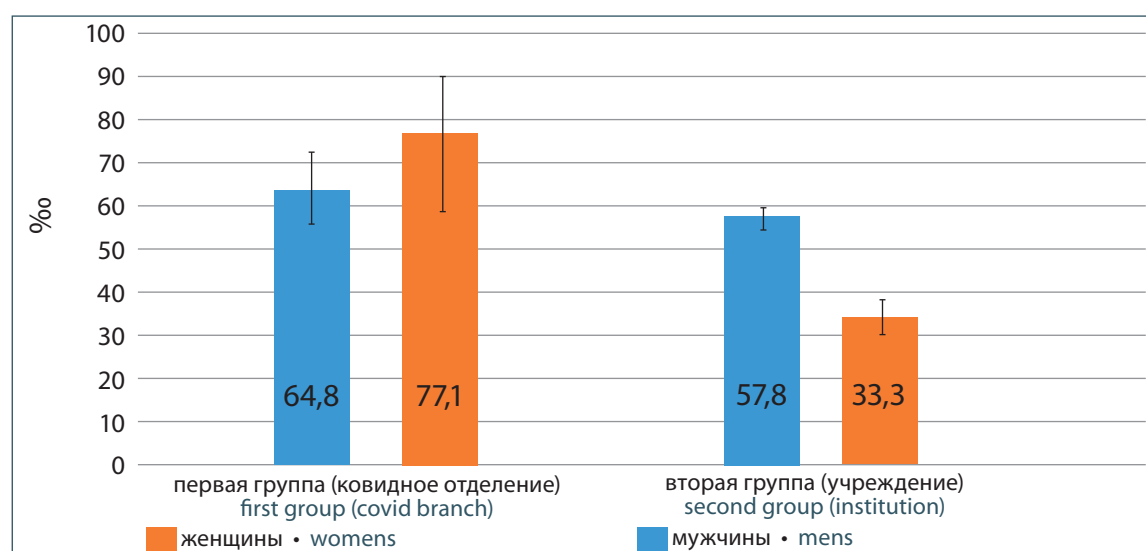


Рисунок 5. Показатели заболеваемости среди женщин и мужчин у персонала отделения для больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 и других сотрудников противотуберкулезного учреждения. Представлены доли заболевших в % и 95% доверительные интервалы

Figure 5. Morbidity rates among women and men among the staff of the department for tuberculosis patients in combination with COVID-19 and other employees of the tuberculosis facility. The proportions of cases in % and 95% confidence intervals are presented

Это обстоятельство диктует необходимость более тщательной подготовки на постоянной основе младшего и среднего медицинского персонала, который наиболее продолжительно контактирует с пациентами анализируемого отделения.

При анализе влияния гендерного фактора на заболеваемость сотрудников установлено (см. рис. 5), что в ковидном отделении (1-я группа) доля заболевших была значимо выше как среди женщин, так и среди мужчин по сравнению с другими отделениями (2-я группа).

Установлено, что в первой группе доли заболевших COVID-19 среди женщин (95% ДИ 55,0–73,8%) и мужчин (95% ДИ 59,9–89,6%) значимо не различались ($p = 0,17$); это подтверждает, что для лиц, работающих в сходных условиях, пол не является значимым фактором риска заболевания. Среди других сотрудников учреждения (вторая группа) доля забо-

левших COVID-19 женщин (57,8%, 95% ДИ 55,7–59,9%) была в 1,7 раза выше, чем мужчин (33,3%, 95% ДИ 29,5–37,3%), и эти различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, риск заражения на рабочих местах сотрудников медицинских организаций туберкулезного профиля, принимающих непосредственное участие в лечении больных COVID-19, превышал риск заражения медицинских работников других отделений, не работающих с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, несмотря на высокий охват вакцинацией сотрудников и использование средств индивидуальной защиты, что требует разработки дополнительных мер профилактики.

Литература

1. Богородская Е.М., Ноздревых И.В., Христофорова Е.Л. и др. Влияние иммунизации противокоронавирусными вакцинами на заболеваемость COVID-19 сотрудников крупного противотуберкулезного учреждения города Москвы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 46–58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58>.
2. Богородская Е.М., Ноздревых И.В., Борисов С.Е. и др. Маршрутизация больных туберкулезом при оказании стационарной медицинской помощи в условиях режима повышенной готовности по COVID-19 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 3. – С. 10–20.
3. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.
4. Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 1. – С. 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>.
5. Вечорко В.И., Кицун И.С., Захарова Е.Г. и др. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности сотрудников медицинской организации при новой коронавирусной инфекции // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2021. – № 1. – С. 5–11. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-1-5-11>.
6. Гребеньков С.В., Батов В.Е., Кузнецов С.М. Оценка условий труда медицинских работников военно-медицинских организаций в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2021. – № 3. – С. 35–42. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-3-35-42.

7. Кузьменко С.А., Ликстанов М.И., Ошлыкова А.М. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на основе анализа данных пациентов, пролеченных в перепрофилированном инфекционном госпитале) // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 4. – С. 21-24.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 256 с.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2022. – 340 с.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2023. – 368 с.
11. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Тутельян А.В. и др. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 4-11.
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>
12. Туков А.Р., Кретов А.С., Вьюнова А.А. и др. Профессиональная заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 среди медицинских работников учреждений здравоохранения ФМБА России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 23-28.
DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-23-28>.
13. Шпагина Л.А., Кузьмина Л.П., Котова О.С. и др. COVID-19 у медицинских работников (обзор литературы и собственные данные) // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61. – № 1. – С. 18-26. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-18-26>
14. Black J.R.M., Bailey C., Przewrocka J. et al. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1418-1420.
15. Calo F., Russo A., Camaioni C. et al. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review // Infect. Dis. Poverty. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 139. DOI: 10.1186/s40249-020-00756-6.
16. Chou R., Dana T., Buckley D.I. et al. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review // Ann. Intern. Med. – 2020. – Vol. 173, № 2. – P. 120-136. DOI: 10.7326/M20-1632.
17. COVID-19: protecting health-care workers // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 922. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9).
18. Lazzarini M., Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties // Lancet Glob. Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 641-642.
19. Levene L.S., Coles B., Davies M.J. et al. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England // Br. J. Gen. Pract. – 2020. – Vol. 70, № 696. – P. 327-328.
20. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study // Lancet Public Health. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. e475-e483. DOI: 10.1016/S2468-2667 (20) 30164-X.

Об авторах

Христофорова Елена Леонидовна – заведующая отделом эпидемиологии, врач-эпидемиолог ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (905) 137-73-40

e-mail: celene@yandex.ru

Богородская Елена Михайловна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (925) 381-02-18

e-mail: el_bogorodskaya@mail.ru

Ноздреватых Игорь Васильевич – заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры госпитальной эпидемиологии, медицинской паразитологии и тропических болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 582-77-69

e-mail: nozdr27@yandex.ru

Белиловский Евгений Михайлович – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 124-04-92

e-mail: belilo5@mail.ru

Брико Николай Иванович – заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. +7 (916) 614-08-41

e-mail: nbriko@mail.ru

УДК 616-084:616.24-002.5:004.9

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ПРИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА СОВМЕСТНО С ПЕРВИЧНЫМ АМБУЛАТОРНЫМ ЗВЕНОМ

О.Н. Браженко¹, В.А. Борискин², А.И. Лощакова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №14», г. Санкт-Петербург

Профилактика туберкулеза среди населения затруднена без координированного и организованного взаимодействия врачей-фтизиатров и первичного амбулаторного звена.

Цель работы. Совершенствование системы взаимодействия участковых врачей-фтизиатров и врачей-терапевтов общей лечебной сети с помощью геоинформационной системы NextGIS QGIS для повышения качества профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Использована информация о прикреплении жилых домов района к поликлиникам, а также распределение адресов между фтизиатрическими участками противотуберкулезного диспансера № 14. Для обработки пространственных данных применяли NextGIS QGIS версии 24.2.1. с инструментами векторного анализа; для оценки эпидемиологической обстановки использована картографическая визуализация методом тематических точечных слоев и теплокарт, построенных на основе данных о больных туберкулезом 1–3-й групп диспансерного наблюдения, состоявших на учете в 2019–2024 годах.

Результаты. Оффлайн-карты участков поликлиник в сопоставлении с границами фтизиатрических участков; позволили визуализировать эпидемически скомпрометированные объекты, с отражением данных о случаях заболевания туберкулезом, контактных данных терапевта и фтизиатра, ответственных за оказание медицинской помощи прикрепленному населению; получен инструмент формирования аналитических сведений, необходимых для совместной работы врача-фтизиатра и врача-терапевта.

Заключение. Применение геоинформационной системы позволяет повысить эффективность взаимодействия медицинских организаций, оптимизировать коллегиальные решения по профилактическим обследованиям населения района, организации обследования, лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом.

Ключевые слова: профилактика туберкулеза, эпидемические очаги туберкулеза, геоинформационная система, профилактическое обследование, цифровые технологии, медицинские организации

Для цитирования: Браженко О.Н., Борискин В.А., Лощакова А.И. Применение геоинформационных систем при совершенствовании профилактической работы противотуберкулезного диспансера совместно с первичным амбулаторным звеном // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 12-19. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-12-19>

APPLICATION OF GEOINFORMATION SYSTEMS IN IMPROVING THE PREVENTIVE WORK OF AN ANTITUBERCULOSIS DISPENSARY JOINTLY WITH THE PRIMARY OUTPATIENT CENTER

O.N. Brazhenko¹, V.A. Boriskin², A.I. Loschakova^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

² St. Petersburg state budgetary health institution «Anti-tuberculosis dispensary № 14», St Petersburg

Prevention of tuberculosis among the population is difficult without coordinated and organized interaction between the TB service and primary outpatient care.

The aim was to improve the system of interaction between local TB doctors and general practitioners using the NextGIS QGIS geographic information system to improve the quality of preventive measures.

Materials and methods. Information on the attachment of residential buildings of the district to the city polyclinics was used, as well as distribution of addresses between phthisiatric sections of anti-tuberculosis dispensary No. 14. NextGIS QGIS version 24.2.1 with vector analysis tools was used to process spatial data. To assess the epidemiological situation, cartographic visualization using the method of thematic point layers and heat maps was used, built on the basis of data on tuberculosis patients from dispensary observation groups 1–3, registered in 2019–2024.

Results. Offline maps of polyclinic sites in comparison with the boundaries of phthisiatric sites allowed visualization of epidemically compromised sites with the reflection of data on TB cases, contact information of the therapist and TB specialist responsible for providing medical care to the assigned population; a tool was obtained for generating analytical information, necessary for a phthisiatrician and a general practitioner to work together.

Conclusion. The use of a geographic information system makes it possible to increase the efficiency of interaction between medical organizations, optimize collegial decisions on preventive examinations of the population of the region, organize examination, treatment and dispensary observation of tuberculosis patients.

Key words: tuberculosis prevention, epidemic foci of tuberculosis, geographic information system, preventive examination, digital technologies, medical organizations

For citation: Brazhenko O.N., Boriskin V.A., Loschakova A.I. (2024) Application of geoinformation systems in improving the preventive work of an antituberculosis dispensary jointly with the primary outpatient center. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 12-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-12-19>

Туберкулез по-прежнему является социально значимым смертельно опасным заболеванием. Несмотря на несомненные успехи в его лечении, в последние годы снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза замедлилось [10]. В целом по стране с 2020 года наблюдается стабилизация этих показателей и даже некоторый рост заболеваемости в 2022 году до уровня 31,1 на 100 тыс. населения [7]. В 2022 году в Санкт-Петербурге заболеваемость туберкулезом составила 16,7, при этом в Невском районе – 16,3 на 100 тыс. постоянного населения¹. Тем не менее общая напряженная тенденция требует незамедлительного реагирования и эффективных действий со стороны фтизиатрического сообщества. В Федеральном законе № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (в ред. Федерального закона от 05.12.2022 № 505-ФЗ) в статье 1 говорится, что «... профилактика туберкулеза – комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения, распространения туберкулеза, а также раннее его выявление» [5]. Правительством России профилактика обозначена как главное направление деятельности в Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015–2025 гг. [8]. В рамках этой стратегии особая роль отведена борьбе с социально значимыми инфекциями, в связи с чем необходимы значительные усилия по снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, в первую очередь направленные на профилактику и предупреждение распространения заболевания.

Профилактика туберкулеза² является одной из основных задач, стоящих перед фтизиатрической службой³. Для ее решения в распоряжении врачей по-прежнему остаются три главных эпидемиологических инструмента – это воздействие на возбудителя инфекции, прерывание пути передачи и за-

щита восприимчивого организма. Первое достигается своевременным и эффективным лечением больного туберкулезом, второе – изоляцией пациента на весь период бактериовыделения; третий инструмент предусматривает проведение иммунопрофилактики и профилактического обследования здорового населения с целью выявления латентной туберкулезной инфекции и ранних форм туберкулеза. И если первые две задачи сегодня успешно решаются фтизиатрическим сообществом, то работа с населением в зоне обслуживания медицинской организации осуществляется врачами первичного амбулаторного звена общей лечебной сети [2, 3, 5, 6, 9], в первую очередь в рамках профилактических осмотров населения, организованных в нашей стране согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» [9].

Согласно п. 12 приказа Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н, обязанность по проведению профилактических осмотров возложена на участкового терапевта или иного медицинского работника, ответственного за проведение профилактического осмотра, в то время как выявление туберкулеза у лиц из групп риска находится в зоне профессиональных компетенций врачей-фтизиатров [3]. Именно поэтому Распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга на фтизиатрическую службу возложена организационно-методическая помощь врачам первичного амбулаторного звена [6]. От качества тесного взаимодействия сотрудников таких разных организаций, как районная поликлиника и противотуберкулезный диспансер (далее ПТД), во многом зависит результат оказания помощи населению по профилю «Фтизиатрия». От их согласованных действий будет также зависеть объем и качество

¹ По материалам доклада главного внештатного фтизиатра Санкт-Петербурга на итоговом совещании в Комитете здравоохранения в феврале 2023 года.

² Профилактика туберкулеза – комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения, распространения туберкулеза, а также раннее его выявление (в редакции Федерального закона от 25.11.2013 № 317-ФЗ).

³ В целях выявления туберкулеза периодически проводятся профилактические медицинские осмотры граждан, порядок и сроки проведения которых устанавливаются уполномоченным Правительством Российской Федерации федеральным органом исполнительной власти (в редакции Федерального закона от 23.07.2008 № 160-ФЗ).

профилактических медицинских обследований населения, своевременность выявления больных туберкулезом, организация динамического диспансерного наблюдения за лицами, излеченными от туберкулеза, а также контактными лицами из числа их окружения. Все перечисленное определяет важность и значимость мероприятий по налаживанию, оптимизации и совершенствованию процессов взаимодействия, каналов передачи информации, организационно-методической и клинической помощи врачам-терапевтам первичного амбулаторного звена при их курации врачами-фтизиатрами районных ПТД.

Кроме того, взаимодействие между фтизиатрами и участковыми врачами-терапевтами имеет приоритетное значение для раннего выявления туберкулеза, в процессе обследования контактных лиц и пациентов из групп риска по развитию туберкулеза [1, 6, 9]. Именно участковые врачи-терапевты оказывают помощь пациентам из групп риска, первыми сталкиваются с жалобами, позволяющими заподозрить туберкулез; в соответствии с действующими нормативными документами планируют, организуют, проводят и контролируют профилактические обследования в рамках профилактических осмотров и обследования групп риска для своевременного выявления туберкулеза. Формализованные каналы связи между медицинскими организациями путем направления официальных запросов и оповещений в значительной мере удлиняют время передачи информации между исполнителями. Это время могло бы быть сокращено за счет непосредственного контакта врачей общей лечебной сети и противотуберкулезного диспансера. Предоставить всем участникам профилактической работы и лечебного процесса максимально полные данные об организациях, подразделениях и врачах, обслуживающих конкретные жилые дома, об эпидемической обстановке на обслуживаемой территории могут общедоступные картографические сервисы. К ним относятся геоинформационные системы (далее – ГИС), которые позволяют предоставить необходимую информацию сотрудникам медицинских организаций, служат потенциальным инструментом анализа состояния и эффективности работы лечебной сети.

В настоящее время система здравоохранения страны претерпевает значительную цифровую трансформацию. Активно внедряются и развиваются такие цифровые сервисы, как структурированные электронные медицинские документы, региональные сегменты электронных медицинских документов, повсеместно используются медицинские информационные системы. Несмотря на это, существующий обмен медицинскими данными недостаточен для эффективного взаимодействия медицинских организаций. Документы, выгружаемые в региональный сегмент единых медицинских документов, недоступны для использования врачам сторонних медицинских организаций. Наладить такой «сквозной» обмен данными еще предстоит. Все это послужило поводом для проведения работы.

Цель работы

Совершенствование системы практического взаимодействия участковых врачей-фтизиатров и врачей-терапевтов общей лечебной сети посредством использования геоинформационной системы NextGIS QGIS для повышения качества профилактических мероприятий на подотчетных территориях ПТД и районных поликлиник.

Одним из критериев достижения цели должно стать увеличение числа граждан, проживающих на территории исследуемого района, прошедших в течение отчетного периода профилактическое обследование на туберкулез.

Задачами исследования являлись: 1) внедрение цифровой картографической визуализации территориальных фтизиатрических участков в работу структурных подразделений районных поликлиник общей лечебной сети обслуживаемых территорий; 2) визуализация и выявление взаимного расположения терапевтических участков районных поликлиник с фтизиатрическими участками ПТД; 3) использование визуализации взаимного наложения участков поликлиник и ПТД для определения оптимального назначения курирующих участков врачей-фтизиатров; 4) использование возможностей ГИС для повышения качества информирования специалистов первичного амбулаторного звена общей лечебной сети об эпидемической ситуации по туберкулезу; 5) оптимизация взаимодействия специалистов районных поликлиник и участковых врачей фтизиатрической службы по информационному обмену сведениями о случаях выявления туберкулеза среди обследуемого населения (прямой контакт «врач – врач»).

Материалы и методы

Работа проводилась на базе кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №14» в период с января 2020 года по сентябрь 2024 года.

Материалами исследования служили базы данных прикрепления жилых домов Невского района к районным поликлиникам общей лечебной сети, а также распределение адресов между фтизиатрическими участками диспансера. Проведение работы потребовало обработки пространственных данных, для работы с которыми использовали ГИС – NextGIS QGIS версии 24.2.1, приобретенную для внутреннего использования в медицинском учреждении.. Этот отечественный программный продукт позволяет проводить пространственный анализ данных и при помощи картографических сервисов наглядно представлять анализируемые параметры, такие как заболеваемость, плотность населения, обеспеченность медицинскими учреждениями и другие. Проведенное ранее исследование позволило определить

Таблица 1. Распределение пациентов в I–III группах диспансерного наблюдения по годам

Table 1. Distribution of patients in I–III groups of dispensary observation by year

Год наблюдения Year of observation	Всего Total	1-2 ГДН 1-2 DOG	3 ГДН 3 DOG
2019	656	263	393
2020	591	151	440
2021	614	137	477
2022	473	132	341
2023	435	118	317

ГДН – группа диспансерного наблюдения

DOG – dispensary observation group

способ формирования территориальных границ фтизиатрических участков, по принципу равного распределения нагрузки на участковых врачей-фтизиатров [4]. Для анализа территорий, закрепленных за поликлиниками, была выполнена визуализация сведений о распределении жилых домов района между ними, их отделениями и терапевтическими участками. Сведения были предоставлены непосредственно районными поликлиниками. Для оценки эпидемиологической обстановки использована картографическая визуализация методом тематических точечных слоев и теплокарт, которые были построены на основе данных о больных туберкулезом 1–3 групп диспансерного наблюдения, состоявших на учете с 2019 до 2024 года (табл.1). Пространственная оценка соответствия участков и отделений ПТД и районных поликлиник проводилась инструментами векторного анализа, входящими в состав NextGIS QGIS. Для удобства демонстрации и использования в работе результаты исследования оформлены в виде презентаций MS Office PowerPoint, таблиц Excel.

Результаты

По результатам изучения особенностей фтизиатрических участков в 2020 году была выявлена значительная раздробленность и мозаичность распределения жилых домов, что затрудняло как клиническую работу, так и управление лечебным процессом. В связи с этим при помощи ГИС были выполнены несколько вариантов деления участков: по числу адресов жилых домов, по числу пациентов с активным туберкулезом, по количеству проживающего населения, по рабочей нагрузке на врача-фтизиатра. После работы участков, сформированных по каждому из этих методов, было принято решение остановиться на последнем варианте, так как именно он позволял максимально равномерно распределить объем работы между участковыми врачами-фтизиатрами [4]. Численность населения, проживающего на территории каждого из фтизиатрических участков, превысила 42 000 человек при норме, определяемой Приложением № 2 к Порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом (согласно при-

казу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н) в 25 000 человек населения. При сопоставлении расположения фтизиатрических участков противотуберкулезного диспансера и поликлиник на карте района выявлена неравномерность распределения поликлинических отделений. На территории некоторых фтизиатрических участков поликлиник нет, в то время как на территории других их несколько. Это связано с тем, что сеть поликлиник формировалась в течение многих лет, и количество обслуживаемого ими населения варьирует от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч человек, что обуславливает значительные отличия в плановой мощности этих медицинских учреждений. Такая картина их пространственного расположения не позволяет сформировать фтизиатрические участки, совпадающие с территориями обслуживания поликлиник общей лечебной сети. Возникает необходимость назначения курирующего врача-фтизиатра «с ближайшего участка», что в свою очередь также создает определенные сложности. На территории одного фтизиатрического участка могут располагаться терапевтические участки различных поликлиник, равно как и на территории одной поликлиники могут работать разные участковые врачи-фтизиатры.

В связи с этим на втором этапе работы были собраны сведения об адресах жилых домов, распределенных между поликлиниками, их отделениями и терапевтическими участками. Благодаря этому получены контактные данные сотрудников, непосредственно работающих с каждым домом на подотчетной территории. Картографирование этих сведений позволило определить взаимное расположение поликлиник, их отделений и участков, а также их соотношение с границами фтизиатрических участков, что дало участковым врачам-фтизиатрам инструмент более целенаправленного взаимодействия с участковыми терапевтами.

Отдельно стоит упомянуть возможности геоинформационного анализа эпидемической ситуации. Так, ГИС позволяют создавать отдельные картографические слои для каждого исследуемого явления (тематические слои), таких как границы фтизиатрических участков, распределение жилых домов по участкам и отделениям поликлиник, адреса проживания лиц, состоящих на учете у фтизиатра. Последующее наложение тематических слоев позволяет проводить пространственный анализ всего комплекса исследуемых клинических данных. Наиболее ценным с практической точки зрения является наложение слоя, отражающего эпидемические очаги туберкулезной инфекции (адреса жилых домов), распределение жилых домов по терапевтическим участкам и отделениям поликлиник и границы фтизиатрических участков ПТД. Благодаря такому методу визуализации удается наглядно предоставить всем заинтересованным лицам сложившуюся эпидемическую ситуацию для общего понимания требуемых организационных мероприятий.



Рисунок 1. Сведения о локализации эпидемических очагов, представленные для участковых терапевтов городской поликлиники в off-line режиме

Figure 1: Information on localization of epidemic foci, provided for district therapists of the city polyclinic in off-line mode

На рисунке 1 представлен пример сведений, которые в настоящее время используются участковыми врачами-фтизиатрами во время курирующих выходов в районные поликлиники. Подобное представление обычной для работы фтизиатра информации повышает заинтересованность и качество восприятия информации участковыми врачами-терапевтами. Подобная комбинация тематических слоев позволяет без больших трудозатрат сформировать списки эпидемически скомпрометированных объектов. Информация становится помощью в организации и осуществлении взаимодействия между ПТД и районными поликлиниками. Обратившись к ней, участковый врач-терапевт может по адресу пациента узнать фамилию врача-фтизиатра, к которому можно обратиться напрямую. Аналогичным образом врач-фтизиатр, работающий с адресом жилого дома, на территории которого возник территориальный очаг туберкулеза, знает лечащего врача-терапевта, обслуживающего этот дом. Реализация на практике такой схемы взаимодействия значительно повысила эффективность коллегиальных решений по профилактическим обследованиям населения района, организации обследования и лечебных мероприятий больным туберкулезом, а также диспансерного наблюдения за уже пролеченными пациентами и их окружением.

О положительном влиянии данной методики на качество проводимой в районе профилактической противотуберкулезной работы свидетельствуют предварительные сведения о числе профилактических осмотров. Так, если в 2023 году было охвачено профилактическими осмотрами на туберкулез 58,6% населения района, то уже за 9 месяцев 2024 года, т.е. в период проведения мероприятий, связанных с данной работой, – уже 61,9% населения.

Другим практическим результатом работы стала легкость формирования аналитических сведений и наглядных презентаций, отражающих в разрезе районных поликлиник, их отделений, терапевтических участков эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Это сделало проведение конференций, совещаний, собраний с сотрудниками районных поликлиник более информативным, наглядным. Такая информация воспринимается легче и с большим интересом со стороны медицинских работников первичного амбулаторного звена. Такой обмен информацией формирует у участковых терапевтов более полное понимание о наличии на территории их участков очагов туберкулезной инфекции.

Заключение

Освоение и применение ГИС в рамках внутренней работы диспансера позволило распространить этот опыт и на территории, закрепленные за городскими поликлиниками. Это дало возможность на качественно новом уровне проанализировать взаимное расположение как фтизиатрических, так и терапевтических участков. Благодаря визуализации особенностей распределения медицинских учреждений на территории района оптимизировано взаимодействие врачей-фтизиатров и участковых терапевтов поликлиник.

Геоинформационная система дала возможность визуализации закрепленных за фтизиатрами и терапевтами территорий. В рамках этой работы при помощи ГИС проводился анализ эпидемиологической ситуации по участкам, оценивалась эффективность работы подразделений. Визуальное представление на карте эпидемических очагов позволило более наглядно и целенаправленно представлять участковым врачам-терапевтам

необходимые, что сформировало возможность прямого взаимодействия «врач-фтизиатр – врач-терапевт» как по клиническим вопросам, так и по вопросам проведения профилактических мероприятий.

Результатом такого сотрудничества является усиление контроля за проводимыми профилактическими мероприятиями в группах риска по туберкулезу, улучшение выявления больных туберкулезом на ранних стадиях заболевания.

Литература

1. Богородская Е.М. Для чего нам необходимо обследовать взрослых на латентную туберкулезную инфекцию? // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 2. – С. 3-5.
2. Богородская Е.М., Оганезова Г.С., Ноздревых И.В. Организация и проведение противоэпидемической работы в очагах туберкулезной инфекции. Часть 1 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11. – № 1 (41). – С. 50-59.
3. Богородская Е.М., Оганезова Г.С., Ноздревых И.В. Организация и проведение противоэпидемической работы в очагах туберкулезной инфекции. Часть 2 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11. – № 3 (43). – С. 60-74.
4. Браженко О.Н., Богородский Д.Ю., Борискин В.А., Лощакова А.И. Применение цифровых геоинформационных технологий в планировании, организации и контроле практической работы врача фтизиатрической службы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11. – № 4 (44). – С. 4-13.
5. О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации. Федеральный закон от 18 июня 2001 года № 77-ФЗ (в редакции от 05.12.2022 № 505-ФЗ) см.1 // <https://base.garant.ru/12123352/> (дата обращения: 30.05.2024)
6. О совершенствовании системы медицинского учета и отчетности результатов профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза на территории Санкт-Петербурга / Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Распоряжение от 23 октября 2023 г. № 573-р // https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2023/11/rasporyazhenie_%E2%84%96_573_r_ot_23_10_2023_o_oversh_sistemy_med_ucheta_prof.pdf (дата обращения: 30.05.2024)
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2023. – 368 с. // офиц. сайт URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwj_nha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf (дата обращения: 30.05.2024)
8. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254. – Разд. 4, п. 26, пп. 2. <https://base.garant.ru/72264534/> (дата обращения: 30.05.2024)
9. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза / Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н (Зарегистрирован 31.05.2017 № 46909) // <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201706010044> (дата обращения 30.05.2024)
10. Global tuberculosis report 2023 / World Health Organization. – reference numbers ISBN: 978-92-4-008385-1 // офиц. сайт URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> (дата обращения: 30.05.2024)

Об авторах

Браженко Ольга Николаевна – профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Тел. + 7 (921) 346-78-75

e-mail: spbmbrazhenko@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3668-1536

Борискин Василий Александрович – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14»

Адрес: 192012, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 231

Тел. + 7 (906) 240-12-08

e-mail: vasboriskin1@gmail.com

ORCID: 0009-0008-4649-4380

Лощакова Анна Игоревна – заведующая кабинетом мониторинга туберкулеза СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14», ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Адрес: 192012, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 231

Тел. + 7 (911) 975-28-27

e-mail: 9752827@mail.ru

УДК 615.28: 615.015.8: 579.873.1:57.076

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS* К ЛИНЕЗОЛИДУ И БЕДАКВИЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ ЗА ПЕРИОД 2011–2022 гг.

В.В. Алгазина, Т. Г. Смирнова, В.В. Романов, А.Э. Эргешов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

Цель исследования. Проанализировать динамику формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов *M. tuberculosis* за период 2011–2022 гг.

Материалы и методы. Изучены результаты фенотипической устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» ($n = 3637$). Определение лекарственной чувствительности к линезолиду и бедаквилину проводили модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США).

Результаты. Всего выявлен 101 пациент с устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину. Число пациентов с устойчивостью к линезолиду возросло с 0,2% в 2011 году до 5,5% в 2022 году ($p < 0,05$). Доля пациентов с устойчивостью к бедаквилину также возросла с течением времени: в 2018 году было выявлено 1,4%, в 2022 г. – 12,2% ($p < 0,05$).

Заключение. За период 2011–2022 гг. отмечено нарастание устойчивости штаммов МБТ к линезолиду и бедаквилину. Необходимо изучение мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину. Приоритетной является разработка ускоренных молекулярно-генетических методов определения чувствительности к этим препаратам.

Ключевые слова: широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, линезолид, бедаквилин

Для цитирования: Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011–2022 гг. // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 20–25. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>

THE INCIDENCE OF *M. TUBERCULOSIS* RESISTANCE TO LINEZOLID AND BEDAQUILINE IN PATIENTS FOR THE PERIOD 2011–2022

V.V. Algazina, T. G. Smirnova, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

The objective. To analyze the incidence of linezolid- and bedaquiline-resistant strains of *M. tuberculosis* from smear-positive TB patients in 2011–2022.

Subjects and Methods. A total of 3637 clinical strains were obtained from patients undergoing treatment in the CTRI in 2011–2022. Drug susceptibility for linezolid and bedaquiline were determined using Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) with a critical concentration of 1 mg/L.

Results. 101 patients with linezolid- and bedaquiline-resistant strains were detected. The incidence of linezolid-resistance increases from 0,2% in 2011 to 5,5% in 2022 ($p < 0,05$). The incidence of bedaquiline-resistance also increases from 1,4% in 2018 to 12,2% in 2022 ($p < 0,05$).

Conclusion. Resistance to linezolid and bedaquiline is increasing for the period 2011–2022. Molecular methods for linezolid and bedaquiline resistance detection are urgently needed.

Key words: extensively drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, linezolid, bedaquiline

For citation: Algazina V.V., Smirnova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. (2024) The incidence of *M. tuberculosis* resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011–2022. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>

Введение

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом: в 2021 году заболеваемость составила 31,1 на 100 000 населения (по сравнению с 82,6 на 100 000 в 2009 году). При этом отмечается рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя – до 33,1% среди впервые выявленных

больных в 2021 году; 22,3% от них составляют больные с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [1].

Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя является ведущим фактором, определяющим недостаточную эффективность противотуберкулезных мероприятий. По данным 2021 года, эффективность лечения МЛУ/ШЛУ-туберкулеза в мире составляет 59%, в Российской Федерации (РФ) – 55%. [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает необходимость разработки новых противотуберкулезных препаратов для борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом [12]. По данным ВОЗ, линезолид и бедаквилин относятся к группе А – высокоэффективным препаратам, которые рекомендуется включать во все режимы лечения устойчивого туберкулеза при отсутствии противопоказаний [14]. Была показана высокая эффективность лечения при применении линезолида и бедаквилина: у 74,8% пациентов, получавших лечение с включением этих препаратов, отмечены прекращение бактериовыделения к 24-й неделе лечения и успешный исход лечения (к концу 24 месяцев наблюдения) [5]. В другой работе было показано, что в группе ранее леченных больных применение бедаквилина обеспечило прекращение бактериовыделения у 82,5% больных, тогда как без применения препарата этот показатель составил 65,3% [2].

Несмотря на недавнее начало применения данных препаратов для лечения туберкулеза, уже отмечается циркуляция устойчивых к ним штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ). В 2020 году доля больных с устойчивостью к линезолиду и бедаквилину в 8 регионах РФ составила 3,0%.

Линезолид – антибиотик класса оксазолидинонов, разрешенный для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [6]. Механизм действия линезолида обусловлен ингибированием синтеза белка в микробной клетке. В 1999 году найдена мишень действия линезолида: препарат связывается с рибосомой, а именно с 50S субъединицей, в результате чего нарушаются процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи [9, 10]. В 2008 году окончательно доказано с помощью кристаллографического анализа, что линезолид связывается с 23S рРНК, с пептидилтрансферазным центром [13].

Известно, что мутации в генах: *rrl* (кодирует синтез 23S рРНК), *rpIC* (кодирует L3 рибосомальный белок), *rpID* (кодирует L4 рибосомальный белок) могут приводить к устойчивости к линезолиду [8].

Бедаквилин является первым принципиально новым средством для лечения туберкулеза за 40 лет, относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. В 2013 году ВОЗ включила бедаквилин в режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. С 2014 года бедаквилин применяется для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Российской Федерации.

Механизм действия бедаквилина заключается в специфическом ингибировании протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий, аденозин 5'-трифосфат-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis* [7].

Для бедаквилина также известны гены, мутации в которых могут приводить к лекарственной устойчивости: *atpE* (кодиру-

ет трансмембранный протеин АТФ-синтазы), *Rv0678* (отвечает за MmpS5-MmpI5 эффлюксный насос), *repQ* (продукт гена неизвестен) [8].

В настоящее время не существует ускоренных молекулярно-генетических методов определения устойчивости к данным препаратам. Основным бактериологическим методом оценки чувствительности МБТ к этим двум препаратам является модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в системе BACTEC MGIT 960.

Эффективность борьбы с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в большой степени зависит от адекватного лечения, основанного на результатах лекарственной чувствительности возбудителя, огромное значение имеет и предотвращение распространения устойчивых форм микобактерий в человеческой популяции. Поэтому важно изучать динамику изменения спектра лекарственной чувствительности популяции *M. tuberculosis* к новым противотуберкулезным препаратам (линезолиду и бедаквилину). Определение фенотипической чувствительности штаммов МБТ к этим препаратам позволит оценить тенденции формирования устойчивости и своевременно корректировать противотуберкулезную терапию.

Цель исследования

Проанализировать динамику формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания, которые находились на лечении в период 2011–2022 годов.

Материалы и методы

Клинические изоляты

Изучены изоляты МБТ с протестированной лекарственной чувствительностью, полученные от 3637 пациентов, которые находились на лечении в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»), за период 2011–2022 годов.

Культуральные исследования

Культивирование изолятов МБТ из диагностического материала проводили на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 с предварительной обработкой материала с использованием NALC-NaOH (Mycoprep, Becton Dickinson, США), согласно протоколу изготовителя [11]. После получения бактериальной культуры была проведена видовая идентификация с использованием посева на кровяной агар (Becton Dickinson, США) и выявления ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Амплитуб-РВ», ООО «Синтол», Россия).

Таблица 1. Число пациентов, выделяющих *M. tuberculosis* с устойчивостью к линезолиду и бедаквилину за период 2011–2022 гг.

Table 1. The number of patients isolating *M. tuberculosis* with resistance to linezolid and bedaquiline for the period 2011–2022

Год	Общее число пациентов с бактериовыделением Total number of patients with bacterial discharge	Пациенты с МБТ, устойчивыми к линезолиду Patients with MBT resistant to linezolid		Пациенты с МБТ, устойчивыми к бедаквилину Patients with MBT resistant to bedaquiline	
		абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
2011	497	1	0,2	--	--
2012	249	2	0,8	--	--
2013	345	3	0,9	--	--
2014	420	3	0,7	--	--
2015	417	6	1,4	--	--
2016	327	8	2,4	0	0
2017	334	7	2,0	0	0
2018	283	8	2,8	4	1,4
2019	257	6	2,3	11	4,3
2020	149	5	3,4	10	6,7
2021	195	7	3,6	11	5,6
2022	164	9	5,5	20	12,2

Определение лекарственной чувствительности МБТ проводили модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде *Middlebrook* 7H9 в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США) [11]. Лекарственную чувствительность определяли к следующим противотуберкулезным препаратам: изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину, двум концентрациям моксифлоксацина, линезолиду и бедаквилину. Использовали критические концентрации противотуберкулезных препаратов, утвержденные в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» 2022 года (критическая концентрация для линезолида 1,0 мкг/мл, для бедаквилина – 1,0 мкг/мл) [3].

Статистический анализ

Обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel. Для определения различий между группами использовали критерий χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 3637 пациентов, у которых за данный период были выполнены тесты на лекарственную чувствительность в системе BACTEC MGIT 960, был выявлен 101 пациент с установленной устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину, что составило 2,8% от всех бактериовыделителей за 2011–2022 годы. Пациенты, выделяющие МБТ с устойчивостью к линезолиду без устойчивости к бедаквилину, составили 1,3% (45 человек из 3637 обследованных); 1,0% (36/3637) пациентов выделяли МБТ с устойчивостью к бедаквилину, без устойчивости к линезолиду. Доля пациентов, выделяющих МБТ с устойчивостью одновременно к линезолиду и бедаквилину, составила 0,5% (20/3637). Все пациенты с выявленной устойчивостью к линезолиду и/или бедаквилину также имели устой-

чивость как минимум к рифампицину, изониазиду и препаратам группы фторхинолонов (таким образом, имели туберкулез с пре-ШЛУ или ШЛУ возбудителя).

Линезолид применяется для лечения туберкулеза в ФГБНУ «ЦНИИТ» начиная с 2007 года; в 2008 году в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» начали определять лекарственную чувствительность к этому препарату. В 2011-м был выявлен первый пациент с устойчивостью к линезолиду. Лечение пациентов с применением бедаквилина в ФГБНУ «ЦНИИТ» начато с 2008 года в рамках клинических испытаний этого препарата. Лекарственную чувствительность к бедаквилину в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» начали определять с 2016 года. Первый пациент с устойчивостью к бедаквилину был выявлен в 2018 году.

В таблице 1 представлены данные о динамике формирования устойчивости к линезолиду и бедаквилину у пациентов, находящихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2022 годах.

Динамика выявления штаммов МБТ с устойчивостью к линезолиду имеет возрастающий тренд (рис. 1). В 2011 году был выявлен первый пациент с устойчивостью к линезолиду (1 пациент из 497 обследованных с бактериовыделением – 0,2%; в 2022 году пациентов с устойчивостью к линезолиду было 9 из 164 обследованных (5,5%), повышение частоты встречаемости устойчивости к линезолиду статистически значимо ($p < 0,05$).

Число больных, выделяющих МБТ с устойчивостью к бедаквилину, также увеличивалось в период наблюдения (рис. 2). В 2016–2017 годах не было выявлено ни одного больного с устойчивостью к данному препарату. В 2018 году выявлено 4 пациента с устойчивостью к бедаквилину из 283 обследованных (1,4%), в 2022 году – 20/164 пациентов с устойчивостью к бедаквилину (12,2%), отличия были статистически значимы ($p < 0,05$). Некоторое снижение числа пациентов с устойчивостью к бедаквилину в 2021 году может быть объяснено общим

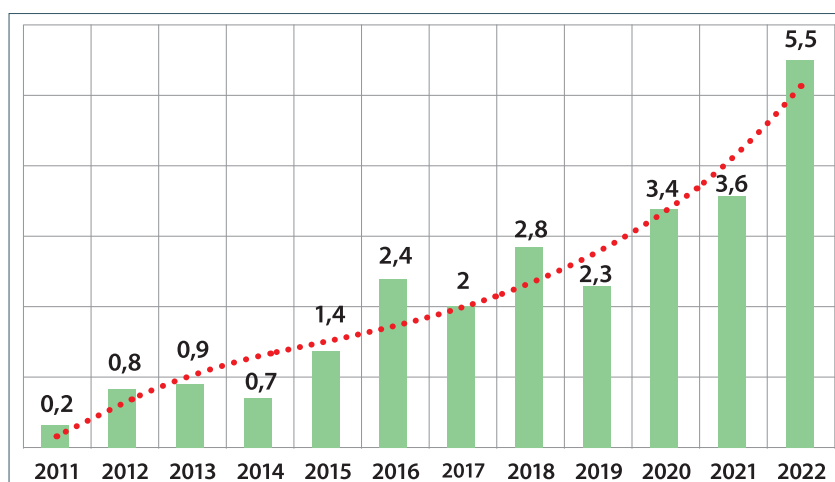


Рисунок 1. Динамика формирования устойчивости к линезолиду (в % от числа больных, 2011–2022 гг.)

Figure 1. Dynamics of linezolid resistance formation (in % of the number of patients, 2011–2022)

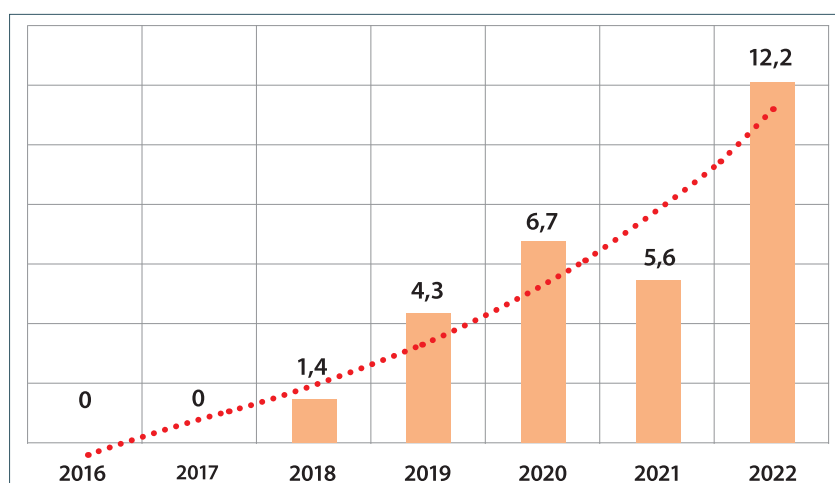


Рисунок 2. Динамика формирования устойчивости к бедаквилину (в % от числа больных, 2016–2022 гг.)

Figure 2. Dynamics of the formation of resistance to bedaquiline (in% of the number of patients, 2016–2022)

снижением числа госпитализаций в связи с предпринятыми мерами по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Анализируя динамику формирования устойчивости к новым противотуберкулезным препаратам (линезолиду и бедаквилину), можно сделать вывод об увеличении количества циркулирующих изолятов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью, что в свою очередь влияет на эффективность всех противотуберкулезных мероприятий. Доля пациентов с устойчивостью к линезолиду возросла с 0,2% в 2011 году до

5,5% в 2022 году. Доля пациентов с устойчивостью к бедаквилину также возрастала с течением времени: в 2018 году было выявлено 1,4% таких культур, в 2022-м – 12,2%.

Необходимо изучение мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину. Знание специфических детерминант устойчивости даст возможность разработать ускоренные молекулярно-генетические методы для тестирования лекарственной чувствительности. Быстрое определение устойчивости к данным препаратам позволит предотвратить распространение устойчивых штаммов и повысить эффективность лечения.

Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
2. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С. и др. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп // Вестн. Центрального НИИ туберкулеза. – 2022. – № 1. – С. 54-68.
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». – 2022.

4. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – № 2. – С. 14-19. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19>
5. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2022.
6. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 22, № 15(1). – P. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y. PMID: 27334498; PMCID: PMC4917997.)
7. Gouloose S.C., Cohen A.F., Rissmann R. Bedaquiline // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 182-184. doi: 10.1111/bcp.12613. Epub 2015 Jul 2. PMID: 25702772; PMCID: PMC4541965.
8. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J. Antimicrob. Chemother. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.
9. Kloss P., Xiong L., Shinabarger D.L., Mankin A.S. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center // J. Mol. Biol. – 1999. – Vol. 294, № 1. – P. 93-101. doi: 10.1006/jmbi.1999.3247. PMID: 10556031.
10. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51, № 4. – P. 1534-1536. doi: 10.1128/AAC.01113-06. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242139; PMCID: PMC1855508.
11. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. – 2006. – С. 14-18.
12. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outtersson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
13. Wilson D.N., Schlutzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, № 36. – P. 13339-13344. doi: 10.1073/pnas.0804276105. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757750; PMCID: PMC2533191.
14. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. – WHO, 2020.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2021. – WHO, 2021

Об авторах

Алгазина Валентина Васильевна – врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения, аспирант отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-52

e-mail: algval@yandex.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-91

e-mail: s_tatka@mail.ru

Романов Владимир Викторович – заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор, доктор медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 748-30-26

e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. + 7 (499) 785-90-19

e-mail: cniit@ctri.ru

УДК 616.24-002.5-053.9

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

О.Г. Челнокова¹, А.П. Дмитриева¹, Н.В. Скрипник¹, Е.В. Борисова², О.А. Афанасенко²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

² ОГБУЗ «Костромской противотуберкулезный диспансер», г. Кострома

Цель исследования. Изучить клинические особенности туберкулеза органов дыхания у долгожителей с впервые выявленным туберкулезом в 2013–2023 годах.

Материалы и методы. Проведено сплошное когортное исследование впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в Ярославской и Костромской областях за период 2013–2023 годов, с оценкой случаев заболевания у пациентов старше 90 лет.

Результаты. Выявлено и проанализировано 3 случая заболевания у долгожителей в возрасте 91–97 лет, двух мужчин и одной женщины. Клинические формы туберкулеза включали диссеминированный туберкулез легких, туберкулема и туберкулез бронхов на фоне больших остаточных изменений. У всех пациентов имели место стертая клиническая картина, длительный интоксикационный синдром на фоне декомпенсации коморбидной патологии; старческая астения маскировала туберкулезную интоксикацию. Все 3 случая протекали под маской обострения хронической обструктивной болезни легких. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была отрицательной в 100%. Задержка диагностики туберкулеза при наличии массивного бактериовыделения была неоправданно большой.

Заключение. Клиническими особенностями туберкулеза у долгожителей являются стертое течение и малая выраженность симптомов, симулирующих течение хронической обструктивной болезни легких, длительный синдром интоксикации под маской старческой астении, отрицательный результат кожной иммунологической пробы.

Ключевые слова: туберкулез, старение, долгожители, туберкулез пожилых

Для цитирования: Челнокова О.Г., Дмитриева А.П., Скрипник Н.В., Борисова Е.В., Афанасенко О.А. Особенности клиники туберкулеза у долгожителей // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 26-30.

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-26-30>

FEATURES OF THE TUBERCULOSIS CLINIC IN LONG-LIVERS

O.G. Chelnokova¹, A.P. Dmitrieva¹, N.V. Skripnik¹, E.V. Borisova², O.A. Afanasenko²

¹ The Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

² Regional state budgetary healthcare institution «Kostroma antituberculosis dispensary», Kostroma, Russia

Purpose. To study the clinical features of respiratory tuberculosis in long-livers with newly diagnosed tuberculosis in 2013–2023.

Materials and methods. A continuous cohort study of newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis in the Yaroslavl and Kostroma regions for the period 2013–2023 was conducted, with an assessment of cases of the disease in patients over 90 years of age.

Results. Three cases of the disease were identified and analyzed in long-livers aged 91–97 years, two men and one woman. Clinical forms of tuberculosis included disseminated pulmonary tuberculosis, tuberculoma and bronchial tuberculosis with large residual changes. All patients had a blurred clinical picture, long-term intoxication syndrome with background of decompensation of comorbid pathology; senile asthenia masked tuberculosis intoxication. All 3 cases occurred under the guise of chronic obstructive pulmonary disease. The test with recombinant tuberculosis allergen was negative in 100%. The delay in diagnosing tuberculosis in the presence of massive bacterial excretion was unreasonably long.

Conclusion. The clinical features of tuberculosis in long-livers are low severity of symptoms simulating the course of chronic obstructive pulmonary disease, long-term intoxication syndrome under the guise of senile asthenia, and negative result of an immunological skin test.

Keywords: tuberculosis, aging, long-livers, tuberculosis of the elderly

For citation: Chelnokova O.G., Dmitrieva A.P., Skripnik N.V., Borisova E.V., Afanasenko O.A. (2024) Features of the tuberculosis clinic in long-livers. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 26-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-26-30>

Введение

В связи с увеличением продолжительности жизни стал представлять научно-практический интерес туберкулез у лиц старше 90 лет – долгожителей. Они являются группой риска по развитию активного туберкулеза в связи с анатомо-фи-

зиологическими особенностями, коморбидной патологией. Иммунная система стареющего организма характеризуется физиологической иммуносупрессией за счет снижения числа CD4⁺, CD8⁺ клеток [4]. Долгожители часто ограничены в передвижении, нуждаются в посторонней помощи, социально

уязвимы. Они имеют особенности нутритивного статуса на фоне снижения содержания белка и витаминов в рационе.

Клиника туберкулеза описана у лиц старше 60 лет как стертая, с преобладанием интоксикационного синдрома [2]. Именно в этой группе пациентов возникают сложности при обследовании, что наряду с факторами сопутствующей патологии приводит к задержке диагностики туберкулеза [3]. Однако в доступной отечественной и зарубежной литературе описание особенностей клинического течения туберкулеза у долгожителей отсутствует.

Цель исследования

Изучение клинических особенностей впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у долгожителей в период 2013–2023 годов.

Материалы и методы

Использовали метод сплошного когортного исследования впервые выявленных больных туберкулезом старше 90 лет в 2013–2023 годах в Ярославской и Костромской областях. В рамках ретро- и проспективного наблюдения изучены клинические данные, рентгенологический архив и медицинская документация трех пациентов. Пациенты были обследованы на старческую астению с помощью опросника «Возраст не помеха» [1]. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 13.0.

Результаты и их обсуждение

За период с 2013 по 2023 год в Ярославской и Костромской области было зарегистрировано всего 3 случая впервые выявленного туберкулеза у пациентов старше 90 лет. Возраст исследуемых пациентов (двух мужчин и одной женщины) составил от 91 до 97 лет. Туберкулез у исследуемых больных был выявлен по обращению с жалобами интоксикационного характера, которые включали в себя астению, снижение аппетита до анорексии, повышение температуры до субфебрильных цифр, а также бронхолегочного характера {длительный кашель более двух месяцев с отхождением мокроты, одышка}. Из клинических симптомов преобладали нарастание астении, одышки, продуктивный кашель. Необходимо отметить, что все пациенты страдали хронической обструктивной болезнью легких, и клинические проявления туберкулеза в начале расценивались как обострение известной ранее патологии. Все пациенты были госпитализированы с жалобами в пульмонологические или терапевтические отделения и до момента выявления туберкулеза находились там в течение 2–3 недель. Только отсутствие эффекта от проводимой неспецифической терапии (бронхолитики, муколитики, антибактериальные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды) позволило заподозрить туберкулез. Туберкулез был выявлен при иссле-

довании мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом простой микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену у всех пациентов, после чего больные были переведены в противотуберкулезный стационар.

У долгожителей были диагностированы диссеминированный туберкулез, туберкулема и туберкулез бронхов. Массивное бактериовыделение имелось у всех пациентов, полости распада – у двух больных (66,7%). Чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам была сохранена. Сопутствующая патология была представлена хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью. По данным анамнеза и при объективном обследовании выявлена старческая астения как особенность соматического статуса, которая во многом маскировала туберкулез и усугублялась при его развитии.

В гемограмме у всех долгожителей наблюдались гипохромная анемия, лейкопения, лимфопения. Увеличение СОЭ отмечено только у одного пациента. В биохимическом анализе крови у всех пациентов была гипоальбуминемия. У одного из долгожителей была снижена скорость клубочковой фильтрации; у двух в общем анализе мочи наблюдалась лейкоцитурия.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у всех долгожителей была отрицательная. Пробу Манту с 2 ТЕ проводили одному пациенту, с отрицательным результатом.

Фибробронхоскопия проведена одному пациенту, был выявлен туберкулез главного бронха, язвенная форма, щелевидный стеноз. На компьютерной томографии у всех долгожителей наблюдались признаки ранее перенесенного туберкулеза: крупные кальцинаты внутригрудных лимфатических узлов, кальцинаты в легких, плотные очаги.

Лечение проводили в условиях стационара в течение 4–8 месяцев. Всего химиотерапия продолжалась 8–12 месяцев. Пациенты нуждались в индивидуальном подборе противотуберкулезной химиотерапии и лечения сопутствующей патологии с частой коррекцией в ходе терапии. В связи с особенностями стареющего организма у всех пациентов отмечено развитие токсических реакций на противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид), плохая переносимость лечения: нарастала астения, снижался аппетит, появлялось и усиливалось головокружение. Формировали индивидуальные режимы лечения с использованием в интенсивную фазу трех противотуберкулезных препаратов, из которых один-два обладали бактерицидными свойствами. Интенсивную фазу проводили длительно – до 6 месяцев, фазу продолжения – в течение 6–10 месяцев в связи с замедленной динамикой процесса. Больные нуждались в индивидуальном подборе доз противотуберкулезных препаратов. Патогенетическая терапия была ограничена в связи с плохой переносимостью лечения и наличием нескольких сопутствующих

заболеваний, требующих постоянного приема соответствующих препаратов. На старте лечения с целью дезинтоксикации и гепатопротекции применяли внутривенные инфузии растворов – адеметионина, 1,4-бутандисульфата; инозина, меглюмина метионина, никотинамида, янтарной кислоты; объем внутривенных инфузий снижали в 1,5–2 раза. Проводили индивидуальную диетотерапию с усилением калорийности рациона, увеличением содержания в нем белка и витаминов. Важными немедикаментозными компонентами лечения были активизация физических нагрузок и формирование положительного психологического настроя на излечение. В ходе лечения достигали улучшения или стабилизации сопутствующей патологии; схемы терапии сопровождали корректировали по ходу лечения. У всех больных наступило клиническое излечение. Наблюдение в течение трех лет по окончании лечения не выявило рецидивов. Приводим клинический пример, демонстрирующий особенности клиники и диагностики туберкулеза у долгожителя.

Клинический пример

Пациент, 97 лет страдал хронической обструктивной болезнью легких в течение 50 лет, получал терапию бронхолитиками короткого действия. Из анамнеза известно, что в конце 1940-х годов перенес туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Контакт с больными туберкулезом отрицал. Курил в течение 50 лет, индекс курящего человека – 25 пачка/лет. Сопутствующие заболевания включали хроническую обструктивную болезнь легких, ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, тугоухость 4-й степени. Ухудшение состояния отмечал в течение последних двух месяцев в виде нарастания одышки, кашля с мокротой, потери веса (за год – до 7 кг), слабости. Обратился к терапевту по месту жительства, госпитализирован в пульмонологическое отделение стационара с диагнозом: «Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение. Дыхательная недостаточность II степени. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (54%), стадия IIA, ФК III (NYHA). Двусторонняя нейросенсорная тугоухость». Получал антибиотикотерапию (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой в дозе 875 мг + 125 мг однократно в сутки 10 дней), а также ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, инсуффляции увлажненного кислорода в течение 14 дней. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии заподозрен туберкулез. При исследовании мокроты методом микроскопии по Цилю – Нильсену обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (3+). Консультирован фтизиатром, переведен в стационар противотуберкулезной больницы.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Положение активное. Телосложение астеническое, вес 53 кг,

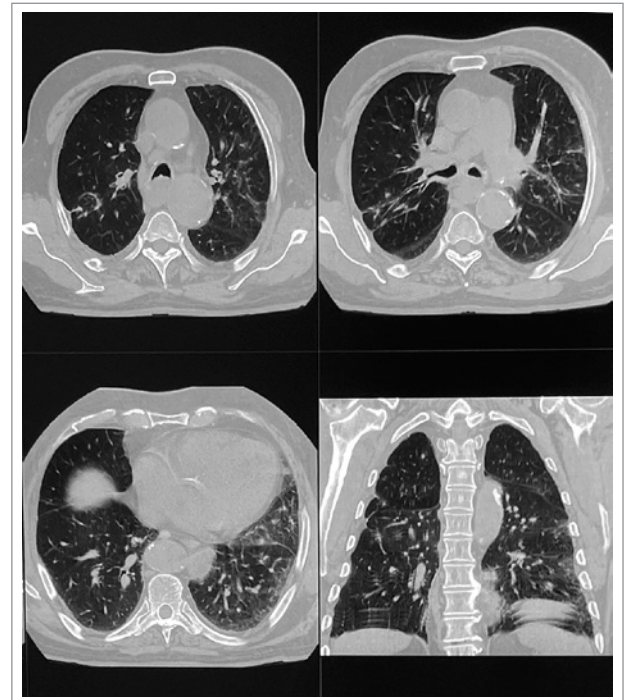


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента 97 лет. Плотные очаги в средней доле левого легкого

Figure 1. Computed tomography of the chest organs of a 97-year-old patient. Dense foci in the middle lobe of the left lung

дефицит массы тела (индекс массы тела – 17,5 кг/м²). Кожа и видимые слизистые бледные, акроцианоз. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка задней стенки глотки чистая, физиологической окраски. Грудная клетка бочкообразная. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, рассеянные сухие «свистящие» хрипы над всей поверхностью легких, выдох удлиннен. Частота дыхания – 24 дыхательных движения в минуту, частота сердечных сокращений – 78 ударов в минуту. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени пальпируется на 1 см ниже края правой реберной дуги. Пастозность голеней. Мочеиспускание не нарушено; склонность к запорам. Выявлена старческая астения согласно клиническим рекомендациям [1], по опроснику «Возраст не помеха» – 6 баллов.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным отрицательная.

При исследовании мокроты молекулярно-генетическим методом (тест GeneXpert) выделена ДНК МБТ; при посеве на жидкие среды (Bactec MGIT) получен рост культуры МБТ, чувствительной ко всем препаратам. В общем анализе крови: эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 100 г/л, цветовой показатель 0,75, тромбоциты $190 \times 10^9/л$, лейкоциты $2,7 \times 10^9/л$, эозинофилы 3%, палочкоядерные гранулоциты 5%, сегментоядерные гранулоциты 67%, лимфоциты 15%, моноциты 10%, СОЭ 25 мм/ч. По данным биохимического анализа крови:

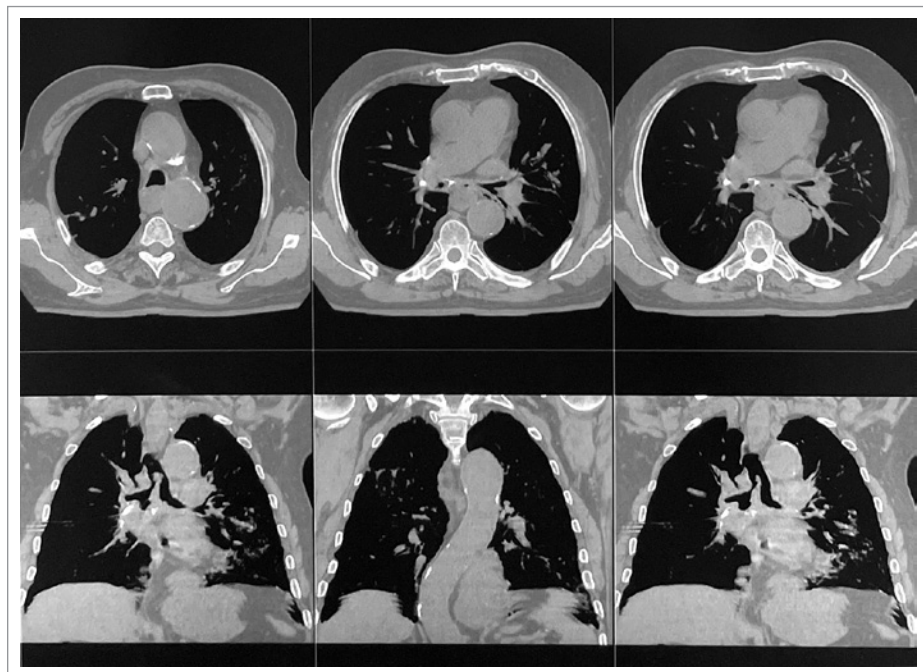


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента 97 лет. Множественные кальцинаты в паратрахеальных, трахеобронхиальных (справа), бифуркационных лимфатических узлах

Figure 2. Computed tomography of the chest organs of a 97-year-old patient. Multiple calcifications in the paratracheal, tracheobronchial right, bifurcation lymph nodes

глюкоза 4,8 ммоль/л, общий белок 50 г/л, альбумин 20 г/л, креатинин 80 мкмоль/л, АЛТ 20 Ед/л, АСТ 18 Ед/л, мочевины 6 ммоль/л, холестерин 3,5 ммоль/л, билирубин общий 7 ммоль/л, прямой 4 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 70,86/1,73 м².

При компьютерной томографии органов грудной клетки (рис. 1, 2) выявлены парасептальная и центрилобулярная эмфизема, деформация сегментарных бронхов, в нижних отделах легких – мешотчатые бронхоэктазы, а также множественные кальцинаты в паратрахеальных, трахеобронхиальных (справа), бифуркационных лимфатических узлов, плотные очаги в средней доле левого легкого. Описаны застойные явления в нижних отделах легких, расширение тени сердца.

Учитывая, что у пациента выявлено массивное бактериовыделение в мокроте без специфических изменений в легких, заподозрен туберкулез бронхов. Проведена фибробронхоскопия, которая позволила выявить туберкулез правого главного бронха, язвенной формы, щелевидный стеноз. При исследовании функции внешнего дыхания: ОФВ1 65%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) 0,6, проба с бронхолитиком отрицательная.

Установлен клинический диагноз.

Основной: туберкулез правого главного бронха, язвенная форма, МБТ+, I ГДУ, лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза сохранена ко всем препаратам.

Сопутствующий: хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный фенотип, средней степени тяжести, выраженная

клиническая симптоматика (группа В), обострение. Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ (54%), стадия IIA, ФК III (NYHA), двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Осложнения: Дыхательная недостаточность II степени.

Лечение проводилось по индивидуальному режиму с коррекцией доз лекарственных препаратов ввиду плохой переносимости противотуберкулезных препаратов (на изониазид – головокружение, на пиразинамид – тошнота, кожный зуд). В интенсивной фазе схема лечения включала 4 противотуберкулезных препарата (изониазид 0,2 г/сут, рифампицин 0,3 г/сут, пиразинамид 1,0 г/сут, этамбутол 1,0 г/сут) в течение 2 месяцев. Фазу продолжения проводили двумя препаратами (изониазид 0,2 г/сут, рифампицин 0,3 г/сут) в течение 6 месяцев. Патогенетическая терапия включала назначение гепатопротекторов, антигистаминных препаратов, витаминов. Пациент абациллирован через 2 месяца от начала химиотерапии. Клиническое излечение туберкулеза бронхов достигнуто через 8 месяцев.

Таким образом, пример демонстрирует развитие старческого туберкулеза у долгожителя с поражением бронхов, длительный этап диагностики, стертую клиническую картину туберкулеза, протекающего под маской обострения ХОБЛ.

Обсуждение

Туберкулез у долгожителей среди всей когорты больных туберкулезом встречается редко, но в связи с трудностями выявления и лечения заболевания данная проблема является актуальной. С учетом современных тенденций можно ожидать увеличение числа случаев туберкулеза у долгожителей. Наблюдаемые случаи протекали под маской обострения хронической обструктивной болезни легких. Пациенты были выявлены по жалобам длительного бронхолегочного и интоксикационного синдромов, без высокой лихорадки. Старческая астения маскировала туберкулезную интоксикацию. Задержка диагностики туберкулеза при наличии массивного бактериовыделения была неоправданно большой. У долгожителей были выявлены различные формы туберкулеза, которые могут быть связаны с эндогенной реактивацией процесса на фоне старения организма и снижения иммунитета: диссеминированный туберкулез, туберкулема, туберкулез бронхов

в сочетании с остаточными туберкулезными изменениями в виде кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов, кальцинатов в легких, плотных очагов. Из особенностей течения туберкулеза у долгожителей можно отметить стертую клиническую картину, длительный интоксикационный синдром на фоне декомпенсации коморбидной патологии. Проба с АТР была отрицательной у всех долгожителей и являлась неинформативной в диагностике туберкулеза среди данной возрастной группы.

Учитывая позднюю диагностику, пациенты представляли эпидемиологическую опасность для окружения, в том числе членов семей, социальных работников, персонала и пациентов больниц и поликлиник. Туберкулез у долгожителей представляет редкую патологию, и врачам общей лечебной сети необходимо учитывать вероятность развития заболевания у данной возрастной категории.

Заключение

Таким образом, в настоящее время туберкулез у лиц старше 90 лет развивается в результате естественной иммуносупрессии. При прогрессировании астении, затяжном кашле более 3 недель, отсутствии эффекта от лечения бронхолегочной патологии у пациентов этой возрастной группы требуется обследование на туберкулез, включающее исследование мокроты на МБТ и лучевое исследование органов грудной клетки. По нашим наблюдениям наиболее информативной является компьютерная томография органов грудной клетки; кожная проба с АТР демонстрирует низкую чувствительность. Индивидуализированный подход к лечению способствует получению благоприятных результатов

Литература

1. Клинические рекомендации «Старческая астения». – 2021. – 170 с.
2. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Асанов Р.Б., Мидленко О.В., Асанов Б.М., Анисимова С.В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – С. 22-27.
3. Скороварова Н.И., Логинов А.В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № 53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleza-u-lits-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta> (дата обращения: 28.07.2024).
4. Tavares S.M., Junior W. de L., Lopes E., Silva M.R. Normal lymphocyte immunophenotype in an elderly population // Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. – 2014. – Vol. 36. – P. 180–183. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.03.021.

Об авторах

Челнокова Ольга Германовна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел. +7 (915) 976-93-73

E-mail: chelnokova@bk.ru

Дмитриева Анастасия Павловна – ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел. +7 (905) 638-74-15

E-mail: anastasiya.pavlovna.97@gmail.com

Скрыпник Наталья Владимировна – ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел. +7 (915) 973-69-90

E-mail: nataliya803@mail.ru

Борисова Екатерина Владимировна – главный врач ОГБУЗ «Костромской противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук

Адрес: 156014, Костромская область, г. Кострома, ул. Центральная, д. 46

Тел. 8 (4942) 22-35-44

E-mail: optd@dzko.kostroma.gov.ru

Афанасенко Ольга Алексеевна – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Костромской противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 156014, Костромская область, г. Кострома, ул. Центральная, д. 46

Тел. 8 (4942) 22-35-44

E-mail: optd@dzko.kostroma.gov.ru

УДК 616-002.5-08-07:615.015.8

АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ПО РЕЖИМУ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

М.В. Ураксина, Е.П. Еременко, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Основной проблемой в лечении больных туберкулезом является рост лекарственной устойчивости возбудителя, которая не всегда выявляется на старте химиотерапии, что ведет к назначению неадекватного лечения и удлинению его сроков.

Цель исследования. Анализ лечения впервые выявленных пациентов по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Материалы и методы. Проанализированы факты коррекции схемы и сроки интенсивной фазы химиотерапии у 55 впервые выявленных больных туберкулезом легких, взятых на лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза в 2019–2021 годах.

Результаты. На момент начала лечения только у 9 чел. (16,4%) получены данные о бактериовыделении методом микроскопии, подтверждена лекарственная чувствительность возбудителя молекулярно-генетическим методом. Наличие бактериовыделения методом посева подтверждено у 23 (41,8%) пациентов. Из них у 10 пациентов (43,6%; 18,2% начавших лечение, 21,7% с отсутствием данных о бактериовыделении на старте химиотерапии) в процессе лечения получены данные о лекарственной устойчивости (у 7 чел. – МЛУ, у 2-х – пре-ШЛУ, у одного – устойчивость к изониазиду), что потребовало смены режима с удлинением сроков интенсивной фазы до 8 мес. Из оставшихся 45 больных у 29 сроки интенсивной фазы составили 2 мес., у 15 с конфекцией ВИЧ – 3 мес.; у одного больного потребовалось удлинение интенсивной фазы до 5 мес. в связи с плохой переносимостью терапии.

Заключение. Смена режима лечения потребовалась у 18,2% впервые выявленных больных с предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя. Необходимо совершенствовать стратегии ведения впервые выявленных пациентов с олигобациллярным туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактерия туберкулеза, лекарственно-чувствительный режим, лекарственная устойчивость

Для цитирования: Ураксина М.В., Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Анализ лечения впервые выявленных больных по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 31-36. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-31-36>

ANALYSIS OF TREATMENT IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS ACCORDING TO DRUG-SENSITIVE TUBERCULOSIS REGIMEN

M.V. Uraksina, E.P. Eremenko, E.A. Borodulina, B.E. Borodulin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The main problem in the treatment of tuberculosis (TB) patients is the increase in drug resistance of *M.tuberculosis*, which is not always detected at the start of chemotherapy, which leads to inadequate and lengthy treatment.

Research objective. Analysis of the treatment of newly diagnosed patients according to the regimen of drug-sensitive TB.

Materials and methods. We analyzed the facts of correction of the regimen and the timing of the intensive phase of chemotherapy in 55 newly diagnosed patients with pulmonary TB who were taken for treatment according to regimen of drug-sensitive TB in 2019–2021.

Results. At the start of treatment, bacterial excretion and drug sensitivity of *M. tuberculosis* were confirmed by microscopy and molecular genetic tests only in 9 (16.4%) patients. Results of cultural tests confirm the bacterial excretion in 23 (41.8%) patients. Of these, 10 patients (43.6%; 18.2% of those who started treatment, 21.7% with no data on bacterial excretion at the start of chemotherapy) received data on drug resistance during treatment (7 – MDR, 2 – pre-XDR, one had resistance to isoniazid), which required a change in regimen with an extension of the intensive phase to 8 months. Of the remaining 45 patients, in 29 the duration of the intensive phase was 2 months, in 15 with HIV infection – 3 months; in one patient the intensive phase was prolonged to 5 months due to poor tolerability.

Conclusion. A change of treatment regimen due to drug resistance was required in 18.2% of newly diagnosed TB patients with suspected drug sensitivity of the pathogen. It is necessary to improve management strategies for newly diagnosed patients with oligobacillary pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, drug-sensitive regimen, drug resistance

For citation: Uraksina M.V., Eremenko E.P., Borodulina E.A., Borodulin B.E. (2024) Analysis of treatment in newly diagnosed patients according to drug-sensitive tuberculosis regimen. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-31-36>

Введение

За последние годы в России уменьшается доля пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Это свидетельствует о том, что противотуберкулезные препараты первого ряда – изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол – теряют свою эффективность. Все чаще у впервые выявленных пациентов с туберкулезом (ТБ) легких выявляются микобактерии с различными видами лекарственной устойчивости (ЛУ), что соответствует нарастанию первичной лекарственной устойчивости. Наиболее значимыми в эпидемиологическом плане вариантами ЛУ являются множественная (МЛУ), пре-широкая (пре-ШЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) к новым высокоэффективным противотуберкулезным препаратам [3]. Их распространение приводит к планомерному снижению коечного фонда для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом в противотуберкулезных стационарах [13].

Сложность лечения туберкулеза с любым, в том числе неопределенным спектром ЛУ возбудителя, заключается в формировании оптимального набора противотуберкулезных препаратов для конкретного пациента. Нежелательных явления при их применении требуют коррекции режима, замены препаратов, что может значительно удлинить срок лечения.

Имеется зависимость между сроками выявления туберкулеза, установления спектра чувствительности возбудителя и эффективностью лечения: при своевременной диагностике туберкулеза с ЛУ МБТ и раннем старте адекватной химиотерапии достоверно чаще достигается клиническое излечение пациентов [3,9]. Неадекватно назначенная химиотерапия в процессе лечения провоцирует развитие вторичной лекарственной устойчивости, что значительно снижает эффективность лечения [10].

Одним из важнейших факторов, влияющих на риск развития и характер течения туберкулеза, возможности обнаружения и тестирования ЛЧ возбудителя, риск нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты и результаты лечения, является ВИЧ-инфекция. Рост числа пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез возрастает с каждым годом [1].

В настоящее время в литературе недостаточно данных о так называемом олигобациллярном туберкулезе – с установленным диагнозом, но неустановленным бактериовыделением [9, 10, 15]. По некоторым данным, у таких пациентов имеется высокий уровень «скрытой» лекарственной устойчивости, что создает немало трудностей в процессе химиотерапии, где на первое место выходит проблема эффективности лечения таких пациентов [7, 8].

Цель исследования

Анализ лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование включено 55 человек, взятых на лечение по лекарственно-чувствительному туберкулезу за период 2019–2021 годов в противотуберкулезном диспансере крупного областного центра. Критериями включения на момент начала лечения были впервые установленный диагноз туберкулеза легких; отсутствие бактериовыделения при определении любым способом или его наличие, но с сохранением лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину; отсутствие достоверного контакта с бактериовыделителем.

Среди пациентов было 27 (49%) женщин и 28 (51%) мужчин. При скрининговой флюорографии (ФЛГ) выявлены 50 (90%) пациентов, по обращаемости с жалобами в общую лечебную сеть – три (5,4%) пациента; еще два (3,6%) пациента переведены из пульмонологического стационара после отсутствия эффекта от лечения внебольничной пневмонии. Все 5 пациентов, выявленных по обращаемости и переведенных из пульмонологического стационара, не проходили ФЛГ более трех лет.

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании совокупности данных анамнеза, клинико-лабораторных и лучевых методов исследования. У всех пациентов до начала лечения проводили исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), молекулярно-генетическим (стриповым) методом GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience) для идентификации ДНК *Mycobacterium tuberculosis* и определения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, посева на жидкие питательные среды автоматизированным методом BACTEC 960 MGIT с определением лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда; посева на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена с определением ЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций. При получении данных культурального исследования о наличии ЛУ в процессе лечения режим останавливали, корректировали и вновь начинали лечение в соответствии с данными тестирования ЛЧ. Диагноз и режим лечения утверждался центральной врачебной комиссией противотуберкулезного диспансера.

Из сопутствующей патологии ВИЧ-инфекция определялась у 24 (43,6%) пациентов, хронический вирусный гепатит С выявлен у 9 человек (16,36%), хронический вирусный гепатит В – у 2 (3,6%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 2 (3,6%), сахарный диабет – также у двух пациентов (3,6%), язвенная болезнь желудка – у одного (1,8%).

Все пациенты дали согласие на обработку персональных данных. Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 , при попарном сравнении – точного критерия

Фишера. Характер распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различия средних определяли при помощи дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование проводилось в рамках выполнения НИОКТР № 121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).

Результаты

Среди 55 пациентов, включенных в исследование, у 23 человек (41,8%) были выявлены МБТ в диагностическом материале; у оставшихся 32 (58,2%) констатируется отсутствие бактериовыделения (см. табл. 1).

По результатам поиска возбудителя в диагностическом материале, полученном до начала лечения, бактериовыделение было подтверждено методом микроскопии (выявлены кислотоустойчивые микобактерии) у 9 из 55 пациентов (16,4%). С помощью молекулярно-генетической технологии Hain Lifescience (GenoType MTBDR plus) ДНК МБТ были выявлены также у 9 из 55 пациентов (16,4%), с отсутствием мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину; у оставшихся 46 пациентов (83,6%) ДНК МБТ не была обнаружена.

На жидких средах методом BACTEC™ MGIT™ 960 было получено 12 положительных результатов из 55 (21,8%), из них у 9 (75%) пациентов возбудитель был выявлен также молекулярно-генетическим методом (Hain Lifescience) и при микроскопии. По результатам тестирования лекарственная чувствительность у всех была сохранена.

На стандартной среде Левенштейна – Йенсена было получено 23 (41,8%) положительных результата из 55 исследований.

Таким образом, всего по результатам поиска МБТ методами посева на жидких и плотных средах диагноз туберкулеза верифицирован в 23 из 55 (41,8%) случаев. Также были получены результаты теста на лекарственную чувствительность (рис. 1).

У 10 из 23 пациентов с установленным бактериовыделением (43,5%) данные о наличии лекарственной устойчивости были получены в процессе лечения (по результатам посева на плотные среды); в этих случаях регистрировали неэффективный исход химиотерапии и проводили вынужденную смену режима. На режим лечения изониазид-устойчивого туберкулеза переведен один пациент (10%), на режим МЛУ-туберкулеза – 7/10 (70%), на режим пре-ШЛУ туберкулеза – два пациента (20%), см. рис. 2. Среди этих пациентов выявлены по обращаемости два человека (20%), не проходили флюорографическое обследование более года 6 пациентов (60%); 5 из 10 чел. (50%) имели ВИЧ-инфекцию. Клинические формы туберкулеза были представлены инфильтративным (у 6 чел., 60%), очаговым и диссеминированным туберкулезом (по 2 пациента, 20%), с де-



Рисунок 1. Частота выявления устойчивости возбудителя к разным препаратам у 23 больных с бактериовыделением, %

Figure 1. The frequency of detection of resistance of the pathogen to various drugs in 23 patients with bacterial excretion, %

струкцией легочной ткани в 50% случаев (у 5 больных). Лечение антибактериальными препаратами в анамнезе получали 7 (70%) пациентов, из них с применением фторхинолонов – три человека (30%). Длительность интенсивной фазы химиотерапии у этих пациентов увеличилась до 8 месяцев.

У оставшихся 45 пациентов лечение проводили по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза. Длительность интенсивной фазы в соответствии с клиническими рекомендациями составила 2 месяца у 17 из 22 (77,3%) пациентов без бактериовыделения и у 12 из 23 (52,2%) пациентов с установленным бактериовыделением; у 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией интенсивную фазу завершили через 3 месяца. Еще у одного пациента с бактериовыделением (4,3%) при сохраненной лекарственной чувствительности, без ВИЧ-инфекции длительность интенсивной фазы была увеличена до 5 месяцев в связи с плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов (отмечались неблагоприятные побочные реакции в виде лекарственного гепатита и артралгий). В результате было достигнуто клиническое излечение с большими остаточными изменениями (фиброз легочной ткани и остаточная полость, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки).

Обсуждение

Лечение туберкулеза легких является сложным и длительным, требует учета множества факторов и вероятности изменения режима. Особое внимание при формировании режима химиотерапии традиционно уделяется пациентам с впервые

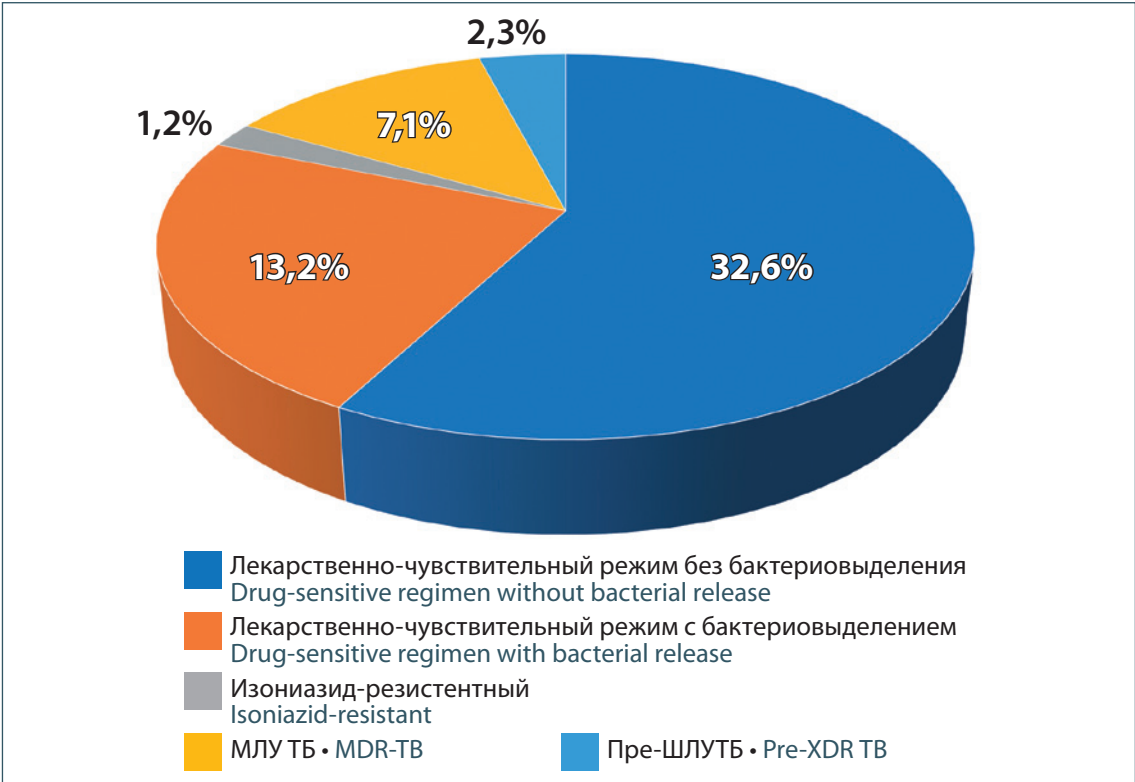


Рисунок 2. Режимы химиотерапии после коррекции, по данным тестирования лекарственной чувствительности в ходе интенсивной фазы лечения (55 больных).
Figure 2. Chemotherapy regimens after correction, according to drug sensitivity testing during the intensive phase of treatment (55 patients).

Таблица 1. Сравнительный анализ характеристик туберкулеза в группе пациентов, начавших лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза
Table 1. Comparative analysis of tuberculosis characteristics in a group of patients who started treatment according to the drug-sensitive tuberculosis regimen

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients (n = 55)		Пациенты с МБТ «-» Patients with MBT «-» (n = 32)		Пациенты с МБТ «+» Patients with MBT «+» (n = 23)		p
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	
Распространенность процесса The prevalence of the process							0,067
• до одного сегмента • up to one segment	9	16,4	6	18,8	3	13,0	
• от одного до 2-х сегментов • from one to 2 segments	35	63,6	23	71,9	12	52,2	
• более 2-х сегментов • more than 2 segments	11	20,0	3	9,4	8	34,8	
Наличие деструкции • The presence of destruction	18	32,7	8	25,0	10	43,5	0,125
Клиническая форма туберкулеза The clinical form of tuberculosis							0,055
• очаговый • focal	9	16,4	6	18,8	3	13,0	
• инфильтративный • infiltrative	31	56,4	19	59,4	12	52,2	
• диссеминированный • disseminated	11	20,0	3	9,4	8	34,8	
• туберкулома • tuberculoma	4	7,2	4	12,5	0	0	
ВИЧ-инфекция • HIV infection	24	43,6	15	46,9	9	39,1	0,385
Лечение АБП в анамнезе (в течение года до включения) A history of antibacterial treatment (within a year before inclusion)	9	16,4	3	9,4	6	26,1	0,100
Регулярность ФЛГ-обследования The regularity of the FLG examination							0,683
• ежегодно • has not been for more than a year	18	32,7	9	28,1	9	39,1	
• не было более года • has not been for more than a year	27	49,1	17	53,1	10	43,5	
• не было более 3-х лет • has not been for more than 3 years	10	18,2	6	18,8	4	17,4	

АБП – антибактериальные препараты, МБТ – микобактерия туберкулеза, ФЛГ – флюорография.
ABD – antibacterial drugs, MBT – mycobacterium tuberculosis, FLG – fluorography.

выявленным туберкулезом. В нашей стране, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, на лечение берутся пациенты независимо от факта наличия бактериовыделения по результатам микроскопии мокроты, в случаях наличия клинко-рентгенологических данных и факторов риска туберкулеза, указывающих на активность туберкулезного процесса [7]. Литературных данных о лечении олигобациллярного туберкулеза недостаточно. Сложностью при этом является отсутствие верификации диагноза с помощью абсолютного диагностического критерия – обнаружения МБТ в биоматериале. Так, по данным литературы, во многих регионах доля установленного диагноза туберкулеза с отсутствием бактериовыделения среди впервые выявленных пациентов приближается к 50%. Так, в Омске доля таких случаев составляет 38,2%, в Воронеже – 47,5%, в Астрахани – 49%, в Удмуртской Республике – 35,6%, Республике Татарстан – 64,7%, а в Республике Коми – 55,2% [2, 5, 12,14].

Полученные данные (58,2%), таким образом, соответствуют средним показателям по России. Все пациенты, включенные в исследование, имели клинко-anamnestические и рентгенологические данные, характерные для туберкулеза. Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез, что также соответствовало данным других регионов.

Во многих регионах РФ повышается выявляемость туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией при скрининговых осмотрах в СПИД-центрах; в данном исследовании доля ВИЧ-инфицированных составила 43,6% [4,11].

Следует отметить, что на старте терапии данные о наличии бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя имелись только у 9 (16,4%) больных. У остальных 46 человек режим лекарственно-чувствительного туберкулеза, по сути, являлся эмпирическим. И только после получения результатов посева на плотные среды, на фоне интенсивной фазы терапии, у 10 больных (что составило 21,7% всех пациентов с отсутствием данных о бактериовыделении на старте химиотерапии, 43,5% – всех подтвержденных бактериовыделителей) была выявлена лекарственная устойчивость, что потребовало смены режима и удлинило сроки интенсивной фазы до 8 месяцев. Вопросы длительности

лечения впервые выявленных пациентов также обсуждаются в последнее время [6].

Одними из факторов, качественно влияющих на формирование режимов, являются возможности бактериологической лаборатории и качество исследований. Применение молекулярно-генетических методов позволило назначить в 9 случаях (16,4%) обоснованное лечение. Кроме того, отсутствие подтвержденного бактериовыделения оставляет открытым вопрос оценки эффективности лечения при сохранении изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Следует учесть, что на формирование ЛУ может влиять фактор ранее получаемой пациентами антибиотикотерапии. В данном исследовании были пациенты, переведенные из пульмонологических отделений при отсутствии эффекта от лечения внебольничной пневмонии, у которых в последующем был диагностирован туберкулез. Среди обследованных были два пациента, получавших респираторные фторхинолоны в связи с обострениями хронической обструктивной болезни легких.

Заключение

Несмотря на внедрение новых клинических рекомендаций, остается ряд дискуссионных вопросов лечения туберкулеза. Основной фактор выбора режима зависит от качества организационных мероприятий, уровня и возможности лабораторий в регионах.

В проведенном исследовании в 43,5% случаев туберкулеза с бактериовыделением после получения положительных результатов посева на плотные среды и определения лекарственной устойчивости потребовалась смена режима на МЛУ и пре-ШЛУ, что составило 18,2% всех больных, зарегистрированных на лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Полученные результаты предполагают дальнейшее совершенствование стратегии ведения впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких без установленного бактериовыделения в период интенсивной фазы лечения.

Литература

1. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Архипов Г.С., Вебер В.Р., Беляков Н.А., Архипова Е.И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // *Инфекция и иммунитет*. – 2019. – Т. 9. – № 5-6. – С. 787-799.
2. Багешева Н.В., Мордык А.В., Нестерова К.И., Гольяпин В.В., Арьян А.Р., Руденко С.А., Ширинская Н.В. Факторный анализ социально-демографических предпосылок формирования туберкулеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник современной клинической медицины*. – 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 7-15.
3. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Еременко Е.П. *Амбулаторная фтизиатрия*. – М.: ООО «Изд-во «КноРус», 2022. – 420 с.
4. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 12. – С. 64-65.
5. Великая О.В., Савельев В.В., Лушикова А.В. Структура впервые выявленного туберкулеза легких в Воронежской области // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 2. – С. 123.

6. Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т.В., Бурыхин В.С., Борисов С.Е., Филиппов А.В., Кузнецова Т.А., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Лехляйдер М.В., Пантелеев А.В., Тоинова С.В., Масленникова Т.И., Галахова Д.О., Популяшина Л.Н., Саенко Г.И., Анисимова Е.С., Свичарская А.К., Сосова Н.А., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и претириковой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т. 100. – № 12. – С. 44-53.
7. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых / Утв. Минздравом России. – 2022. – С. 45-48.
8. Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Абдуллаев Р.Ю., Одинец В.С. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя при раннем определении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину // *Уральский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 8. – № 163. – С. 47-52.
9. Красносельских И.В., Гарасько Е. В. Особенности микробиологической диагностики у больных туберкулезом легких со скудным бактериовыделением // *Врач-аспирант*. – 2014. – Т. 65. – № 4.3. – С. 382-388.
10. Лепшина С.М., Атаев О.В., Сердюк О.В., Юровская Е.И. Эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом в зависимости от сроков выявления туберкулеза // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 360-363.
11. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Собкин А.Л., Романов В.В. Коморбидность туберкулеза и оппортунистических заболеваний органов дыхания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом // *Вестник ЦНИИТ*. – 2020. – № 2. – С. 63-65.
12. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н. Структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания // *Вестник ЦНИИТ*. – 2021. – № 3. – С. 54-60.
13. Скрыгина Е.М. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с различными сроками амбулаторного и стационарного этапов лечения // *Медицинский журнал*. – 2022. – Т. 1. – № 79. – С. 106-113.
14. Сысоев П.Г., Акимова Д.А., Толстова А.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике, Республике Татарстан, Республике Коми в 2019 году // *Тенденции развития науки и образования*. – 2021. – Т. 70. – № 1. – С. 122-126.
15. Тюлькова Т.Е., Луговкина Т.К., Кутузова Д.М., Хабибуллина Н.Ф. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы) // *РЖМ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Т. 6. – № 7. – С. 387-392.

Об авторах

Ураксина Мария Владимировна – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48

Тел. + 7 (917) 037-31-71

e-mail: mashka05-94@mail.ru

Еременко Екатерина Павловна – доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48

Тел. + 7 (927) 009-81-11

e-mail: eremenko.ep@mail.ru

Бородулина Елена Александровна – заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48

Тел. + 7 (917) 958-34-82

e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Бородин Борис Евгеньевич – профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Пионерская, д. 48

Тел. + 7 (846) 374-10-04 (доб.4763)

e-mail: borodulinbe@yandex.ru

УДК 616-089: [616-002.5+616-006.04]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.В. Некрасов¹, М.В. Сеницын^{1,2,3}, А.А. Воробьев¹, Д.А. Иванова^{1,3}

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Оценить результаты хирургического лечения сочетания рака легкого с активным туберкулезом, проведенного в туберкулезном учреждении.

Материалы и методы. Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты хирургических вмешательств по поводу рака легкого, выполненных у больных с активным туберкулезом (15 чел., 0,7% всех больных, выписанных из туберкулезного хирургического отделения в 2016–2020 гг.), 12 мужчин и 3 женщин в возрасте 49–64 лет. Для анализа возможных факторов, влияющих на выживаемость пациентов, использован лог-ранговый тест.

Результаты. Хирургические вмешательства чаще выполняли при сочетании активного туберкулеза и IA стадии рака легкого (60%). Анатомические резекции в объеме лобэктомий, комбинированных резекций и пульмонэктомии проводили в 66,6% случаях. Частота развития послеоперационных осложнений составила 6,6%; летальность в течение 5 лет наблюдения – 46,7% (95% ДИ 24,8–69,9%) случаев. Показатель общей 5-летней выживаемости (53,3%, 95% ДИ 30,1–75,2%) после оперативного лечения не зависел от активности туберкулезного процесса. Неблагоприятными факторами, влияющими на риск летального исхода, являлись III стадия рака легкого, плоскоклеточный рак, ипсилатеральная локализация рака и туберкулезного процесса (в одном легком).

Заключение. Хирургическое лечение рака легкого у пациентов с активным туберкулезом в условиях туберкулезного учреждения характеризуется общим показателем 5-летней выживаемости 53,3%, низким уровнем послеоперационных осложнений, отсутствием госпитальной летальности и реактивации туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, рак легкого, хирургическое лечение, общая выживаемость

Для цитирования: Некрасов Е.В., Сеницын М.В., Воробьев А.А., Иванова Д.А. Эффективность хирургического лечения больных раком легкого в сочетании с активным туберкулезом // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 37-43. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-37-43>

THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER IN COMBINATION WITH ACTIVE TUBERCULOSIS

E.V. Nekrasov¹, M.V. Sinitsyn^{1,2,3}, A.A. Vorobyov¹, D.A. Ivanova^{1,3}

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The aim of the study. To evaluate the results of surgical treatment of lung cancer with active tuberculosis performed in a tuberculosis institution.

Materials and methods. We analyzed the immediate and long-term results of surgical interventions for lung cancer in patients with concomitant active tuberculosis (15 people, 0.7% of all patients discharged from the tuberculosis surgical department in 2016-2020), 12 men and 3 women aged 49- 64 years old. The log-rank test was used to analyze possible factors influencing patient survival.

Results. Surgical interventions were more often performed in cases of combination of active tuberculosis and stage IA lung cancer (60%). Anatomical resections including lobectomies, combined resections and pneumonectomies were performed in 66.6% of cases. The incidence of postoperative complications was 6.6%; mortality during 5 years of observation was 46.7% (95% CI 24.8-69.9%) of cases. The overall 5-year survival rate (53.3%, 95% CI 30.1-75.2%) after surgical treatment did not depend on the activity of TB process. Unfavorable factors influencing the risk of death were stage III lung cancer, squamous cell carcinoma, ipsilateral localization of cancer and tuberculous process (in the same lung).

Conclusion. Surgical treatment of lung cancer in patients with active tuberculosis in a tuberculosis institution is characterized by an overall 5-year survival rate of 53.3%, a low level of postoperative complications, and the absence of hospital mortality and tuberculosis reactivation.

Key words: tuberculosis, lung cancer, surgical treatment, overall survival

For citation: Nekrasov E.V., Sinitsyn M.V., Vorobyov A.A., Ivanova D.A. (2024) The effectiveness of surgical treatment of patients with lung cancer in combination with active tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 37-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-37-43>

Актуальность

Среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире, в том числе и в Российской Федерации, первое место сохраняет рак легкого (1,8 миллиона случаев смерти в 2022 г.) [5, 13]. Среди причин летальности от инфекционных заболеваний в мире лидирует туберкулез [17]. Несмотря на то что ВОЗ в 2021 году исключила Российскую Федерацию из списка стран с высоким бременем туберкулеза, в России также остается актуальной проблема распространенности туберкулеза [4, 9].

Среди больных туберкулезом легких злокачественные новообразования встречаются в 6–11 раз чаще, чем в популяции [11, 22].

В основном диагноз рака легкого у больных туберкулезом устанавливается при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований (ЗНО) с туберкулезом или при их сочетании. В клинической картине обоих заболеваний, особенно на ранних стадиях, отсутствуют достоверные различия в симптомокомплексе [6, 13]. Иммунологические пробы на туберкулез, используемые в дифференциальной диагностике, не являются прямыми критериями установки диагноза, так как кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) дает положительный результат у 30% больных раком легкого [8]. По этим причинам при проведении дифференциальной диагностики у пациентов фтизиатрических учреждений требуются тщательный поиск возбудителя туберкулеза и/или морфологическая верификация.

Основными прогностическими факторами выживаемости онкологических пациентов являются стадия и морфологическая форма заболевания [10, 18]. При этом оценки влияния туберкулеза на выживаемость пациентов с раком легкого остаются противоречивыми [11, 12, 21, 24].

Цель исследования

Анализ результатов хирургического лечения больных с сочетанием рака легкого с активным туберкулезом, проведенного в туберкулезном учреждении.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 2139 пациентов, находившихся на лечении в туберкулезном хирургическом отделении ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2016–2020 годов. По поводу рака легкого проведено оператив-

ное лечение 198 (9,3%, 95%ДИ 8,1–10,6%) пациентам. Показанием к выполнению операции являлась необходимость дифференциальной диагностики и/или лечения ЗНО и туберкулеза, в том числе в случаях сочетанной патологии. Хирургическое лечение по поводу сочетания рака легкого с активным туберкулезным процессом или посттуберкулезными изменениями проведено 62 пациентам, что составило 2,9% случаев из всех, выписанных из туберкулезного хирургического отделения, и 31,3% – из группы оперированных по поводу рака легкого. Из них операция по поводу сочетания рака с активным туберкулезом выполнена у 15 (24,2%) пациентов, что составило 0,7% всех выписанных из отделения хирургии.

Среди 15 человек, оперированных по поводу сочетанной патологии, преобладали мужчины (12 человек, 80%) со средним возрастом 57,5 года (медиана 61 год, интерквартильный размах 49,3–63,8 лет); средний возраст женщин (всего 3 человека, 20%) составил 61 год (медиана 62 года, интерквартильный размах 57–64 лет).

Все пациенты перед оперативным вмешательством обследованы с использованием стандартного перечня исследований, консультированы фтизиатром и онкологом.

В группе больных с активным специфическим процессом преобладающей клинической формой был очаговый туберкулез (6 пациентов, 40%) и туберкулема (4 человека, 26,6%), реже встречались инфильтративный туберкулез (3 пациента, 20%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и фиброзно-кавернозная форма – по одному человеку (6,7%). На момент операции только у двух пациентов сохранялось бактериовыделение, определяемое микробиологическими методами; еще у двух больных возбудитель обнаружен при исследовании операционного материала, выявлена множественная лекарственная устойчивость.

Рак легкого выявлен на фоне активного туберкулеза у 14 (93,3%) пациентов. Еще в одном случае (6,7%) выявлен туберкулез ВГЛУ после выполнения лимфодиссекции по поводу рака легкого. Активный туберкулезный процесс в легких со стороны опухоли отмечен у 11 (73,3%) больных, при этом оба процесса локализовались в одной доле у 7 (46,6%) пациентов. Активный туберкулезный процесс в легком, противоположном пораженному онкопроцессом, наблюдался у 4 (26,6%) пациентов.

Все пациенты с активным туберкулезом получили полноценный курс противотуберкулезной терапии.

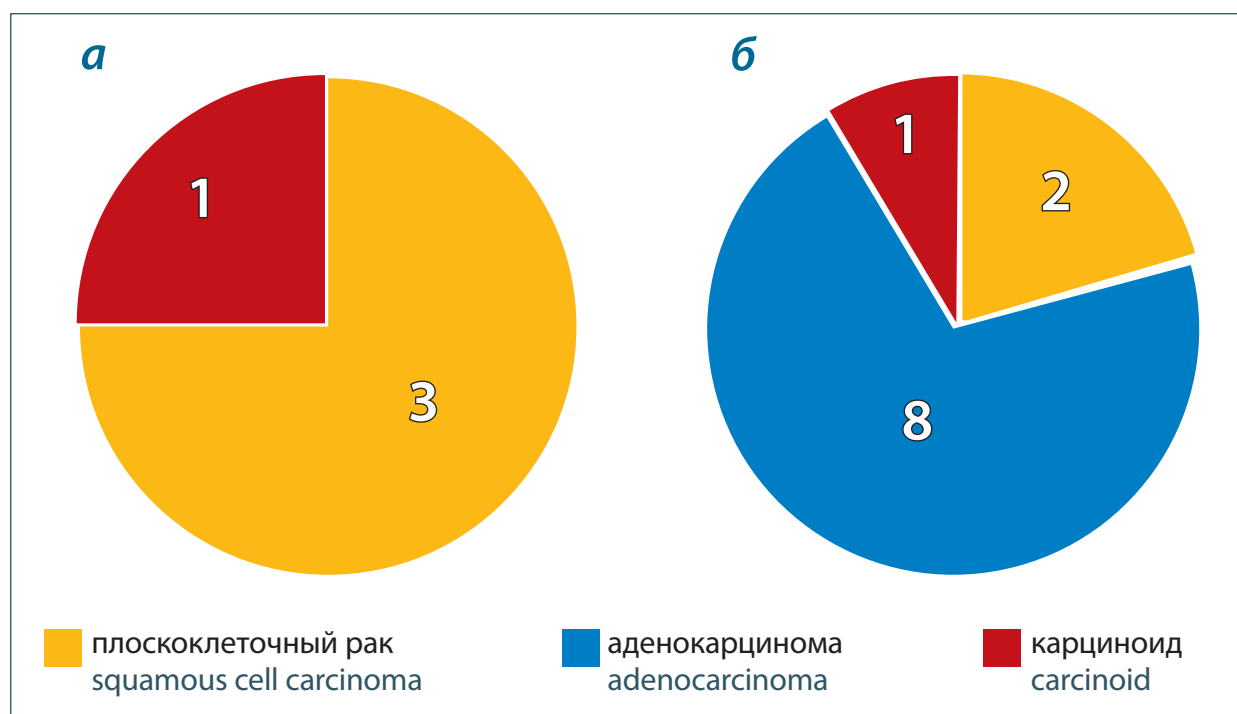


Рисунок 1. Морфологические типы новообразования у пациентов с разным расположением опухоли: а – с периферическим, б – с центральным. Указано число пациентов с каждым типом

Figure 1. Morphological types of neoplasm in patients with different tumor locations: а – with peripheral, б – with central. The number of patients with each type is indicated

Изучены виды оперативных вмешательств, частота осложнений и летальность в послеоперационном периоде, общая выживаемость в сроки до 5 лет.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0. С учетом малого объема группы и распределения показателей, отличающегося от нормального, для описательной статистики использовали показатели медианы (Me), интерквартильного размаха (ИКР), 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При сравнительной оценке выживаемости использовали лог-ранговый тест (с построением кривых Каплана – Мейера). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных оперировано при IA стадии рака легкого – 9 человек (60%); с IIB стадией оперирован один пациент (6,7%), с IIIA стадией – два (13,3%), с IIIB стадией – два (13,3%); IV стадия установлена у одного (6,7%) больного. Преобладала периферическая форма рака легкого – у 11 (73,3%) пациентов; центральная форма рака выявлена у 4 (26,7%) больных. При центральном раке у трех пациентов диагностирован плоскоклеточный тип опухоли, еще у одного – карциноид. В структуре гистологических типов периферического рака преобладала аденокарцинома – в 8 случаях (72,7%); плоскоклеточный рак выявлен в двух случаях, карциноид в одном случае. (рис. 1, а, б).

Объем операции при сочетании активного туберкулеза и рака легкого чаще соответствовал анатомической резекции: у 4 (26,7%) пациентов выполняли лобэктомию, у трех (20%) – комбинированные резекции, еще у трех – пульмонэктомию. Атипичные резекции выполнены 4 (26,7%) больным, одному пациенту (6,6%) проведена эксплоративная торакотомия. Резекции легкого сопровождались систематической ипсилатеральной лимфодиссекцией. Атипичные резекции выполнялись вынужденно, при выявлении случаев высокого риска интраоперационных осложнений (тяжелый коморбидный фон, пожилой возраст, наличие низких функциональных проб, нестабильное течение наркоза), требовавших скорейшего окончания операции. В структуре осложнений был выявлен один (6,6%) случай образования бронхоплеврального свища после пульмонэктомии, впоследствии успешно излеченного. Случаи летальных исходов в интра- и послеоперационном периодах отсутствовали.

При оценке отдаленных результатов хирургического лечения у 15 пациентов с раком легкого в сочетании с активным туберкулезом летальность за 5 лет наблюдения составила 46,7% (95% ДИ 24,8–69,9%; умерли 7 человек из 15), см. рис. 2. Показатели трех- и пятилетней выживаемости были идентичными, составив 53,3% (95% ДИ 30,1–75,2%, 8 чел.).

При оценке структуры послеоперационной летальности выявлено, что 3 (42,9%) пациента умерло от рака легкого, 4 (57,1%) – от других причин (нарушения мозгового кровообращения,

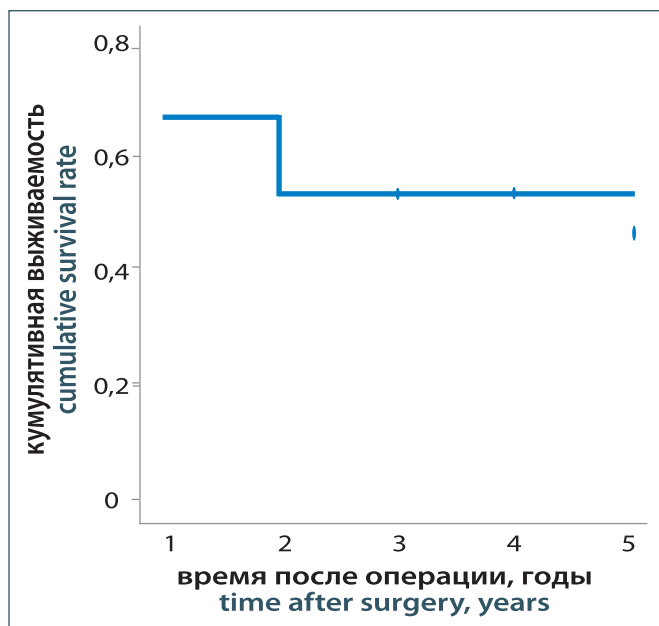


Рисунок 2. Кумулятивная выживаемость больных, оперированных по поводу сочетания рака легкого с активным туберкулезом (15 человек). Кривые Каплана – Майера

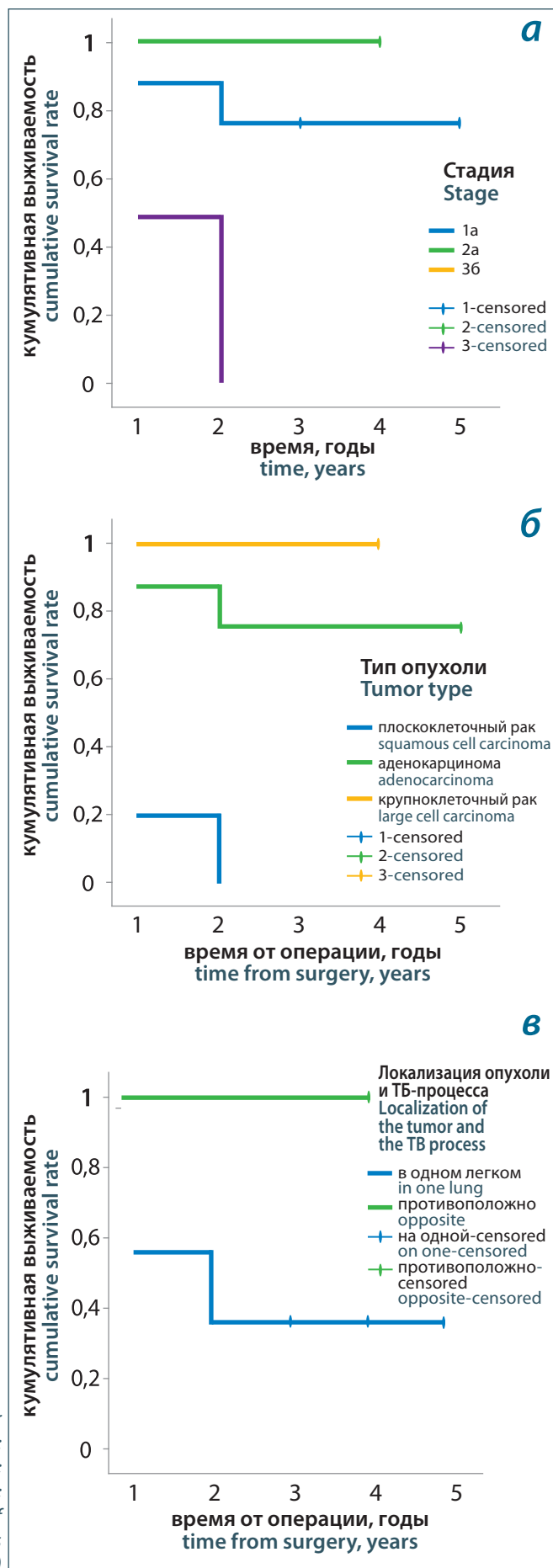
Figure 2. Cumulative survival of patients operated on for a combination of lung cancer with active tuberculosis (15 people). Kaplan–Mayer curves

инфаркта миокарда, легочно-сердечной недостаточности). Максимальное число смертельных исходов после операции (5 человек, 71,4%) зафиксировано в течение первого года наблюдения. Необходимо отметить, что за все время наблюдения за пациентами не отмечено обострений и прогрессирования туберкулезного процесса, а также связанных с туберкулезом летальных исходов.

Проведена оценка влияния различных факторов на общую 5-летнюю выживаемость пациентов. Выявлено влияние следующих негативных факторов (рис. 3, а – в): III стадия рака легкого ($p = 0,027$ по лог-ранговому тесту), плоскоклеточный рак при морфологическом исследовании типа опухоли ($p = 0,005$ по лог-ранговому тесту), ипсилатеральная локализация рака и туберкулезного процесса (в одном легком, $p = 0,044$).

Рисунок 3. Кумулятивная выживаемость больных, оперированных по поводу сочетания рака легкого с активным туберкулезом, в зависимости от:
а – стадии рака легкого на момент выписки;
б – гистологического типа опухоли;
в – взаимного расположения опухоли легкого и основной локализации туберкулезного процесса (кривые Каплана – Майера)

Figure 3. Cumulative survival of patients operated on for a combination of lung cancer with active tuberculosis, depending on:
а – the stage of lung cancer at the time of discharge;
б – the histological type of tumor;
в – the relative location of the lung tumor and the main localization of the tuberculosis process (Kaplan–Mayer curves)



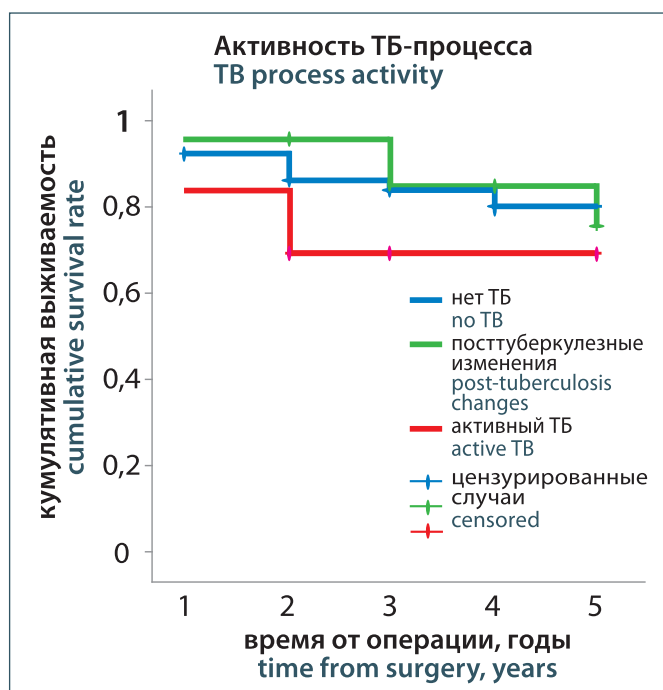


Рисунок 4. Кумулятивная выживаемость больных раком легкого, оперированных в противотуберкулезном учреждении (198 чел.) в зависимости от наличия и активности туберкулезного процесса. Кривые Каплана – Майера

Figure 4. Cumulative survival of lung cancer patients operated in an anti-tuberculosis facility (198 people), depending on the presence and activity of the tuberculosis process. Kaplan–Mayer curves

Значимых различий по общей выживаемости пациентов в зависимости от возраста, пола, анатомического расположения опухоли, вида операции выявлено не было ($p > 0,5$ по лог-ранговому тесту). Также при сопоставлении общей выживаемости среди всех больных с раком легкого, оперированных в противотуберкулезном учреждении (198 пациентов с активным туберкулезом, наличием посттуберкулезных изменений и лиц без признаков туберкулеза), выявлено, что этот показатель не зависит от активности туберкулезного процесса ($p > 0,05$ по лог-ранговому тесту, см. рис. 4).

Обсуждение

Проведение лечебно-диагностических вмешательств больным со злокачественным новообразованием легкого и туберкулезом в условиях противотуберкулезной организации является вынужденной мерой ввиду эпидемиологической опасности распространения туберкулезной инфекции. Следует отметить, что потребность в хирургическом вмешательстве у больных с сочетанием рака легкого и активного туберкулезного процесса невелика; доля таких пациентов в структуре выписанных из отделения составила 0,7% (15) случаев за 5 лет.

В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» разработана тактика ведения пациентов при наличии сочетанной пато-

логии в зависимости от клинической ситуации. Так, при выявлении рака легкого у пациента с активным туберкулезом оперативное вмешательство проводится на фоне текущего курса противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ). Если оба заболевания выявляются одновременно, на первом, предоперационном, этапе назначают противотуберкулезную терапию на срок не менее 2–3 недель с целью стабилизации туберкулезного процесса, негативации мокроты, адаптации пациента к лечению. В случае, если туберкулезные изменения, соответствующие активному процессу, впервые выявлялись по результатам оперативного вмешательства, при гистологическом исследовании резектата легкого и/или удаляемого лимфатического узла, на врачебной комиссии принималось решение о проведении полноценного курса ПТХ с учетом результатов микробиологических и молекулярно-генетических исследований операционного материала. При сочетании активного туберкулеза и запущенной стадии рака решение о возможности применения противоопухолевой химиотерапии обязательно обсуждается коллегиально, на онкологическом консилиуме. Как правило, варианты противоопухолевой терапии рассматривают уже после старта интенсивной фазы ПТХ. Ранее было показано, что одновременный прием цитотоксических и противотуберкулезных препаратов в таких случаях является эффективным и безопасным [14, 17, 22]. Таргетную терапию рекомендуют назначать совместно с курсом противотуберкулезного лечения под контролем функции печени, а при назначенной иммунотерапии – в первую очередь назначать ПТХ с отменой иммунопрепаратов, также при условии контроля печеночных тестов [18].

Следует отметить, что в настоящем исследовании оперативные вмешательства чаще проводились при IA стадии рака легкого (60%) с преобладанием его периферической формы (73,3%). Частота послеоперационных осложнений составила всего 6,6%, случаев интра- и послеоперационной летальности не отмечено, за время наблюдения умерло 7 из 15 человек (46,7%), из них три – от прогрессирования злокачественного процесса и ни один – от туберкулеза и его осложнений.

Показатель общей пятилетней выживаемости составил 53,3% (95% ДИ 30,1–75,2%), пятилетней выживаемости по раку легкого – 80% (95% ДИ 54,1–93,7%), что сопоставимо с данными других авторов, анализировавших результаты хирургических вмешательств у больных раком легкого и туберкулезом. Необходимо отметить, что большинство авторов указывают показатели эффективности лечения больных, не разделяя пациентов с активным туберкулезом и посттуберкулезными изменениями; все данные получены на малых выборках (от 17 до 46 человек). Так, А. Sharipov et al. проанализировали результаты операций 26 пациентов с сочетанием ЗНО и туберкулеза (у 7 процесс был активным); пятилетняя выживаемость по раку легкого составила 76,9%, при послеоперационной

летальности 3,8% и отсутствии послеоперационных осложнений [19]. Левашовым Ю.Н. было прооперировано 38 пациентов с сочетанием ЗНО и туберкулеза (только у трех процесс был активным); показатель пятилетней выживаемости по раку легкого составил 33%, с развитием осложнений в 38% случаев и госпитальной летальностью 7,9% [7]. По данным С.А. Григоренко, у 30 оперированных пациентов общая пятилетняя выживаемость составила 21%, при развитии осложнений в 40% и 3,1% случаев послеоперационной летальности [3].

По данным других авторов, медиана выживаемости после операции составляла от 28 ± 2 до $37,6 \pm 6,7$ месяца, а частота послеоперационных осложнений – от 5,9 до 60%, при госпитальной летальности 0–13% [1, 2, 3, 14]. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не было случаев реактивации туберкулеза, что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании.

Ограничением проведенной работы также является малый объем выборки (15 человек). Тем не менее при сравнении показателя общей выживаемости с литературными данными можно говорить о высокой эффективности хирургического лечения больных раком легкого в условиях туберкулезного учреждения, с достаточно низким уровнем послеоперационных осложнений, отсутствием госпитальной летальности и реактивации туберкулеза. В первую очередь это связано с тем, что большинство пациентов были оперированы на ранней (первой) стадии онкологического процесса. Не исключено, что развитие пневмосклероза на фоне лечения активных

туберкулезных изменений в легких и лимфатических узлах замедляет процессы метастазирования и прогрессирования опухолевого процесса.

Кроме того, пилотный анализ позволил выявить факторы с возможным влиянием на риск летального исхода в течение первых 5 лет наблюдения; обращает на себя внимание худший прогноз при локализации туберкулезного и онкологического процесса в одном легком. Значение этих факторов требует уточнения в исследовании большего объема.

Заключение

Хирургические вмешательства при сочетании рака легкого с активным туберкулезом выполняются редко (0,7% в структуре выписанных из туберкулезного хирургического отделения), преимущественно в виде анатомических резекций разного объема при IA стадии рака легкого (60%).

Послеоперационные осложнения наблюдались в 6,6% случаев. Общая пятилетняя выживаемость составила 53,3% и не зависела от активности туберкулезного процесса. Неблагоприятными факторами, влияющими на риск летального исхода, являлись III стадия рака легкого, плоскоклеточный рак, ipsilateralная локализация рака и туберкулезного процесса (в одном легком).

Факт проведения операции по поводу рака легкого у пациентов с активным туберкулезом не оказывает негативного влияния на эффективность лечения туберкулеза.

Литература

1. Бояркин Г.М., Калеченков М.К., Малиновский А.Ф., Побегалов Е.С. Клиника, диагностика и хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого у больных туберкулезом // *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 21-22.
2. Венцявичус В., Цицenas С., Тикуйшис Р. Возможности хирургического лечения при сочетании туберкулеза и рака легкого // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2007. – № 5. – С. 32-35.
3. Григоренко С.А. Рак легких в сочетании с туберкулезом органов дыхания: кластерный анализ клинко-морфологических особенностей заболевания и оценка факторов, влияющих на выживаемость: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 24 с.
4. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И. и др. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // *Туберкулез и болезни легких*. – 2023. – Т. 101. – № 5. – С. 78-88.
5. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред.: А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 239 с.
6. Лаушкина Ж.А., Краснов В.А. Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 7. – С. 38-42.
7. Левашов Ю.Н., Акопов А.Л., Елькин А.В. и др. Хирургическое лечение рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2003. – Т. 14. – № 1. – С. 25-28.
8. Некрасов Е.В., Синицын М.В., Диденко Г.В. и др. Хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями органов грудной клетки в противотуберкулезном стационаре // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2023. – № 7. – С. 12-19.
9. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 7-17.
10. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого // *Пульмонология*. – 2008. – № 4. – С. 5-17.
11. Bhowmik S., Mohanto N.C., Sarker D., Sorove A.A. Incidence and risk of lung cancer in tuberculosis patients, and vice versa: a literature review of the last decade // *Biomed. Res. Int*. – 2022. – P. 1702819. doi: 10.1155/2022/1702819.
12. Cha S.-I., Shin K.-M., Lee J.-W. et al. The clinical course of respiratory tuberculosis in lung cancer patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2009. – Vol. 13, № 8. – P. 1002-1007.

13. Chhikara B.S., Parang K. Global cancer statistics 2022: the trends projection analysis // *Chem. Biol. Lett.* – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 451.
14. Evman S., Baysungur V., Alpay L. et al. Management and surgical outcomes of concurrent tuberculosis and lung cancer // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, № 7. – P. 542-545.
15. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization, 2021.
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021> (electronic version).
16. He S., Li H., Cao M. et al. Survival of 7,311 lung cancer patients by pathological stage and histological classification: a multicenter hospital-based study in China // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1591-1605. doi: 10.21037/tlcr-22-240.
17. Hirashima T., Tamura Y., Han Y. et al. Efficacy and safety of concurrent anti-cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in cancer patients with active *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective study // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 975.
18. Ho J.C., Leung C.C. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 122. – P. 83-87.
doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.030.
19. Sharipov A., Tillyashaykhov M., Nematov O. et al. Lung cancer and lung tuberculosis: Our results of treatment in the combined lung disease // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48. – PA2497.
20. Siewchaisakul P., Nanthanangkul S., Santong Ch. et al. Survival of cancer patients with co-morbid tuberculosis in Thailand // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 2701-2708.
21. Varol Y., Varol U., Unlu M. et al. Primary lung cancer coexisting with active pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 9. – P. 1121-1125.
22. Ye M.F., Su S., Huang Z.H. et al. Efficacy and safety of concurrent anti-tuberculosis treatment and chemotherapy in lung cancer patients with co-existent tuberculosis // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 18. – P. 1143.
23. Yu Y.H., Liao C.C., Hsu W.H. et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 32-37. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc.
24. Zhou Y., Cui Z., Zhou X. et al. The presence of old pulmonary tuberculosis is an independent prognostic factor for squamous cell lung cancer survival // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 8. – P. 123. doi: 10.1186/1749-8090-8-123

Об авторах

Некрасов Евгений Викторович – и.о. заведующего туберкулезным хирургическим отделением № 1 Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-19-71

e-mail: NekrasovEV@zdrav.mos.ru

Синицын Михаил Валерьевич – заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 7 (495) 631-15-15 (доб. 1106)

e-mail: msinitsyn@mail.ru

Воробьев Андрей Александрович – заместитель главного врача по торакальной хирургии, врач – торакальный хирург ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-19-71

e-mail: VorobevAA8@zdrav.mos.ru

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 269-14-10

e-mail: d-ivanova@list.ru

УДК 616-089-06: 616-002.5

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Б. Гиллер¹, А.Н. Илюхин¹, Ш.Э. Маюсупов², С.С. Саенко³, Г.В. Щербакова¹, О.Ш. Кесаев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)», г. Москва

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.А. Алимова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ ГБУ «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», г. Ростов-на-Дону

Цель исследования. Определить наиболее значимые факторы риска и доказать, что их сумма увеличивает вероятность послеоперационных осложнений, рецидивов и обострений туберкулеза.

Материалы и методы. В обсервационное ретроспективное когортное одноцентровое исследование включали пациентов, оперированных по поводу деструктивного туберкулеза легких в период с 2004 по 2010 год. Критериями включения являлись наличие известного отдаленного результата лечения или смерть в стационаре. Критерием исключения – неизвестный отдаленный результат. Из 1338 пациентов, оперированных в данный период, 439 (32,8%) были включены в исследование.

Результаты. В послеоперационном периоде у 87 (19,8%) больных развилось 111 осложнений. Госпитальная летальность (в сроки свыше 30 дней после операции) наблюдалась в 4 случаях (0,9%) и во всех случаях была связана с прогрессированием туберкулеза. Рецидивы туберкулеза отмечены у 114 (26,0%) из 439 оперированных в сроки до 15 лет после хирургического лечения. Выделено 16 факторов риска послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза, наиболее значимыми были наличие ШЛУ МБТ, паллиативный характер хирургического лечения, длительность заболевания, наличие кахексии и бактериовыделения на момент операции. Для каждого пациента рассчитали сумму факторов в баллах (один фактор = 1 балл). Значимое повышение вероятности реактивации туберкулеза (>50%) соответствовало сумме баллов более 5. Все случаи госпитальной летальности отмечены у пациентов с уровнем риска 9–10 баллов, поздней смертности от туберкулеза – 7–11 баллов.

Заключение. Результаты лечения больных с риском реактивации туберкулеза по балльной оценке более 5 баллов нельзя признать удовлетворительными, что требует более взвешенного определения показаний к операции и отказа от заведомо паллиативных вмешательств, а также разработки методов профилактики осложнений и рецидивов с учетом индивидуального уровня риска.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, реактивация туберкулеза, послеоперационные осложнения, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

Для цитирования: Гиллер Д.Б., Илюхин А.Н., Маюсупов Ш.Э., Саенко С.С., Щербакова Г.В., Кесаев О.Ш. Факторы риска послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза легких: ретроспективное исследование // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 44-50. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-44-50>

RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND RELAPSES OF PULMONARY TUBERCULOSIS: A RETROSPECTIVE STUDY

D.B. Giller¹, A.N. Ilyukhin¹, Sh.E. Mayusupov², S.S. Saenko³, G.V. Shcherbakova¹, O.Sh. Kesaev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

² Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan Republic

³ Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don

Objective. The aim of this study was to identify significant risk factors associated with postoperative complications, relapses, and exacerbations of pulmonary tuberculosis, with the intention of elucidating their cumulative effect on the likelihood of adverse outcomes

Materials and methods. An observational retrospective cohort single-center study included patients operated on for destructive pulmonary tuberculosis in the period 2004–2010. Inclusion criteria were the presence of a known long-term outcome of treatment or death in hospital. The exclusion criterion was unknown long-term outcome. Out of 1338 patients operated in this period, 439 (32.8%) met the inclusion criteria.

Results. 111 complications have developed in 87 (19.8%) patients in the postoperative period. In-hospital mortality (within 30 days after surgery) was observed in 4 cases (0.9%) and was associated with tuberculosis progression in all cases. Relapses have occurred in 114 (26.0%)

of 439 patients within 15 years after surgical treatment. 16 main risk factors for postoperative complications and relapses of tuberculosis have been identified; the most significant were the presence of XDR MBT, the palliative nature of surgical treatment, duration of the disease, the presence of cachexia and bacterial excretion at the time of surgery. For each patient, the sum of factors in points was calculated (one factor = 1 point). A significant increase in the likelihood of tuberculosis reactivation (>50%) corresponded to a score >5 points. All cases of hospital mortality were observed in patients with a risk level of 9-10 points, late mortality from tuberculosis – 7-11 points.

Conclusion: Patients with a risk score for tuberculosis reactivation exceeding 5 points demonstrate unsatisfactory treatment outcomes. This underscores the necessity for a more judicious approach to surgical indications, discouraging palliative interventions, while emphasizing the imperative development of preventative strategies tailored to individual risk level.

Keywords: tuberculosis, risk factors, tuberculosis reactivation, postoperative complications, multidrug resistance, extensive drug resistance

For citation: Giller D.B., Ilyukhin A.N., Mayusupov Sh.E., Saenko S.S., Shcherbakova G.V., Kesaev O.Sh. (2024) Risk factors for postoperative complications and tuberculosis relapses: a retrospective study. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 44-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-44-50>

Введение

Роль хирургии в лечении туберкулеза легких неоспорима, а операция, выполненная своевременно и по показаниям, положительно влияет на исход заболевания [6, 8, 9, 10, 13]. Однако наличие факторов риска повышает вероятность развития осложнений и реактивации туберкулеза в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Наиболее широко описано влияние множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости возбудителя, при которых реактивация туберкулезного процесса после операции встречается в 2–3 раза чаще, чем при других видах лекарственной устойчивости [1, 3, 4, 5]. Частота рецидивов туберкулеза, по данным Pomerantz B.J. et al. (2001), после 172 операций у больных туберкулезом с МЛУ отмечена в 12% случаев [11]. В работе Shiraishix et al. (2004) после 30 резекций легких, выполненных по поводу МЛУ-туберкулеза в Японии, частота рецидивов составила 10% [12].

Изучению причин реактивации туберкулеза после консервативного и хирургического лечения посвящено большое количество работ [1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12].

В большинстве из них выделяются различные факторы риска, однако авторы не исследуют их взаимосвязь и возможные кумулятивные эффекты. Кроме этого, не изучена частота реактивации в зависимости от степени радикальности вмешательства.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые факторы риска и доказать, что их сумма увеличивает вероятность послеоперационных осложнений, рецидивов и обострений туберкулеза.

Материалы и методы

Для определения значения различных факторов риска послеоперационных осложнений и реактивации туберкулеза после операции проведено наблюдательное ретроспективное когортное одноцентровое исследование пациентов, опе-

рированных по поводу деструктивного туберкулеза легких в период с 2004 по 2010 год.

Критериями включения являлись наличие известного отдаленного результата лечения или смерть пациента в стационаре. Критерием исключения – неизвестный отдаленный результат. Из 1338 пациентов, оперированных в указанный период, 439 (32,8%) были включены в исследование. Все пациенты давали информированное согласие на обработку персональной информации, лечение и оперативное вмешательство. Учитывая ретроспективный характер исследования, целевой объем выборки не устанавливался. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

В группе из 439 пациентов 243 (55,4%) составили мужчины, 196 (44,6%) – женщины. Средний возраст составил 30,3 года.

Были изучены такие факторы, как возраст, клиническая форма туберкулеза, распространенность легочного процесса, длительность заболевания, степень лекарственной устойчивости, степень радикальности операции, объем операции, активность туберкулезного процесса, наличие и степень дыхательной недостаточности, бактериовыделение на момент операции, наличие активного туберкулеза бронха, непереносимость лекарственной терапии, наличие гепатита или цирроза печени, сахарного диабета, алкоголизм и наркомания, послеоперационный рецидив в анамнезе, кровотечение или эмпиема как осложнения легочного процесса, уклонение от лечения в прошлом, кахексия, ожирение, место проживания (городской или сельский житель).

В последующем анализе наименее значимые факторы исключались из списка. Для оценки комплексного влияния различных факторов планировали оценивать только наиболее информативные факторы с их суммарной оценкой в баллах.

По степени радикальности хирургического лечения выделялись три группы:

- **радикальное**, когда после резекции легких не оставалось туберкулезных изменений в легких, плевре и внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ);

- **условно-радикальное**, когда в оперированном или контралатеральном легком оставались очаги или туберкулемы без распада; к условно-радикальным отнесены и те случаи, когда после лечебной торакопластики у пациента сохранилась каверна на момент выписки (тенденция к заживлению каверны после торакопластики сохраняется до 6 месяцев);

- **паллиативное**, когда при двустороннем кавернозном туберкулезе из-за отказа больного или низких функциональных резервов удалось провести хирургическое лечение только на одной стороне, или при наличии жизнеугрожающих осложнений выполнялись операции по их ликвидации без удаления деструктивного процесса в легких.

У 439 пациентов было выполнено 833 операции, в том числе у 112 (25,5%) радикально оперированных пациентов – 168 вмешательств, у 293 (66,8%) условно радикально оперированных – 593, у 34 (7,7%) паллиативно оперированных – 72 операции. Всего было выполнено 29 окклюзий главного бронха различными доступами, 149 пневмон- и плевропневмонэктомий, 187 резекций большого объема (лобэктомий, билобэктомий и комбинированных резекций), 215 торакопластик.

При проведении статистического анализа доверительные границы рассчитывали на основании биномиального распределения, значимость различий средних определяли при помощи дисперсионного анализа, различия частот – при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2x2 – точного критерия Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В послеоперационном периоде у 87 (19,8%) больных развилось 111 осложнений. В их числе наиболее частыми (89,7%) были бронхоплевральные осложнения (эмпиема плевры и остаточная плевральная полость) и прогрессирование туберкулеза в легком. Вышеупомянутые категории осложнений патогенетически были связаны с реактивацией специфического процесса, поэтому общим количеством реактиваций считали сумму осложнений, рецидивов туберкулеза в сроки до 15 лет у пациентов, оперированных радикально и условно радикально, а также обострений и прогрессирования туберкулеза у больных, оперированных паллиативно.

Госпитальная летальность (в сроки свыше 30 дней после операции) наблюдалась в 4 случаях (0,9%) и во всех случаях была связана с прогрессированием туберкулеза.

Рецидивы туберкулеза произошли у 114 (26,0%) из 439 оперированных в сроки до 15 лет после хирургического лечения; 57% из них – в течение первого года.

Умерли после выписки за период наблюдения 27 (6,2%) пациентов. Прогрессирование туберкулеза было причиной смерти у 17 (3,9%) пациентов.

На основании проведенного анализа выделили 16 основных факторов риска послеоперационных осложнений и рециди-

вов туберкулеза, которые повышали риск неблагоприятных событий (послеоперационных осложнений, рецидивов туберкулеза, госпитальной или отдаленной летальности от туберкулеза) в 2 раза и более по сравнению с пациентами, не имевшими этого фактора.

В число основных факторов риска вошли: 1) паллиативный характер хирургического лечения; 2) наличие ШЛУ; 3) наличие МЛУ; 4) обширное двустороннее поражение легких объемом более 10 сегментов; 5) повторная операция по поводу послеоперационного рецидива туберкулеза; 6) наличие тяжелых форм туберкулеза легкого, таких как фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония; 7) осложнение легочного туберкулеза эмпиемой; 8) острое прогрессирование туберкулеза на момент операции; 9) кахексия; 10) наличие дыхательной недостаточности 3-й степени; 11) активный туберкулез бронхов; 12) длительность заболевания туберкулезом более 3 лет; 13) выполнение пневмонэктомии или резекции легкого большого объема без коррекции объема гемиторакса; 14) бактериовыделение на момент операции; 15) уклонение пациента от лечения; 16) алкоголизм и наркомания.

Наиболее значимыми факторами риска реактивации туберкулеза было наличие ШЛУ МБТ (рис. 1), паллиативный характер хирургического лечения (рис. 2), длительность заболевания (рис. 3), наличие кахексии и бактериовыделения на момент операции (таблица 1).

В таблице 1 представлена вероятность отличия частоты неблагоприятного исхода у пациентов с данным фактором риска от суммы остальных.

Не имели ни одного из установленных основных факторов 48 пациентов.

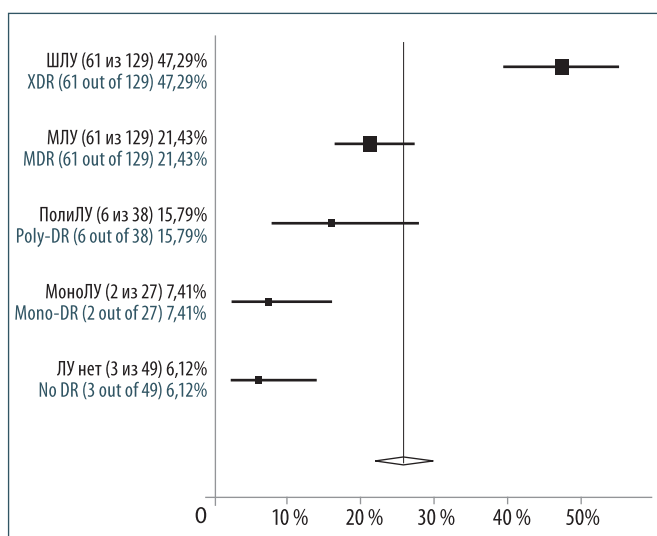


Рисунок 1. Частота послеоперационной реактивации туберкулеза при различной степени лекарственной устойчивости

Figure 1. Frequency of tuberculosis postoperative reactivation depending on types of drug resistance

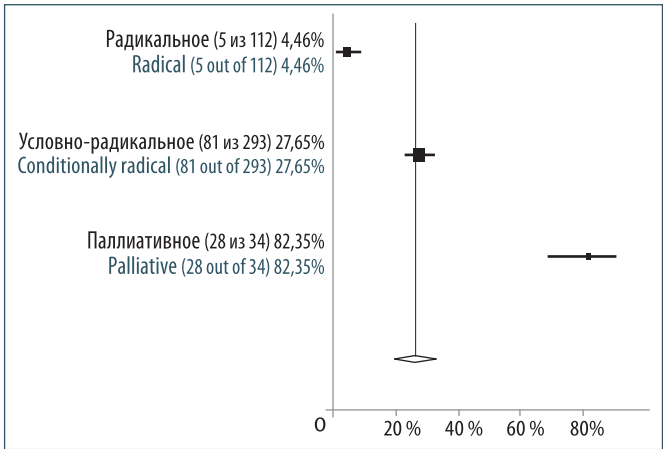


Рисунок 2. Частота послеоперационной реактивации туберкулеза в зависимости от степени радикальности хирургического лечения
Figure 2. Frequency of postoperative reactivation of tuberculosis depending on the degree of radicality of surgical treatment

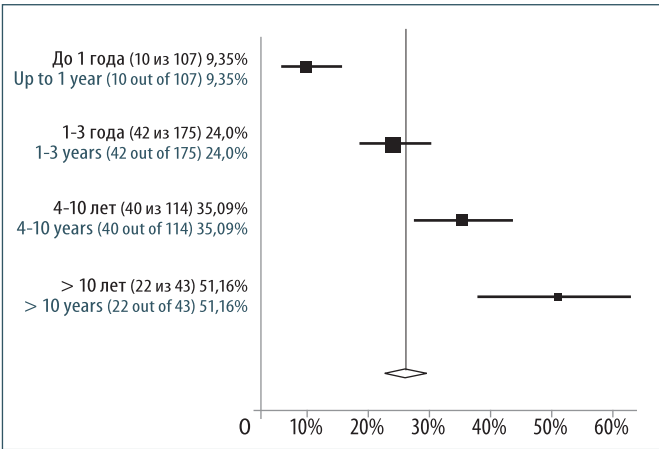


Рисунок 3. Частота реактивации в зависимости от длительности заболевания туберкулезом
Figure 3. Reactivation frequency depending on the tuberculosis disease duration

Таблица 1. Статистическая значимость связи факторов риска и нежелательных исходов (p)
Table 1. Significance of the relationship between risk factors and adverse outcomes (p value)

	Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Госпитальная летальность Hospital lethality	Рецидив туберкулеза или прогрессирование Recurrence of tuberculosis or progression	Смерть от туберкулеза в отдаленный период Death from tuberculosis in the long term
Паллиативный характер лечения Palliative nature of treatment	0,002	0,002	<0,001	<0,001
ШЛУ • XDR	0,001	0,520	<0,001	0,002
МЛУ • MDR	0,099	0,596	0,033	0,297
Поражение более 10 сегментов Defeat of more than 10 segments	0,018	0,209	<0,001	<0,001
Послеоперационный рецидив Postoperative relapse	0,020	0,002	0,064	0,102
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrotic cavernous tuberculosis	0,018	0,209	<0,001	<0,001
Казеозная пневмония Caseous pneumonia	0,599	0,870	0,167	0,548
Эмпиема • Empyema	0,168	0,001	0,377	0,319
Острое прогрессирование туберкулеза на момент операции Acute progression of tuberculosis at the time of surgery	0,599	0,870	0,167	0,167
Кахексия • Cachexia	<0,001	0,115	<0,001	0,002
Наличие дыхательной недостаточности 3-й степени Presence of respiratory failure of the 3rd degree	<0,001	0,334	<0,001	0,009
Активный туберкулез бронхов Active bronchial tuberculosis	0,485	0,031	0,079	0,127
Длительность заболевания туберкулезом более 3 лет Duration of tuberculosis disease is more than 3 years	0,002	0,133	<0,001	0,003
Бактериовыделение на момент операции Bacterial excretion at the time of surgery	<0,001	0,566	<0,001	0,086
Уклонение пациента от лечения Patient's avoidance of treatment	0,599	0,130	<0,001	0,452
Алкоголизм, наркомания Alcoholism, drug addiction	0,075	0,138	0,009	0,123

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость возбудителя. ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость возбудителя.
MDR – multidrug-resistant pathogen. XDR – broad drug resistance of the pathogen

Таблица 2. Влияние суммы основных факторов риска послеоперационной реактивации туберкулеза (в виде балльной оценки) на частоту послеоперационных осложнений, рецидивов и летальности*
Table 2. The influence of the main risk factors combination for postoperative reactivation of tuberculosis on the frequency of complications, relapses and mortality in a point assessment*

Сумма факторов риска в баллах The sum of risk factors in points	Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Госпитальная летальность Hospital mortality	Рецидив туберкулеза или прогрессирование Recurrence of tuberculosis or progression	Смерть от туберкулеза в отдаленный период Death from tuberculosis in the long term	Всего пациентов с реактивацией туберкулеза Total patients with tuberculosis reactivation	Всего пациентов Total patients
0	2 (4,2%)	-	1 (2,1%)	-	3 (6,3%)	48 (100%)
1	4 (6,9%)	-	3 (5,2%)	-	7 (12,1%)	58 (100%)
2	5 (10,2%)	-	4 (8,2%)	-	9 (18,4%)	49 (100%)
3	6 (11,1%)	-	7 (13,0%)	-	12 (22,2%)	54 (100%)
4	6 (21,4%)	-	3 (10,7%)	-	8 (28,6%)	28 (100%)
5	13 (25,0%)	-	21 (40,4%)	-	26 (50,0%)	52 (100%)
6	11 (29,7%)	-	11 (29,7%)	-	19 (51,4%)	37 (100%)
7	12 (35,3%)	-	17 (50,0%)	1(2,9%)	19 (55,9%)	34 (100%)
8	11 (35,5%)	-	14 (45,2%)	39,7%)	18 (58,1%)	31 (100%)
9	9 (30,0%)	1 (3,3%)	20 (66,7%)	8 (26,7%)	21 (70,0%)	30 (100%)
10	6 (46,2%)	3 (23,1%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	11 (84,6%)	13 (100%)
11	2 (40,0%)	-	4 (80,0%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100%)
ИТОГО • TOTAL	87 (19,8%)	4 (0,9%)	114 (26,0%)	17 (3,8%)	157 (35,8%)	439 (100%)

* Частота развития отдельных неблагоприятных исходов представлена в абсолютном числе и доле больных (в %).
* The frequency of negative outcomes is presented in absolute number and proportion (%) of patients.

В этой подгруппе пациентов осложнения развились в 5,2 раза реже, чем у остальных больных, а рецидивы туберкулеза – в 13,8 раза реже при отсутствии госпитальной летальности и смертности от туберкулеза и других причин в отдаленный период.

У подавляющего большинства больных результаты лечения зависели сразу от нескольких имевшихся у них факторов риска.

Для оценки их комплексного влияния рассчитали частоту неблагоприятных последствий хирургического лечения, свя-

занных с реактивацией туберкулеза в зависимости от числа выявленных у каждого пациента основных факторов риска; наличие каждого из факторов засчитывали за 1 балл. Согласно данным таблицы 2, значимое повышение вероятности послеоперационных осложнений соответствовало сумме баллов 4 и более, вероятности реактивации туберкулеза – 5 баллов и более (см. рис. 4–6).

Все случаи госпитальной летальности отмечены у пациентов с уровнем риска 9–10 баллов, а поздней смертности от туберкулеза у оперированных – с риском 7–11 баллов;

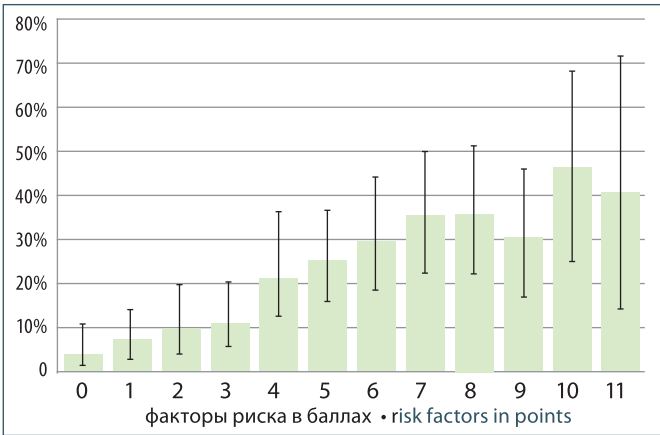


Рисунок 4. Доля пациентов с послеоперационными осложнениями в зависимости от суммы факторов риска (в баллах). Указаны 95%-ные доверительные интервалы
Figure 4. Proportion of patients with postoperative complications (%) depending on the sum of risk factors (in points). 95% confidence intervals are indicated

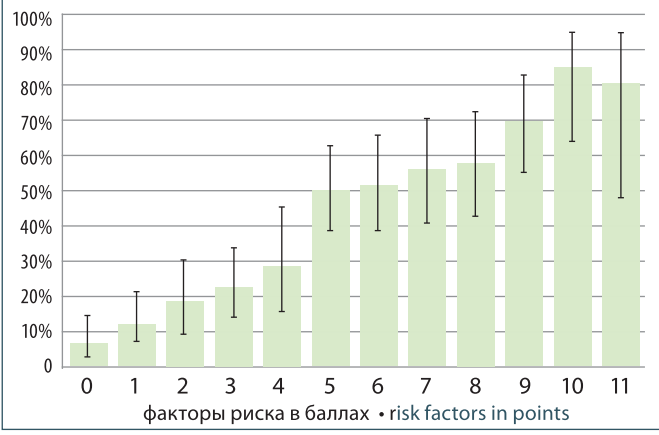


Рисунок 5. Частота рецидивов туберкулеза в зависимости от суммы факторов риска (в баллах). Указаны 95%-ные доверительные интервалы
Figure 5. Tuberculosis relapse rate depending on the sum of risk factors (in points). 95% confidence intervals are indicated

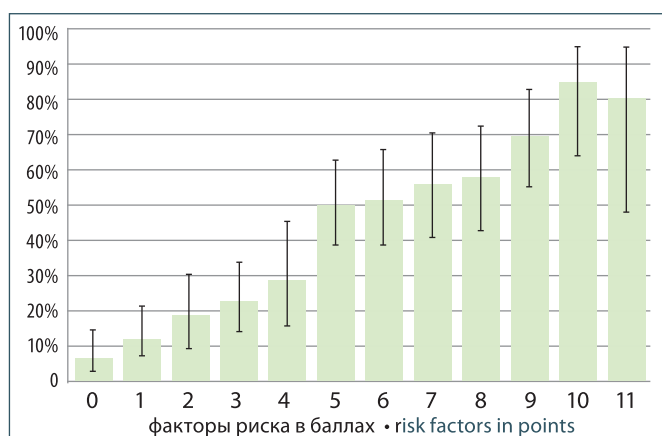


Рисунок 6. Частота реактивации туберкулеза (% больных, имевших послеоперационные осложнения и/или рецидивы и прогрессирование) в зависимости от суммы факторов риска (в баллах). Указаны 95%-ные доверительные интервалы

Figure 6. Frequency of TB reactivation (% patients who had complications and/or relapses and progression) depending on the sum of risk factors (in points). 95% confidence intervals are indicated

суммарная доля умерших от туберкулеза в стационаре и после выписки при риске в 9 баллов составила 30%, а при риске 10 баллов – 53,9% (рис. 7, 8).

Закключение

Несмотря на то что подавляющее большинство осложнений и рецидивов туберкулеза было излечено консервативно или хирургическим путем, эти события значительно увеличивают длительность и стоимость лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

По результатам исследования разработана шкала балльной оценки риска послеоперационных осложнений и рецидивов. Результаты лечения больных с риском реактивации туберкулеза по этой шкале 5 баллов и более нельзя признать удовлетворительными. С одной стороны, это требует более взвешенного определения показаний к операции и отказа от заведомо паллиативных вмешательств, с другой – разработки методов

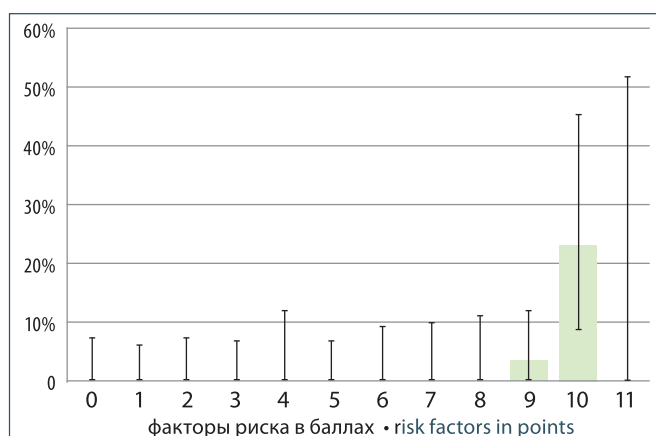


Рисунок 7. Госпитальная летальность (%) в зависимости от суммы факторов риска (в баллах). Указаны 95%-ные доверительные интервалы

Figure 7. Hospital mortality (%) depending on the sum of risk factors (in points). 95% confidence intervals are indicated

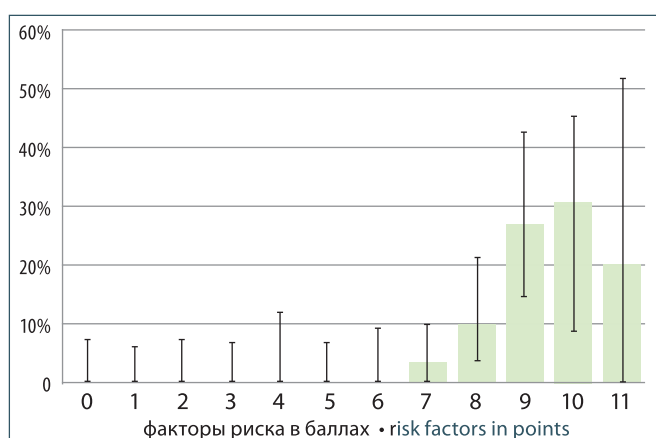


Рисунок 8. Летальность от туберкулеза в отдаленный период (%) в зависимости от суммы факторов риска (в баллах). Указаны 95%-ные доверительные интервалы

Figure 8. Mortality from tuberculosis in the long term depending on the sum of risk factors (in points). 95% confidence intervals are indicated

профилактики осложнений и рецидивов с учетом индивидуального уровня риска.

Литература

1. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашов Ю.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких в зависимости от массивности бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 28-31.
2. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашов Ю.Н. Хирургическое лечение послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 2. – С. 28-32.
3. Ениленис И.И. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2019. – 254 с.
4. Кариев Т.М., Булкасимов С.П., Сабиров Ш.Ю. Повторные операции при реактивации туберкулеза в остаточной плевральной полости после резекции легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 9. – С. 18-21.
5. Краснов В.А. Хирургическое лечение деструктивных форм рецидивов туберкулеза легких: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 242 с.
6. Перельман М.И., Наумов В.Н., Добкин В.Г. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 2. – С. 51-55.
7. Репин Ю.М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 1. – С. 46-51.

8. Яблонский П.К., Соколов Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.
9. Giller D., Giller B., Giller G. et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // *Europ. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 967-972. doi: 10.1093/ejcts/ezx447.
10. Perelman M.I. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis / *Reichman and Hershfield's Tuberculosis: A comprehensive, international approach.* – 3rd ed. – Part A // *Lung Biology in Health and Disease.* – 2006. – Vol. 219. – P. 459-481.
11. Pomerantz B.J., Cleveland J.C. Jr., Olson H.K. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121, № 3. – P. 448-453.
12. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 128, № 4. – P. 523-528.
13. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB. – Geneva, Switzerland: WHO, 2014. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf.

Об авторах

Гиллер Дмитрий Борисович – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. + 7 (916) 868-12-91

E-mail: Giller-thorax@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1946-5193

Илюхин Александр Николаевич – ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. + 7 (960) 328-71-98

E-mail: bemizbe@yandex.ru

ORCID: 0009-0001-8463-1701

Маюсупов Шокиржон Эргашевич – заведующий отделением торакальной хирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.А. Алимова МЗ Республики Узбекистан

Адрес: 100071, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мажлисий, д. 1

Тел. (99 894) 634-18-80

E-mail: shokir.may@mail.ru

ORCID: 0009-0009-5418-6975

Саенко Сергей Сергеевич – заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением ГБУРО «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», кандидат медицинских наук

Адрес: 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская, д. 24

Тел. +7 (938) 110-77-77

E-mail: saenkosergey@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-3828-4091

Щербакова Галина Владимировна – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. + 7 (915) 420-48-29

E-mail: shcherbakova_g_v@staff.sechenov.ru

ORCID: 0000-0003-2541-8692

Кесаев Олег Шамильевич – профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, доктор медицинских наук.

Адрес: 119048, г. Москва, ул. , д. 8, стр. 2

Тел. + 7 (916) 410-39-28.

E-mail: olegkesaeff@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-2169-1114

УДК 616.62-002.5-089.87: 616-089.168.1

ВЛИЯНИЕ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ERAS) НА РЕЗУЛЬТАТЫ АУГМЕНТАЦИОННОЙ ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКИ ПРИ МИКРОЦИСТИСЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ И ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ

О.Н. Зубань^{1,2}, М.А. Прокопович¹, Р.М. Чотчаев^{1,3}, Д.А. Вишневский¹, М.П. Корчагин⁴

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Введение. Благодаря внедрению протоколов ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS), сохранения физиологического гомеостаза и снижения периоперационного стресса сокращается число осложнений оперативных вмешательств и продолжительность пребывания больных в стационаре. Указанные протоколы пока не нашли применения при аугментационной цистопластике у больных мочеполовым туберкулезом.

Цель. Оценить влияние протокола ускоренного восстановления ERAS на результаты аугментационной цистопластики и качество жизни пациентов.

Материалы и методы. Исследование включило в себя 99 пациентов, перенесших субтотальную резекцию микроцистиса с последующей илеоцистопластикой. 29 пациентов составили основную группу (с применением протокола ERAS), и 70 пациентов составили группу контроля.

Результаты. Наиболее тяжелые осложнения (4 категории по шкале Clavien – Dindo) отсутствовали в основной группе и наблюдались у 4 (5,7%) больных контрольной группы. В группе ERAS объем остаточной мочи не превышал 100 мл, в группе контроля объем более 100 мл отмечен у каждого пятого пациента. Объем остаточной мочи от 50 мл до 100 мл на 48,5% чаще встречался в группе контроля, а ≤ 50 мл – на 62,8% чаще в основной группе. Прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в послеоперационном периоде отмечен в большей степени в группе ERAS – на 38,4%. Физический компонент здоровья в группе ERAS вырос на 6,9% по шкале SF-36 в то время, как в группе стандартной методики снизился на 23%. Прирост психического компонента здоровья в основной группе оказался на 68,8% больше в сравнении с контрольной.

Заключение. Применение модифицированного протокола ERAS при аугментационной илеоцистопластике существенно снижает частоту серьезных послеоперационных осложнений, способствует восстановлению почечной функции, достижению наилучших функциональных результатов, повышению физического компонента качества жизни. Оптимальная емкость сформированного резервуара при небольшом объеме остаточной мочи и прирост СКФ оказывают существенное положительное влияние на общий показатель здоровья.

Ключевые слова: цистэктомия, субтотальная резекция мочевого пузыря, протокол ускоренного восстановления ERAS, качество жизни

Для цитирования: О.Н. Зубань, М.А. Прокопович, Р.М. Чотчаев, Д.А. Вишневский, М.П. Корчагин. Влияние протокола ускоренного восстановления (ERAS) на результаты аугментационной илеоцистопластики при микроцистисе туберкулезной и иной этиологии // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 51-58.

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-51-58>

EFFECT OF THE ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS) PROTOCOL ON THE OUTCOME OF AUGMENTATION ILEOCYSTOPLASTY DUE TO MICROCYSTIS OF TUBERCULOUS AND OTHER ORIGIN

O.N. Zuban^{1,2}, M.A. Prokopovich¹, R.M. Chotchaev^{1,3}, D.A. Vishnevsky¹, M.P. Korchagin⁴

¹ Moscow research and clinical center for tuberculosis control of the Moscow City Department of health, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow

⁴ Russian University of Medicine (RUM, Moscow)

Introduction. The implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols, preservation of physiologic homeostasis, and reduction of perioperative stress have reduced the number of surgical complications and the length of hospital stay. These protocols have not yet found application in augmentation cystoplasty in patients with genitourinary tuberculosis.

Aim. To evaluate the effect of ERAS protocol on the results of augmentation cystoplasty and quality of life of adult patients.

Materials and Methods. The study included 99 patients with urogenital TB who underwent augmentation ileocystoplasty: 29 patients constituted the main group (using ERAS protocol) and 70 patients constituted the control group.

Results. The most severe complications (category 4 according to Clavien-Dindo scale) were absent in the main group and were observed in 4 (5.7%) patients of the control group. In the ERAS group the volume of residual urine did not exceed 100 ml, in the control group the volume more than 100 ml was observed in every fifth case. Residual urine volume between 50 ml and 100 ml was 48.5% more frequent in the control group, and ≤ 50 ml was 62.8% more frequent in the main group. The postoperative increase of the glomerular filtration rate (GFR) was noted to a greater extent in the ERAS group, by 38.4%. The physical component of health in the ERAS group increased by 6.9% on the SF-36 scale, while in the standard method group it decreased by 23%. The increase in the mental component of health was 68.8% greater in the ERAS group compared to the control group.

Conclusion. Application of the modified ERAS protocol at augmentation ileocystoplasty significantly reduces the incidence of serious postoperative complications, promotes the recovery of renal function, achievement of the best functional results, improvement of the physical component of the quality of life. The optimal capacity of the formed reservoir with a small volume of residual urine and the increase in GFR have a significant positive impact on the overall health indicator.

Key words: cystectomy, subtotal resection of the bladder, enhanced recovery after surgery, quality of life

For citation: O.N. Zuban, M.A. Prokopovich, R.M. Chotchaev, D.A. Vishnevsky, M.P. Korchagin. Effect of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on the outcome of augmentation ileocystoplasty due to microcystis of tuberculous and other origin. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 51-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-51-58>

Введение

Рубцовое сморщивание мочевого пузыря является показанием для оперативного лечения в объеме субтотальной или супратригональной резекции с последующей аугментационной (увеличительной) кишечной пластикой [1,2,5]. Это оперативное вмешательство позволяет не только увеличить емкость мочевого пузыря, но и нивелировать прогрессирующую вследствие высокого внутрипросветного давления почечную недостаточность. Несмотря на успехи в развитии реконструктивно-восстановительной хирургии мочевыводящих путей и современной анестезиологии, данный метод лечения остается наиболее сложным и трудоемким, с частотой ранних послеоперационных осложнений до 40–80% [1].

В настоящее время благодаря внедрению протоколов ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS) с сохранением физиологического гомеостаза и снижением периоперационного стресса сокращается число послеоперационных осложнений и продолжительность пребывания урологических больных в стационаре [16]. Целями ERAS являются минимизация боли и периоперационного метаболического стресса, оптимизация баланса жидкости и сокращение времени выздоровления. Первоначально предполагалось, что применение ERAS может привести к увеличению числа осложнений или повторных операций по сравнению с традиционными периоперационными протоколами. Однако внедрение протоколов ERAS продемонстрировало значительное сокращение продолжительности пребывания в стационаре и снижение частоты послеоперационных осложнений без сопутствующего увеличения числа повторных госпитализаций [12]. Революция ERAS привела к снижению частоты хи-

рургических и анестезиологических осложнений, улучшению результатов операций, а также к экономии средств за счет сокращения продолжительности пребывания в стационаре [9]. Общество ERAS разработало научно обоснованные рекомендации по ускоренному восстановлению при операциях на толстом кишечнике, поджелудочной железе, прямой кишке и тазовых органах у взрослых, а также у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию [3, 13, 14]. Протокол ERAS используется при аугментационной цистопластике (АЦ) у детей, в то время как у взрослых этот метод отражен только в одной публикации [10]. АЦ используется для обеспечения функций накопления и удержания мочи, предотвращения ухудшения состояния верхних мочевых путей, являясь важным способом лечения больных микроцистисом туберкулезной этиологии, с рефрактерным гиперактивным мочевым пузырем, его низкой COMPLAINTностью (растяжимостью) или емкостью, обусловленными нейрогенными и ненейрогенными причинами или врожденными урологическими аномалиями [1, 10]. Это вмешательство связано с рядом осложнений. Некоторые из них возникают на ранних стадиях, например, тромбоэмболии, раневой и внутрибрюшной инфекции, несостоятельности анастомозов и других, в том числе несущих опасность летального исхода. Метаболический ацидоз, бактериурия, камнеобразование, недержание мочи, перфорация, необходимость периодической самокатетеризации, гиперпродукция слизи кишечным неоцистисом, дефицит витаминов, деминерализация костей и озлокачествление зоны урокишечных анастомозов могут проявиться в поздние сроки [6, 11, 15].

В настоящем исследовании изучено влияние адаптированного протокола ERAS на результаты АЦ у взрослых. Публикаций,

посвященных его применению при субтотальной резекции мочевого пузыря с кишечной реконструкцией по поводу мочевого туберкулеза, нет, что делает актуальным изучение этой проблемы.

Цель исследования

Оценить влияние протокола ускоренного восстановления ERAS на результаты аугментационной цистопластики и качество жизни пациентов.

Материалы и методы

Исследование включило в себя 99 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме субтотальной резекции микроцистиса по поводу туберкулеза мочевого пузыря с последующей заместительной кишечной пластикой. Пациенты разделены на две группы. В первую (основную) вошли 29 пациентов с применением ERAS, во вторую (контрольную) – 70 со стандартным общепринятым периоперационным протоколом.

Адаптированный протокол ERAS включал:

- голод в течение 8 часов до операции;
- отказ от приема жидкости за 2 часа до операции;
- диету с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов за 1 день до операции;
- отказ от подготовки кишечника (очистительная клизма, слабительные средства) перед операцией;
- введение антибиотиков (комбинация цефалоспорины, аминогликозида и метронидазола) непосредственно перед операцией и продолжение в течение 7 дней после операции;
- отказ от использования наркотических средств во время анестезии;
- продленная эпидуральная анальгезия введением ропивакаина гидрохлорида 0,2% через одноразовую инфузионную помпу;
- отказ от рутинной постановки назогастрального зонда;
- начало энтерального питания в 1-е сутки после операции;
- раннее удаление страховых дренажей и уретрального катетера;

Таблица 1. Коморбидный фон в обеих группах

Показатель Indicator	Протокол ERAS ERAS Protocol (N = 29)	Стандартная методика Standard procedure (N = 70)	Уровень P Level P (df = 1)
Сахарный диабет • Diabetes mellitus	6 (20,69%)	16 (22,86%)	0,8134
Гипертоническая болезнь • Hypertension	14 (48,28%)	36 (51,43%)	0,7752
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	4 (13,79%)	12 (17,14%)	0,6803
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	2 (6,90%)	6 (8,57%)	0,7808
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	11 (37,93%)	30 (42,86%)	0,6506

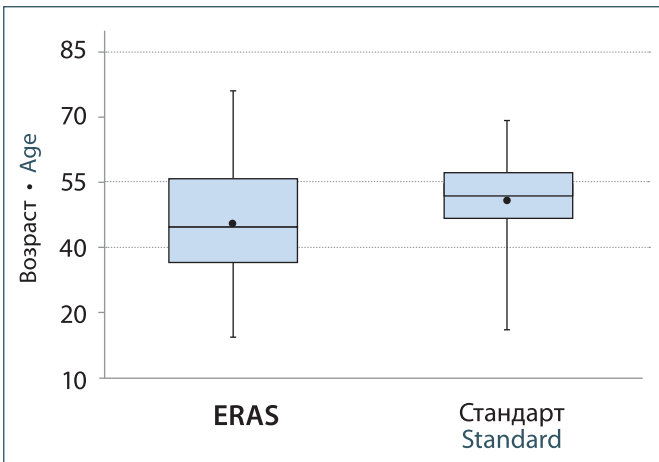


Рисунок 1. Возрастные показатели в группах
Figure 1. Age indicators in groups

- использование сегмента подвздошной кишки для илеоцистопластики длиной не более 35 см.

Для оценки послеоперационных осложнений использовали шкалу Клавьен – Диндо [7,8].

Для оценки связанного со здоровьем качества жизни использовали универсальный опросник SF-36. Последний включает в себя 36 вопросов по восьми параметрам: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние, психическое здоровье. Из этих параметров сформировано два суммарных показателя – психологический и физический компоненты здоровья [17].

Для статистической обработки данных использовали программы IBM SPSS Statistics, версия 26, Microsoft Excel. Рассчитывали показатели 95% доверительного интервала, стандартного отклонения, стандартной ошибки, медианы, интерквартильного размаха. Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критериев χ^2 и Манна – Уитни.

Результаты

В обеих группах преобладали пациенты мужского пола: 62,1% мужчин против 37,9% женщин в основной группе, 54,3% мужчин против 45,7% женщин в контрольной соответственно. Средний

Table 1. Comorbid background in both groups

Таблица 2. Послеоперационные показатели (сроки в реанимации, начало питания, избавление от дренажей)*

Показатель Indicator	Протокол ERAS ERAS Protocol (N = 29)	Стандартная методика Standard procedure (N = 70)	p
Сроки пребывания в отделении реанимации Duration of stay in the intensive care unit	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,0959
Начало энтерального питания, сутки The beginning of enteral nutrition, day	1,0 [1,0; 1,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<0,0001
Удаление дренажей, сутки Drainage removal, day	4,0 [3,0; 5,0]	7,0 [6,0; 8,0]	<0,0001
Удаление уретрального, сутки Urethral removal, day	14,0 [12,0; 16,0]	23,0 [22,0; 24,0]	<0,0001

* Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25% и 75% квантили, в квадратных скобках).
* Indicators are presented in the form of median and interquartile range (25% and 75% quartiles, in square brackets).

Таблица 3. Анализ послеоперационных осложнений Клавьен – Диндо

Table 3. Analysis of postoperative complications of Clavien – Dindo

Категория осложнений по классификации Клавьен – Диндо Category of complications according to the Clavien – Dindo classification	ERAS, (N = 29)	Стандартная методика Standard procedure (N = 70)	Всего Total	Уровень P Level P (df = 4)
1	19 (65,52%)	17 (24,29%)	36	0,0036
3b	5 (17,24%)	25 (35,71%)	30	
2	4 (13,79%)	19 (27,14%)	23	
3a	1 (3,45%)	5 (7,14%)	6	
4	(0,00%)	4 (5,71%)	4	

возраст в группе ERAS составил 46,17 лет, в группе стандартной методики средний возраст составил 50,39 лет (рис. 1).

Коморбидный фон по наиболее распространенным заболеваниям был сопоставим для обеих групп. В структуре сопутствующих заболеваний в каждой из групп преобладали гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек и сахарный диабет, межгрупповые различия были статистически незначимыми (см. табл. 1).

При сравнении послеоперационных показателей отмечено, что медиана пребывания в реанимационном отделении в первой группе составила 3 койко-дня против 4 во второй (h). Медианы сроков удаления страхового и уретрального дренажей оказались меньшими в основной группе (табл. 2).

Сравнительный анализ частоты осложнений по классификации Клавьен – Диндо проведен в первые 90 дней после операции (табл. 3). Частота хирургических осложнений первой категории в основной группе составила 65,52% против 24,29% в контрольной. Наиболее тяжелые осложнения (категории 2–3) чаще наблюдали в контрольной группе.

Прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в послеоперационном периоде отмечен в двух группах, в большей степени в группе ERAS – на 38,4% (рис. 2).

Функциональный объем искусственного мочевого пузыря (неоцистиса) более 200 мл отмечен чаще в основной группе 34,7% (рис. 3).

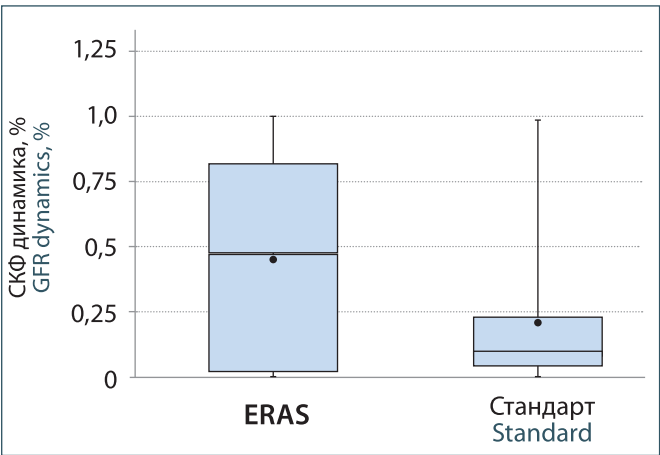


Рисунок 2. Динамика изменения скорости клубочковой фильтрации
Figure 2. Dynamics of glomerular filtration rate change

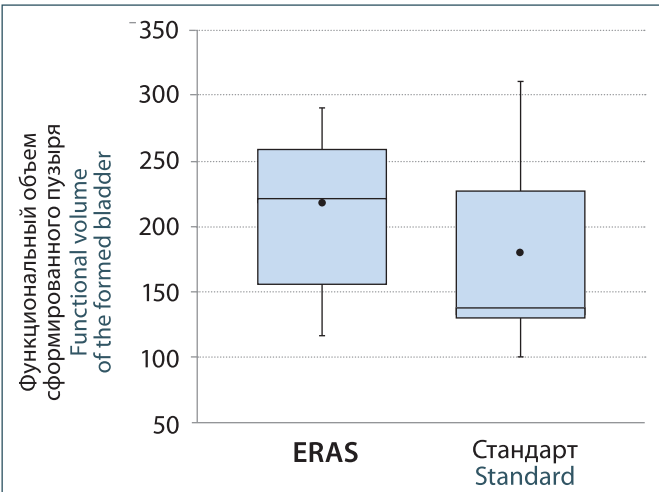


Рисунок 3. Функциональный объем сформированного неоцистиса в группах
Figure 3. Functional volume of the formed neocystis in groups

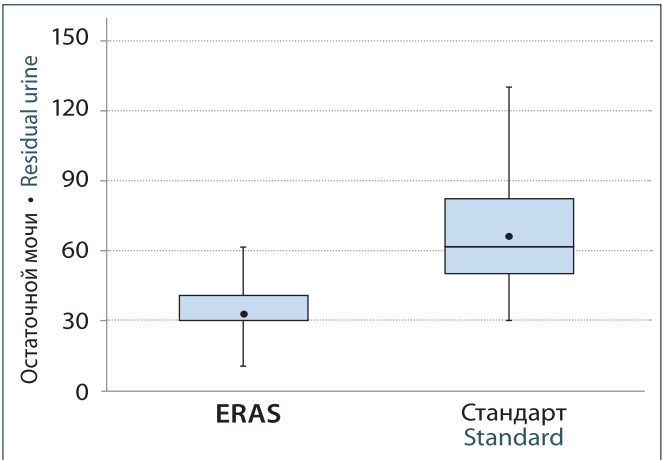


Рисунок 4. Функциональные показатели мочевого пузыря в группах
Figure 4. Functional parameters of the bladder in groups

Наилучшие функциональные показатели искусственного мочевого пузыря достигнуты в группе ERAS, в которой объем остаточной мочи не превышал 100 мл, в то время как в группе контроля объем остаточной мочи более 100 мл отмечен у каждого пятого. Объем остаточной мочи от 50 мл до 100 мл на

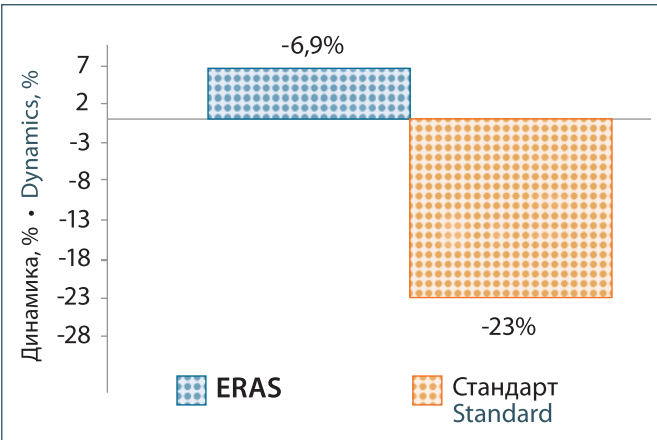


Рисунок 5. Динамика изменения физического компонента здоровья после операции (в % от исходного уровня)
Figure 5. Dynamics of changes in the physical component of health after surgery (in % of the initial level)

48,5% чаще встречался в группе контроля, а ≤ 50 мл – на 62,8% чаще в основной группе (рис. 4).

Балльная оценка качества жизни в группе ERAS на 30-е сутки после оперативного вмешательства показала существенный прирост по большинству показателей шкалы SF-36 (табл. 4).

Таблица 4. Показатели SF-36 в группе программы ERAS*

Показатель Indicator	До операции Before surgery	На 30-е сутки после операции On the 30th day after the operation	Динамика в % (до – после) Dynamics in % (before – after)	p
Физическое функционирование • Physical Functioning	80,0 [75,0; 80,0]	75,0 [70,0; 80,0]	-6,3%	0,0553
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием • Role-Physical Functioning	25,0 [25,0; 50,0]	100,0 [75,0; 100,0]	300,0%	0,0020
Интенсивность боли • Bodily pain	62,0 [51,0; 100,0]	84,0 [72,0; 84,0]	35,5%	0,1357
Общее состояние здоровья • General Health	25,0 [20,0; 35,0]	52,0 [50,0; 52,0]	108,0%	<0,0001
Жизненная активность • Vital activity	40,0 [35,0; 50,0]	75,0 [70,0; 80,0]	87,5%	<0,0001
Социальное функционирование • Social Functioning	50,0 [50,0; 62,5]	87,5 [75,0; 100,0]	75,0%	<0,0001
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием • Role- Emotional	0,0 [0,0; 33,3]	100,0 [66,7; 100,0]		<0,0001
Психическое здоровье • Mental Health	44,0 [28,0; 60,0]	76,0 [68,0; 80,0]	72,7%	<0,0015

Table 4. SF-36 indicators in the ERAS program group*

Таблица 5. Показатели SF-36 в группе контроля*

Показатель Indicator	До операции Before surgery	На 30-е сутки после операции On the 30th day after the operation	Динамика в % (до – после) Dynamics in % (before – after)	p
Физическое функционирование • Physical Functioning	77,5 [65,0; 80,0]	67,5 [45,0; 75,0]	-12,9%	<0,0001
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием • Role-Physical Functioning	62,5 [25,0; 75,0]	25,0 [0,0; 50,0]	-60,0%	<0,0001
Интенсивность боли • Bodily pain	56,5 [10,0; 100,0]	41,0 [32,0; 52,0]	-27,4%	0,1101
Общее состояние здоровья • General Health	42,5 [30,0; 47,0]	34,5 [30,0; 40,0]	-18,8%	0,0782
Жизненная активность • Vital activity	42,5 [25,0; 60,0]	37,5 [20,0; 55,0]	-11,8%	0,2962
Социальное функционирование • Social Functioning	81,3 [62,5; 100,0]	62,5 [50,0; 87,5]	-23,1%	0,0494
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием • Role- Emotional	50,0 [0,0; 66,7]	66,7 [33,3; 100,0]	33,3%	0,1032
Психическое здоровье • Mental Health	44,0 [28,0; 60,0]	48,0 [36,0; 56,0]	9,1%	0,6662

Table 5. SF-36 indicators in the control group*

* Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25% и 75% квантили, в квадратных скобках).

* Indicators are presented in the form of median and interquartile range (25% and 75% quartiles, in square brackets).

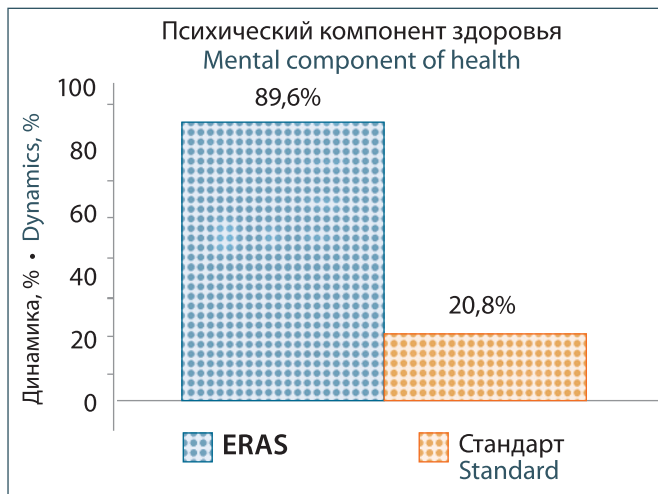


Рисунок 6. Динамика изменения психического компонента здоровья после операции (в % от исходного уровня)

Figure 6. Dynamics of changes in the mental component of health after surgery (in % of the initial level)

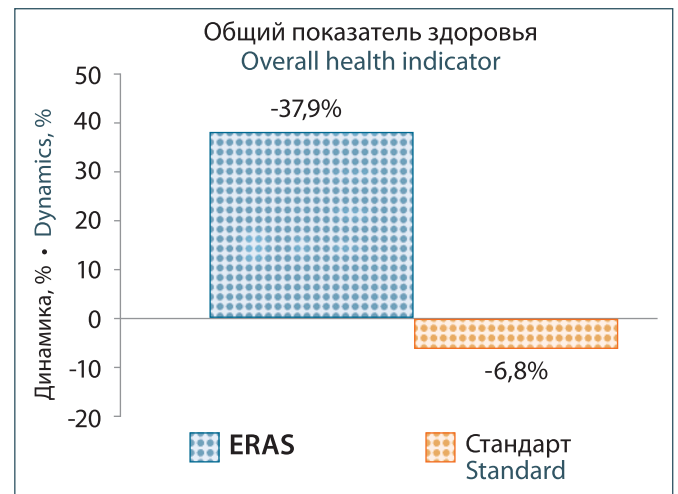


Рисунок 7. Динамика изменения общего показателя здоровья после операции

Figure 7. Dynamics of changes in the overall health index after surgery

В группе контроля отмечено достоверное снижение качества жизни по таким показателям, как физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; социальное функционирование (табл. 5).

Физический компонент здоровья в группе ERAS продемонстрировал прирост после операций на 6,9%, в то время как в группе стандартной методики отмечалось его выраженное снижение – на 23% (рис. 5).

Прирост психического компонента здоровья наблюдали в обеих группах, однако в группе ERAS он был выше на 68,8% (рис. 6).

Таким образом, в основной группе была продемонстрирована положительная динамика общего показателя здоровья

(37,9%), при этом в группе контроля отмечено его снижение на 6,8% (рис. 7).

Для оценки влияния различных параметров протокола ERAS на компоненты здоровья, оцененные в баллах по шкале SF-36, проведен корреляционный анализ. Установлена отрицательная корреляционная связь физического компонента здоровья со сроками начала энтерального питания, удаления уретрального катетера и страхового дренажа, а также объемом остаточной мочи.

Показана обратная взаимосвязь средней силы между психическим компонентом здоровья и сроками начала энтерального питания, удаления уретрального и страховых дренажей, объемом остаточной мочи. В то же время продемонстрирована

Таблица 6. Корреляционный анализ основных показателей SF-36 и периоперационных параметров

Table 6. Correlation analysis of the main SF-36 indicators and perioperative parameters

Показатель • Indicator	Физический компонент здоровья Physical component of health	Психический компонент здоровья Mental component of health	Общий показатель здоровья Overall health indicator
Возраст • Age	-0,15	-0,06	-0,10
Сроки в реанимации • Terms in intensive care	-0,13	-0,11	-0,2*
Начало энтерального питания, сутки The beginning of enteral nutrition, day	-0,64**	-0,38**	-0,57**
Объем сформированного пузыря The volume of the formed bubble	0,12	0,45**	0,37**
Остаточной мочи • Residual urine	-0,43**	-0,48**	-0,55**
СКФ динамика, % • GFR dynamics, %	0,12	0,26**	0,26**
Удаление дренажей, сутки Drainage removal, day	-0,43**	-0,48**	-0,55**
Удаление уретрального, сутки Urethral removal, day	-0,57**	-0,31**	-0,44**

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции. Оттенками голубого цвета выделены ячейки, соответствующие отрицательной корреляционной взаимосвязи, розовым цветом – положительной. Чем темнее, тем выше сила корреляции.

Note. Correlation coefficients are presented. The cells corresponding to the negative correlation relationship are highlighted in shades of blue, and the positive one in pink. The darker it is, the higher the correlation strength.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

прямая корреляционная зависимость средней силы с объемом сформированного неоцистиса. Слабая прямая корреляция отмечена с динамикой прироста СКФ.

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы общего показателя здоровья со сроками начала энтерального питания, удаления уретрального катетера и страхового дренажа с объемом неоцистиса и остаточной мочи, слабой силы – с длительностью пребывания в реанимации. Обнаружена прямая связь слабой силы между общим показателем здоровья и динамикой прироста СКФ (табл. 6).

Таким образом, использование протокола ERAS способствует достижению наилучших послеоперационных результатов и показателей качества жизни у пациентов после субтотальной резекции мочевого пузыря с последующей кишечной пластикой по поводу туберкулеза мочевого пузыря.

Заключение

Применение модифицированного протокола ERAS при аугментационной илеоцистопластике существенно снижает частоту серьезных послеоперационных осложнений, способствует восстановлению почечной функции, достижению наилучших функциональных результатов, повышению физического компонента качества жизни.

При этом уменьшение сроков нахождения в реанимации, раннее начало энтерального питания и удаление страховых дренажей и уретрального катетера, оптимальная емкость сформированного резервуара при небольшом объеме остаточной мочи и прирост скорости клубочковой фильтрации оказывают существенное положительное влияние на общий показатель здоровья.

Литература

1. Зубань, О. Н., Комяков Б.К. Хирургическая коррекция малого мочевого пузыря. Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашева. – СПб.: Стукс, 2011. – 227 с.
2. Зубань О.Н., Чотчаев Р.М. Интестиноцистопластика при туберкулезном поражении мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 116-121.
3. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Юсуфов А.Г., Котова Д.П., Журавлева А.К. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. Экспериментальная и клиническая урология. – 2020;(2):78-83.
4. Лукашевич И.В. Оптимизация периоперационного ведения пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки: Авт. дисс. канд. мед. н.: 14.01.17 – Москва, 2015. – 3 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза. – Москва, 2015. – 24 с.
6. Bandi G, Al-Omar O, McLorie GA. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. J Pediatr Urol. 2007;3(6):484-489.
7. Clavien P.A, Sanabria J.R, Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. // Surgery, 1992. – Vol. 111, N 5. – P. 518 – 526.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. // Ann Surg., 2004. – Vol. 240, N 2. – P. 205 – 213.
9. Giannarini G, Crestani A, Inferrera A, et al. Impact of enhanced recovery after surgery protocols versus standard of care on perioperative outcomes of radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. Minerva Urol Nefrol. 2019;71(4):309-323.
10. Jahantabi E, Soleimanzadeh F, Salehi-Pourmehr H, Saadat MZ, Nouri M, Hajebrahimi S. An adapted enhanced recovery protocol for adult augmentation cystoplasty in limited sources countries: A pilot clinical trial. Turk J Urol. 2021; 47(6): 509-517).
11. Khastgir J, Hamid R, Arya M, Shah N, Shah PJ. Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. Eur Urol. 2003;43(3):263-269.
12. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: A review. JAMA Surg. 2017;152(3):292-298.
13. Melloul E, Hübner M, Scott M. et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. World J Surg. 2016;40(10):2425-2440. 10.1007/s00268-016-3700-1)
14. Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. Gynecol Oncol. 2014;135(3):586-594. 10.1016/j.ygyno.2014.10.006)
15. Surer I, Ferrer FA, Baker LA, Gearhart JP. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. J Urol. 2003;169(3):1102-1105.
16. Vukovic N, Dinic L. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery. Front Med. 2018;5:93.
17. Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view. BMJ 1993; 306: 1429-1430.

Об авторах

Зубань Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по научно-клинической работе, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

107014 г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Телефон +7 499 268-25-45

E-mail: pan_zuban@msn.com

SPIN ID: 3014-0363

ORCID - 0000-0003-4459-0244

Прокопович Максим Александрович – кандидат медицинских наук, врач-уролог, заведующий туберкулезным внелегочным отделением Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»

107014 г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Телефон +7 909 667-65-12

Email: maximprokopovich@gmail.com

Чотчаев Радмир Махмиевич – доктор медицинских наук, врач-уролог, заместитель главного врача по медицинской части Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института РУДН

107014 г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Телефон +7 926 060-64-92

Email: radmir48@mail.ru

SPIN ID: 903985

ORCID – 0000-0001-9718-6005

Вишневский Дмитрий Алексеевич – кандидат медицинских наук, врач-нефролог Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», SPIN-ID: 7203-8755

10714 г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Телефон +7 916 365-76-91

Email: dimonvishnevskii050590@yandex.ru

Корчагин Михаил Павлович – клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

127473 г. Москва, улица Делегатская, д. 20

Телефон +7 968 461-84-17

Email: mihailsun@mail.ru

ORCID- 0000-0001-8060-6691

УДК 615.281.9-08: 579.873.21

АКТИВНОСТЬ БЕДАКВИЛИНА В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ

М.В. Макарова, И.В. Перетокина, С.Г. Сафонова, В.И. Литвинов

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

*Устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП), а также к антибактериальным препаратам, первоначально разработанным для других целей, но эффективным в отношении *M. tuberculosis*, – чрезвычайно серьезная проблема. Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя является сложным, оно значительно дороже, а эффективность его ниже, чем при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза. С появлением новых противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин и деламанид, эффективность этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя значительно увеличилась.*

*В обзоре показано, что бедаквилин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении как *M. tuberculosis*, так и нетуберкулезных микобактерий. Однако в отдельных случаях обнаруживаются штаммы с природной устойчивостью к этому препарату. Имеются также данные о развитии приобретенной устойчивости к бедаквилину. Это указывает на необходимость рационального (по показаниям, в соответствии с разработанными оптимальными дозировками и схемами) применения бедаквилина при лечении туберкулеза и микобактериозов.*

Ключевые слова: бедаквилин, лекарственная чувствительность

Для цитирования: Макарова М.В., Перетокина И.В., Сафонова С.Г., Литвинов В.И. Активность бедаквилина в отношении микобактерий (обзор литературы) // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 59-69
<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-59-69>

ACTIVITY OF BEDAQUILINE AGAINST MYCOBACTERIA

M.V. Makarova, I.V. Peretokina, S.G. Safonova, V.I. Litvinov

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

*Resistance of *M. tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs (ATDs) and then to antibacterial drugs initially developed for other purposes, but effective against *M. tuberculosis* is an extremely serious problem. Treatment of drug-resistant tuberculosis is difficult, it is significantly more expensive, and its effectiveness is lower than in the treatment of drug-sensitive tuberculosis. With the advent of new anti-TB drugs such as bedaquiline and delamanid, the efficacy of etiotropic chemotherapy for MDR- and XDR-TB has increased significantly.*

*The review shows that bedaquiline has high activity *in vitro* against both *M. tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria. However, strains with natural resistance to this drug have been found in some cases. There are also data on the development of acquired resistance to bedaquiline. This indicates the need for rational (according to indications and in accordance with the developed optimal dosages and regimens) use of bedaquiline in the treatment of tuberculosis and mycobacterioses.*

Key words: bedaquiline, drug sensitivity

For citation: Makarova M.V., Peretokina I.V., Safonova S.G., Litvinov V.I. (2024) Activity of bedaquiline against mycobacteria (review). *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 59-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-59-69>

Устойчивость *M. tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам (стрептомицину, изониазиду, рифампицину), а затем и к антибактериальным препаратам, первоначально разработанным для других целей, но эффективным в отношении *M. tuberculosis* (фторхинолонам, аминогликозидам), оста-

ется чрезвычайно серьезной проблемой на протяжении ряда десятилетий. Было обосновано выделение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), подразумевающей устойчивость *M. tuberculosis* по меньшей мере к изониазиду и рифампицину, и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) –

сочетания МЛУ с устойчивостью к фторхинолонам, аминогликозидам и/или капреомицину (так называемым инъекционным препаратам). В настоящее время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2022), термин ШЛУ соответствует сочетанию МЛУ, устойчивости к одному из фторхинолонов (левофлоксацину или моксифлоксацину) и устойчивости к бедаквилину и/или линезолиду [37].

Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя является чрезвычайно сложным, оно значительно дороже, а показатели его эффективности ниже, чем при лечении лекарственно-чувствительного (ЛЧ) туберкулеза [1, 3, 37].

В течение многих лет новые противотуберкулезные препараты (ПТП) не разрабатывали, и проблема лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* казалась неразрешимой. Наконец появились такие препараты, как бедаквилин и деламамид; их стали активно включать в новые режимы химиотерапии, что позволило значительно повысить эффективность лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя [2, 37]. Это явилось важным компонентом в улучшении ситуации по туберкулезу во многих странах.

Бедаквилин – препарат из группы диарилхинолинов, ингибирует аденозинтрифосфатсинтазу микобактерий, что приводит к нарушению выработки энергии и в итоге – к гибели микобактериальной клетки [19].

Бедаквилин обладает высокой активностью *in vitro* против *M. tuberculosis*; в настоящее время имеется большое количество работ, подтверждающих это положение, в том числе коллективных исследований, проведенных под эгидой ВОЗ [1, 7, 8, 21, 37].

Считаем целесообразным в качестве примера привести результаты исследований по данной проблеме, проанализированных несколькими коллективами авторов.

Так, И.В. Перетокина и соавторы [8] в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) изучили лекарственную чувствительность к бедаквилину 100 клинических штаммов *M. tuberculosis*, чувствительных к ПТП основного ряда, которые были выделены от больных, находившихся на лечении во фтизиатрических учреждениях города Москвы и не получавших бедаквилин. МИК бедаквилина были определены в жидкой среде Мидлбрук 7Н9 (М7Н9) с помощью автоматизированной системы Bactec 960 и 96-луночного планшета и на агаровой среде Мидлбрук 7Н11 (М7Н11).

В результате определения МИК на разных средах были установлены «пограничные» значения для чувствительных к основным ПТП клинических штаммов *M. tuberculosis*: 0,25 мкг/мл в жидкой среде М7Н9 и 0,03 мкг/мл на агаровой среде М7Н11.

В другом исследовании, выполненном в МНПЦБТ, были изучены 316 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из мокроты и других видов отделяемого трахеобронхально-

го дерева 316 больных туберкулезом легких, не принимавших ранее бедаквилин [7]. При выборе концентраций бедаквилина учитывали диапазоны МИК, установленные ранее [8], и данные многих других работ.

Среди изученных клинических штаммов *M. tuberculosis* больше половины (162, 51,3%) обладали ШЛУ (по ранее принятой классификации), 63 (19,9%) – пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам), 47 (14,9%) – пре-ШЛУ (МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам), 33 (10,4%) – МЛУ; девять штаммов (2,9%) имели полирезистентность, два (0,6%) обладали монорезистентностью.

Диапазон значений МИК бедаквилина, полученных на агаровой среде М7Н11, варьировал от менее 0,03 до 0,25 мкг/мл, в жидкой среде М7Н9 (Bactec 960) – от менее 0,03 до 1,0 мкг/мл, с использованием планшета – от менее 0,03 до 0,5 мкг/мл.

МИК бедаквилина, полученные на агаровой среде в отношении штаммов *M. tuberculosis* с различным профилем ЛУ, в 90,6% случаев были равны пограничному значению 0,03 мкг/мл, установленному для чувствительных штаммов.

На жидкой среде М7Н9 (Bactec 960) рост изученных штаммов *M. tuberculosis* в 99,4% случаев ингибировала концентрация препарата 0,25 мкг/мл, соответствующая пограничному значению.

В этой же концентрации препарат ингибировал рост 99,4% штаммов МБТ в жидкой среде М7Н9 на планшете.

Результаты исследований, проведенных в МНПЦБТ, однозначно продемонстрировали высокую чувствительность *M. tuberculosis* к бедаквилину независимо от чувствительности к другим антибактериальным препаратам.

К. Kaniga и соавт. (21) привели результаты проспективного исследования *in vitro*, проводившегося в течение 5 лет (в 2015–2019 гг.) в Индии, Литве, Пакистане, на Филиппинах, в Южной Африке, Южной Корее, Тайване, Таиланде, Турции, Вьетнаме и США. Оценивали различные параметры «взаимодействия» *M. tuberculosis* с бедаквилином в плотной (агаровой М7Н10/М7Н11) и жидкой (М7Н9) питательных средах методом серийных разведений. Сведения о «контроле качества» бедаквилина (оценке его действия на вирулентный лабораторный штамм *H₃₇Rv*) представлены в таблице 1, а о действии на штаммы

Таблица 1. Параметры «контроля качества» бедаквилина для штамма *H₃₇Rv* с использованием методов микроразведения в бульоне 7Н9 и в агаре [26]

Table 1. Parameters of the «quality control» of bedaquiline for the *H₃₇Rv* strain using micro-dilution methods in 7Н9 broth and in agar [26]

Микобактерии Mycobacteria	МИК BDQ (мкг/мл) в зависимости от тестовой среды MIC BDQ (mcg/ml) depending on the test environment	
	бульон • broth М7Н9	агар • agar М7Н10/М7Н11
<i>M. tuberculosis H₃₇Rv</i>	0,015-0,12	0,015-0,12

M. tuberculosis с различной чувствительностью/устойчивостью к другим препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза, – в таблице 2.

- По итогам исследования можно сделать два вывода:
- 1) чувствительность (спектр МИК, $МИК_{90}$, $МИК_{95}$, ECOFF) *M. tuberculosis* к бедаквилину не различается в зависимости от метода определения;
 - 2) абсолютное большинство изолятов *M. tuberculosis* (<97,0%), независимо от чувствительности/устойчивости к другим препаратам, было чувствительно к бедаквилину.

По данным Y. Guo и соавт., МИК бедаквилина в отношении *M. tuberculosis* установлены в интервале 0,06–1,0 мкг/мл, $МИК_{50}$ – 0,06 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 0,12 мкг/мл, ECOFF – 0,12 мкг/мл, количество устойчивых штаммов составило 2,96% [18]. Для штаммов, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, медиана МИК составила 0,076 мкг/мл, $МИК_{50}$ – 0,06 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 0,12 мкг/мл; для штаммов с МЛУ – 0,088, 0,06 и 0,25 мкг/мл; с пре-ШЛУ – 0,092, 0,06 и 0,25 мкг/мл; с ШЛУ – 0,16, 0,06 и 0,25 мкг/мл соответственно. Таким образом, штаммы *M. tuberculosis* с различным спектром чувствительности/устойчивости к ПТП были чувствительными к бедаквилину.

Бедаквилин продемонстрировал высокую эффективность в ходе клинических испытаний в составе разных схем лечения туберкулеза во многих странах. В итоге препарат был рекомендован ВОЗ для лечения туберкулеза, в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [37].

Так же, как и к другим препаратам, к бедаквилину может иметь место естественная и развиваться приобретенная устойчивость – скорость этого процесса зависит от «грамотности» применения препарата. Развитие приобретенной устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину связано с мутациями, в первую очередь в генах *atpE*, *Rv0678* и *PepQ* [7, 20, 21].

Антибактериальные препараты, избирательно действующие на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), специально не разрабатывали. Вместе с тем проблема патологии, вызываемой этими микобактериями (нетуберкулезных микобактериозов), становится все более серьезной (например, микобактериоза, вызванного *M. avium*, у больных ВИЧ-инфекцией) [36]. В настоящее время препараты, которые показывают многообещающие результаты при туберкулезе, затем обычно тестируют и используют для лечения патологии, вызываемой НТМБ. Для лечения микобактериозов применяют как ПТП, так и ряд

Таблица 2. Лекарственная чувствительность изолятов *M. tuberculosis* к бедаквилину на основе «подтипов резистентности» к другим противотуберкулезным препаратам [26]

Подтип устойчивости и среда Subtype of sustainability and environment	Число штаммов Number of strains	МИК бедаквилина (мкг/мл) • MIC of bedaquiline (mcg/ml)				Чувствительность Sensitivity (%)
		Диапазон МИК MIC range	МИК ₉₀ • MIC ₉₀	МИК ₉₅ • MIC ₉₅	ECOFF	
Бульон • Broth M7H9						
ЛЧ-ТВ • DS-TB	137	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	97,8
МЛУ-ТВ (все) • MDR-TB (all)	5,036	≤0,008-2	0,12	0,12	0,12	97,9
МЛУ-ТВ • MDR-TB	2,969	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	98,1
пре-ШЛУ _{FO} -ТВ	1,155	≤0,008-1	0,12	0,12	0,12	97,9
пре-ШЛУ _{SI} -ТВ	277	≤0,008-0.5	0,12	0,12	0,12	98,2
ШЛУ-ТВ	635	≤0,008-2	0,12	0,12	0,12	97,0
Агар • Agar M7H10/ M7H11						
ЛЧ-ТВ • DS-TB	100	≤0,008-0,12	0,06	0,12	0,25	100,0
МЛУ-ТВ (все) • MDR-TB (all)	4,614	≤0,008-≥4	0,12	0,12	0,25	98,8
МЛУ-ТВ • MDR-TB	2,640	≤0,008-1	0,12	0,12	0,25	99,0
пре-ШЛУ _{FO} -ТВ • pre-XDR _{FO} -ТВ	1,103	≤0,008-1	0,12	0,25	0,25	99,0
пре-ШЛУ _{SI} -ТВ • pre-XDR _{SI} -ТВ	256	≤0,008-1	0,12	0,12	0,25	98,8
ШЛУ-ТВ • XDR-TB	615	≤0,008-≥4	0,12	0,25	0,25	97,6

Примечание:
ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез; ECOFF – эпидемиологическое пороговое значение;
МЛУ-ТБ – устойчивость к изониазиду и рифампицину; $МИК_{90}$ – концентрация, ингибирующая рост 90% изолятов *M. tuberculosis*;
 $МИК_{95}$ – концентрация, ингибирующая рост 95% изолятов *M. tuberculosis*;
пре-ШЛУ_{FO}-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к любому фторхинолону;
пре-ШЛУ_{SI}-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к инъекционным препаратам второго ряда;
ШЛУ-ТБ – туберкулез с МЛУ и устойчивостью к любому фторхинолону и любому инъекционному препарату второго ряда.
Note:
DS-TB – drug-sensitive tuberculosis; ECOFF – epidemiological threshold value; MDR-TB resistance to isoniazid and rifampicin;
 MIC_{90} – concentration that inhibits the growth of 90% of *M. tuberculosis* isolates;
 MIC_{95} – concentration inhibiting the growth of 95% of *M. tuberculosis* isolates;
pre-XDR_{FO}-TB – tuberculosis with MDR and resistance to any fluoroquinolone;
pre-XDR_{SI}-TB – tuberculosis with MDR and resistance to second-line injectable drugs;
XDR-TB – tuberculosis with MDR and resistance to any fluoroquinolone and any second-line injectable drug.

других препаратов; наиболее активны макролиды, амикацин, рифабутин [1, 9, 15].

Бедаквилин оказался активным *in vitro* в отношении ряда НТМБ (*M. avium*, *M. abscessus* и других) [10, 12, 13, 22, 25, 26, 28, 29, 35, 39].

В мировой литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению лекарственной чувствительности к бедаквилину нетуберкулезных микобактерий – в первую очередь *M. avium complex* (MAC), *M. abscessus*, в меньшей степени *M. kansasii*. Активность препарата в отношении других НТМБ изучена в единичных работах.

Результаты исследований в значительной степени различаются, вероятно, в зависимости от региона и от использованных методов. В большинстве случаев изучение чувствительности НТМБ проводилось на жидких питательных средах (BACTEC 960, Alamar Blue и REMA) методом серийных разведений.

Активность бедаквилена в отношении медленно растущих микобактерий представлена в таблице 3.

***M. avium*.** Спектр МИК бедаквилена в отношении *M. avium* варьировал в пределах 0,007–32,0 мкг/мл, чаще всего – в пределах 0,03–0,25 мкг/мл; МИК₅₀ – от 0,015 до <0,06 мкг/мл; МИК₉₀ – от 0,12 до 0,25 мкг/мл. В отдельных работах определяли

Таблица 3. Сведения литературы о лекарственной чувствительности к бедаквилину медленно растущих нетуберкулезных микобактерий

Table 3. Information in the literature on drug sensitivity of slow-growing nontuberculous mycobacteria to bedaquiline

Авторы, страна Authors, country	Метод Method	Спектр МИК (мкг/мл) MIC spectrum (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	ЕCOFF (мкг/мл) (mcg/ml)	Количество устойчивых штаммов Number of resistant strains (%)
<i>M. avium</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,003-0,13	–	–	–	–
B. Brown-Elliott и соавт. B. Brown-Elliott et al. [12]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,008-0,03	<0,008	0,015	–	–
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [32]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,12	0,06	0,12	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016->16,0	0,03	>16,0	1,0	29,8
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0016-0,5	0,016	0,016	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,015	0,007	0,015	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32	0,5	4,0	0,125	–
В. Литвинов и соавт., Россия V. Litvinov и соавт., Russia [25]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-1,0	0,015	0,12	0,5	4,4
S. Lin и соавт., Китай S. Lin et al., China [24]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,03-0,12	0,06	0,12	–	–
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [41]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0039-0,0313	0,0313	0,0625	0,0625	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,12-0,25	0,12	0,25	0,5	–
L. Zheng и соавт., Китай R. Zheng et al., China [40]	Alamar Blue	0,03-0,47	–	–	–	–
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,016->16,0	–	–	0,125	14,0

<i>M. intracellulare</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,010	–	–	–	–
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [32]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,25	–	–	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016->16	0,06	>16	1,0	27,2
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,016-0,25	<0,016	<0,016	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,15	0,015	0,015	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32	0,016	0,125	0,25	<5,0
B. Литвинов и соавт., Россия V. Litvinov и соавт., Russia [25]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-0,5	0,007	0,06	0,25	5,6
S. Lin и соавт., Китай S. Lin et al., China [24]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015-0,12	0,06	0,12	0,06	
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [41]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0039-0,056	–	–	–	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,12->4,0	0,12	0,25	–	–
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,004->32,0	–	0,25	0,25	19,0
<i>MAC</i>						
E. Huitric и соавт., Швеция E. Huitric et al., Sweden [19]	разведений в агаре dilutions in agar	0,03-0,25	0,003	0,13	–	–
B. Brown-Elliott и соавт. B. Brown-Elliott et al. [12]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,008-0,03	<0,008	<0,015	–	–
A. Martin и соавт., Бельгия A. Martin et al., Belgium [26]	REMA	0,007-0,03	–	–	–	–
<i>M. kansasii</i>						
I. Soni и соавт., Индия I. Soni et al., India [30]	разведений в агаре dilutions in agar	0,003-0,13	–	–	–	–
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016-0,12	0,06	>16,0	1,0	39,3
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008->32,0	–	–	0,125	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [6]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,003-2,0	0,015	0,03	0,06	2,6
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,004->16,0	–	–	0,25	–

МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические верхние пороговые значения МИК для популяции «дикого» типа; MAC – *M. avium complex*; REMA (RESazurin Microtitre Assay) – колориметрический метод оценки лекарственной чувствительности микобактерий на основе резазуринового теста. «–» – нет данных.

MIC – minimum inhibitory concentration; ECOFF (epidemiological cut-off values) – epidemiological upper threshold values of MIC for the «wild» type population; MAC – *M. avium complex*; REMA (RESazurin Microtitre Assay) – a colorimetric method for evaluating the drug sensitivity of mycobacteria based on the resazurin test. «–» – no data available.

ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические пороговые значения МИК, характеризующие верхний предел для популяции «дикого» типа; показатель составлял 0,12–1,0 мкг/мл.

Данные, полученные для *M. intracellulare*, мало отличались от таковых в отношении *M. avium*.

Комплекс МАС. В некоторых работах не идентифицировали культуры до вида и оценивали чувствительность штаммов, относящихся к комплексу МАС. В этой ситуации «спектр МИК» был в пределах от 0,004 до > 16,0 мкг/мл (чаще всего 0,016–0,25 мкг/мл); МИК₅₀ и МИК₉₀ соответственно составляли 0,03–0,06 мкг/мл; ECOFF – 0,125–1,0 мкг/мл.

M. kansasii. Спектр МИК в отношении этого вида НТМБ колебался от 0,007 до > 16,0, чаще всего составляя 0,016–0,25 мкг/мл; МИК₅₀ – в диапазоне 0,008–0,03 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,015–0,03 мкг/мл (только в одной работе указано значение более 16,0 мкг/мл).

Имеются единичные работы, в которых определяли лекарственную чувствительность к бедаквилину **других медленно растущих НТМБ**, в частности, *M. xenopi* и *M. goodii* [39].

Для **быстрорастущих НТМБ** абсолютное большинство работ посвящено изучению лекарственной чувствительности *M. abscessus* (табл. 4).

Таблица 4. Сведения литературы о лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий

Table 4. Information in the literature on drug sensitivity of rapidly growing nontuberculous mycobacteria to bedaquiline

Авторы, страна Authors, country	Метод Method	Спектр МИК (мкг/мл) MIC spectrum (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	ECOFF (мкг/мл) (mcg/ml)	Количество устойчивых штаммов Number of resistant strains (%)
<i>M. abscessus</i>						
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016- >16,0	0,13	>16,0	2,0	22,2
S. Vesenbeckh и соавт., Германия S. Vesenbeckh et al., Germany [33]	разведений в агаре dilutions in agar	0,12-1,0	0,5	1,0	–	–
C. Dupont и соавт., Франция C. Dupont et al., France [16]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,031-0,125	0,062	0,125	–	–
B. Li и соавт., Китай B. Li et al., China [23]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,007-1,0	0,062	0,125	–	–
B. Brown-Elliott, R. Wallace B. Brown-Elliott, R. Wallace [13]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,004-0,25	0,12	0,12	–	–
D. Kim и соавт., Южная Корея D. Kim et al., South Korea [22]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,016-0,25	0,062	0,125	–	–
R. Sorayah и соавт., Сингапур R. Sorayah et al., Singapore [31]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,017-0,378	0,056	0,205	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	REMA	0,008->32,0	>32,0	2,0	4,0	–
A. Viljoen и соавт., Франция A. Viljoen et al., France [34]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,32-0,128	0,64	0,128	–	–
J. Sarathy и соавт. J. Sarathy et al. [31]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,08-0,312	0,233	0,312	–	–
T. Asami и соавт., Япония T. Asami et al., Japan [11]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,06-0,25	0,13	0,25	–	–

K. Chew и соавт., Сингапур K. Chew et al., Singapore [14]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,008-0,25	0,06	0,12	–	–
Schulthess B. и соавт., Швейцария Schulthess B. et al., Switzerland [29]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	≤0,025-0,8	0,1	0,2	–	–
T. Gao и соавт., Китай T. Gao et al., China [17]	REMA	<0,031-1,0	0,125	0,25	–	–
R. Ying и соавт., Китай R. Ying et al., China [38]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	<0,12-1	<0,12	0,25	–	–
R. Zhu и соавт., Китай R. Zhu et al., China [42]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0312-0,5	0,125	0,25	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [5]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-1,0	0,007	0,06	0,12	3,1
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,008->32,0	–	–	1,0	11,0
<i>M. chelonae</i>						
E. Huitric и соавт., Швеция E. Huitric et al., Sweden [19]	разведений в агаре dilutions in agar	0,06-0,5	–	–	–	–
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	REMA	2,0	–	–	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [5]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-2,0	0,015	0,12	0,25	2,3
<i>M. fortuitum</i>						
Y. Pang и соавт., Китай Y. Pang et al., China [28]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,062-0,12	0,13	>16,0	2,0	31,8
X.Yu и соавт., Китай X. Yu et al., China [39]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,031->32,0	–	–	2,0	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [4]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015-1,0	0,015	0,25	0,5	1,3
S. Omar и соавт., ЮАР S. Omar et al., South Africa [27]	Обзор литературы Literature review	0,016-≥16,0	–	–	2,0	18,0
<i>M. peregrinum</i>						
D. Aguilar-Ayala и соавт. D. Aguilar-Ayala et al. [10]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,015	–	–	–	–
M.B. Макарова и соавт., Россия M.V. Makarova et al., Russia [4]	микроразведений в бульоне micro-dilutions in the broth	0,0015-2,0	0,007	0,06	2,0	0

МИК – минимальная ингибирующая концентрация;

ECOFF (epidemiological cut-off values) – эпидемиологические верхние пороговые значения МИК для популяции «дикого» типа;

REMA (REsazurin Microtitre Assay) – колориметрический метод оценки лекарственной чувствительности микобактерий на основе резазуринового теста.

«–» – нет данных.

MIC – minimum inhibitory concentration;

ECOFF (epidemiological cut-off values) – epidemiological upper threshold values of MIC for the «wild» type population;

REMA (REsazurin Microtitre Assay) is a colorimetric method for evaluating the drug sensitivity of mycobacteria based on a resazurin test.

«–» – no data available.

Таблица 5. Сведения о лекарственной чувствительности медленно растущих нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения микобактериозов [6, 31]

Table 5. Information on the drug sensitivity of slow-growing nontuberculous mycobacteria to antibacterial drugs used for the treatment of mycobacteriosis [6, 31]

АБП ABD	Вид нетуберкулезных микобактерий • A type of non-tuberculous mycobacteria											
	<i>M. avium</i> (n=122)				<i>M. intracellulare</i> (n=39)				<i>M. kansasii</i>			
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)
CLA	2,0-64,0	4,0	16,0	7,4	0,5-64,0	1,0	4,0	2,6	0,12-8,0	0,5	4,0	1,8
AMI	2,0-64,0	16,0	32,0	12,3	1,0-64,0	8,0	32,0	7,7	1,0-64,0	8,0	32,0	5,3
MXF	0,12-8,0	2,0	4,0	18,0	0,25-8,0	2,0	4,0	35,9	0,12-4,0	0,5	4,0	1,3
LZD	2,0-64,0	32,0	64,0	39,3	2,0-64,0	16,0	32,0	33,3	1,0-64,0	4,0	32,0	7,9
RIF	-	-	-	-	-	-	-	-	0,12-8,0	0,25	2,0	15,8
RFB	-	-	-	-	-	-	-	-	0,25-8,0	0,25	2,0	5,3
EMB	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0-16,0	4,0	16,0-17,1	17,1

АБП – антибактериальный препарат, МИК – минимальная ингибирующая концентрация; Cla – кларитромицин, AMI – амикацин, MXF – моксифлоксацин, LZD – линезолид, RIF – рифампицин, RFB – рифабутин, EMB – этамбутол.

ABD – antibacterial drug, MIC – the minimum inhibitory concentration; Cla – clarithromycin, AMI – amikacin, MXF – moxifloxacin, LZD – linezolid, RIF – rifampicin, RFB – rifabutin, EMB – ethambutol.

В этих работах были использованы методы исследования, аналогичные таковым при определении лекарственной чувствительности медленно растущих НТМБ; чаще использовали жидкую среду (Мюллера – Хинтона).

Диапазон МИК бедаквилина в отношении *M. abscessus* колебался от 0,0016 до 16,0 мкг/мл и более (чаще всего от 0,3 до 0,25 мкг/мл); МИК₅₀ – чаще от 0,06 до 0,125 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,06-0,25 мкг/мл; ECOFF определяли редко (0,12-2,0 мкг/мл).

Лекарственную чувствительность к бедаквилину **других быстрорастущих НТМБ** (*M. chelonae*, *M. fortuitum* и *M. peregrinum*) оценивали лишь в единичных работах (см. таблицу 4).

По суммарным данным, приведенным в обзорной работе S. Omar и соавт. [27], бедаквилин обладает более высокой эффективностью *in vitro* в отношении медленно растущих (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*), чем быстрорастущих (*M. abscessus*, *M. fortuitum*) микобактерий.

Сведения о частоте обнаружения устойчивых к бедаквилину штаммов НТМБ немногочисленны (см. таблицы 3, 4).

В обзорной работе M. Wang и соавт. [35] приводятся данные о том, что устойчивость к бедаквилину у микобактерий комплекса *M. abscessus* развивалась в 1,8 и 1,7% случаев («пограничные значения» для оценки *in vitro* 1,0 и 2,0 мкг/мл), у MAC – в 1,7 и 1,6% случаев соответственно.

В обзоре S. Omar et al. отмечено, что, по данным литературы, частота обнаружения резистентных к бедаквилину штаммов *M. avium* составляет 14,0%, *M. abscessus* – 11,0% [27].

Для штаммов НТМБ, тестируемых на устойчивость к бедаквилину, была также изучена лекарственная чувствительность в отношении других антибактериальных препаратов,

применяющихся для лечения микобактериозов [4, 5, 6, 25] (таблицы 5, 6).

Большинство штаммов *M. avium* и *M. intracellulare* были чувствительными к кларитромицину и амикацину; определялись штаммы, резистентные к линезолиду и моксифлоксацину. *M. kansasii* были в абсолютном большинстве случаев чувствительными к кларитромицину и в трети случаев устойчивыми к амикацину, линезолиду, рифампицину и этамбутолу.

Что касается быстрорастущих НТМБ (*M. abscessus*), то большинство штаммов были чувствительными к линезолиду, амикацину и рифабутину, пятая часть – устойчивыми к кларитромицину и почти половина – к моксифлоксацину.

Учитывая, что макролиды являются одной из основных групп препаратов, применяющихся для лечения нетуберкулезных микобактериозов, важно отметить, что у штаммов MAC и *M. abscessus*, устойчивых и чувствительных к кларитромицину, значения диапазона МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀ бедаквилина были низкими и практически не отличались друг от друга [22].

Можно считать, что, хотя «запас прочности» препаратов, применяемых для лечения микобактериозов, еще не исчерпан, это не значит, что применение бедаквилина не обосновано – ситуация с лекарственной чувствительностью НТМБ изменяется достаточно быстро.

Накоплен опыт успешного применения бедаквилина для лечения микобактериозов, вызванных, в частности, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* и другими [15, 27, 32, 33].

Следует подчеркнуть, что НТМБ обладают естественной (природной) устойчивостью к ПТП и большинству других антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения

Таблица 6. Сведения о лекарственной чувствительности изолятов *M. abscessus* к основным антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой быстрорастущими НТМБ [5]
Table 6. Information on the drug sensitivity of *M. abscessus* isolates to the main antibacterial drugs used to treat pathology caused by fast-growing NTMB [5]

Препарат Medication	<i>M. abscessus</i> (n = 64)			
	Диапазон МИК (мкг/мл) MIC range (mcg/ml)	МИК ₅₀ (мкг/мл) MIC ₅₀ (mcg/ml)	МИК ₉₀ (мкг/мл) MIC ₉₀ (mcg/ml)	Доля устойчивых штаммов Proportion of resistant strains (%)
Амикацин • Amikacin	<1,0->64,0	2,0	32,0	10,9
Доксициклин • Doxycycline	8,0->16,0	16,0	16,0	100,0
Имипенем • Imipenem	4,0->64,0	64,0	64,0	67,2
Кларитромицин • Clarithromycin	<0,006-16,0	1,0	16,0	20,3
Линезолид • Linezolid	1,0-32,0	2,0	16,0	6,3
Моксифлоксацин • Moxifloxacin	0,25 -8,0	4,0	8,0	45,3
Тобрамицин • Tobramycin	1,0-16,0	4,0	16,0	32,8
Триметоприм/сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	0,25/4,8 - >8,0/152,0	8,0/152,0	8,0/152,0	84,4
Цефокситин • Cefoxitin	16,0-128,0	64,0	128,0	29,7
Ципрофлоксацин • Ciprofloxacin	2,0->4,0	2,0	32,0	73,0

МИК – минимальная ингибирующая концентрация,
НТМБ – нетуберкулезные микобактерии.
MIC – minimum inhibitory concentration,
NTMB – non-tuberculous mycobacteria.

микобактериозов, а также способны (как и *M. tuberculosis*) приобрести устойчивость в процессе лечения [25, 27, 28, 39].
Таким образом, бедаквилин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении как *M. tuberculosis*, так и нетуберкулезных микобактерий. Тем не менее в отдельных случаях обнаруживаются устойчивые к этому препарату штаммы. Имеют-

ся также данные о развитии приобретенной устойчивости к бедаквилину. Это указывает на необходимость рационального (по показаниям, в соответствии с разработанными оптимальными дозировками и схемами) применения бедаквилина при лечении туберкулеза и микобактериозов.

Литература

1. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий. – М.: МНПЦБТ, 2021. – 504с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Ловачева О.В. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 9-16.
4. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Свириденко М.А. и др. Изучение активности бедаквилина *in vitro* в отношении *Mycobacterium fortuitum* complex // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12. – № 1. – С. 30-35.
5. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae – M. abscessus* // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 42-49.
6. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 64-69.
7. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Михайлова Ю.Д. и др. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 64-65.
8. Перетокина И.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г. др. Определение пограничного значения минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина в отношении чувствительных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* на разных питательных средах // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 32-35.
9. Abate G., Stapleton J., Roupheal N. et al. Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 72, № 7. – P. 1127-1137. doi: 10.1093/cid/ciaa252.
10. Aguilar-Ayala D., Chockaert M., André E. et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria // J. Med. Microbiol. – 2017. – Vol. 66. – P. 1140-1143. 10.1099/jmm.0.000537.

Tuberculosis and socially significant diseases • 2024. – Vol. 12. – # 3 (47)

11. Asami T., Aono A., Chikamatsu K. et al. Efficacy estimation of a combination of triple antimicrobial agents against clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in vitro // *JAC Antimicrob. Resist.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – dlab004. doi: 10.1093/jacamr/dlab004.
12. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – e01798-16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
13. Brown-Elliott B., Wallace R. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 2. – e01919-18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
14. Chew K.L., Octavia S., Go J. et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium abscessus* complex and feasibility of standardizing treatment regimens // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 973-978. doi: 10.1093/jac/dkaa520.
15. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 905-913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125.
16. Dupont C., Viljoen A., Thomas S. et al. Bedaquiline inhibits the ATP synthase in *Mycobacterium abscessus* and is effective in infected zebrafish // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 11. – e01225-17. doi: 10.1128/AAC.01225-17.
17. Gao T., Yao C., Shang Y. et al. Antimicrobial effect of oxazolidinones and its synergistic effect with bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex // *Infect. Drug Resist.* – 2023. – Vol. 16. – P. 279-287. doi: 10.2147/IDR.S395750.
18. Guo Y., Yang J., Wang W. et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine and capreomycin MIC distributions for drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China // *Infect. Drug Resist.* – 2023. – Vol. 16. – P. 7587-7595. doi: 10.2147/IDR.S440711. PMID: 38107433; PMCID: PMC10723587.
19. Huitric E., Verhasselt P., Koul A. et al. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 1022-1028. doi: 10.1128/AAC.01611-09.
20. Ismail N., Rivière E., Limberis J. et al. Genetic variants and their association with phenotypic resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and individual isolate data analysis // *Lancet Microbe.* – 2021. – Vol. 2, № 11. – e604-e616. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00175-0.
21. Kaniga K., Hasan R., Jou R. et al. Bedaquiline drug resistance emergence assessment in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a 5-year prospective in vitro surveillance study of bedaquiline and other second-line drug susceptibility testing in MDR-TB isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2022. – Vol. 60, № 1. – e0291920. doi: 10.1128/JCM.02919-20.
22. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M. et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – e00665-19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
23. Li B., Ye M., Guo Q. et al. Determination of MIC Distribution and mechanisms of decreased susceptibility to bedaquiline among clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 7. – e00175-18. doi: 10.1128/AAC.00175-18.
24. Lin S., Hua W., Wang S. et al. In vitro assessment of 17 antimicrobial agents against clinical *Mycobacterium avium* complex isolates // *BMC Microbiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 175. doi: 10.1186/s12866-022-02582-2. PMID: 35804298; PMCID: PMC9264595.
25. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D. et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, № 10. doi: 10.1099/jmm.0.001439.
26. Martin A., Godino I.T., Aguilar-Ayala D.A. et al. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 8. – P. 1137-1139. doi: 10.1099/jmm.0.001025.
27. Omar S., Whitfield M.G., Nolan M.B. et al. Bedaquiline for treatment of non-tuberculous mycobacteria (NTM): a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2024. – Vol. 79, № 2. – P. 211-240. doi: 10.1093/jac/dkad372.
28. Pang Y., Zheng H., Tan Y. et al. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – e02627-16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
29. Schulthess B., Akdoğan Kittana F.N., Hömke R., Sander P. In vitro bedaquiline and clofazimine susceptibility testing in *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 5. – e0234621. doi: 10.1128/aac.02346-21.
30. Soni I., De Groote M.A., Dasgupta A., Chopra S. Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria // *J. Med. Microbiol.* – 2016. – Vol. 65, № 1. P. 1-8. doi: 10.1099/jmm.0.000198.
31. Sorayah R., Manimekalai M.S.S., Shin S.J. et al. Naturally-occurring polymorphisms in QcrB are responsible for resistance to telacebec in *Mycobacterium abscessus* // *ACS Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 2055-2060. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00322.
32. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
33. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Roth A. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *Mycobacterium abscessus* infections // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700083. doi: 10.1183/13993003.00083-2017.
34. Viljoen A., Raynaud C., Johansen M.D. et al. Verapamil improves the activity of bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* in vitro and in macrophages // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 9. – e00705-19. doi: 10.1128/AAC.00705-19.
35. Wang M., Men P., Zhang W. et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus* complex and *Mycobacterium avium* complex: a meta-analysis study // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2024. – Vol. 37. – P. 135-140. doi: 10.1016/j.jgar.2024.03.009.
36. Wetzstein N., Geil A., Kann G. et al. Disseminated disease due to non-tuberculous mycobacteria in HIV positive patients: a retrospective case control study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – e0254607. doi: 10.1371/journal.pone.0254607.

37. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. – Geneva: World Health Organization, 2022.
38. Ying R., Yang J., Wu X. et al. Antimicrobial susceptibility testing using the MYCO Test System and MIC distribution of 8 drugs against clinical isolates of nontuberculous mycobacteria from Shanghai // *Microbiol. Spectr.* – 2023. – Vol. 11, № 2. – e0254922. doi: 10.1128/spectrum.02549-22.
39. Yu X., Gao X., Li C. et al. In vitro activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – Vol. 63, № 8. – e00031-19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.
40. Zheng L., Qi X., Zhang W. et al. Efficacy of PBTZ169 and pretomanid against *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium fortuitum* in BALB/c mice models // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – 1115530. doi: 10.3389/fcimb.2023.1115530.
41. Zhu R., Shang Y., Chen S. et al. In vitro activity of the sudapyridine (WX-081) against non-tuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 6. – e0137222. doi: 10.1128/spectrum.01372-22.

Об авторах

Макарова Марина Витальевна – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (916) 688-98-25

e-mail: makarova75@yandex.ru

Перетокина Ирина Витальевна – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (499) 268-70-33

e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-08-76

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

УДК: 611.428: 616.27-07-053.2

ВНУТРИГРУДНАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

А.Н. Юсубова ^{1,2}, О.К. Киселевич ^{1,2}, Т.А. Севостьянова ^{1,2,3}, М.Г. Кобулашвили ^{1,2}, Е.Д. Зубова ^{1,2}

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва

В детском возрасте функция лимфатической системы активна и многогранна: все иммунные реакции осуществляются с помощью лимфатической системы, она участвует в различных патологических процессах и часто сама поражается воспалительными, гранулематозными и опухолевыми заболеваниями. Выяснение причин внутригрудной лимфаденопатии, выявленной при рентгенологическом обследовании детей с положительными иммунологическими пробами на туберкулез, связано с диагностическими сложностями. Диагностика лимфаденопатий требует тщательной оценки анамнеза, клинических и лабораторных признаков, грамотная оценка которых позволяет выбрать наиболее оптимальную лечебно-диагностическую тактику и возможна только при сотрудничестве фтизиатров и других специалистов.

Представлено описание серии случаев, демонстрирующих разнообразие причин внутригрудной лимфаденопатии у детей и процесс необходимого диагностического поиска.

Ключевые слова: туберкулез, детский возраст, микобактерия туберкулеза, дифференциальная диагностика, лимфаденопатии

Для цитирования: : А.Н. Юсубова, О.К. Киселевич, Т.А. Севостьянова, М.Г. Кобулашвили, Е.Д. Зубова. Внутригрудная лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 70-76. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-70-76>

INTRATHORACIC LYMPHADENOPATHY IN CHILDREN: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

A.N. Yusubova ^{1,2}, O.K. Kiselevich ^{1,2}, T.A. Sevostyanova ^{1,2,3}, M.G. Kobulashvili ^{1,2}, E.D. Zubova ^{1,2}

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

In childhood the function of the lymphatic system is active and multifaceted: all immune reactions are carried out with the help of the lymphatic system; it takes an active part in various pathological processes and is often itself affected by inflammatory, granulomatous and tumor diseases. Usually diagnostic problems are associated with search for causes of intrathoracic lymphadenopathy detected during radiologic examination of children with positive immunologic tuberculosis tests. An accurate diagnosis in case of lymphadenopathia requires careful assessment of history, clinical and laboratory signs and is only possible with the co-operation of phthisiologists and other specialists.

A case series is presented demonstrating the diversity of causes of hilar lymphadenopathy in children and the process of the necessary diagnostic search.

Key words: tuberculosis, childhood, Mycobacterium tuberculosis, differential diagnosis, lymphadenopathies

For citation: Yusubova A.N., Kiselevich O.K., Sevostyanova T.A., Kobulashvili M.G., Zubova E.D. (2024) Intrathoracic lymphadenopathy in children: differential diagnosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 70-76. (In Russ.)
<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-70-76>

Введение

Лимфаденопатия является одной из распространенных клинических проблем, встречающихся во фтизиатрии и педиатрии.

Именно в детском возрасте функции лимфатической системы активны и многогранны: через нее осуществляются все иммунные реакции, она принимает активное участие в различных патологических процессах и часто сама поражается воспалительными, гранулематозными и опухолевыми заболеваниями. Генез ЛУ у детей чаще всего связан с инфекционным процессом (38–45%, по оценкам экспертов British Paediatric Association). Частота ЛУ злокачественного генеза коррелирует с возрастом, увеличиваясь с 17,5–20% у пациентов 18–35 лет до 60% среди пациентов старшей возрастной категории, по данным American Society of Clinical Oncology [8]. У детей чаще бывает следствием лейкемии, у подростков – лимфомы Ходжкина. На долю доброкачественной реактивной лимфаденопатии приходится в среднем 30% случаев. Точные данные по распространенности лимфаденопатии, в том числе по частоте увеличения разных групп лимфатических узлов, отсутствуют.

Внутригрудная лимфаденопатия представляет собой патологическое увеличение или изменение морфологических особенностей лимфатических узлов средостения и/или корней легких.

Лимфатические узлы средостения отчетливо видны при компьютерной томографии на фоне жировой клетчатки. Они могут располагаться в переднем, центральном и заднем средостении. Лимфатические узлы центрального (среднего) средостения определяются как перитрахеобронхиальные, что подчеркивает главную особенность их расположения – вдоль трахеи и бронхов. В этой зоне выделяют парные верхние и нижние паратрахеальные, трахеобронхиальные, бронхопульмональные узлы, узлы легочной связки, а также непарные бифуркационные и аортопульмональные узлы.

В норме большинство лимфатических узлов (ЛУ) средостения имеют размеры 1–7 мм. При оценке данных компьютерной томографии нет четко установленной верхней границы для определения нормальных размеров лимфатических узлов средостения. Учитывая обычно неправильную, овальную или бобовидную форму ЛУ, целесообразно измерять их поперечный размер. Выявление ЛУ средостения может быть затруднено при недостаточной выраженности жировой клетчатки. Особенно часто это наблюдается у детей и лиц молодого возраста астенической конституции [4,6,8]. Отображение корней легких при рентгенологическом исследовании вариabельно и зависит от технических характеристик аппарата, от конституции, возрастных и индивидуальных анатомических особенностей пациента [2,5]. Так, диагностические сложности могут возникать в случае выявления разных вариантов анатомического строения крупных сосудов, кистозных образо-

ваний в грудной клетке у детей и подростков, например, при обследовании по поводу положительных иммунологических проб на туберкулез [1].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ РЯД ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Выделяют 4 группы заболеваний и состояний, с которыми обычно дифференцируют внутригрудные лимфаденопатии у детей.

1-я группа – заболевания воспалительного характера, сопровождающиеся увеличением внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) неспецифической природы (патология носоглотки, острые и хронические заболевания органов дыхания).

2-я группа – системные заболевания, протекающие с поражением внутригрудного лимфатического аппарата:

- а) саркоидоз;
- б) злокачественная лимфома.

3-я группа – анатомо-физиологические особенности и аномалии органов грудной клетки, имитирующие увеличение внутригрудных лимфатических узлов:

- а) вилочковая железа;
- б) широкие магистральные сосуды корней легких и средостения;
- в) правоположащая аорта.

4-я группа – дизонтогенетические образования средостения:

- а) бронхогенные кисты;
- б) нейрогенные опухоли;
- в) тератодермоиды.

По литературным данным, внутригрудная лимфаденопатия у детей в 70% случаев сопровождается патологией носоглотки (тонзиллиты, синуситы, аденоидиты, вирусные инфекции) [5]. У детей с неспецифическими лимфаденопатиями в анамнезе обычно отмечают частые заболевания ЛОР-органов, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Как правило, эти дети имеют лимфатико-гипопластический тип конституции и изменения реактивности, протекающие по типу аллергических синдромов. Особенностью рентгенологического обследования является умеренное увеличение многих групп ВГЛУ (как правило, двустороннее, однородной структуры). Имеет место хронологическая связь по времени существования лимфаденопатии и патологии носоглотки; следует иметь в виду наличие анатомической связи между лимфосистемой грудной клетки и носоглотки.

Реактивная гиперплазия ВГЛУ часто возникает при воспалительных процессах в бронхах и легких. При острых бронхитах имеет место увеличение, как правило, бронхопульмональных групп ВГЛУ, всегда в сочетании с выраженной двусторонней диффузной лимфососудистой реакцией, которая исчезает вместе с бронхитом. Для лимфаденопатии при пневмонии

характерна регионарность (увеличение тех групп ЛУ, которые являются коллекторами лимфы для пораженного участка легкого), лимфосудистая реакция в легочной ткани и регресс вместе с основным заболеванием. Чем меньше возраст ребенка, тем более выражена лимфосудистая реакция.

Саркоидоз представляет собой системное заболевание, проявляющееся образованием в легких и ВГЛУ эпителиоидно-гигантоклеточных гранул без казеозного некроза. Это хроническое заболевание с недостаточно изученным этиопатогенезом и полиорганным вовлечением встречается в том числе у детей старшего возраста и подростков. Клинические проявления разнообразны, в большинстве случаев протекает бессимптомно. Рентгенологическая картина саркоидоза ВГЛУ характеризуется чаще симметричным, двусторонним, значительным их увеличением. Отмечается несоответствие между удовлетворительным самочувствием больного и выраженными изменениями со стороны внутригрудных лимфатических узлов.

Из лимфопролиферативных заболеваний у детей и подростков чаще встречается **лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)**. Клиническая картина может напоминать таковую при туберкулезе. При лимфогранулематозе отмечаются отрицательные иммунологические реакции в связи с фоновым иммунодефицитным состоянием. Часто поражаются периферические лимфатические узлы, преимущественно шейной и надключичной групп, которые достигают значительных размеров, обычно не спаяны с окружающей тканью, имеют деревянистую плотность и не склонны к гнойному расплавлению. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечается симметричное увеличение паратрахеальных и трахеобронхиальных групп ВГЛУ по опухолевидному типу однородной структуры. Верхнее средостение выглядит расширенным, с четким полициклическим контуром, при утолщении медиастинальной плевры может иметь трубовидную конфигурацию (симптом «трубы»). Клинико-рентгенологическая картина лимфогранулематоза разнообразна, что позволяет заподозрить заболевание, но не ставить окончательный диагноз. Диагноз лимфогранулематоза требует обязательного морфологического подтверждения.

Лимфаденопатия при **лейкозе** может имитировать туберкулезный бронхоаденит. При лимфолейкозе чаще вовлечены в процесс все группы ВГЛУ по опухолевидному типу (крупные симметричные конгломераты однородной структуры с четкими полициклическими контурами), при проведении иммунодиагностики отмечаются отрицательные реакции; решающее диагностическое значение имеют лейкограмма и миелограмма.

У детей раннего возраста при проведении обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции часто видна расширенная тень средостения за счет вилочковой железы. Тень тимуса интенсивная и расположена в

верхне-переднем средостении сразу же за грудиной. Течение бессимптомное, при развитии **тимомы** возможны симптомы медиастинальной компрессии, нарушения ритма, редко – признаки эндокринных нарушений (карциноидный синдром).

Кроме различных по этиологии лимфаденопатий, в грудной полости у детей и подростков при рентгенологическом исследовании могут иметь место необычно широкие крупные сосуды средостения, анатомические варианты или аномалии магистральных сосудов грудной клетки, имитирующие увеличение ВГЛУ.

Четвертая группа патологических образований средостения не имеет отношения к лимфатической системе, но может изменять срединную тень, создавая впечатление увеличения ВГЛУ. Эти образования обычно выявляются случайно при рентгенологическом исследовании детей во всех возрастных группах; как правило, клинически не проявляются, возможен компрессионный синдром.

Дермоидные кисты и тератомы обусловлены нарушением процесса дифференцировки тканей. Рентгенологически представляют собой округлые интенсивные тени с четкими и ровными контурами, возможными включениями костной ткани (зубы, фаланги и т.д.), локализованные в переднем средостении.

Неврогенные образования, невриномы на рентгенограмме располагаются паравертебрально, в реберно-позвоночном углу, широким основанием прилежат к позвоночнику в виде однородной тени с четкими контурами [2, 5, 7].

Во всех перечисленных ситуациях целесообразно применение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), но окончательное определение характера обнаруженных изменений остается за торакальным хирургом и морфологом.

Диагностический алгоритм при лимфаденопатиях включает в себя:

- 1) выявление лимфаденопатии;
- 2) поиск специфических для конкретной нозологии дополнительных признаков;
- 3) рентгенологические методы обследования органов грудной клетки;
- 4) дополнительные методы обследования (в том числе биопсия с проведением гистологического и цитологического исследований) [3] .

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Клинический пример № 1

Мальчик, 3 года. Клинический диагноз: «Аденовирусная инфекция». Из анамнеза известно, что ребенок часто болеет

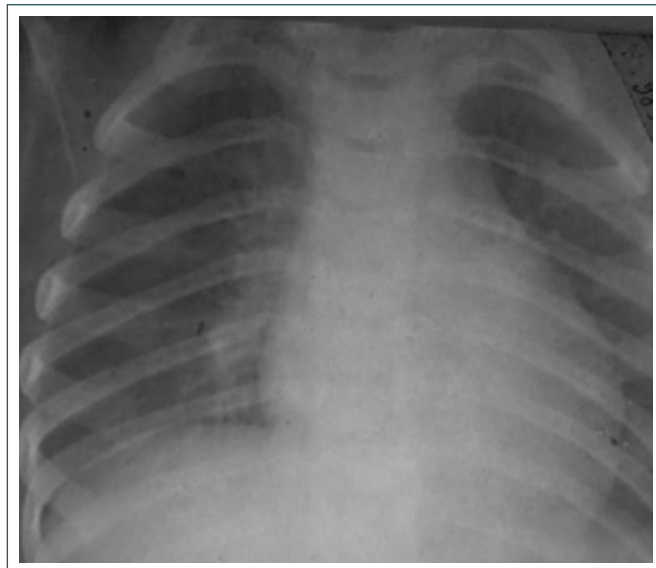


Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (клинический случай № 1)

Figure 1. Overview X-ray of the chest organs in direct projection (clinical case No. 1)



Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (клинический случай № 2)

Figure 2. Overview X-ray of the chest organs in direct projection (clinical case No. 2)

ОРВИ. В детском саду выявлены случаи аденовирусной инфекции. Заболел остро с повышения температуры до $39,0^{\circ}$, появления кашля. При осмотре отмечаются симптомы интоксикации, ринит, конъюнктивит, фарингит, регионарная периферическая полиаденопатия. В клиническом анализе крови – лимфоцитоз и лейкопения. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлен синдром инфильтрации правого корня (рис. 1).

Клинический пример № 2

Мальчик, 15 лет. Клинический диагноз: «Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (активная фаза)». Эпидемиологический анамнез по туберкулезу не отягощен. Выявлен при проведении профилактического флюорографического обследо-

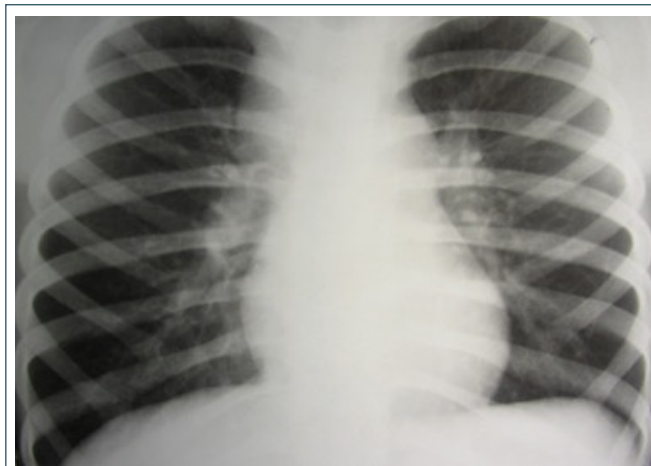


Рисунок 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (клинический случай № 3)

Figure 3. Overview X-ray of the chest organs in direct projection (clinical case No. 3)

дования. По данным иммунодиагностики, отмечена инверсия ранее положительной туберкулиновой чувствительности до отрицательной реакции. Клинические проявления заболевания отсутствуют. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки определяется синдром полициклически измененного корня с двух сторон (рис. 2). Диагноз саркоидоза был верифицирован на основании морфологической картины: на фоне единичных лимфоцитов определяются скопления эпителиоидно-макрофагальных элементов с образованием гранул без некрозов в центре, в отдельных случаях начальные признаки фиброза; клетки Пирогова – Лангханса.

Клинический пример № 3

Девочка, 7 лет. Клинический диагноз: «Лимфогранулематоз». Контакт с больным туберкулезом не установлен. Выявлена при обращении за медицинской помощью. В анамнезе сведения об остром начале заболевания, с повышения температуры до $38,0$, появления кашля. Получала симптоматическое лечение и антибиотикотерапию по поводу ОРВИ без положительной динамики. Отмечалось дальнейшее ухудшение состояния, потеря в весе, появилась слабость. По данным иммунодиагностики отмечена инверсия ранее положительной туберкулиновой чувствительности до отрицательной реакции. При осмотре умеренно выраженные симптомы интоксикации, обращает на себя внимание периферическая лимфаденопатия. В клиническом анализе крови – повышение СОЭ до 50 мм/час. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлено расширение тени средостения, больше справа, за счет значительного увеличения всех групп внутригрудных лимфатических узлов (рис. 3). Диагноз лимфогранулематоза верифицирован на основании результатов цитологического исследования пунктата заднешейного лимфатического узла – в препарате обнаружены клетки Березовского – Штернберга.



Рисунок 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (клинический случай №4)

Figure 4. Overview X-ray of the chest organs in direct projection (clinical case No. 4)

Клинический пример № 4

Девочка, 15 лет. Клинический диагноз: «Доброкачественная опухоль переднего средостения». Выявлена при проведении профилактического флюорографического обследования. По данным иммунодиагностики, девочка инфицирована микобактерией туберкулеза более одного года без гиперергической реакции на туберкулин, с отрицательной реакцией на пробу с АТР. Клинические проявления заболевания отсутствуют. При рентгенологическом методе исследования органов грудной клетки в верхнем средостении справа определяется объемное образование высокой интенсивности с четкими контурами (рис. 4 и 5).

Клинический пример № 5

Мальчик, 17 лет. Клинический диагноз: «Внебольничная верхнедолевая правосторонняя пневмония». Контакт с больным туберкулезом не установлен.

По данным иммунодиагностики – признаки инфицирования микобактерией туберкулеза более одного года, реакция на пробу с АТР – отрицательная. Из анамнеза известно, что подросток заболел остро, после переохлаждения, с повышения температуры до 39,0°C, появления кашля с мокротой, боли в спине. При осмотре выражены симптомы интоксикации, локальные физикальные симптомы пневмонии. В клиническом анализе крови – выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки – признаки увеличения регионарных внутригрудных лимфатических узлов со стороны воспалительной инфильтрации справа (рис. 6). При микробиологическом исследовании мокроты выявлен *Streptococcus pneumoniae*.

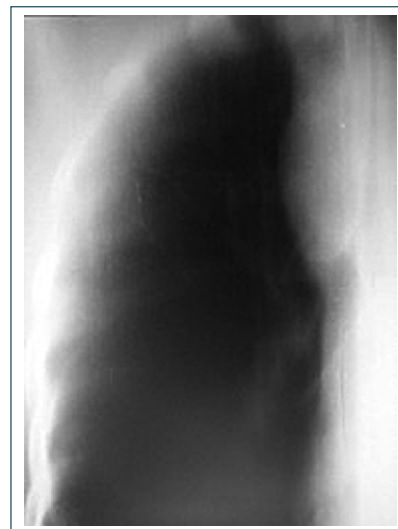


Рисунок 5. Прицельная томограмма органов грудной клетки через корни легких (клинический случай № 4)

Figure 5. Targeted tomogram of the chest organs through the roots of the lungs (clinical case No. 4)

Клинический пример № 6

Девочка, 1 год, семья из Киргизии. Клинический диагноз: «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа и бифуркационной группы в фазе инфильтрации, МБТ (-)».

Из анамнеза известно, что девочка выявлена при обследовании по контакту с матерью, больной туберкулезом легких (диагноз «казеозная пневмония в фазе распада, МБТ+»). Ребенок вакцинирован вакциной БЦЖ-М в родильном доме,



Рисунок 6. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (клинический случай № 5)

Figure 6. X-ray of the chest organs in direct projection (clinical case No. 5)

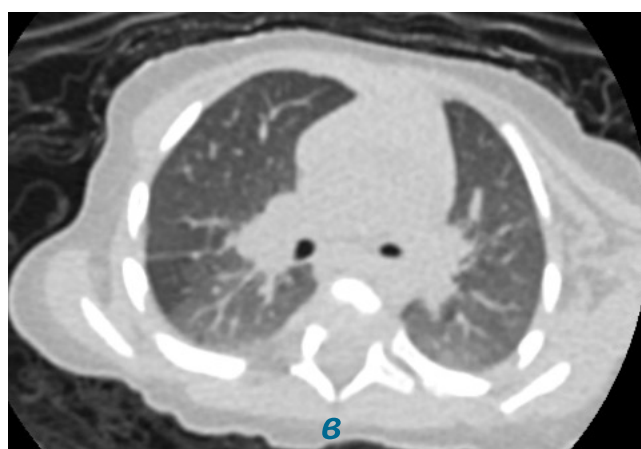
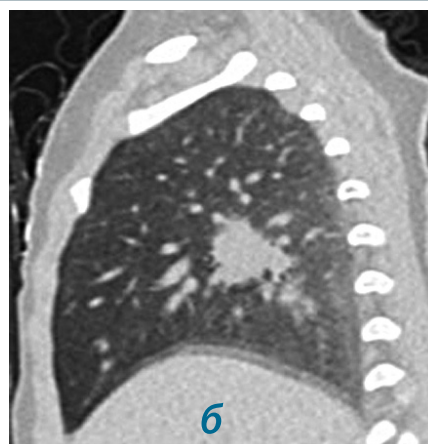


Рисунок 7. Компьютерная томография органов грудной клетки (клинический случай № 6):
а – коронарный срез (легочное окно);
б – сагиттальный срез,
в – аксиальный срез (легочное окно)

Figure 7. Computed tomography of the chest organs (clinical case No. 6):
а – coronary section (pulmonary window);
б – sagittal section,
в – axial section (pulmonary window)

поствакцинальный знак – рубчик 3 мм. Отмечаются положительные реакции на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л (папула 9 мм) и на пробу с АТР (папула 10 мм). Ребенок находился на грудном вскармливании до момента госпитализации матери.

При осмотре состояние средней тяжести, выражены симптомы интоксикации – ребенок пониженного питания, кожные покровы бледные, определяются периорбитальный и периоральный цианоз, снижение тургора тканей, периферическая микрополиаденопатия. В клиническом анализе крови – анемия и лимфопения. На КТ ОГК – признаки гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов правой бронхопульмональной и бифуркационной групп (рис. 7, а-в). При бронхоскопии отмечена частичная компрессия просвета промежуточного бронха.

В данном случае в процессе диагностического поиска успешно использован комплексный подход: на основании оценки анамнеза, клинических, лабораторных, эндоскопических, рентгенологических исследований, результатов иммунодиагностики ребенку установлен диагноз туберкулеза лимфатических узлов.

Заключение

Таким образом, несмотря на использование новейших диагностических алгоритмов выявления заболевания и верификации диагноза, остается проблемой многоликость внутригрудных лимфаденопатий при сходстве клинко-рентгенологических и морфологических признаков и отсутствии четких патогномоничных симптомов. Диагностика лимфаденопатий требует тщательной оценки анамнеза, клинических и лабораторных признаков, грамотная интерпретация которых позволяет выбрать наиболее оптимальную тактику диагностики и лечения и возможна только при сотрудничестве фтизиатров и других специалистов. Диагностический поиск наиболее сложен при лимфаденопатии у детей раннего возраста вследствие анатомо-физиологических особенностей, имитирующих увеличение внутригрудных лимфатических узлов. При проведении дифференциальной диагностики лимфаденопатий, несомненно, важную роль играет КТ ОГК (наглядно представляет анатомическое взаимоотношение всех органов средостения и их топографию).

Литература

1. Руководство по детскому туберкулезу / Под ред. Н.К. Борисовой. – Москва, 2008. – 228 с.
2. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашова, Ю.М. Репина. – СПб, 2008. – 516 с.

3. Орлов А.В., Пашкевич А.А., Гончар Н.В. и др. Бронхоаденит при микоплазменной пневмонии у ребенка: дифференциальная диагностика и лечение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т.11. – № 2. – С. 71-78.
4. Остроумова О.М., Ивановский В.Б., Грицай И.Ю. Компьютерная томография в комплексной диагностике туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2011; № 5. – С. 88–9.
5. Болезни органов дыхания у детей. / Ред. С.В. Рачинский, В.К. Таточенко и др. – М.: Медицина, 1988. – 496 с.
6. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб, 2003. – 371 с.
7. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. – СПб.: «Гиппократ», 1999. – 325 с.
8. Пикуза О.И., Самороднова Е.А. Лимфаденопатии в педиатрической практике // Практическая медицина. – 2020. – Т.18, № 6. – С. 63-68
9. El-Sherief AH et al: International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration // Radiographics. – 2014. – Vol. 34, № 6. – Pp. 1680-91, 2014.
10. George A., Andronikou S., Pillay T., Goussard P., Zar H.J. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography // Pediatr Radiol. – 2017. – Vol. 47, № 10. – Pp. 1277-1282. doi: 10.1007/s00247-017-3890-1

Об авторах

Юсубова Анна Николаевна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-фтизиатр детского клинко-диагностического отделения ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. +7 (499) 268-28-46

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru

ORCID 0000-0003-2713-9734

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения филиала Детское отделение ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10,

Тел. +7 (499) 268-28-46

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

ORCID 0000-0002-4844-026

Севостьянова Татьяна Александровна – заместитель заведующего филиалом Детское отделение ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по амбулаторно-поликлинической работе, заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы (детская сеть), доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10

Тел. +7 (499) 268-27-41

e-mail: sewata@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1499-4934

Кобулашвили Мария Гивиевна – заведующая туберкулезным легочным педиатрическим отделением филиала Детское отделение ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10

e-mail: kobu66@mail.ru

ORCID 0000-0001-8627-0148

Зубова Елена Дмитриевна – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения, филиал Детское отделение ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10

e-mail: zed_msk@mail.ru

УДК 616.61-002.5

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.А. Вишневский¹, М.А. Прокопович¹, О.Н. Зубань^{1,2}, Р.М. Чотчаев^{1,3}, В.В. Артамонов¹

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

Туберкулез мочеполовых органов является одной из наиболее распространенных внелегочных форм туберкулеза, диагностика которого затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов. Одной из редких форм туберкулеза почек является туберкулезный интерстициальный нефрит; описаны единичные случаи данной патологии.

Представлен клинический случай туберкулезного интерстициального нефрита у пациентки 56 лет. В процессе диагностического поиска выполнена пункционная биопсия почек, при которой выявлены признаки активного гранулематозного интерстициального нефрита, фокального некротизирующего гломерулонефрита. В моче выявлены кислотоустойчивые микобактерии. Пациентка получала противотуберкулезную химиотерапию (левофлоксацин, этамбутол, феназид, рифампицин, эртапенем); учитывая снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Ребергу до 3,4 мл/мин/1,73м², проводилась заместительная почечная терапия (программный гемодиализ по 4 часа 2 раза в неделю). Через 4 месяца лечения отмечено улучшение почечной функции (СКФ по Ребергу 12 мл/мин/1,73м²), что позволило снять пациентку с гемодиализа и перевести на фазу продолжения химиотерапии. Выполнена повторная биопсия почек, при которой выявлены хронический гранулематозный интерстициальный нефрит, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 3-й степени.

Заключение. Своевременная диагностика с применением пункционной биопсии почек и адекватная этиотропная терапия позволяют восстановить функцию почек при туберкулезном интерстициальном нефрите.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулезный интерстициальный нефрит, туберкулез мочевой системы, гемодиализ, клинический случай

Для цитирования: Д.А. Вишневский, М.А. Прокопович, О.Н. Зубань, Р.М. Чотчаев, В.В. Артамонов. Туберкулезный интерстициальный нефрит с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 77-81. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-77-81>

TUBERCULOUS INTERSTITIAL NEPHRITIS WITH PROGRESSIVE CHRONIC RENAL FAILURE

D.A. Vishnevsky¹, M.A. Prokopovich¹, O.N. Zuban^{1,2}, R.M. Chotchaev^{1,3}, V.V. Artamonov¹

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Phthisiology, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Genitourinary tuberculosis is one of the most common extrapulmonary forms of tuberculosis, the diagnosis of which is difficult due to the lack of specific symptoms. One of the rare forms of renal tuberculosis is tuberculous interstitial nephritis. Isolated cases of this pathology have been described.

A clinical case of tuberculous interstitial nephritis in a 56-year-old patient is presented. During the diagnostic search, a puncture biopsy of the kidneys was performed, which revealed signs of active granulomatous interstitial nephritis and focal necrotizing glomerulonephritis. Acid-fast mycobacteria were detected in the urine. The patient received anti-tuberculosis chemotherapy (levofloxacin, ethambutol, phenazide, rifampicin, ertapenem), given the decrease in the glomerular filtration rate (GFR) to 3.4 ml/min/1.73m², renal replacement therapy was carried

out renal replacement therapy (hemodialysis 4 hours 2 times a week). After 4 months of treatment, an improvement in renal function was noted (GFR 12 ml/min/1.73m²), which required switching to hemodialysis and transferring the patient to the continuation phase of chemotherapy. A repeat kidney biopsy was performed, which revealed chronic granulomatous interstitial nephritis, interstitial fibrosis and grade 3 tubular atrophy.

Conclusion. Timely diagnosis using puncture biopsy of the kidneys and adequate etiotropic therapy can restore kidney function in tuberculous interstitial nephritis.

Key words: tuberculosis, tuberculous interstitial nephritis, tuberculosis of the urinary system, hemodialysis, clinical case

For citation: D.A. Vishnevsky, M.A. Prokopovich, O.N. Zuban, R.M. Chotchaev, V.V. Artamonov. (2024) Tuberculous interstitial nephritis with progressive chronic renal failure. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 77-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-77-81>

Введение

Урогенитальный туберкулез – инфекционно-воспалительное заболевание органов мочевой системы, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса – *Mycobacterium tuberculosis* (в 80–95%) или *Mycobacterium bovis* (в 20%) [2]. Заболевание протекает с вовлечением почек, мочевыводящих путей и половых органов и является одной из наиболее частых внелегочных форм туберкулеза. Своевременная диагностика урогенитального туберкулеза затруднена в силу отсутствия патогномоничных симптомов [1, 9, 13]. Различают туберкулез паренхимы почек, туберкулезный папиллит, кавернозный и поликавернозный туберкулез почек [2]. Редкой формой туберкулеза паренхимы почек является туберкулезный интерстициальный нефрит (ТИН), при котором вовлечение в процесс почечных канальцев и интерстиция клинически проявляется ухудшением функции почек, стерильной пиурией [6]. Подтверждение диагноза возможно только с помощью биопсии почки. В полученных образцах обычно выявляют поражение интерстиция со значительным воспалительным инфильтратом и преобладанием эозинофилов [6,9]. Распространенность ТИН очень мала, в литературе описаны единичные случаи этой патологии. Так, J. Latus et al. сообщают о 5 пациентах, зарегистрированных в период с апреля 2005 года по август 2011 года (4 мужчины и одна женщина) [9], а M. Fernandez-Vidal et al. – о двух пациентах [6]. В обеих публикациях авторы указывают на необходимость выполнения биопсии почки для диагностики ТИН и максимально быстрого начала противотуберкулезной терапии.

Клинический случай

Пациентка, 56 лет, жительница города Сургута.

Из анамнеза известно, что в январе 2023 года при плановом обследовании по месту жительства у пациентки выявлены изменения в общем анализе мочи – умеренная протеинурия и лейкоцитурия. В биохимическом анализе крови отмечено повышение креатинина до 190 мкмоль/л. Обследовалась у нефролога по месту жительства, в динамике отмечалось быстрое нарастание концентрации креатинина сыворотки до

460 мкмоль/л, появление симптомов хронической почечной недостаточности. В феврале 2023 года начато проведение заместительной почечной терапии (программный гемодиализ 2 раза в неделю по 4 часа). В марте 2023 года продолжила лечение в Москве, госпитализирована в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», где выполнена пункционная биопсия почки. Выявлены признаки гранулематозного интерстициального нефрита, диффузно-очаговый фиброз интерстиция с атрофией канальцев, распространенность которой (около 40–50% почечной паренхимы) трудно оценить из-за выраженного отека и инфильтрации; фокальный некротизирующий гломерулонефрит (рис. 1).

При микроскопии осадка мочи обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (50 КУМ в 100 полях зрения). Пациентка переведена в туберкулезное внелегочное отделение Клиники № 2 ГБУЗ «Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – Центр) для уточнения диагноза и лечения.

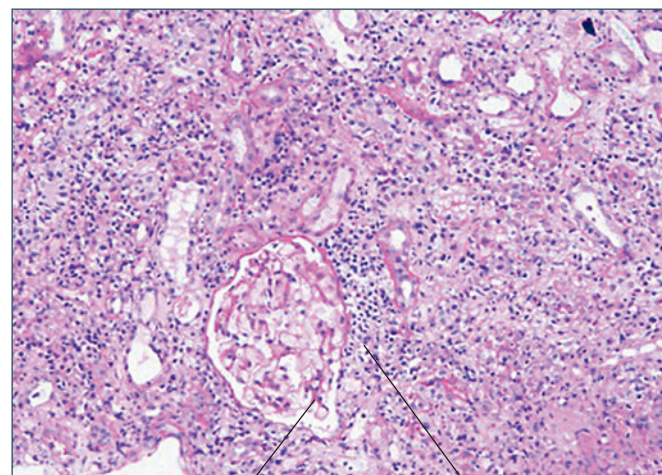


Рисунок 1. Морфологическое исследование биоптата почки (март 2023 г.). PAS-реакция, x100
Figure 1. Morphologic study of kidney biopsy specimen (March 2023). PAS reaction, x100



Рисунок 2. Компьютерная томография легких при поступлении (март 2023 г.)

Figure 2. CT scan of the lungs on admission (March 2023)

При обследовании в Центре по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки структурных изменений в легких, плевре, средостении не выявлено (рис. 2), при КТ забрюшинного пространства (без контрастного усиления) обнаружена киста левой почки размерами 20,5x14x17,5 мм (рис. 3).

По данным УЗИ почек, чашечно-лоханочный комплекс обеих почек уплотнен, нарушений уродинамики не выявлено, описана киста левой почки.

При исследовании мокроты (микроскопия, молекулярно-генетический анализ) кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и ДНК *M. tuberculosis* не выявлено. В моче обнаружены КУМ в большом количестве (50 КУМ в 100 полях зрения).

По результатам обследования решением центральной врачебной комиссии пациентке установлен диагноз: «Туберкулез мочевыделительной системы: туберкулезный интерстициальный нефрит». Начата противотуберкулезная терапия с включением левофлоксацина, этамбутола, изоникотиноилгидразина железа сульфата (феназида), рифампицина, эртапенема.

В связи с диализ-потребной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Ребергу 3,4 мл/мин/1,73м²) проводили сеансы заместительной почечной терапии 2 раза в неделю по 4 часа.

После получения 120 суточных доз противотуберкулезных препаратов отмечена положительная динамика в виде купирования интоксикации, улучшения функции почек с увеличением СКФ по Ребергу до 12 мл/мин/1,73м². Заместительная почечная терапия прекращена. Пациентка переведена на фазу продолжения противотуберкулезной химиотерапии.

В июле 2023 года выполнена повторная биопсия почек. При гистологическом исследовании биоптата описаны хронический гранулематозный интерстициальный нефрит, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 3-й степени (рис. 4).



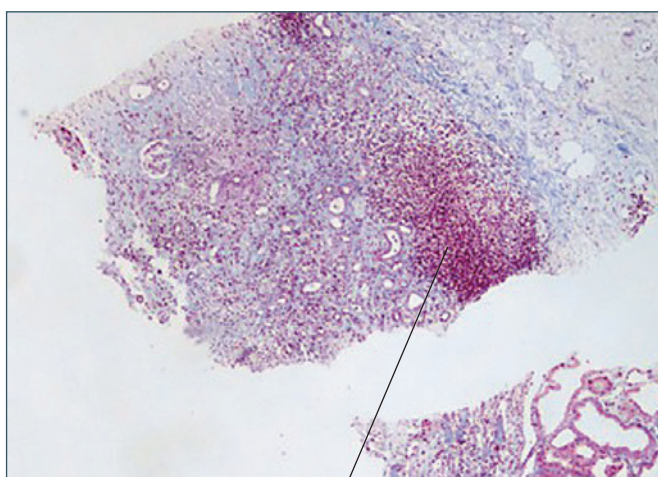
Киста почки
Kidney cyst

Рисунок 3. Компьютерная томография забрюшинного пространства (март 2023 года), исследование без контрастного усиления. Стрелкой показана киста левой почки

Figure 3. Computed tomography of the retroperitoneum (March 2023), without contrast enhancement. The arrow indicates a left kidney cyst

Обсуждение

У больных нефротуберкулезом общая частота почечной недостаточности, о которой сообщается в литературе, составляет 24% [8]. Существуют три механизма, посредством которых туберкулез может вызвать почечную недостаточность: специфический васкулит с обширной кальцификацией или вторичным амилоидозом [11], вторичная обструктивная



Эозинофилы
Eosinophils

Рисунок 4. Морфологическое исследование биоптата почки (июль 2023 года). Трихром по Массону, x100

Figure 4. Morphologic study of kidney biopsy specimen (July 2023). Masson's trichrome, x100

нефропатия вследствие стриктур мочеточников [4,14] и тубулоинтерстициальный нефрит с разрушением почечной паренхимы. Последняя форма туберкулеза почек наиболее коварна и чрезвычайно трудно поддается распознаванию в связи с отрицательными посевами мочи на МБТ. Единственной подсказкой в диагностике служит повышение эхогенности почек на УЗИ, а также признаки туберкулеза других органов. Верификация диагноза обычно осуществляется на основе гистологических данных (полученных с помощью тонкоигольной биопсии почки) и обнаружения возбудителя в биоптатах и моче.

Опубликованы описания отдельных клинических случаев туберкулеза, ассоциированного с различными формами гломерулонефрита [12]; в частности, продемонстрирован случай милиарного туберкулеза, осложненного очаговым пролиферативным гломерулонефритом, сопровождающийся отложением иммунных депозитов при отсутствии гранул в биоптатах [3]. Кроме того, выявление туберкулеза почек может быть затруднено наличием сопутствующей опухоли [5, 7, 10], ответственной за реактивацию спящих очагов туберкулеза [10].

Заключение

Туберкулезный интерстициальный нефрит – это редкая разновидность туберкулеза паренхимы почек, требующая высокой клинической настороженности. Бактериовыделение не характерно для ТИН в отличие от представленного наблюдения. Как правило, ТИН диагностируется с помощью пункционной биопсии почек. В полученных образцах обнаруживают поражение интерстиция со значительным воспалительным инфильтратом и преобладанием эозинофилов, а после окрашивания по Цилю – Нильсену – кислотоустойчивые микобактерии. При подтверждении диагноза ТИН необходимо незамедлительное назначение адекватной противотуберкулезной терапии (включающей 5 противотуберкулезных препаратов на срок не менее 4 месяцев на этапе интенсивной фазы). Представленный клинический случай показывает, что своевременное и адекватное лечение туберкулезного интерстициального нефрита позволяет восстановить функцию почек.

Литература

1. Кульчаева Е.В., Холтобин Д.П. Динамика структуры туберкулеза почек за 20 лет // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – № 11. – С. 1239-1245. doi:10.26442/00403660.2022.11.201930.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза. – М., 2015.
3. Conde R.C., Estébanez Z.J., Rodríguez T.A., de Castro O.C., Camacho P.J., Sanz S.J. et al. Tuberculosis and renal cancer // *Actas Urol. Esp.* – 1999. – Vol. 23. – P. 617-620.
4. Daher E.F., Silva Júnior G.B., Damasceno R.T., Santos G.M., Corsino G.A., Silva S.L. et al. End-stage renal disease due to delayed diagnosis of renal tuberculosis: A fatal case report // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 11. – P. 169-171.
5. Feeney D., Quesada E.T., Sirbasku D.M., Kadmon D. Transitional cell carcinoma in a tuberculous kidney: Case report and review of the literature // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 151. – P. 989-991.
6. Fernandez-Vidal M., Fiel E.C., Bosh T.B., Ceullar H.T., Martin F.G., Martinez E.G., Gomez M.M., Riano M.A. Nefritis intersticial tuberculosa, un diagnostic difícil que precisa de una alta sospecha. Tuberculosis interstitial nephritis: A difficult diagnosis that requires a high clinical suspicion. 0211-6995/2019 / *Sociedad Espanola de Nefrologia*. Publicado for Elsevier Espana, S.L.U.
7. Kamat A.V., Goldsmith D., O'Donnell P., van der Walt J., Carr R. Renal failure with granulomatous interstitial nephritis and diffuse leukemic renal infiltration in chronic lymphocytic leukemia // *Ren. Fail.* – 2007. – Vol. 29. – P. 763-765.
8. Krishnamoorthy S., Gopalakrishnan G. Surgical management of renal tuberculosis // *Indian J. Urol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 369-375.
9. Latus J., Amann K., Braun N., Dominik M., Kimmel A., Kimmel M. Tubulointerstitial nephritis in active tuberculosis – a single center experience // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 78, № 4. – P. 297-302. doi:10.5414/CN107534.
10. Peyromaure M., Sèbe P., Darwiche F., Claude V., Ravery V., Boccon-Gibod L. Renal tuberculosis and renal adenocarcinoma: A misleading association // *Prog. Urol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 89-91.
11. Rose B.D. Renal disease in tuberculosis. – 2007. Available from: www.uptodate.com
12. Shribman J.H., Eastwood J.B., Uff J. Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1983. – Vol. 287. – P. 1593-1594.
13. Supriyadi R., Darmawan G., Pranggono E.N. Renal tuberculosis: The Masquerader // *Acta Med. Indones.* – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 353-355.
14. Wang L.J., Wong Y.C., Chen C.J., Lim K.E. CT features of genitourinary tuberculosis // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1997. – Vol. 21. – P. 254-258.

Об авторах

Вишневский Дмитрий Алексеевич – врач-нефролог Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (916) 365-76-91

e-mail: dimonvishnevskii050590@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-1242-1290

Прокопович Максим Александрович – заведующий туберкулезным внелегочным отделением, врач-уролог Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (909) 667-65-12

e-mail: maximprokopovich@gmail.com

Зубань Олег Николаевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. + 7 (925) 720-42-01

e-mail: pan_zuban@msn.com

ORCID - 0000-0003-4459-0244

Чотчаев Радмир Махмиевич – заместитель главного врача по медицинской части, врач-уролог Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (926) 060-64-92

e-mail: radmir48@mail.ru

ORCID – 0000-0001-9718-6005

Артамонов Владимир Владимирович – врач-нефролог Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (903) 975-07-67

e-mail: Artamonovsklif@mail.ru

УДК 616.002.5: 614.215 (091)

САНАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В ЕГО ИСТОКАХ (УРОКИ ПРОШЛОГО)

Б.М. Ариэль¹, А.Л. Чужов¹, Г.А. Чужов²¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Статья посвящена начальным этапам становления туберкулезного санатория – основного медицинского учреждения для лечения туберкулезных больных в начале XX века как за рубежом, так и в России. В качестве отправной точки выбраны роман Томаса Манна «Волшебная гора» (1924) и рецензия на этот роман Б.П. Левенштейна (1929). Важно отметить, что ни до, ни после «Волшебной горы» не выходило в свет столь же подробного литературного «исследования» различных аспектов жизни туберкулезных больных. Несомненно, чтение романа Т. Манна «Волшебная гора» будет полезно и начинающему фтизиатру, и умудренному опыту специалисту.

Ключевые слова: туберкулез, санаторий, Томас Манн, «Волшебная гора»

Для цитирования: Ариэль Б.М., Чужов А.Л., Чужов Г.А. Санаторное лечение туберкулеза в его истоках (уроки прошлого) // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т.12, № 3. – С. 82-87. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-82-87>

SANATORIUM TREATMENT OF TUBERCULOSIS AT THE BEGINNING (LESSONS OF THE PAST)

B.M. Ariel¹, A.L. Chuzhov¹, G.A. Chuzhov²¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology² St. Petersburg State University

The article is devoted to the initial stages of the development of a tuberculosis sanatorium as the main medical institution for the treatment of tuberculosis patients at the beginning of the 20th century both abroad and in Russia. The starting points are Thomas Mann's novel «The Magic Mountain» (1924) and a review of this novel by B.P. Levenshtein (1929). It is important to note that neither before nor after «The Magic Mountain» was such a detailed literary «study» of various aspects of the lives of tuberculosis patients published. Undoubtedly, reading T. Mann's novel «The Magic Mountain» will be useful for both a novice phthisiatrician and an experienced specialist.

Keywords: tuberculosis, sanatorium, Thomas Mann, «The Magic Mountain»

For citation: Ariel B.M., Chuzhov A.L., Chuzhov G.A. (2024) Sanatorium treatment of tuberculosis at the beginning (lessons of the past). *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 3, pp. 82-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-82-87>

*Я не собирался это печатать, полагая, что интересующиеся
и так это знают; но мне строго напомнили, что Аристотель сказал:
известное известно немногим.*

*М.Л. Гаспаров, советский и российский филолог-классик,
литературовед, переводчик, поэт*

История туберкулезных санаториев подводит итоги уже более двух столетий. В 1796 году был открыт первый санаторий для детей в Англии, в 1841 году – для взрослых в Швейцарии; в России первый санаторий-кумысолечебница возник под Самарой в 1858 году стараниями Н.В. Постникова. По инициативе С.П. Боткина было начато строительство санатория на Южном берегу Крыма. В 70-х годах XIX века были организованы так называемые санаторные станции вблизи Омска, Ташкента и других городов. В 1881 году недалеко от Выборга был открыт сана-

торий «Халила». Направляя больных туберкулезом на Южный берег Крыма, известный русский терапевт А.А. Остроумов (1845–1908) утверждал, что под влиянием чистого разреженного горного воздуха улучшаются дыхание, кровообращение, обмен веществ, настроение, возбуждаются «атонические жизненные процессы».

Перечень санаториев можно было бы продолжить. Дело, очевидно, не в числе этих учреждений, а в том, что они представляют собой, как соотносятся с окружающим миром, как

складываются там взаимоотношения больных и врачей, как организованы лечение и досуг больных и т.п. На все эти и многие другие вопросы отвечает не врач, а известный немецкий писатель Томас Манн (1875–1955).

В мировой литературе найдется немного произведений, в которых туберкулез играл бы роль фактора, запускающего развитие событий и служащего их фоном. Первое место в этом ряду по праву занимает роман Томаса Манна «Волшебная гора» (рис. 1а). Опубликованный в 1924 году, он сразу же привлек к себе внимание фтизиатров, и это не удивительно, поскольку действие романа сосредоточено в замкнутом мире туберкулезного санатория, прототипом для которого стал реально существующий санаторий в горах швейцарского Давоса.

В начале XX века в странах Центральной Европы, даже по официальной статистике, которая являлась не более чем «вершиной айсберга», туберкулез уносил 200–300 жизней на 100 000 населения [7]. Давос считался единственным местом, где можно было вылечить это заболевание, что неудержимо влекло туда состоятельных писателей, художников и промышленников и за несколько лет превратило деревню с населением всего 1700 человек в процветающий и самый высокогорный город Европы с внушительным населением – 10 000 коренных жителей и 25 000 гостей. С диагнозом «острый

катар легких», что расценивалось в те годы как начинающийся туберкулез легких, в Давосе оказалась и жена Томаса Манна, Катя Манн (рис. 1б). Писатель навестил ее и провел в санатории «Шатцальп» (Schatzalp) четыре недели в начале лета 1912 года; полученные впечатления и подвигли его к созданию замечательного романа «Волшебная гора».

События, описанные в романе, разыгрываются накануне Первой мировой войны. Замкнутый микрокосмос туберкулезного санатория и психологические особенности его обитателей в описании автора стали удачной характеристикой социально-психологического и идеологического климата буржуазного общества того периода, с его ощущением рокового приближения смерти и близости inferнального мира, предчувствием краха старого миропорядка и неминуемой ломки человеческих судеб.

Еще до перевода на русский язык роман прочитали и по достоинству оценили отечественные врачи. В 1929 году в журнале «Вопросы туберкулеза» рецензию на это произведение публикует Б.П. Левенштейн [3] – свидетельство не только пристального интереса врачебного сообщества к шедевру великого мастера, но и блестящего владения врачами того поколения немецким языком.

Тонко прописанная художественно-образная фактура, безупречная композиция и глубокий психологизм дают основание



а



б

Рис. 1. а – титульный лист первого издания романа Т. Манна «Волшебная гора», б – Томас Манн с женой Катей в 1929 году

Fig. 1. а – the title page of the first edition of T. Mann's novel «The Magic Mountain», б – Thomas Mann and his wife Katya in 1929

причислить этот роман к классике европейского модернизма и неомифологизма [1, 4]. По значимости для мировой литературы «Волшебная гора», которую сам Т. Манн, в скором времени лауреат Нобелевской премии по литературе, называл «герметическим романом», лишь немногим уступает его знаменитым «Будденброкам» или «Доктору Фаустусу» [2]. Речь идет о фактическом создании нового литературного жанра – жанра интеллектуального романа. Неудивительно, что кинорежиссер Андрей Тарковский не исключал возможности экранизации романа «Волшебная гора». И хотя его проект так и не был реализован, аллюзии к этому роману отчетливо прослеживаются в таких фильмах, как «Солярис» и «Сталкер» [5].

Главный герой романа «Волшебная гора» Ганс Касторп, 23-летний будущий инженер-судостроитель, из числа заурядных немецких бюргеров, «трудное дитя времени», приезжает в затерянный высоко в Альпах санаторий, чтобы навестить заболевшего туберкулезом кузена и провести там свой трехнедельный отпуск. Этому плану, увы, не суждено было сбыться. Один из врачей санатория, коварный мизантроп доктор Беренс, уговаривает Ганса пройти обследование и при рентгенографии обнаруживает у него типичный «экссудативный очажок с влажными хрипами» на фоне затяжного субфебрилитета. Так молодой Касторп становится «узником» санатория «Берггоф» на долгие 7 лет. Не лишним будет заметить, впрочем, что уже первые читатели романа, в числе которых был и маститый фтизиатр Г. Ульрици (Hellmuth Ulrici), рецензировавший роман, не отделялись от сомнения, что именно туберкулез был у главного героя.

До разработки принципов химиотерапии лечение туберкулеза основывалось на аэротерапии, гелиотерапии и правильном питании при непереносимости длительного нахождения больных на открытом воздухе в условиях высокогорья, и все эти детали описаны Т. Манном на примере того режима, который применялся в санатории «Шатцальп» (Schatzalp), расположенном на высоте 1600 м над уровнем моря. Кроме прогулок, индивидуально дозированных по длительности, расстоянию и маршруту, больным предписывалось длительное лежание в предназначенных специально для этой цели креслах и спальниках. Широко использовалось наложение искусственного пневмоторакса. Для дезинфекции помещений применялись формалин и карболовая кислота, а последняя – также и для ингаляций. Немаловажное внимание уделялось разнообразному и обильному 5-разовому питанию; не возбранялось и умеренное употребление алкоголя (красное вино).

Именно Т. Манну фтизиатры первой четверти XX века обязаны столь подробным анализом их практической деятельности, нюансов психологии туберкулезного больного и жизни санатория в целом. Основные сценарии развития туберкулеза описаны на примере судеб отдельных героев

романа. Болезнь отличается у них то стремительностью и агрессивностью с богатейшей симптоматикой, то замедленным темпом и малосимптомностью, а потому либо быстро и неотвратимо приводит к смерти, либо излечивается, в сущности, спонтанно.

На примере мадам Заломон мы видим, как легкий процесс, протекавший с незначительным вовлечением легочной ткани, трансформируется в тяжелое неизлечимое страдание. История двоюродного брата Ганса, Иоахима Цимсена, иллюстрирует ситуацию, когда туберкулез не только сводит на нет амбициозные мечты молодого человека о военной карьере, но и приводит к печальному финалу – смерти от «горловой чахотки». Оптимисту и прогрессисту по имени Сеттембрини так и не удается излечиться окончательно, процесс у него лишь относительно стабилизируется. На страницах романа встречаются также описания генерализованного туберкулеза с поражением легких, плевры, почек, мозга, надкостницы, кожи (вероятно, по типу лихеноидного или даже милиарного туберкулеза кожи) и ротовой полости (милиарно-язвенный туберкулез или туберкулез слизистых оболочек). Упомянуто и своеобразное поражение кожи ногтевых фаланг (не характерное, по существу, для кожного туберкулеза).

С непередаваемым остроумием и отнюдь не без иронии описаны Т. Манном будни обитателей санатория. Это не один десяток персонажей – и врачи, и обслуживающий персонал санатория, и пациенты, то покидающие санаторий после выздоровления, то умирающие. Главного героя заворачивают неспешные будни санатория с его ежедневными ритуалами вроде измерения температуры тела, дыхательных процедур и т.д. и т.п. – все это при подспудном ощущении «дыхания смерти». Разреженный горный воздух и уединение как бы отдалают впечатлительного Ганса от привычной ему жизни, оставленной там, «в долине», далеко внизу, и такая нормальная, собственно говоря, жизнь представляется ему изо дня в день все более и более ирреальной. Его восприятие обостряется, и он начинает сознавать свою физическую, духовную и эмоциональную уязвимость, когда легкий дискомфорт постепенно уступает место забвению даже самых элементарных обязанностей; он неуклонно, неудержимо погружается в рутину пространства и времени «чахоточных» – в пространство «здесь наверху» и в то время, в котором все дни, как близнецы, похожи друг на друга, когда самая длинная жизнь кажется короткой и как будто незаметно украденной и у него самого, и у других обитателей санатория.

В окружении Касторпа – несколько ярких персонажей, в которых легко узнается весь идеологический ландшафт Европы тех лет. Это его неизменные собеседники, и в бесконечных разговорах с ними он постоянно чему-либо учится: будь то итальянский масон Сеттембрини – резонер, рационалист, гуманист, персонифицирующий либерализм; или же иезуит

Нафта, мистически настроенный консерватор, отстаивающий непреходящую ценность незыблемых традиций; или кофейный магнат Пепперкорн, богач и баловень судьбы, любимец общества и соблазнитель, реализующий свою программу последовательного гедонизма; или мадам Шоша, «русская Лилит», разжигающая в молодом Гансе любовную страсть. А то и сам доктор Беренс, бескомпромиссный материалист, непрекаемый позитивист без страха и упрека.

Как уже сказано выше, санаторий служит как бы миниатюрным двойником Европы, над которой в то время сгущаются тучи. Обитатели интернационального санатория «Берггоф» начинают ощущать неясное, но все усиливающееся беспокойство, между ними постоянно разгораются конфликты, порою по ничтожнейшему поводу, но не нарушающие, по большому счету, размеренной повседневной жизни, идущей своим чередом. Горячо обсуждая самые отвлеченные, казалось бы, понятия, пациенты находят время для флирта и «омерзительных пиршеств». В атмосфере Belle Époque со всеми ее естественно-научными революциями, – открытиями строения атома, рентгеновых лучей, радиоактивности, квантов – обостряется тяга к мистицизму и оккультизму; входят в моду и становятся регулярными спиритические сеансы, чему способствует появление в «Берггофе» женщины-медиума скандинавки Эллен Бранд.

Т. Манн не скупится на экскурсии в науку, и текст романа изобилует сведениями из самых разных областей медицины и биологии, когда художественно-образное описание оказывается органичным дополнением к формально-логическому обсуждению специфических медицинских феноменов и фактов. Так, глава «Humaniora» погружает нас в дискуссию о коже [11], и там же приводятся взгляды тех лет на роль в организме лимфатической системы. Рассуждения об анатомии и физиологии человека, патологии туберкулеза, причинах болезней чередуются с мыслями о психологии больного человека и его реакции на известие о страшном диагнозе; встречаются рассуждения о танатогенезе и посмертной трансформации тела.

Одновременно перед взором Ганса проходит череда морibunдусов, или тяжелобольных, по сути дела, умирающих людей, невольно навевающая мысли о скоротечности жизни и неизбежности смерти. Ему предстоит узнать, что такое «волчий кашель», «союз однологичников», «бегство в болезнь» и госпитализм, а также что значит «отправиться ad penates», *rebellio carnis* и *danses macabres*. Он постигает азы того, как использовать пневмотораксное отверстие для извлечения звуков, пугающих и развлекающих окружающих; много размышляет о соотношении живой и неживой материи, о психофизических проблемах и о тайнах, скрытых в глубинах человеческой психики. Остается только удивляться эрудиции Т. Манна и универсальности его литературного гения.

На протяжении всего романа красной нитью тянется идея автора о связи болезней с культурой и цивилизацией, в частности, с социально-психологическим состоянием жителей европейских стран [6, 12, 14]. Он затрагивает взаимосвязь между личностью и болезнью: болезнь – это нечто больше, чем дисфункция органов, патоморфологические изменения и конституция. Она меняет условия нашего существования, нашего самовосприятия и социальной идентичности, а по правде сказать, и всю нашу личность в целом. Тонкие механизмы таких изменений обычно не обсуждаются в медицинских учебниках, тогда как именно они, эти механизмы, определяют успешность любой клинической практики [9, 10].

В романе то и дело встречаешься с основными методами диагностики туберкулеза; главное внимание Т. Манн уделяет подробному обсуждению физикального обследования и рентгенографии, которую выполняет и оценивает единственный врач санатория. Когда в начале 1900-х годов «рентгеновы лучи» стали новым инструментом объективного исследования, визуальное восприятие как бы возвысилось над другими каналами ощущений, такими как осязание и слух, тем самым безмерно расширив диапазон визуальных феноменов. Сложилось даже убеждение, что «рентгеновы лучи» – это своего рода суперфотография, способная доказать существование духовной субстанции и выявить материальность вещей, до той поры невидимых. Тут не только изменения в легких при туберкулезе, но и визуализация самых интимных субъективных переживаний, не исключая любовь, а в конце концов доказательство того, что вполне реально посмертное существование духовного «я» человека. Иными словами, «рентгеновы лучи» как будто раскрываются во всех трех своих ипостасях – медицинской, психологической и метафизической как новый магический инструмент *sui generis*, пронизывающий тело и душу, делающий их прозрачными. В «Волшебной горе» не просто нашли свое отражение все эти представления; одухотворенный медико-научными достижениями той эпохи, автор устремляется далеко за границы реальности и достигает предела, которым является формулировка общей культурной концепции [15].

Своим романом «Волшебная гора» Т. Манн убеждает в том, что чтение художественного произведения расширяет наше понимание вопросов здоровья применительно к особенностям конкретного места, в частности, к условиям высокогорного климата и ландшафта. Тут все три этапа самой диалектики познания: 1) получение знаний о болезни и здоровье, смерти и жизни, 2) анализ этих данных, устраняющий явные и кажущиеся противоречия и 3) синтез и переосмысление полученных данных [8].

Томас Манн не обходит вниманием и негативные стороны санаторных реалий, в этом отношении сближаясь с Г.А. Захарьиным и подводя читателя к осознанию того, что влияние

высокогорного климата на туберкулез далеко не однозначно: он может как способствовать излечению, так и вызывать обострение болезни. Волнообразное течение патологического процесса, когда более или менее длительные ремиссии чередуются с обострениями, подводит больных к физическому истощению и моральному упадку, когда формируется негативное отношение к лечению и врачу – так называемый «пациентский нигилизм». Поводом для критики служит не только санаторная терапия, но и сам медицинский персонал – непрозрачность медицинской деятельности, самовлюбленность врачей и медсестер, их сухой рационализм, бесчувственность, неумелое интеллектуализирование, а то и прямая корысть, эксплуатация страданий и беззащитности пациентов.

Томас Манн не обходит вниманием диагностические ошибки и прежде всего гипердиагностику туберкулеза, а наблюдения за больными подытоживает далеко не лестными словами одного из своих героев по имени Сеттембрини, презрительно называющего пациентов «Берггофа» легкомысленным, глупым и распущенным туберкулезным сбродом с недостатком доброй воли и желания выздороветь. Не удивительно, что после публикации «Волшебной горы» писатель подвергся осуждению со стороны представителей медицины, главным образом давосских врачей, узревших в романе сатиру на санаторные методы лечения туберкулеза, подрывающую в конце концов врачебный авторитет.

В романе встречаются лишь единичные упоминания о хирургическом лечении, в частности, резекции легкого в связи с развитием гангрены. Действительно, в те годы хирургическое лечение применялось ограниченно ввиду высокой смертности из-за послеоперационных осложнений в виде

дыхательной недостаточности, инфекции ран и прогрессирования туберкулезной инфекции, в то время не поддававшихся контролю [13].

Подводя итоги, начнем прежде всего с мнения самого Т. Манна, полагавшего, что его книга – это роман о времени, причем в двух смыслах: о времени в смысле историческом, как попытке воссоздать внутренний мир послевоенной эпохи в Европе, и о времени в смысле того, что оно само, время, есть предмет романа; речь идет о времени изнутри, о самом времени (о *punc stans*). Чтение романа «Волшебная гора» полезно и начинающему фтизиатру, и умудренному опыту специалисту. Первый во всех деталях познакомится с атмосферой противотуберкулезного учреждения, и в этом отношении нам представляется, что роман Т. Манна «Волшебная гора» есть произведение поистине уникальное: ни до, ни после него не выходило в свет столь же скрупулезного «литературного исследования» различных аспектов жизни туберкулезного санатория – основного медицинского учреждения для лечения туберкулезных больных в начале XX века [16]. К тому же выводу приходит известный отечественный фтизиатр Б.П. Левенштейн, полагаящий, что роман интересен «как с художественной, так и с медицинской точки зрения, так как умение верно подмечать и наблюдать жизнь дано автору в совершенстве, в частности, умение тонко понимать и ярко изображать душевные переживания туберкулезного больного. Эти особенности таланта дают возможность Манну, не будучи врачом, сделать ценный вклад в сокровищницу медицинских знаний». Скажем, наконец, что предельно высокой оценки удостоился роман известный писатель Ю.К. Олеша, полагавший, что это лучший европейский роман после «Дон Кихота» Сервантеса.

Литература

1. Antt C.K. Томас Манн. – М: Молодая гвардия, 1972. – С. 204-205.
2. Зонтаг С. Томас Манн. Введение к «Волшебной горе» (доклад для студентов Принстонского университета) // Томас Манн: Собр. соч. в 10 т. – М.: Гослитиздат, 1960. – Т. 9. – С. 153-171.
3. Левенштейн Б.П. Der Zauberberg (Заколдованная гора) Томас Манн // Вопросы туберкулеза. – 1929. – Т. 7. – № 12. – С. 1647-1651.
4. Руднев В.П. Волшебная гора // Словарь культуры XX века. – М.: Аграф, 1997.
5. Тарковский А.А. Мартиролог: Дневники. – М.: Междунард. ин-т им. А. Тарковского, 2008. – С. 93, 99.
6. Diacon A.H., von Groote-Bidlingmaier F., Donald P.R. From magic mountain to table mountain // Swiss. Med. Wkly. – 2012. – Vol. 142. – w13665. doi: 10.4414/smww.2012.13665.
7. Drolet G.J. World War I and tuberculosis: a statistical summary and review // Am. J. Public Health Nations Health. – 1945. – Vol. 35. – P. 689-697.
8. Gesler W. Hans Castorp's journey-to-knowledge of disease and health in Thomas Mann's The Magic Mountain // Health Place. – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 125-134. doi: 10.1016/s1353-8292(00)00007-1.
9. Hofmann B. Sykdom som dannelse – en studie av Thomas Manns roman Trolldomsfjellet [Disease and identity – a study of The magic mountain by Thomas Mann] // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2003. – Vol. 123, № 24. – P. 3569-3572.
10. Kropp R., Nelson T. Zauberberg en Miniature im Spielzeugmuseum Davos [A miniature «Magic mountain» in the toy museum Davos] // Pneumologie. – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 21-24. doi: 10.1055/s-0030-1256073.
11. Leyh F. Thomas Mann verzaubert die Dermatologie [Thomas Mann mystifies dermatology] // Hautarzt. – 1998. – Vol. 49, № 6. – P. 516-518. doi: 10.1007/s001050050781.

12. Max K. Weihnachtliches vom Zauberberg (Thomas Mann). Medizinische und religiöse Aspekte des Totentanz-Kapitels [Christmas on the Magic Mountain (Thomas Mann). The Totentanz-Chapter and its medical and religious aspects] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2010. – Vol. 135, № 51-52. – P. 2574-2578. doi: 10.1055/s-0030-1269428.
13. Molnar T.F. Tuberculosis: mother of thoracic surgery then and now, past and prospectives: a review // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol. 10, Suppl. 22. – P. S2628-S2642. doi: 10.21037/jtd.2018.04.131.
14. Saueressig H. Literatur und Medizin. Zu Thomas Manns Roman «Der Zauberberg» [Literature and medicine. Thomas Mann's novel «The Magic Mountain»] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1974. – Vol. 99, № 36. – P. 1780-1786.
15. Van Dijk J. Röntgenstrahlen tussen wetenschap en kunst in De Toverberg [X-rays between art and science in The Magic Mountain] // Gewina. – 2000. – Vol. 23, № 2. – P. 91-106.
16. Virchow C. 80 Jahre «Der Zauberberg» [80 Years «The Magic Mountain by Thomas Mann»] // Pneumologie. – 2016. – Vol. 70, Suppl. 2. – P. S128-S139. doi: 10.1055/s-0042-118078.

Об авторах

Ариэль Борис Михайлович – советник директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РСФСР

Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-04

Тел. +7 (911) 700-84-24

e-mail: arielboris@rambler.ru

ORCID 0000-0002-7243-8621

Чужов Александр Львович – врач-дерматовенеролог ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2

Тел. +7 (960) 277-64-67

e-mail: chuzhov@mail.ru

ORCID 0000-0002-7023-8984

Чужов Герман Александрович – студент 6-го курса лечебного института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а

Тел. +7 (999) 229-74-46

e-mail: german.chuzhov@yandex.ru

ORCID 0009-0005-4206-0065

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Редакция просит авторов при подготовке статьи для размещения в журнале «Туберкулёз и социально значимые заболевания» соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.
2. Статья должна быть на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см, без переносов. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра (в печатном и электронном виде).
3. Размер оригинальных статей, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 12 с., в статье не должно быть более 5 авторов. Размер обзора литературы не должен превышать 15 с.
4. В выходных данных указываются:
 - а) название работы;
 - б) инициалы и фамилии авторов;
 - в) название учреждения и подразделения (института, филиала, кафедры, отдела, лаборатории), в котором выполнена работа;
 - г) город;
 - д) страна.
5. Заглавие статьи должно быть сформулировано кратко, но без сокращений.
6. Согласно новым требованиям ВАК для публикации в журнале необходимо представлять на отдельном листе сведения о каждом авторе:
 - 1) фамилия, имя, отчество;
 - 2) должность;
 - 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail;
 - 4) номер служебного телефона и факса.
7. Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно нужно указывать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон, факс и e-mail.
8. Материал статьи (кромелекций, обзоров, кратких сообщений) должен быть изложен в определенной последовательности с выделением разделов:
 - а) введение, в котором кратко освещены содержание вопроса (возможно, со ссылкой на литературные источники), цель и задачи исследования;
 - б) материалы и методы. Излагать методики исследования следует без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на автора), но с указанием модификаций, если они введены автором, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу тока, длительность и т. д., должны быть указаны все элементы лечебного комплекса;
 - в) результаты и обсуждение (необходима статистическая обработка результатов);
 - г) выводы или заключение;
 - д) список литературы;
 - е) резюме, ключевые слова.
9. Таблицы печатаются на отдельных листах, они должны быть компактными, иметь название, их «шапка» должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. Математические и химические формулы должны быть четко вписаны с указанием на полях букв (русских, латинских, греческих) алфавита, а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из шрифта.

11. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в соответствии с системой единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.)

12. К статье может быть приложено необходимое для понимания текста количество рисунков с подрисовочными подписями (сюда относятся и графики). В тексте статьи на каждый рисунок должна быть ссылка, продублированная на полях.

12.1. Фотографии, рисунки (графики), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT, AI, EPS. Размер иллюстраций должен быть максимально большим: для одиночных портретов и т.п. – не менее 700 x 1000 пикс (6 x 9 см на 300dpi); для групповых портретов и иллюстраций с мелкими деталями – не менее 1000 x 1300 пикс (9 x 12 см на 300dpi). Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером не менее 700 x 1000 пикселей (6 x 9 см на 300dpi). **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** использование любых форматов программы Corel Draw – cdr, cdx и т.д. (необходимо пересохранять в форматы TIFF, JPEG, AI, EPS и т.п.)

Все указанное в п.12.1 относится и к иллюстрациям, интегрированным в документы Word, Excel.

13. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

- для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
- для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;
- для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

14. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие сообщения) должно быть приложено на отдельном листе резюме на русском (до 15 строк) и английском языках. Оформление резюме: инициалы, фамилия автора, название статьи, текст, ключевые слова.

15. Статья должна быть тщательно выверена автором.

16. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

18. Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

19. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.

20. Статьи следует направлять почтой по адресу:

107014, г. Москва, улица Стромынка, д. 10,
редакция журнала «Туберкулёз и социально значимые
заболевания»

или по электронной почте: mostubjournal@mail.ru.

ТиграТест® TB

24 определения

Тест на высвобождение интерферона гамма in vitro для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, методом IGRA ELISPOT

Характеристики метода IGRA ELISPOT

Высокая чувствительность и специфичность¹

Вакцинация БЦЖ не влияет на результат¹

Результат метода ELISPOT мало зависит от уровня иммуносупрессии, в том числе при ВИЧ-инфекции²

Рекомендован при наличии противопоказаний для проведения кожных проб³



1

Лабораторный тест отечественного производства полного цикла методом IGRA ELISPOT для диагностики туберкулеза¹

1. Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «ТиграТест® TB».

2. Huo, Z., & Peng, L. BMC Infectious Diseases. 2016;16(1) [Хуо З. и Пенг Л. Британский медицинский журнал. Инфекционные болезни. 2016;16(1):350].

3. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации/ В. А. Аксенова, О. Д. Баронова, Л. А. Барышникова, А. В. Казаков, Н. И. Клевко. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2024.

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «ТиграТест® TB».

РУ № РЗН 2024/22462 от 22 апреля 2024 года.



Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, +7 (49243) 72-5-14
e-mail: QAMD@generium.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ