



Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогодская Л.В.

Зав. редакцией
Дудина А.Г.
Тел. +7 (916) 972-37-76
E-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственные за выпуск
Борисов С.Е.

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.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

Аксенова В.А. – д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков ФГБУ «НИИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России

Борисов С.Е. (зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

Белевский А.С. – д.м.н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист пульмонолог ДЗ г. Москвы

Брюн Е.А. – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист психиатр-нарколог ДЗ г. Москвы, главный внештатный специалист психиатр-нарколог Минздрава России

Ершов Ф.И. – д.м.н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерферонотерапии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Журавлева М.В. – д.м.н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы

Заседаев А.С. – д.физ.-мат.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

Зубань О.Н. – д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

Литвинов В.И. – академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Мазус А.И. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы

Малышев Н.А. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

Михайлова Н.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО России, заведующая лабораторией протективных антигенов

Плавунов Н.Ф. – д.м.н., профессор, главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова ДЗ города Москвы», главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи ДЗ г. Москвы

Потекаев Н.Н. – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы

Сафонова С.Г. – д.б.н., заведующая отделом проблем лабораторной диагностики и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Севостьянова Т.А. – д.м.н., заведующая детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра ДЗ г. Москвы – детский специалист фтизиатр **Сельцовский П.П.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Сычев Д.А. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Яблонский П.К. – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России

Слогодская Л.В. (ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»

Научный редактор: **Борисов С.Е.**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ**

- 3** Мониторинг показаний к госпитализации больных в круглосуточные стационары противотуберкулезных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы
Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, А.Н. Марков, М.В. Матвеева

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

- 14** Патофизиологические механизмы ограничения толерантности к нагрузке у больных туберкулезом легких
Л.Д. Кирюхина, Н.Г. Нефедова, Е.В. Кокорина, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский

**ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА КОИНФЕКЦИИ
ТУБЕРКУЛЕЗ/COVID-19**

- 21** Мониторинг антител к SARS-CoV-2 у работников противотуберкулезного стационара
Ю.Ю. Гармаш, Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Е.М. Богородская, Н.В. Яковлева, А.А. Александров

COVID-19, ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

- 32** COVID-19 у больных ВИЧ и туберкулезом
О.Н. Зубань, О.В. Смирнова, М.Н. Решетников

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 40** Возможности анкетирования больных туберкулезом в контроле нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты
А.А. Шмакова, А.Г. Сметанин, Е.А. Сметанина
- 45** Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда
Е.Д. Зубова, Г.Р. Тахтоходжаева, О.Ю. Сенчихина, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова, Е.Е. Власова

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 54** Неэффективное лечение женского бесплодия, ассоциированного с генерализованным туберкулезом
С.В. Смердин, М.А. Плеханова, А.А. Яковлева, Н.Н. Шешелякина, С.В. Горлова

**МАТЕРИАЛЫ VIII ЕЖЕГОДНОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ**

- 59** «Туберкулез и COVID-19 в мегаполисе», 1-2 октября 2020 года

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 77** Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
О.В. Родина

IN MEMORIA

- 92** Памяти В.А. Стаханова

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП
К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ
WWW.IN-TUB.RU

Редакционный совет:

- Елькин А.В.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»
- Кравченко А.Ф.** – д.м.н., профессор, заместитель директора по медицинской помощи в амбулаторных условиях ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)
- Малиев Б.М.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания
- Малыхина Т.И.** – к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород
- Морозова Т.И.** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
- Скорняков С.Н.** – д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
- Шилова М.В.** – д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.

Подписной индекс по каталогу на 2021 год – 70979.

Минимальная стоимость – 600 руб.

График выхода издания в 2021 году: март, май, сентябрь, декабрь.

УДК 616-002.5:614.2

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАНИЙ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ В КРУГЛОСУТОЧНЫЕ СТАЦИОНАРЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, А.Н. Марков, М.В. Матвеева

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

MONITORING OF INDICATIONS FOR HOSPITALIZATION OF PATIENTS IN ROUND-THE-CLOCK HOSPITALS OF ANTI-TUBERCULOSIS FACILITIES OF THE DEPARTMENT OF HEALTH OF THE CITY OF MOSCOW

E.M. Belilovsky, S.E. Borisov, A.N. Markov, M.V. Matveeva

В статье приведены результаты обработки и анализа данных мониторинга показаний к госпитализации взрослых больных в круглосуточные противотуберкулезные стационары г. Москвы за 2014–2019 год. Приведена структура собираемой информации, созданная на основе разработанных методических рекомендаций. Отмечали от 1 до 15 показаний на каждую госпитализацию.

Показано, что основную долю пациентов госпитализируют на основе групп показаний, связанных с туберкулезным процессом и/или необходимостью диагностического обследования (91,2%). Указанные группы показаний были отмечены в 73,7% и 28,0% соответственно. Также 48,2% случаев госпитализации были связаны с наличием сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарного лечения и/или серьезноотягощающих течение туберкулеза, а 32,8% – с эпидемиологическими и социальными факторами. Указанные четыре группы были проанализированы по входящим в них различным показаниям, таким как наличие бактериовыделения и распада, распространенного туберкулезного процесса, необходимости применения специальных методов лечения или индивидуального подбора химиотерапии, наличия отдельных сопутствующих заболеваний и различных социальных факторов, таких как проживание с детьми до 14 лет, пожилой возраст и т.п.

Отдельно был проведен сравнительный анализ показаний в зависимости от наличия сочетанной ВИЧ-инфекции, который показал, что у данных пациентов чаще имеют место показания, связанные с распространенным туберкулезным процессом, необходимостью индивидуального подбора терапии, наркоманией, уклонением от лечения, принадлежностью к лицам БОМЖ.

Проведение периодического мониторинга показаний к госпитализации является необходимым мероприятием, позволяющим получать информацию, обязательную для оптимизации количественной и качественной структуры коечного фонда медицинских организаций противотуберкулезного профиля.

The article presents the results of five-year (2014–2019) monitoring data analysis of indications for hospitalization of adult patients to in-patients' tuberculosis hospitals in Moscow. The structure of the collected information, created on the basis of the developed guidelines, is presented. From 1 to 15 indications were notified for each hospitalization.

It has been shown that the majority of patients were hospitalized on the basis of groups of indications associated with the tuberculosis process and / or the need for a diagnostic examination (91.2%). These groups of indications were registered in 73.7% and 28.0% respectively. Also, 48.2% of hospitalizations were associated with the presence of concomitant diseases and conditions requiring hospital treatment and / or seriously aggravating the course of tuberculosis, and 32.8% – with epidemiological and social factors. These four groups were analyzed for their various indications, such as the presence of bacterial excretion and lung cavern, a widespread tuberculosis process, the need to use special treatment methods or individual selection of chemotherapy regimens, the presence of different concomitant diseases and various social factors, such as living with children under 14 years of age, old age, etc.

Separately, a comparative analysis of indications was carried out depending on the presence of HIV coinfection, which showed that these patients more often have indications associated with a widespread tuberculosis process, the need for individual selection of therapy, drug addiction, bad treatment adherence, and belonging to homeless people.

Periodic monitoring of indications for hospitalization is a necessary measure that allows you to obtain information necessary to optimize the quantitative and qualitative structure of the bed fund of anti-tuberculosis medical organizations.

Введение

Ввиду особенностей туберкулеза – длительно протекающего инфекционного заболевания, требующего проведения диспансерного слежения и многомесячного лечения под строгим контролем, показания к госпитализации больных туберкулезом могут выходить далеко за рамки проведения стационарного лечения только при возникновении опасного для жизни состояния. Причины поступления больного в стационар фтизиатрического профиля могут включать помимо собственно осложненного туберкулезного процесса необходимость проведения диагностических процедур, обеспечения инфекционного контроля или изоляции пациента, подбор режима лечения с учетом сопутствующих заболеваний или определенных состояний организма и возникновения нежелательных явлений в процессе терапии, лечение сопутствующих заболеваний, а также учет ряда социально-эпидемиологических условий жизни пациента [4].

На структуру показаний к госпитализации больных туберкулезом в условиях города Москвы могут оказывать влияние определенные особенности организации ведения пациентов в мегаполисе.

В столичном мегаполисе стационарную противотуберкулезную помощь оказывает не одна, а множество специализированных медицинских организаций, каждая из которых может иметь определенную специфику. Эффективное и оперативное распределение больных среди них требует определенных организационных усилий и мероприятий. Кроме того, важно учитывать, что в мегаполисе значимой является оценка объема оказания стационарной помощи непостоянным жителям города, таким как лица БОМЖ, жители других субъектов Российской Федерации и других государств [4]. Более половины впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве – это лица из данных категорий жителей города [3].

Цель исследования

Контроль использования коечного фонда медицинских организаций противотуберкулезного профиля Департамента здравоохранения города Москвы.

Методы исследования и источники данных

В 2014–2019 годах, анализируемых в данном исследовании, в Москве круглосуточную противотуберкулезную помощь населению города оказывали:

- две клиники, развернутые в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее Центр) и осуществляющие дифференциальную диагностику, хирургическую помощь, лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, а также лечение пациентов, требующих индивидуального подбора режимов лечения с учетом сопутствующих заболе-

ваний и спектра устойчивости микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам,

- семь стационаров филиалов Центра (в ЮВАО, ЮАО, ЮЗАО, САО, СЗАО и по двум адресам в ВАО),

- две туберкулезные больницы: ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница им. Г.А. Захарьина ДЗМ» (ТКБ им. Г.А. Захарьина) и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» (ТБ им. А.Е. Рабухина), которая также специализируется на лечении лиц БОМЖ и иностранных граждан.

В указанных организациях города проводят многопрофильное стационарное лечение и разнообразные лечебно-диагностические мероприятия в отношении пациентов, страдающих туберкулезом различных локализаций или нуждающихся в диагностике заболевания, а также лиц из групп высокого риска заболевания туберкулезом.

В 2014 году в Центре были разработаны методические рекомендации по показаниям к госпитализации пациентов в медицинские организации противотуберкулезного профиля [2]. С 1 июля 2014 года по 30 июня 2019 года проведен мониторинг показаний к госпитализации, основанный на реализованном на СУБМД «Барклай 8.1» [1] регистре поступления пациентов в круглосуточные стационары. Структура регистра соответствовала учетным формам, приведенным в вышеуказанных методических рекомендациях. В общем случае для каждой госпитализации отмечали от одного до 15 показаний.

В течение пяти лет (с 01.07.2014 г. по 30.06.2019 г.) в регистр включена информация о показаниях к 33 734 случаям госпитализаций в круглосуточные стационары для взрослых, в их число вошли от 85 до 95% госпитализаций в стационары филиалов Центра, 80–85% госпитализаций в ТКБ им. Г.А. Захарьина и 35–45% госпитализаций в ТБ им. А.Е. Рабухина.

Проведен анализ следующих четырех групп показаний, установленных методическими рекомендациями [2]: связанных (а) с туберкулезным процессом, (б) с наличием сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарного лечения и/или серьезно отягощающих течение туберкулеза, (в) с необходимостью диагностического обследования и (г) с эпидемиологическими и социальными факторами.

В каждой группе были рассмотрены несколько подгрупп показаний.

В **первой группе** рассматривали случаи госпитализации в связи с наличием:

- бактериовыделения,
- деструктивных изменений,
- распространенного процесса в легочной ткани,
- распространенного туберкулеза внеторакальной локализации,
- туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС,
- осложнений туберкулеза органов дыхания (ТОД),
- осложнений внелегочного (внеторакального) туберкулеза (ВТ),

– МЛУ МБТ в анамнезе,
 – необходимости применения специальных методов для лечения туберкулеза, в том числе хирургических,
 – необходимости индивидуального подбора режима химиотерапии (ХТ) в связи с возрастными особенностями лечения туберкулеза, серьезными нежелательными явлениями лечения, сопутствующими заболеваниями, необходимостью использования противотуберкулезных препаратов по индивидуальным показаниям.

Во **второй группе** рассматривали показания к госпитализации, связанные с наличием:

- ВИЧ-инфекции,
- сахарного диабета,
- психических заболеваний,
- злоупотребления алкоголем,
- наркомании и/или токсикомании,
- и прочих заболеваний, а также наличием необходимости применения специальных методов для лечения большого туберкулезом по поводу нетуберкулезных заболеваний.

В **третьей группе** рассматривали показания, связанные с необходимостью применения специальных методов для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания (ТОД) с оценкой ведущего рентгенологического синдрома и туберкулеза внеторакальной локализации (ВТ).

И наконец, в **четвертой группе** оценивали показания к госпитализации, связанные со следующими эпидемиологическими, связанными с необходимостью изоляции пациента, или социальными обстоятельствами:

- необходимость проведения основного курса лечения для лица БОМЖ или до момента исключения туберкулеза у лица БОМЖ решением врачебной комиссии медицинской организации,
- пациент проживает в одной квартире с детьми до 14 лет включительно – на весь срок интенсивной фазы химиотерапии (вне зависимости от формы туберкулезного процесса и наличия бактериовыделения) или до момента исключения туберкулеза решением врачебной комиссии медицинской организации,
- пациент проживает в общежитии, коммунальной квартире – на срок интенсивной фазы химиотерапии до момента подтверждения отсутствия бактериовыделения трехкратными результатами культурального исследования мокроты (иного диагностического

материала) или до момента исключения туберкулеза решением врачебной комиссии медицинской организации,

- пациент является лицом пожилого и старческого возраста (либо инвалид, нуждающийся в уходе), имеющим ограничения в передвижении, препятствующие амбулаторному обследованию и лечению – до момента подтверждения отсутствия бактериовыделения трехкратными результатами культурального исследования мокроты (иного диагностического материала) или до момента исключения туберкулеза решением врачебной комиссии медицинской организации.

- пациент уклоняется от лечения,

- пациент принадлежит к декретированным контингентам.

Доли для каждой группы и подгруппы показаний рассчитывали по отношению к общему числу учтенных в регистре госпитализаций, проведенных в течение года (2015–2018 гг.) или полугода (в 2014 и 2019 гг.).

Помимо сведений о показаниях к госпитализации в регистре мониторинга содержались данные о группе населения, к которой принадлежал пациент (постоянное или мигрирующее население города или лицо БОМЖ), наличии у пациента ВИЧ-инфекции, о типе учреждения, направившего пациента, его поле и возрасте.

Результаты исследования

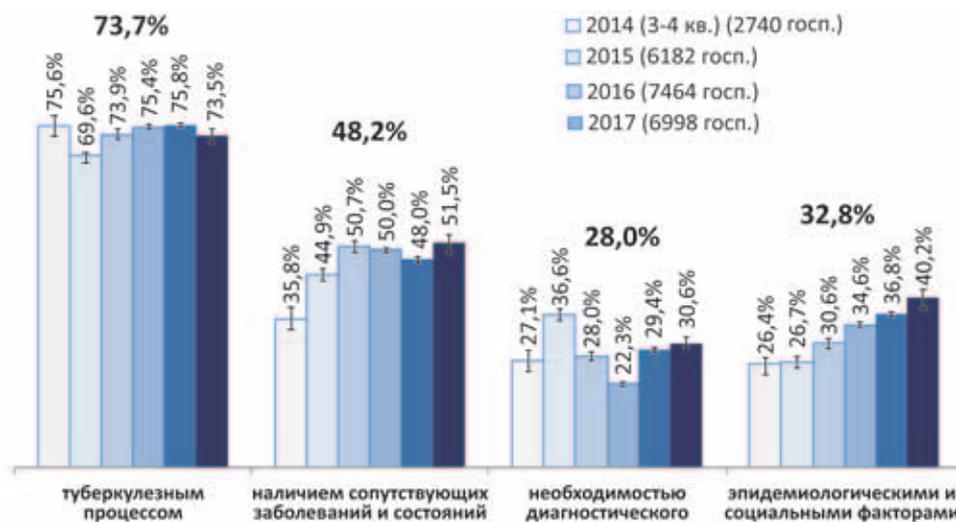
Из 33 734 случаев госпитализации 64,8% приходилось на постоянных жителей города, 15,2% – на жителей других субъектов Российской Федерации, 8,2% – на жителей иных государств и 8,1% – на лиц БОМЖ. Около 26% госпитализаций осуществлено в стационары филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом, 34% – в две клиники МНПЦ борьбы с туберкулезом и около 40% – в туберкулезные больницы.

На госпитализацию пациентов направляли в основном из учреждений туберкулезного профиля города Москвы – 75,2%, причем эта доля была достоверно выше у постоянных жителей города (80,1%) и ниже – у лиц БОМЖ (56,8%, $p < 0,01$). Пациентов направляли на госпитализацию из городских больниц в 12,8% случаев, по скорой помощи – в 3,3%, из прочих медицинских учреждений – в 7,5% случаев.

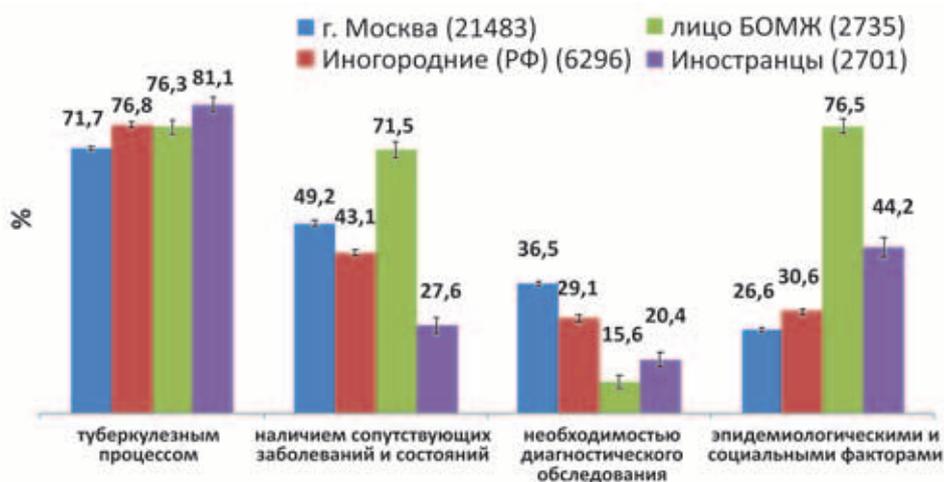
В целом среди 33,7 тыс. анализируемых случаев госпитализаций в круглосуточные фтизиатрические стационары г. Москвы 73,7% имели показания к госпитализации, связанные с туберкулезным процессом, в 48,2% случаев показания были

Таблица 1. Показания к госпитализации в круглосуточные фтизиатрические стационары для взрослых, г. Москва, с 01.07.2014 г. по 01.07.2019 г.

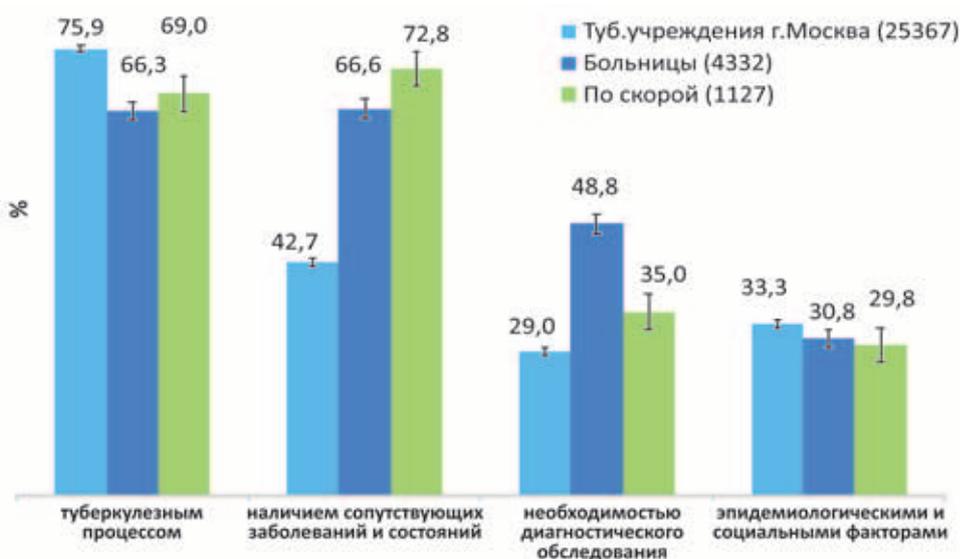
	Всего госпитализаций	Число госпитализаций, связанных с:			
		особенностями туберкулезного процесса	наличием сопутствующих заболеваний и состояний	необходимостью диагностического обследования	эпидемиологическими и социальными факторами
Абс. число	33 734	24 854	16 275	9455	11 061
%	100,0%	73,7	48,2	28,0	32,8



а) доли (%) групп показаний по отношению к числу учтенных госпитализаций; над столбцами жирным шрифтом указана доля группы показаний за анализируемый период в целом



б) доли групп показаний в зависимости от статуса проживания пациента в городе (% по отношению ко всем госпитализациям пациентов данного статуса за рассматриваемый временной период)



в) доли групп показаний для пациентов, направленных из различных медицинских организаций (% по отношению ко всем госпитализациям из указанного типа медицинской организации)

Рис. 1. Основные группы показаний к госпитализации в круглосуточные фтизиатрические стационары Департамента здравоохранения города Москвы (01.07.2014–30.06.2019 гг., 33 734 госпитализации)

связаны с наличием сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарного лечения и/или серьезно отягощающих течение туберкулеза, в 28,0% – с необходимостью диагностического обследования, а в 32,8% – с эпидемиологическими и социальными факторами (табл. 1), причем эти соотношения мало менялись в изучаемые годы (рис. 1а). Исключением была только группа показаний, связанных с эпидемиологическими и социальными факторами, доля которых равномерно росла в течение анализируемых пяти лет с 26–27% в 2014–2015 годах до 40,2% – в 2019 году.

Показания, связанные с сопутствующими заболеваниями, достоверно чаще, чем у пациентов из постоянного населения, где их доля была равна 49,2%, отмечались у лиц БОМЖ (71,5%) и реже у прибывших из других субъектов Российской Федерации и иностранцев – 43,2% и 27,6% соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1б). Эти группы населения реже, чем лица из постоянных жителей города, госпитализировались с наличием показаний к проведению диагностического процесса: 15,6%, 29,1% и 20,4% соответственно – против 36,5%. Среди иностранных жителей и лиц БОМЖ достоверно чаще отмечались показания, свя-

занные с эпидемиологическими причинами: 44,2% и 76,5% – при 26,6% для постоянных жителей (рис. 1б).

При госпитализации пациентов по направлениям городских больниц отмечена высокая доля показаний, связанных с сопутствующими заболеваниями (66,6%) и с особенностями туберкулезного процесса (66,3%), а также с необходимостью проведения диагностических обследований (46,6%). Госпитализация по скорой помощи чаще производилась по показаниям, связанным с сопутствующими заболеваниями (72,8%) и с характеристиками туберкулезного процесса (69,0%) (рис. 1в).

В подавляющем большинстве случаев госпитализации взрослых пациентов во фтизиатрические круглосуточные стационары г. Москвы (91,2%) имелись показания, связанные либо с характером туберкулезного процесса (73,7%), либо с необходимостью диагностического обследования (28,0%), либо и те, и другие. Помимо показаний, обусловленных характеристиками туберкулезного процесса и/или особенностями диагностики, в 48,2% случаев имелись показания, связанные с сопутствующими заболеваниями, и в 32,8% – причины эпидемиологического или социального характера (табл. 2).

Таблица 2. Показания к госпитализации в круглосуточные фтизиатрические стационары для взрослых, г. Москва, с 01.07.2014 г. по 30.06.2019 г.

Показания к госпитализации	абс.	%
Всего госпитализаций	33 734	100,0
Всего госпитализаций с показаниями, связанными с туберкулезным процессом, в том числе с:	24 854	73,7
бактериовыделением	9343	27,7
наличием распада легочной ткани	11 883	35,2
распространенным процессом в легких	16 650	49,4
распространенным процессом ВЛТ	2200	6,5
туберкулезом ЦНС и мозговых оболочек	452	1,3
осложнениями ТОД	2454	7,3
осложнениями ВТ	39	0,1
МЛУ МБТ	5135	15,2
применением специальных методов	3285	9,7
индивидуальным подбором химиотерапии	7047	20,9
Всего госпитализаций с показаниями, связанными с наличием сопутствующих заболеваний или состояний, требующих стационарного лечения и/или серьезно отягощающих течение туберкулеза, в том числе с:	16 275	48,2
ВИЧ-инфекцией	4907	14,5
сахарным диабетом	1591	4,7
психическими заболеваниями	1304	3,9
злоупотреблением алкоголем	3413	10,1
наркоманией	2097	6,2
беременностью	770	2,3
прочими сопутствующими заболеваниями	7745	23,0
применением специальных методов лечения сопутствующих заболеваний	1651	4,9
Всего госпитализаций с показаниями, связанными с наличием эпидемиологических и социальных факторов, в том числе:	11 061	32,8
лицо БОМЖ для основного курса лечения или до исключения туберкулеза решением врачебной комиссии медицинской организации	2614	7,7
проживание с детьми до 14 лет	4079	12,1
проживание в общежитии	1691	5,0
лицо пожилого возраста	1575	4,7
уклонение от лечения	1111	3,3
из декретированных контингентов	884	2,6

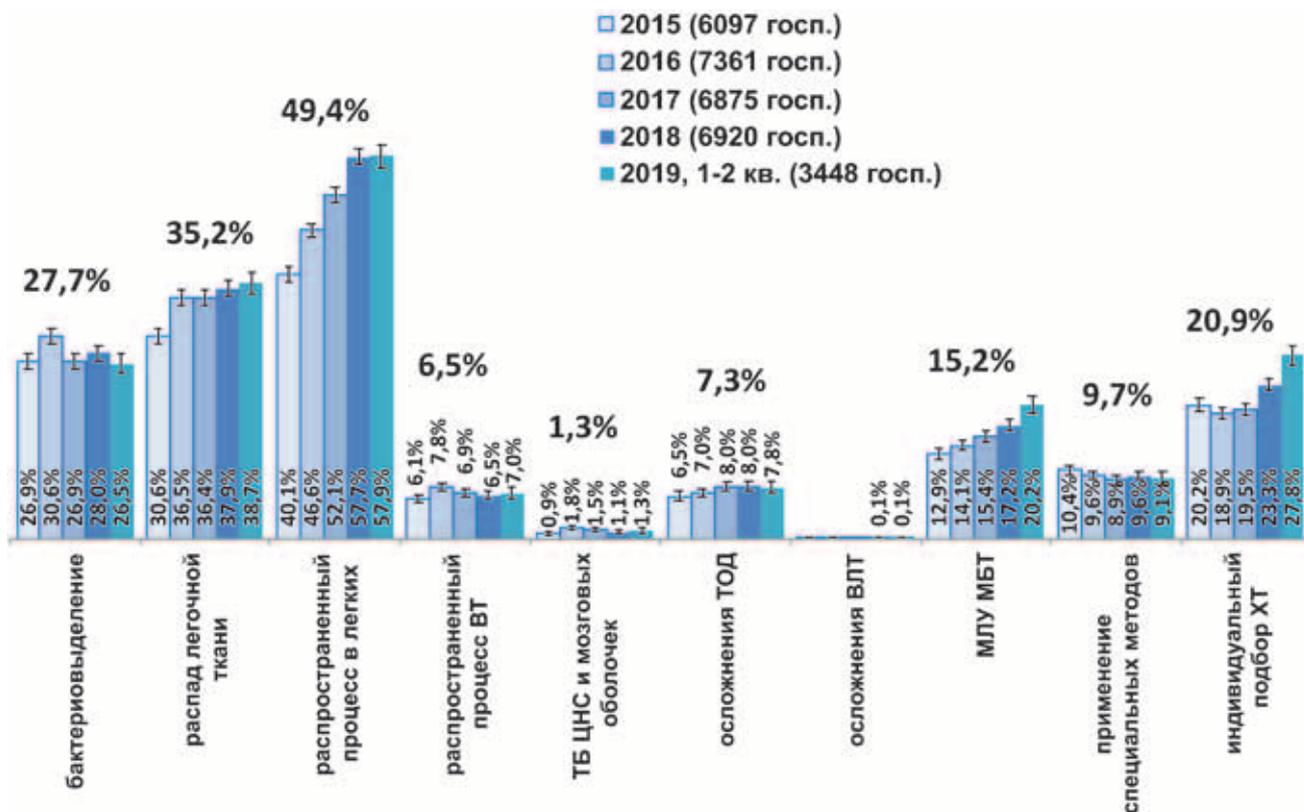


Рис. 2. Показания к госпитализации, связанные с туберкулезным процессом; доли даны по отношению ко всем госпитализациям за рассматриваемый период (01.07.2014–30.06.2019 гг.). Над столбцами жирным шрифтом указана доля группы показаний за указанный анализируемый период в целом

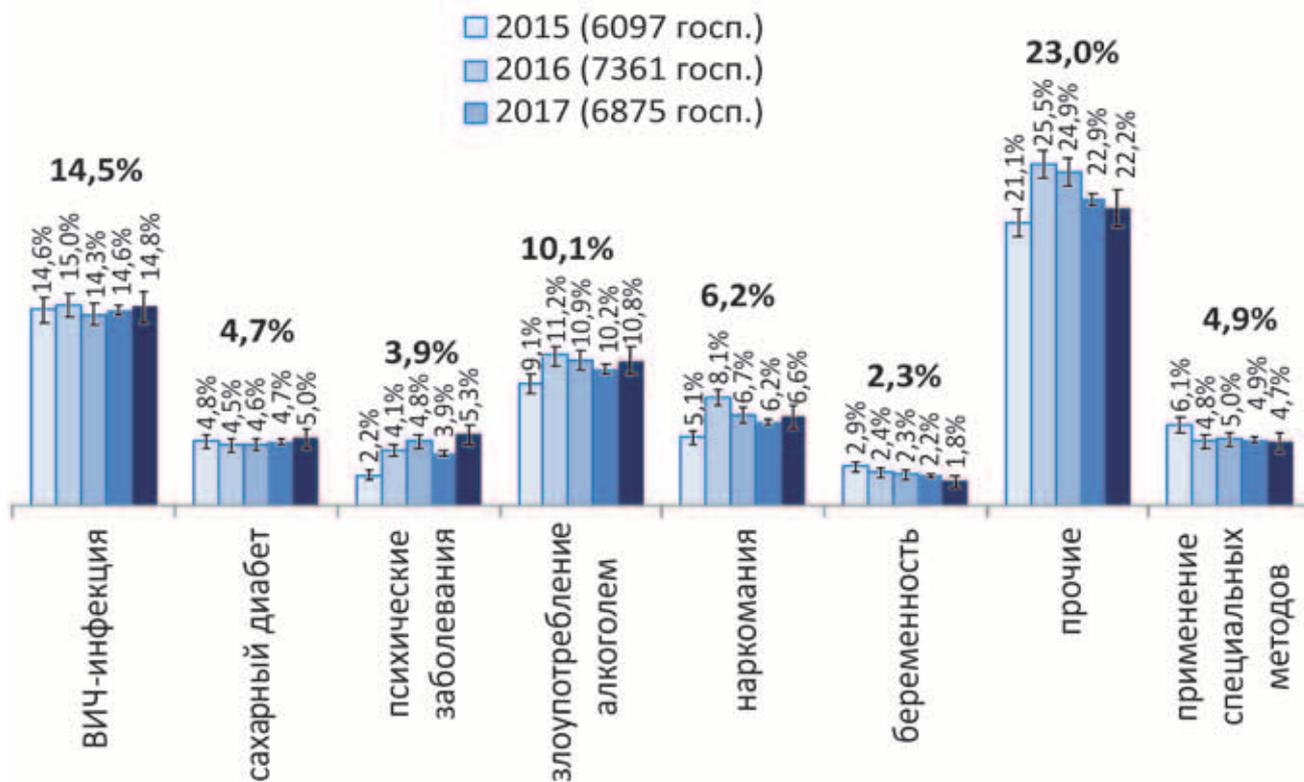


Рис. 3. Показания к госпитализации, связанные с сопутствующими заболеваниями и состояниями, требующими стационарного лечения и/или серьезно отягощающими течение туберкулеза; доли даны по отношению ко всем госпитализациям за рассматриваемый период (01.07.2014–30.06.2019 гг.). Над столбцами жирным шрифтом указана доля группы показаний за указанный анализируемый период в целом

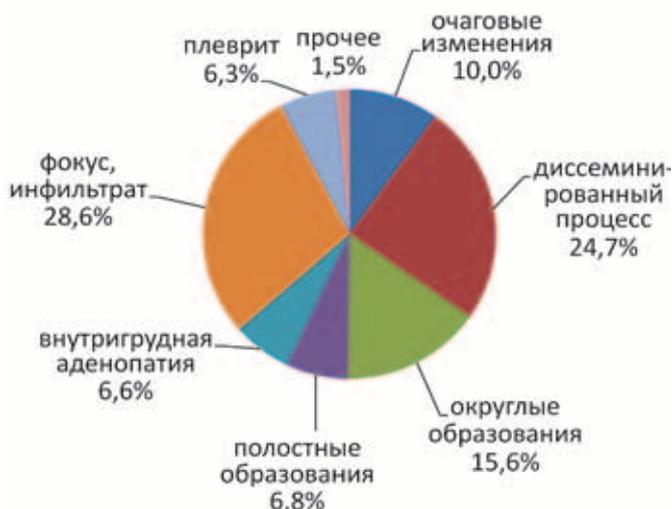


Рис. 4. Ведущие рентгенологические синдромы у пациентов, госпитализированных с целью проведения диагностики или дифференциальной диагностики туберкулеза (01.07.2014–30.06.2019 гг., 6979 госпитализаций)

Среди основных причин, лежащих в основе показаний к госпитализации, связанных с **туберкулезным процессом**, были отмечены (табл. 2, рис. 2): наличие распространенного туберкулеза легких, доля которого возросла за годы наблюдения с 40% до 58% от общего числа госпитализаций, наличие распада в легочной ткани (35,2%) и наличие бактериовыделения (27,7%). Отметим, что в подавляющем большинстве случаев распространенный процесс рассматривали в качестве показания к госпитализации при поражении более двух сегментов легких (16 625 госпитализаций).

Почти 21% госпитализаций проведен с указанием необходимости индивидуального подбора химиотерапии. Причем в 1783 случаях (25,3% от общего числа данных показаний) такой подбор требовался из-за наличия серьезных нежелательных

явлений, в 4637 случаях (65,8%) – в виду наличия значимых сопутствующих заболеваний и в 1365 случаях (19,4%) – из-за других причин, потребовавших осуществлять подбор противотуберкулезных препаратов по индивидуальным показаниям.

За указанные пять лет с 13 до 20% возросла доля госпитализаций по поводу лечения туберкулеза с МЛУ МБТ.

Основными причинами госпитализации взрослых в круглосуточные стационары, связанными с **сопутствующими заболеваниями и состояниями, требующими стационарного лечения и/или серьезно отягощающими течение туберкулеза**, были наличие ВИЧ-инфекции и злоупотребление алкоголем (14,5% и 10,1% от общего числа госпитализаций, рис. 3).

Необходимость применения специальных методов при лечении сопутствующих заболеваний рассматривали в качестве показаний в основном при необходимости проведения хирургического лечения (1649 случаев).

В связи с диагностикой, в том числе дифференциальной диагностикой туберкулеза органов дыхания, госпитализацию проводили в 22,7% случаев, а внелегочного туберкулеза – в 6,1% поступлений в стационары. При этом ведущими рентгенологическими синдромами при поступлении пациентов на диагностику были фокус или инфильтрат в легочной ткани (28,6%) и диссеминированный процесс (24,7%) (рис. 4).

Среди показаний, связанных с **эпидемиологическими и социальными факторами**, чаще всего встречались случаи проживания в одной квартире с детьми до 14 лет включительно – 12,1% от всех госпитализаций (рис. 5). В 7,7% случаев госпитализация была необходима в связи с тем, что пациент принадлежал к лицам БОМЖ и ему было необходимо проведение основного курса лечения или требовалась изоляция до исключения туберкулеза решением врачебной комиссии медицинской организации.

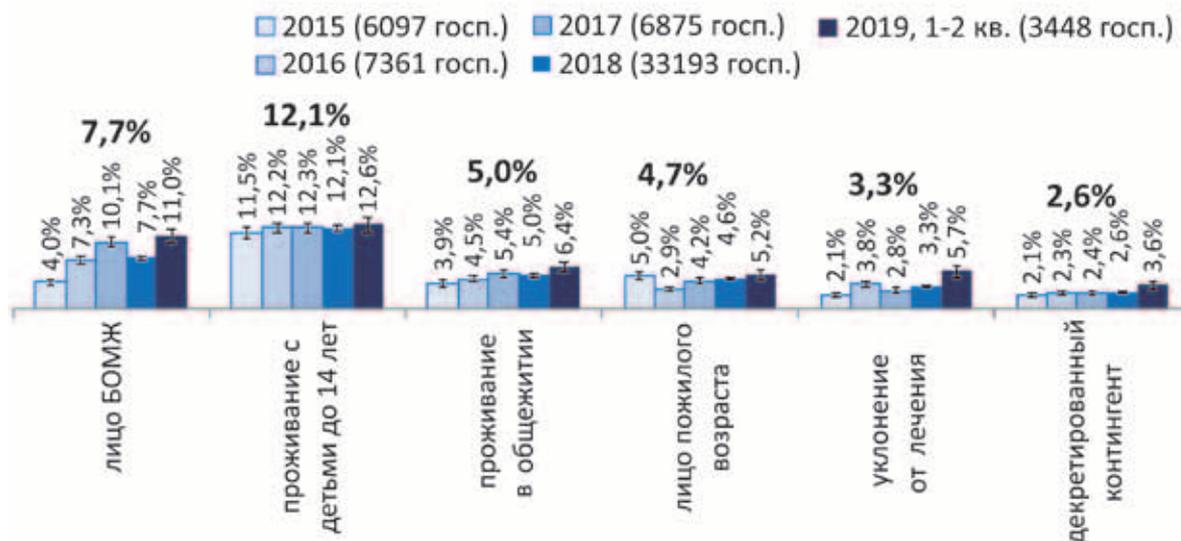


Рис. 5. Показания к госпитализации, связанные с эпидемиологическими и социальными факторами, доли даны по отношению ко всем госпитализациям за рассматриваемый период (01.07.2014–30.06.2019 гг.). Над столбцами жирным шрифтом указана доля группы показаний за указанный анализируемый период в целом

Среди 8,8% госпитализаций (2971 случай) без показаний, связанных с особенностями туберкулезного процесса и/или его диагностикой, в 79,2% случаев имело место наличие сопутствующих заболеваний или состояний (в т.ч. в 21,1% случаев – ВИЧ-инфекция, в 19,6% – беременность и 21,8% – необходимость применения специальных методов лечения сопутствующего заболевания) и в 40,0% – наличие эпидемиологических и социальных факторов, требующих госпитализации (41,8% – лица БОМЖ и 30,4% – проживали с детьми в возрасте до 14 лет).

Учреждения, оказывающие фтизиатрическую помощь в г. Москве, имеют определенную специализацию, что оказывает влияние на структуру показаний к госпитализации в эти стационары.

Туберкулез как превалирующее показание к госпитализации ожидаемо был отмечен во всех учреждениях. В то же время, если в целом доля поступлений с такими показаниями составила 73,7% (см. рис. 1а), то в Клинике № 2 Центра, которая специализируется на оказании высокотехнологичной помощи и лечении сложных случаев, включая больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями, такие показания составили меньшую долю – 58,3%, а вот в окружных стационарах Центра доля таких госпитализаций была значительно выше – 89,3%.

При этом, если в целом применение специальных методов рассматривали как показание к госпитализации в 9,7% случаев, то в клинике № 1 Центра такие показания регистрировали в 38% случаев (прежде всего для проведения хирургического лечения по поводу туберкулеза).

Распространенный процесс в легких был причиной госпитализации в 60–76% случаев поступления в стационары окружных филиалов Центра (при 49,4% – в целом по городу), а индивидуальный подбор химиотерапии – в 30–38% случаев госпитализации в клиники Центра и ТКБ им. Г.А. Захарьина (при 20,9% в целом по городу). Случаи распространенного процесса в легких, бактериовыделение или наличие распада чаще являлись причиной госпитализации в стационары окружных филиалов Центра в 38,7%, 45,8% и 63,4% случаев соответственно.

В окружных стационарах Центра была невысока доля госпитализации по поводу **сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарного лечения**, – 22,6%. При этом в Клинике № 2, ТКБ им. Г.А. Захарьина и ТБ им. А.Е. Рабухина доли таких показаний были равны 63,9%, 61,7% и 70,4% соответственно – при общем значении по городу 48,2%.

Среди сопутствующих заболеваний, которые определяли показание к госпитализации, наличие ВИЧ-инфекции и злоупотребление алкоголем наиболее часто встречались у больных, госпитализируемых в ТБ им А.Е. Рабухина – 27% и 23%

соответственно – при 14,5% и 10,1% в целом по городу. Среди стационаров филиалов Центра доля госпитализаций указанных пациентов была невелика – максимум 0,6% и 8,7% соответственно.

Диагностические обследования в качестве показаний отмечены в 38–46% случаев госпитализаций в Клиники Центра и в ТКБ № 3, в то время как таких случаев в ТБ № 11 и стационарах филиалов Центра было только 6,4% и 8,3% соответственно (при 28% в целом по городу).

Эпидемиологические и социальные причины госпитализации в основном рассматривались в ТБ им. А.Е. Рабухина (44,1%) и стационарах филиалов Центра (38,9%) – при 32,8% в целом. В г. Москве лиц БОМЖ в основном госпитализируют для проведения основного курса лечения в ТБ им. А.Е. Рабухина, в которой 37,2% госпитализаций включали данные показания.

В стационарных отделениях окружных филиалов Центра 20,0% госпитализаций в качестве одного из показаний имели «проживание больного в одной квартире с детьми до 14 лет включительно», а 10,3% – «проживание в общежитии» (до 20% в ЮЗАО).

Отдельный анализ был проведен по показаниям к госпитализации **больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией**.

Среди пациентов, госпитализированных в круглосуточные стационары фтизиатрического профиля для взрослых в г. Москве в указанные годы, доля больных, имевших сочетанную ВИЧ-инфекцию составила 14,5%, в том числе 14,8% среди москвичей, 13,4% – среди иногородних, 22,4% – среди лиц БОМЖ и 6,4% – среди граждан других государств.

При госпитализации больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ), по сравнению с теми, у кого отсутствовала ВИЧ-инфекция, достоверно чаще отмечены показания, связанные с туберкулезным процессом – 83,7% (95%ДИ 82,7–84,8%) против 72,0% (95%ДИ 71,4–72,5%), $p < 0,01$, с необходимостью проведения диагностики – 34,3% (95%ДИ 33,0–35,7%) против 31,9% (95%ДИ 31,3–32,4%), $p < 0,05$ и реже – связанные с эпидемиологическими и социальными факторами – 28,7% (95%ДИ 27,5–30,0%) против 33,5% (95%ДИ 32,9–34,0%), $p < 0,05$. То или иное сочетание показаний, связанных с туберкулезом и/или необходимостью диагностики, наблюдали в 89,9% случаев.

При рассмотрении структуры показаний, связанных с туберкулезным процессом, было отмечено (рис. 6), что у больных ВИЧ/ТБ достоверно чаще отмечали показания, связанные с распространенным туберкулезным процессом (62,4% против 47,1% для ТОД и 19,4% против 4,3% для ВЛТ), наличием туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек (6,4% и 0,5%), осложнениями ТОД (13,6% и 6,2%), индивидуальным подбором режима химиотерапии (31,7% и 19,1%), а предсказуемо реже – с наличием распада легочной ткани (27,7% и 36,5% соответственно)¹ (рис. 7а).

¹ Здесь и далее в данном разделе для всех различий – $p < 0,01$.

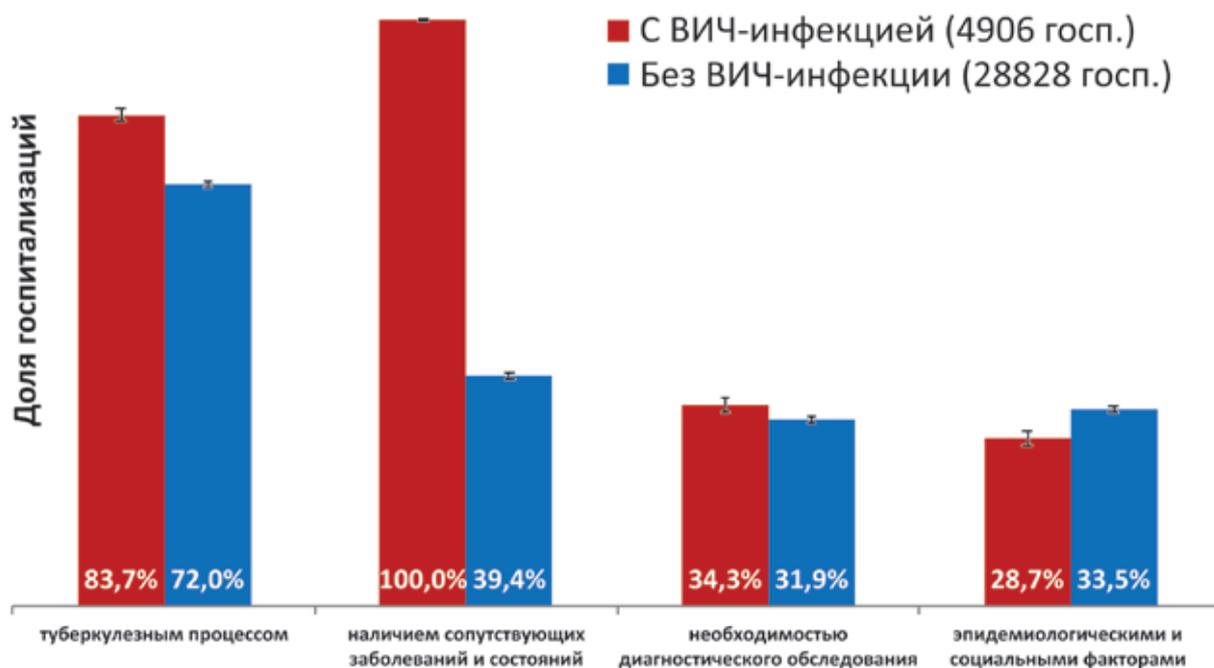


Рис. 6. Показания к госпитализации больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и туберкулезом без ВИЧ-инфекции; доли даны по отношению ко всем госпитализациям за рассматриваемый период (01.07.2014–30.06.2019 гг.)

Достоверно чаще госпитализация больных ВИЧ/ТБ была связана со злоупотреблением алкоголем (13,2% и 9,6% для пациентов без ВИЧ-инфекции), наркоманией (33,4% и 1,6%, т.е. практически все такие пациенты имели сочетанную инфекцию), реже – с сахарным диабетом (0,8% и 5,4%) (рис. 76).

Также было отмечено, что для больных ВИЧ/ТБ показания к госпитализации достоверно чаще включали указание на лиц БОМЖ, которым необходимо было провести основной курс лечения (11,8% и 7,1% для пациентов без ВИЧ-инфекции) и госпитализацию в связи с уклонением от лечения (7,6% и 2,6%), а реже – показания к госпитализации в связи с проживанием с детьми до 14 лет (7,9% и 12,8%), проживанием в общежитии (1,4% и 5,6%) и в связи с пожилым возрастом больного (1,1% и 5,3%).

Обсуждение

Стационары противотуберкулезных организаций выполняют разнообразные лечебно-диагностические функции в отношении различных групп пациентов – как страдающих туберкулезом, так и нуждающихся в исключении или подтверждении этого диагноза, а также лиц из групп высокого риска заболевания туберкулезом.

Разнообразие показаний к госпитализации больных туберкулезом связано с особенностями данного длительно текущего заболевания, контроль за которым требует значительных организационных усилий.

В условиях относительного эпидемиологического благополучия, достигнутого в г. Москве в последние годы [3], необходима оптимизация количественной и качественной струк-

туры коечного фонда стационаров противотуберкулезного профиля.

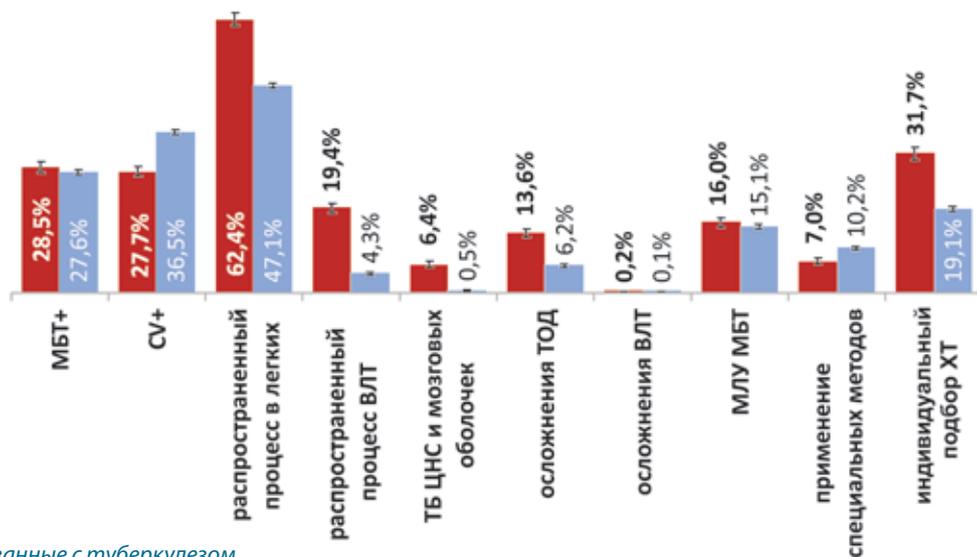
Мониторинг показаний к госпитализации, реализованный в г. Москве в течение 5 лет (с 1 июля 2014 г. по 1 июля 2019 г.), позволил оценить основные направления усилий по организации стационарной помощи пациентам, наблюдаемым в противотуберкулезной службе субъекта.

Основными причинами госпитализации взрослых больных туберкулезом (отмеченными в целом более чем в 90% случаев) являются:

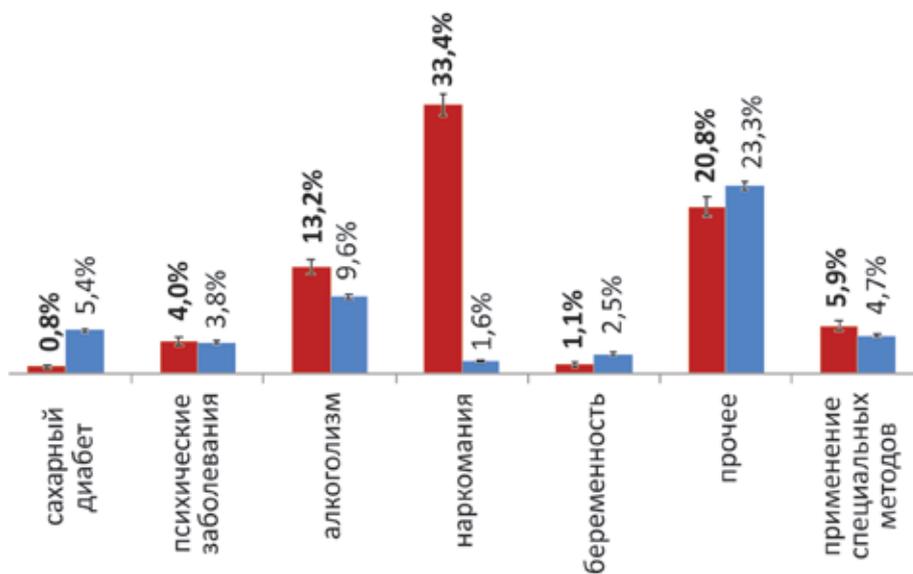
- 1) особенности туберкулеза (наличие бактериовыделения, распада, распространенность процесса и т.п.) – 30–50% госпитализаций;
- 2) необходимость проведения больному туберкулезом определенных лечебных мероприятий (хирургическое лечение, подбор режима химиотерапии и т.п.) – 10–20% госпитализаций;
- 3) диагностический процесс – 25–30% госпитализаций.

Почти при половине поступлений в стационары фтизиатрического профиля (48,2% в целом по всем учреждениям) в качестве обоснования рассматривается, в т.ч. и необходимость лечения сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарную помощь, или их учет при проведении курса лечения туберкулеза, а в трети (32,8%) – учет эпидемиологических и социальных факторов.

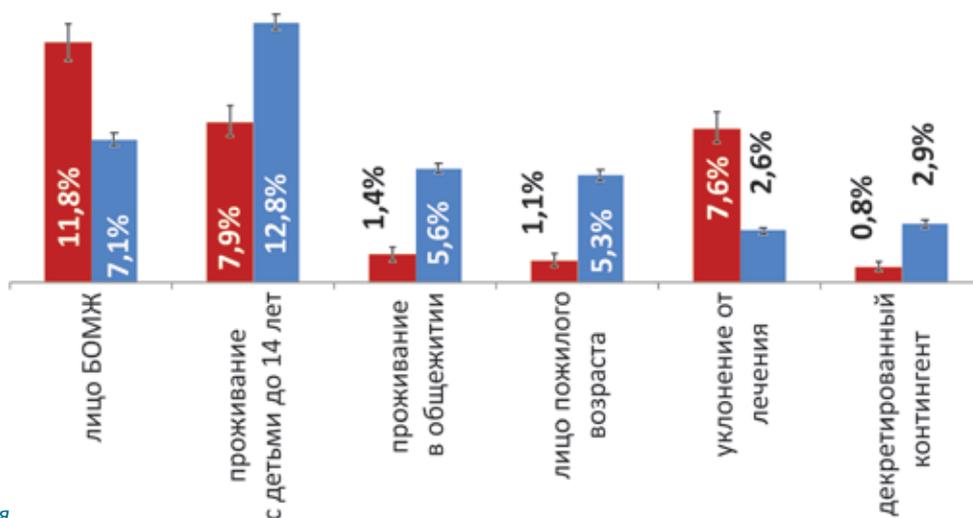
Эти данные говорят о многообразии задач, стоящих перед медицинскими организациями, оказывающими фтизиатрическую стационарную помощь в режиме круглосуточного пребывания.



а) показания, связанные с туберкулезом



б) показания, связанные с сопутствующими заболеваниями и состояниями



в) прочие показания

■ С ВИЧ-инфекцией (4906 госп.) ■ Без ВИЧ-инфекции (28828 госп.)

Рис. 7. Показания к госпитализации для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции; доли даны по отношению ко всем госпитализациям за рассматриваемый период (01.07.2014–30.06.2019 гг.)

Необходимо отметить достаточно стабильные соотношения долей различных показаний, которые сохранялись все пять лет мониторинга.

Достаточно высокая эффективность проводимых в городе противотуберкулезных мероприятий обеспечивается наличием нескольких стационарных учреждений со своей специализацией и, соответственно, своим набором ведущих показаний к госпитализации: использование специальных методов и лечение больных, требующих особого подбора режима химиотерапии (Клиника № 1), лечение сопутствующих заболеваний (Клиника № 2 и ТКБ им. Г.А. Захарьина) и оказание помощи определенной категории населения (лица БОМЖ в ТБ им. А.Е. Рабухина).

При госпитализации в круглосуточные стационары взрослых больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез сказывалась специфика этих пациентов – особенности течения туберкулезного процесса и их социально-демографический портрет. У этих пациентов в 1,3 раза чаще госпитализация была связана с рас-

пространенными процессами в легких и в 4,5 – внелегочного туберкулеза. В 1,7 раза чаще требовался индивидуальный подбор режима химиотерапии. У этих больных была значительно выше доля госпитализаций в связи с наркоманией или злоупотреблением алкоголем, принадлежности к категории лиц БОМЖ, уклонением от лечения.

Проведенный мониторинг показаний позволил оценить типовую структуру показаний к госпитализации взрослых пациентов в круглосуточные стационары фтизиатрического профиля в условиях мегаполиса, что может быть использовано для оптимизации структуры коечного фонда.

Заключение

Проведение периодического мониторинга показаний к госпитализации является необходимым мероприятием, которое позволяет получать информацию для оптимизации количественной и качественной структуры коечного фонда медицинских организаций противотуберкулезного профиля.

Литература

1. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Рыбка Л.Н. Мониторинг туберкулеза в городе Москве и перспективы его развития // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 1. – С. 4-13.
2. Показания для госпитализации пациентов в медицинские организации противотуберкулезного профиля Департамента здравоохранения города Москвы: методические рекомендации / Департамент здравоохранения города Москвы. – М., 2014. – 15 с.
3. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2019 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2020. – 240 с.
4. Туктарова Л.М., Глебова В.Ю., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Марков А.Н., Матвеева М.В., Коваленко И.С., Богородская Е.М. Госпитализация в круглосуточные стационары противотуберкулезных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 4-16.

Сведения об авторах

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

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

Тел. +7 (915) 190-90-10

e-mail: belilo5@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

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

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

Марков Александр Николаевич – ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (499) 268-70-33, факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: mnpctlv@yandex.ru

Матвеева Марина Валентиновна – главный специалист отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (915) 306-59-44

e-mail: buylinamarina@mail.ru

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л.Д. Кирюхина¹, Н.Г. Нefeldова¹, Е.В. Кокорина¹, Е.Г. Соколович^{1,2}, П.К. Яблонский^{1,2}

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF EXERCISE INTOLERANCE IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

L.D. Kiryukhina, N.G. Nefeldova, E.V. Kokorina, E.G. Sokolovich, P.K. Yablonskii

Снижение толерантности к физической нагрузке ассоциировано с повышением смертности, снижением качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями. Цель исследования – определить патофизиологические механизмы непереносимости физической нагрузки при туберкулезе легких (ТЛ).

Методы. В проспективном поперечном обсервационном исследовании 95 пациентов с фиброзно-кавернозным ТЛ выполнили кардиопульмональное нагрузочное тестирование с метаболическими и гемодинамическими измерениями. Пиковое потребление O_2 при физической нагрузке и показатели сердечной деятельности были характеристиками толерантности к физической нагрузке.

Результаты. У всех обследованных пациентов была снижена физическая работоспособность, у 62,1% снижение было выраженным (менее 60% должной). Толерантность к нагрузке была снижена у большинства (89,5%) из-за: нарушений утилизации O_2 (снижение порога анаэробного метаболизма – 80,0%), снижения эффективности вентиляции (повышение $EqCO_2$ – 53,7%, EqO_2 – 35,8%), нарушения вентиляционно-перфузионных отношений (повышение доли физиологического мертвого пространства – 51,6%), доставки O_2 (снижение O_2 -пульса – 38,9%), ишемии миокарда (2,1%).

Выводы. Ведущими патофизиологическими механизмами непереносимости физических нагрузок у пациентов с хроническим течением туберкулеза легких являются нарушение утилизации кислорода и снижение эффективности вентиляции.

Ключевые слова: туберкулез легких, непереносимость нагрузки, кардиопульмональное тестирование

Exercise intolerance of chronic diseases associated with increased morbidity and mortality, and reduced quality of life for patients. The present study determined pathophysiological mechanisms of exercise intolerance in pulmonary tuberculosis (PT) patients.

Methods. In a prospective cross-sectional observational study 95 pulmonary cavitary tuberculosis patients performed cardiopulmonary exercise testing with metabolic, ventilation and haemodynamic measurements. Peak exercise O_2 consumption and cardiac performance were measures of exercise tolerance.

Results. The physical performance was reduced in all of the examined PT patients, the decrease was severe (less than 60% predicted) in 62.1%. Exercise intolerance was in the majority (89.5%) patients. Ability to use oxygen (decrease of anaerobic threshold) was diminished in 80.0%, the ventilation efficiency was decreased in 53.7% (the increase in $EqCO_2$ – 53.7%, EqO_2 – 35.8%), disorders of ventilation-perfusion relationships (increase VD/VT) was in 51.6%, impairment of O_2 delivery (reduced O_2 -pulse) was in 52.6%, myocardial ischemia was detected only in 2.1%.

Conclusions. The leading pathophysiological mechanisms of exercise intolerance in PT patients were of oxygen utilization violation and ventilation inefficiency.

Keywords: pulmonary tuberculosis, exercise intolerance, cardiopulmonary exercise test

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

² Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра госпитальной хирургии.

Введение

Непереносимость физической нагрузки – это сложный клинический синдром, определяемый неадекватным энергетическим потребностям уровнем потребления кислорода ($V\dot{O}_2$) [16]. Патофизиологические механизмы снижения физической работоспособности определяются системами доставки и утилизации кислорода: нарушением способности газотранспортной системы (дыхательной и сердечно-сосудистой систем, крови) снабжать кислородом и/или неспособностью скелетных мышц использовать доставленный кислород [21]. Снижение подвижности в повседневной жизни из-за одышки или длительного лечения в стационаре приводит к уменьшению плотности митохондрий в работающих мышцах, снижению их ферментативной активности, что негативным образом влияет на скорость утилизации кислорода и усугубляет непереносимость физических нагрузок.

Нарушение толерантности к физической нагрузке влияет не только на качество жизни, но и на клинический исход, повышение смертности [8, 17, 21]. Многочисленные исследования показали важность определения толерантности к физической нагрузке при оценке прогноза заболевания [3, 9, 15, 18, 24, 29]. Поэтому не удивительно, что непереносимость физических нагрузок стала важной терапевтической мишенью при хронических состояниях с использованием как фармакологических, так и физиологических вмешательств. Изучение механизмов нарушения физической активности важно для улучшения тактики ведения пациентов и повышения качества их жизни.

Непереносимость физической нагрузки у пациентов с легочными заболеваниями не может быть надежно предсказана по физиологическим переменным, определяемым в покое, таким как объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и диффузионная способность легких. В покое нарушения функции внешнего дыхания не всегда выявляются благодаря компенсаторным механизмам, но они становятся очевидными при кардиопульмональном нагрузочном тестировании (КПНТ) – дозированной физической нагрузке с регистрацией показателей вентиляции, газообмена, работы сердечно-сосудистой системы. Несмотря на значительное увеличение интереса к КПНТ за последние десятилетия [22], эта методика недостаточно используется в области респираторной медицины. Наиболее широко этиология непереносимости физической нагрузки изучена при сердечной недостаточности [12, 13, 19, 23, 27]. Оценке физической работоспособности больных туберкулезом легких (ТЛ) посвящены единичные исследования, но они выполнены с применением нелабораторных нагрузочных тестов без анализа легочного газообмена [5, 6, 10, 11]. При снижении общей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в последние годы эпидемическая ситуация по этому социально значимому заболеванию остается напряженной, так как продолжается рост числа бактериовыделителей с

наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) [1, 2]. Поэтому настоящее исследование было направлено на определение основных патофизиологических механизмов непереносимости физической нагрузки, анализ адаптационных возможностей и резервов кардиореспираторной системы у пациентов с туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование с ретроспективным анализом, в которое были включены 95 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, проходивших лечение в Центре торакальной хирургии ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России в 2015–2020 годах.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких (этиологическими или гистологическими методами);

- подписанное пациентом информированное согласие;

- фиброзно-кавернозная форма туберкулеза (ФКТ).

Критерии невключения:

- генерализованный туберкулез с поражением позвоночника и другие заболевания, ограничивающие подвижность грудной клетки;

- резекция легких и другие операции на органах грудной клетки в анамнезе;

- использование коллапотерапии в комплексном лечении туберкулеза;

- сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 40%.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (n = 95)

Характеристики	
Возраст, годы; среднее значение (95% ДИ)	39,3 (35,6–41,0)
Мужчины/женщины; n (%)	64 (67) / 31 (33)
Индекс массы тела; среднее значение (95% ДИ)	22,4 (21,2–23,6)
Курящие/некурящие; n (%)	72 (76) / 23 (24)
Индекс курения, пачко-годы; среднее значение (95% ДИ)	19,6 (15,2–24,0)

Большинство больных – 78 пациентов (82%) – были бактериовыделителями, из них у 26 выявили множественную, у 36 – широкую лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), у 4 человек определили полирезистентность МБТ. У 17 (18%) пациентов подтверждение ТЛ получено при анализе операционного материала.

Всем пациентам было проведено расширенное исследование функции внешнего дыхания, включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности

легких по угарному газу методом одиночного вдоха на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания (ФВД) «MasterScreen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия). Спирометрию проводили в соответствии с критериями качества, изложенными в Клинических рекомендациях Российского респираторного общества [4], измерение легочных объемов [28] и диффузионной способности легких [14, 20], согласно рекомендациям совместной рабочей группы, – по стандартизации легочных функциональных тестов Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО). Использовали референсные величины, предложенные Европейским сообществом угля и стали (European Coal and Steel Community, 1993). Интерпретацию данных и определение вариантов нарушений механики дыхания проводили, опираясь на рекомендации АТО/ЕРО [25].

Анализировали параметры, характеризующие проходимость дыхательных путей (ПДП) – ОФВ1, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, среднюю объемную скорость выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС25-75), общее бронхиальное сопротивление (Rtot), бронхиальное сопротивление на вдохе (Rin) и выдохе (Rex); легочные объемы – общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ.

Легочный газообмен оценивали по величине диффузионной способности легких с коррекцией полученных данных по гемоглобину (DLCOc) и трансфер-коэффициенту по угарному газу – отношению DLCOc к альвеолярному объему (DLCOc/VA).

КПНТ с одновременным измерением газообмена, вентиляции, постоянным мониторирующим 12-канальной ЭКГ, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения крови кислородом проводили на приборе OxyconPro с велоэргометром (VIASYS Healthcare, Германия). Тестирование проводили согласно рекомендациям ЕРО и Американской кардиологической ассоциации по проведению и интерпретации КПНТ [7, 26]. Использовали протокол с возрастающей каждую минуту нагрузкой. Протоколы упражнений с возрастающей до максимума нагрузкой длительностью ступени 1 минута лучше всего подходят для оценки пациентов с хроническими заболеваниями легких, поскольку такие протоколы не только позволяют измерять пиковые значения, но и предпочтительны для оценки важных переменных на субмаксимальных стадиях нагрузки, таких как вентиляторный анаэробный порог. Мощность прироста нагрузки рассчитывалась индивидуально, исходя из должной максимальной величины соответственно возрасту, полу, антропометрическим данным пациента, которая должна быть достигнута за 8–12 минут, учитывали тяжесть состояния. Пациенты выполняли педалирование с частотой 60 ± 10 оборотов в минуту до достижения предельных возможностей испытуемого или появления патологических критериев прекращения теста.

Анализировали мощность пиковой нагрузки (W_{peak}), потребление кислорода на пиковой нагрузке ($V'O_{2peak}$) и на анаэробном пороге ($V'O_{2AT}$), ЧСС в покое ($ЧСС_{rest}$) и максимальную ($ЧСС_{peak}$), систолическое и диастолическое артериальное давление в покое ($САД_{rest}$, $ДАД_{rest}$) и максимальное ($САД_{peak}$, $ДАД_{peak}$). На пиковой нагрузке анализировали кислородный пульс (O_2 -пульс), частоту дыхания (ЧД), минутную вентиляцию легких ($V'E$), отношение мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT). Вентиляционные эквиваленты по углекислому газу ($EqCO_2$) и кислороду (EqO_2) оценивали на уровне анаэробного порога. Насыщение крови кислородом определяли с помощью пальцевого пульсоксиметра в покое (SpO_{2rest}) и на пиковой нагрузке (SpO_{2peak}).

Дыхательный резерв (ДР) определяли по формуле:

$$ДР = ((МВЛ - V'E)/МВЛ) \times 100\% , \quad (а)$$

где МВЛ – максимальная вентиляция легких.

Максимальную вентиляцию легких определяли с помощью спирометрии:

$$МВЛ = ОФВ1 (л) \times 35 \quad (б)$$

Резерв ЧСС рассчитывали по формуле:

$$Резерв ЧСС = ЧСС_{max} (долж) - ЧСС_{peak} , \quad (в)$$

где $ЧСС_{max} (долж)$ – должная величина ЧСС на максимальной нагрузке.

Должную $ЧСС_{max}$ рассчитывали по формуле:

$$ЧСС_{max} (долж) = 220 - \text{возраст (годы)} \quad (г)$$

Исследование утверждено этическим комитетом ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Statistica 13.0. Для статистического анализа использовались методы описательной и непараметрической статистики. Определяли среднюю арифметическую, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ). для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена, уровнем достоверности считали $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

По данным расширенного функционального обследования внешнего дыхания в группе обследованных пациентов с ФКТ наблюдались обструктивные нарушения с повышением остаточного объема легких (табл. 2). Бронхиальное сопротивление при спокойном дыхании было повышено преимущественно в экспираторную фазу. Диффузионная способность легких была значительно снижена как за счет изменения альвеолярно-капиллярной мембраны и вентиляционно-перфузионных отношений, так и за счет снижения эффективного объема альвеолярной вентиляции.

Таблица 2. Функциональные характеристики внешнего дыхания (n = 95)

Параметр	Среднее значение	95%ДИ
ОФВ1, л	2,4	2,4–2,5
ОФВ1, % должной величины	67,4	65,1–69,7
ФЖЕЛ, л	3,6	3,5–3,7
ФЖЕЛ, % должной величины	81,8	79,7–83,8
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	67,9	66,7–69,1
СОС25-75, % должной величины	37,7	35,2–39,9
ОЕЛ, л	6,6	6,5–6,8
ОЕЛ, % должной величины	102,8	101,1–104,5
ООЛ, % должной величины	151,4	47,2–155,4
ООЛ/ОЕЛ, % должной величины	142,3	139,2–145,3
Rtot, кПа/л/с	0,43	0,40–0,45
Rtot, % должной величины	142,1	134,0–149,8
Rin, кПа/л/с	0,34	0,32–0,36
Rex, кПа/л/с	0,53	0,50–0,56
DLCOc, % должной величины	59,0	57,6–60,4
DLCOc/VA, % должной величины	74,9	73,5–76,2

При индивидуальном анализе характеристик вентиляции у 98 пациентов был обструктивный вариант нарушений вентиляции, у 9 – рестриктивный и у 26 – смешанный (рис. 1). У 6 пациентов нарушений вентиляции при исследовании в покое не выявлено. Наиболее тяжелые нарушения легочного газообмена наблюдались у пациентов с рестриктивным и смешанным вариантами вентиляционных нарушений.

Анализ результатов КПНТ показал, что физическая работоспособность у всех обследованных была снижена: достигнутая максимальная мощность нагрузки в среднем была снижена умеренно (M = 66,3% должной, 95% ДИ 68,8 – 69,8%). У 36 пациентов (37,9%) снижение Wpeak действительно было умеренным (до 61% должной), но у большинства (62,1%) наблюдалась выраженная потеря физической работоспособности – у 35,8% значительная (до 40–60% должной), а у 26,3% – резкая (менее 40% должной).

Таблица 3. Оценка метаболического газообмена по данным КПНТ (n = 95)

Параметр	M (95%ДИ)	Границы нормы	Норма, n (%)	Умеренное снижение, n (%)	Значительное снижение, n (%)
V'O _{2peak} , % должной	61,2 (54,0–68,4)	> 80	10 (10,5)	38 (40,0)	47 (49,5)
V'O _{2peak} /кг, мл/мин/кг	20,3 (17,7–22,9)	> 20	50 (52,6)	28 (29,5)	17 (17,9)
V'O _{2AT} , % должной	41,1 (35,7–46,6)	> 40	19 (20,0)	28 (29,5)	48 (50,5)

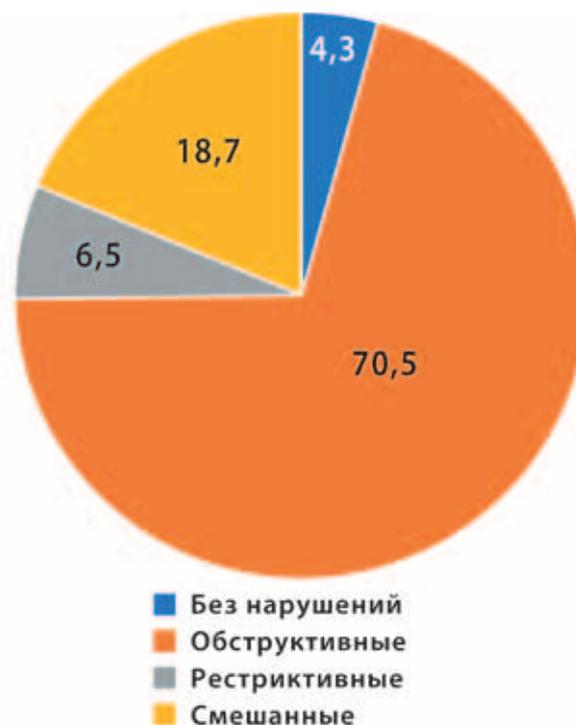


Рис. 1. Варианты вентиляционных нарушений в группе обследованных пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (% , n = 95)

Параметры метаболического газообмена по данным КПНТ представлены в таблице 3. Анализ динамики основной характеристики толерантности к нагрузке – потребления кислорода – показал, что V'O₂ было снижено у подавляющего числа обследованных: у 89,5% на уровне максимальной нагрузки и у 80% на анаэробном пороге.

При оценке параметров гемодинамики у пациентов с ФКТ отмечалась тахикардия в покое (табл. 4). Следует отметить, что период адаптации к условиям исследования у этой группы пациентов был длительным, измерения в покое продолжались до 10–20 минут до достижения минимальных значений ЧСС. Прирост ЧСС соответствовал уровню пиковой нагрузки, субмаксимальных величин ЧСС не достигнуто, оставался большой резерв ЧСС, несмотря на исходную тахикардию. Кислородный пульс – количество кислорода, которое забирается кровью при каждом сердечном сокращении, – был умеренно снижен по сравнению с должными для максимальной нагрузки. Средняя величина соответствовала уровню достигнутой пиковой нагрузки, однако у 50 пациентов (52,6%) O₂-пульс был снижен. Отмечался гипотонический тип реакции на нагрузку.

Таблица 4. Характеристики работы сердечно-сосудистой системы у пациентов с ФКТ в покое и пиковой нагрузке (n = 95)

Параметры	Среднее значение	95%ДИ
ЧСС _{rest'} уд/мин	104	97–111
ЧСС _{peak'} уд/мин	150	140–160
ЧСС _{peak'} % должной	84,0	79,5–88,5
Резерв ЧСС	28,0	19,8–35,7
O ₂ -пульс, мл	9,0	7,8–9,9
O ₂ -пульс, % должной	74,4	68,4–80,4
САД _{rest'} мм рт. ст.	102,0	96,1–107,8
САД _{peak'} мм рт. ст.	149,5	138,3–160,7
ДАД _{rest'} мм рт. ст.	71,6	67,1–76,0
ДАД _{peak'} мм рт. ст.	79,5	73,8–85,3

Анализ результатов мониторинга ЭКГ не выявил патологических отклонений при нагрузке у большинства пациентов ТЛ (рис. 2). Признаки ишемии миокарда (косонисходящее и горизонтальное снижение сегмента ST на 2 и более мм) выявлены только у двоих пациентов в возрасте до 50 лет. Нарушения ритма сердца – единичная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия – были зарегистрированы при нагрузке или в восстановительном периоде у 15 пациентов. Следует отметить, что указанные нарушения не регистрировались на ЭКГ в состоянии покоя.

Анализ параметров вентиляции и легочного газообмена представлен в таблице 5. Вентиляторный ответ не соответствовал мощности нагрузки: частота дыхания на пиковой нагрузке доходила до 40 и выше в минуту, хотя достигнуты были только субмаксимальные или ниже уровни мощности, дыхательный резерв на пиковой нагрузке был низким. Обнаружено повышение вентиляционных эквивалентов по углекислому газу у 51 пациента (53,7%) и кислороду – у 34 (35,8%), отражаю-

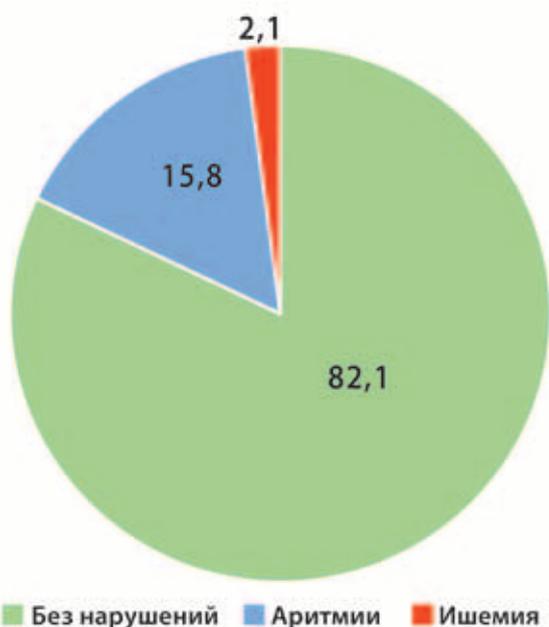


Рис. 2. Результаты мониторинга ЭКГ во время КПНТ (%)

щее выраженную неэффективность вентиляции. У 49 пациентов (51,6%) наблюдалось повышение отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT), характеризующее увеличение объема вентилируемых, но не перфузируемых зон легких, что также снижает эффективность вентиляции. Нарушения механики дыхания и вентиляционно-перфузионных отношений привели к падению насыщения крови кислородом на пиковой нагрузке на 2 и более мм рт. ст. у 65 пациентов (68,4%).

Таблица 5. Параметры вентиляторного ответа и легочного газообмена у пациентов с ФКТ в покое и при нагрузке (n = 95)

Параметры	Среднее значение	95%ДИ
ЧД / мин	39	34–42
ЧД, % должной	92,8	84,2–101,5
V [˙] E, л/мин	53,1	46,3–59,9
V [˙] E, % должной	55,2	47,5–62,9
ДР, % должной	18,7	12,3–32,1
VD/VT, % должной	119,8	111,0–128,6
SpO _{2rest'} %	95,6	94,8–96,4
SpO _{2peak'} %	92,9	91,4–94,4
ΔSpO ₂ * %	2,5	1,6–3,3
EqCO ₂	33,3	30,3–36,2
EqO ₂	31,6	28,6–34,5

$$*\Delta SpO_2 = SpO_{2rest} - SpO_{2peak}$$

Был проведен корреляционный анализ Спирмена с характеристиками течения туберкулезного процесса. Статистически значимые коэффициенты корреляции представлены в таблице 6. Потребление кислорода находилось в негативной зависимости от объема специфического поражения легких по данным компьютерной томографии и от выраженности симптомов интоксикации, положительная корреляция была с уровнем гемоглобина крови (Hb). Уровень O₂-пульса также находился в положительной зависимости от величины Hb. Вентиляция легких повышалась с повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ). Частота дыхания и отношение VD/VT повышались, а параметры артериального давления снижались при повышении выраженности интоксикации.

Заключение

Таким образом, у большинства обследованных пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких наблюдались обструктивные нарушения механики дыхания, приводящие к формированию воздушных ловушек и развитию статической гиперинфляции легких. Рестриктивный и смешанный варианты вентиляционных нарушений встречались реже, но снижение легочного газообмена у таких больных было более выраженным.

У всех обследованных пациентов была снижена физическая работоспособность. Снижение толерантности к нагрузке

Таблица 6. Коэффициенты корреляции параметров КПНТ с характеристиками течения ФКТ ($p < 0,05$)

Параметры	Объем поражения	Симптомы интоксикации	АСТ	АЛТ	Нб
$V'O_2$	-0,499	-0,481			0,618
O_2 -пульс					0,626
$V'E$			0,503	0,507	
ЧД	0,477	0,449			
VD / VT		0,534	0,559		
САД	-0,607	-0,601			
ДАД		-0,48			

выявлено у большинства больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Ведущим механизмом снижения толерантности к нагрузке в группе обследованных пациентов было нарушение утилизации кислорода (снижение порога анаэробного метаболизма). Также были выявлены нарушения доставки кислорода (снижение кислородного пульса), эффективности вентиляции (повышение вентиляционного ответа со снижением дыхательного резерва, повышенные вентиляционные эквиваленты на анаэробном пороге), вентиляционно-перфузионных отношений (повышение доли физиологического мертвого пространства).

Резерв частоты сердечных сокращений был адекватным нагрузке, дыхательный резерв снижен. Ведущим типом адаптации к возрастающей нагрузке у обследованных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом был хронотропно-респираторный.

Наблюдалась статистически значимая зависимость ответа на физическую нагрузку метаболических, вентиляционных и гемодинамических параметров от клинико-лабораторных характеристик течения туберкулезного процесса (объема специфического поражения, выраженности симптоматики интоксикации, уровней АЛТ, АСТ, гемоглобина).

Литература

1. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. и др. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России // Медицинский альянс. – 2019. – № 2. – С. 6-23.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. Аналитический обзор Центра мониторинга туберкулеза. [Электронный ресурс] URL: https://mednet.ru/imges/mterils/CMT/2018_god_tuberkulez_epiditsuciya.pdf. (Дата обращения 21.01.2021).
3. Полтавская М.Г., Чомахидзе П.Ш., Мозжухина Н.В., Сыркин А.Л. Данные эргоспирометрии в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений при плановых абдоминальных операциях // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11. – № 2. – С. 58-62.
4. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. Клинические рекомендации Российского респираторного общества. [Электронный ресурс] URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (Дата обращения 21.01.2021).
5. Чушкин М.И., Сенчихин П.В., Жутиков Д.А. Толерантность к физической нагрузке у пациентов, излеченных от туберкулеза легких, и ее корреляция с качеством жизни // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 230-231.
6. Чушкин М.И., Отс О.Н., Мандрыкин С.Ю., Тихоход Э.А., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Тест с шестиминутной ходьбой и его корреляция с качеством жизни, функцией внешнего дыхания у больных с посттуберкулезными изменениями. // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 69-73.
7. Balady G.J., Arena R., Sietsema K. et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 191-225.
8. Berry J.D., Pandey A., Gao A. et al. Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6. – P. 627–634.
9. Brunelli A., Kim A.W., Kenneth I. et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery // CHEST. – 2013. – Vol. 143. – № 5 (Suppl). – P.166–190.
10. Chushkin M., AksenoVA V., Bogorodskaya E. et al. The six-minute walk test as a measure of exercise capacity in patients cured for pulmonary tuberculosis // Eur. Respir J. – 2012. – Vol. 40. – Suppl. 56. – 208s.
11. Chushkin M., Mandrykin S., Tikhokhod E., Smerdin S. Can sport exercise prevent loss quality of life and pulmonary function after tuberculosis? // Chest. – Vol. 142. – No. 4. – 217A.
12. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M. et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction // Circ. Heart Fail. – 2015. – Vol. 8. – P. 286-294.
13. Esposito F., Mathieu-Costello O., Shabetai R. et al. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1945-1954.
14. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49: 1600016. doi.org/10.1183/13993003.00016-2016.
15. Hebestreit H., Hulzebos E.H.J., Schneiderman J.E. et al. Prognostic value of CPET in CF Study Group. Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 199. – P. 987-995.
16. Jones N.L., Killian K.J. Exercise limitation in health and disease // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 632-641.
17. Kodama S., Saito K., Tanaka S. et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2024-2035.

18. Laviolette L., Laveneziana P. Exercise testing in the prognostic evaluation of patients with lung and heart diseases. In: Palange P., Laveneziana P., Neder J.A. et al. eds. *Clinical Exercise Testing // ERS Monograph*. – 2018. – P. 222-234.
19. Maeder M.T., Thompson B.R., Brunner-La Rocca H.P. et al. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 855-863.
20. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 720-735.
21. McCoy J., Bates M., Eggett C. et al. Pathophysiology of exercise intolerance in chronic diseases: the role of diminished cardiac performance in mitochondrial and heart failure patients // *Open Heart*. – 2017. – Vol. 4: e000632.
22. Neder J.A., Laveneziana P., Ward S.A. et al. Introduction: CPET in clinical practice. Recent advances, current challenges and future directions. In: Palange P., Laveneziana P., Neder J.A. et al. eds. *Clinical Exercise Testing // ERS Monograph*. – 2018. – x-xxv.
23. Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M. et al. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2008. – Vol. 4. – P. 92-100.
24. O'Donnell D., Elbhairi A., Berton D. et al. Exercise testing in the evaluation of pharmacotherapy in COPD. In: Palange P., Laveneziana P., Neder J.A. et al. eds. *Clinical Exercise Testing // ERS Monograph*. – 2018. – P. 235-250.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 948-968.
26. Radtke T., Crook S., Kaltsakas G. et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases // *Eur. Respir. Review*. – 2019. – Vol. 28: 180101. [Электронный ресурс] URL: <https://err.ersjournals.com/content/errev/28/154/180101.full.pdf>. (Дата обращения 21.01.2021).
27. Spee R.F., Niemeijer V.M., Wessels B. et al. Characterization of exercise limitations by evaluating individual cardiac output patterns: a prospective cohort study in patients with chronic heart failure // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015. – Vol. 15: 57. [Электронный ресурс] URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-015-0057-6>. (Дата обращения 21.01.2021).
28. Wanger J., Clausen J. L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 511-522.
29. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 1193-1198.

Сведения об авторах

Кирюхина Лариса Дмитриевна – ведущий научный сотрудник, координатор направления «Клиническая физиология», заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4

Тел. +7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Нефедова Наталия Григорьевна – старший научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4

Тел. +7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: kulakovang@mail.ru

Кокорина Елена Васильевна – врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4

Тел. +7 (812) 775-75-55, факс (812) 579-25-73

e-mail: alae.majoris@yandex.ru

Соколович Евгений Георгиевич – заместитель директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, профессор, выполняющий лечебную работу кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4

Тел. +7 (812) 775-75-50, факс (812) 579-25-73

e-mail: sokole@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович – директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4

Тел. +7 (812) 775-75-50, факс (812) 579-25-73

e-mail: glhirurg2@mail.ru

МОНИТОРИНГ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 У РАБОТНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СТАЦИОНАРА

Ю.Ю. Гармаш^{1,2}, Д.А. Иванова^{1,2}, С.Е. Борисов^{1,2}, Е.М. Богородская^{1,2}, Н.В. Яковлева¹, А.А. Александров¹

MONITORING OF SARS-COV-2 ANTIBODIES IN TUBERCULOSIS IN-PATIENT CLINIC STUFF

Yu.Yu. Garmash, D.A. Ivanova, S.E. Borisov, E.M. Bogorodskaya, N.V. Yakovleva, A.A. Aleksandrov

Цель. Изучение особенностей гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 среди работников противотуберкулезного стационара в условиях распространения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Представлены промежуточные результаты одноцентрового проспективного наблюдательного исследования, включившего 350 сотрудников туберкулезного легочного стационара, не перепрофилированного для работы с COVID-19. Проанализированы результаты еженедельного мониторинга уровня IgM и IgG за период с 15 мая по 28 ноября 2020 г. в сопоставлении с результатами диагностики случаев заболевания COVID-19 (идентификация возбудителя в мазке из рото- и носоглотки, изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии).

Результаты. За время наблюдения COVID-19 констатирована у 106 чел. (30,3%). Антитела к SARS-CoV-2 (IgG и/или IgM) на старте мониторинга выявлены у 30 чел. (8,6%, 95%ДИ 5,8–12,2%), к концу периода наблюдения – у 95 чел. (27,1%, 95%ДИ 22,7–32,0%). Частота выявления антител у переболевших составила 70,8% (95%ДИ 55,6–88,7%): класса IgM – у 23 (21,7%), класса G – у 73 (68,9%). Медиана срока от выявления заболевания до обнаружения IgM составляла 1,5 нед. (интерквартильный размах 0–4 нед.), до обнаружения IgG – 4 нед. (интерквартильный размах 2–5 нед.). У сотрудников, перенесших COVID-19, на любом сроке наблюдения шансы выработки IgG в защитном титре были выше в случае среднетяжелого или тяжелого течения заболевания с развитием пневмонии по сравнению с легким течением (ОШ 2,6, 95%ДИ 1,1–6,3); выше был и титр IgG ($p < 0,01$). Выявлены «атипичные» варианты антительного ответа у лиц с подтвержденной COVID-19: отсутствие формирования антител (31 чел.), выработка антител только класса M (4 чел.); длительная персистенция IgG в титре менее 30 г/л, задолго опережающая манифестацию заболевания (6 чел.). Чувствительность серологического тестирования как метода выявления текущей и/или перенесенной коронавирусной инфекции составила 70,8% (95%ДИ 61,1–79,2%), специфичность – 91,8% (95%ДИ 87,6–94,9%).

Заключение. Частота выявления антител к SARS-CoV-2 среди работников противотуберкулезного стационара соответствует динамике заболеваемости COVID-19. Вирус-специфичные

Objective. To study the features of humoral immunity to SARS-CoV-2 among the medical staff of an antitubercular hospital in the context of the spread of a new coronavirus infection.

Materials and methods. The interim results of a single-center prospective observational study involving 350 employees of a pulmonary tuberculosis hospital that was not repurposed to work with COVID-19 are presented. The results of weekly monitoring of IgM and IgG levels for the period from May 15 to November 28, 2020, were analyzed in comparison with the results of diagnosis of COVID-19 cases (identification of the pathogen in a smear from the oropharynx and nasopharynx, changes in lung tissue according to computed tomography).

Results. During the observation period, COVID-19 was detected in 106 people (30.3%). Antibodies to SARS-CoV-2 (IgG and/or IgM) were detected at the start of monitoring in 30 people (8.6%, 95%CI 5.8-12.2%), by the end of the follow-up period – in 95 people (27.1%, 95%CI 22.7-32.0%). The frequency of detection of antibodies in the patients was 70.8% (95%CI 55.6-88.7%): IgM class in 23 (21.7%), G class in 73 (68.9%). The median time from disease detection to IgM detection was 1.5 weeks (interquartile range 0-4 weeks), before the discovery of IgG – 4 weeks (interquartile range 2-5 weeks). At any follow-up period, the chances of IgG production in the protective titer were higher in the case of moderate or severe disease with the development of pneumonia compared to the mild course (OR 2.6, 95%CI 1.1-6.3); the IgG titer was also higher ($p < 0.01$). «Atypical» variants of the antibody response were identified in individuals with confirmed COVID-19: no antibody formation (31 people), production of class M antibodies only (4 people); long-term persistence of IgG in a titer of less than 30 g/l, long ahead of the disease manifestation (6 people). The sensitivity of serological testing as a method for detecting current and/or transmitted coronavirus infection was 70.8% (95%CI 61.1-79.2%), and the specificity was 91.8% (95%CI 87.6-94.9%).

Conclusion. The frequency of detection of antibodies to SARS-CoV-2 among employees of the TB hospital corresponds to the dynamics of the incidence of COVID-19. Virus-specific antibodies were detected in 70.8% of COVID-19 survivors (IgG in 68.9%); in the absolute majority of patients, the antibodies remained in a significant titer (IgG > 10 g/l) for 6 months or more at the start of testing. When the disease occurs without the development of viral pneumonia, the chances of forming

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

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

антитела выявлены у 70,8% перенесших COVID-19 (IgG – у 68,9%); у абсолютного большинства переболевших к моменту начала тестирования антитела сохранялись в значимом титре (IgG > 10 з/л) в течение 6 месяцев и более. При заболевании, протекающем без развития вирусной пневмонии, шансы формирования значимого и стойкого антительного ответа значительно ниже. Серологическое тестирование является чувствительным и высокоспецифичным методом выявления перенесенного заболевания COVID-19.

Ключевые слова: серопревалентность, иммуноглобулины M и G, антительный ответ, коронавирусная инфекция COVID-19, медицинские работники

Введение

Недавнее появление и быстрое глобальное распространение коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), и связанного с ним коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19) стало причиной беспрецедентного кризиса в области здравоохранения [1]. Риск развития заболевания, его клинические особенности, течение и прогноз во многом зависят от особенностей функционирования иммунной системы [17, 19, 20, 22].

Одними из первых стали доступны для тестирования показатели гуморального иммунного ответа заболевших и перенесших COVID-19. Быстрое и почти универсальное обнаружение вирус-специфических иммуноглобулинов классов M и G (IgM и IgG) с помощью современных тест-систем свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 вызывает устойчивый B-клеточный ответ. Он направлен на обеспечение нейтрализации вируса при первичном инфицировании и на защиту от повторного заражения. После разрешения инфекции в течение определенного времени синтез антител (IgG) продолжается; долгосрочная защита достигается за счет индукции долгоживущих B-клеток памяти, ее обеспечение имеет важное медицинское и социальное значение [22].

Основным показателем напряженности гуморального иммунного ответа является концентрация вирус-специфичных антител – классов M («первая линия защиты», ассоциируется с текущей инфекцией) и G (маркер текущей и перенесенной инфекции, свидетельствует о формировании долгосрочного иммунного ответа против коронавируса). Особенностью гуморального ответа на инфекцию SARS-CoV-2 является небольшой временной промежуток между появлением в крови разных классов иммуноглобулинов [13]. Согласно Временным методическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции [1] серологическое тестирование на IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 рекомендуется использовать: 1) в качестве дополнительного метода

a significant and persistent antibody response are significantly lower. Serological testing is a sensitive and highly specific method for detecting a previous COVID-19 disease.

Key words: seroprevalence, immunoglobulins M and G, antibody response, COVID-19, medical staff

диагностики острой инфекции (с учетом серонегативного периода); 2) для выявления лиц с бессимптомной формой инфекции; 3) для отбора потенциальных доноров иммунокомпетентной плазмы; 4) для установления факта перенесенной ранее инфекции при обследовании групп риска и проведении массового обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета.

В связи с тем, что COVID-19 признан инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, и одной из приоритетных групп риска инфицирования являются медицинские работники, очень важны определение болеющих бессимптомно, доли переболевших, наличие и характер долговременной защиты от повторного заражения в этой группе. В настоящее время в России регламентировано регулярное (еженедельное) серологическое тестирование всем медицинским работникам, которым оно не проводилось ранее, или если был получен отрицательный результат [1]. Подобные масштабные тестирования проводятся среди сотрудников медицинских организаций различного профиля по всему миру, в рамках государственных программ и научных исследований [5–10, 12, 14, 15, 18]. Результаты их предварительного анализа позволяют выделить ряд важных вопросов, нуждающихся в дальнейшем изучении:

- частота обнаружения вирус-специфичных иммуноглобулинов в значимом титре (т.н. серопревалентность, отождествляемая с популяционным иммунитетом) – показатель не изучен у работников противотуберкулезных учреждений, представляющих особую группу риска ввиду профессионального контакта с туберкулезом и нередко имеющих латентную туберкулезную инфекцию;
- динамика уровней антител переболевших (длительность персистенции разных классов иммуноглобулинов в крови), варианты этой динамики и факторы, ее определяющие;
- взаимосвязь тяжести заболевания и титра антител;
- соотношение титра IgG и риска повторного инфицирования.

Цель исследования

Изучение особенностей гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 среди работников противотуберкулезного стационара в условиях распространения новой коронавирусной инфекции, усиленных противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Основанием для проведения лабораторного обследования на COVID-19 медицинских работников на рабочих местах один раз в неделю и немедленно при появлении симптомов, не исключая COVID-2019, явилось постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30.03.2020 № 9 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-2019» [3] и приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 7 мая 2020 года № 499 «О проведении лабораторных исследований на определение иммуноглобулинов к новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Регулярное исследование крови на IgM и IgG к SARS-CoV-2 проводили с 27.04.2020 г. всем работникам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы» (далее – Центр).

За 6,5 месяца в Центре проведено серологическое исследование 26 475 образцов у 2980 работников медицинских подразделений, не перепрофилированных для работы с COVID-19 (6–10 результатов на человека).

При нормальном содержании антител (IgM – менее 2 оптических световых единиц – ОСЕ, IgG – менее 10 Ед/мл) сотрудники расценивались как «не сталкивавшиеся с вирусом», нуждающиеся в соблюдении мер предосторожности для предотвращения возможного заболевания (22 810 образцов, 86,2%).

При выявлении повышенного титра IgG (10 Ед/мл и более) и нормального содержания IgM (менее 2 ОСЕ) сотрудники расценивались как ранее инфицированные, возможно, перенесшие инфекцию в скрытой (бессимптомной) форме, нуждающиеся только в соблюдении общих правил безопасности и в рабочее время – противоэпидемического режима туберкулезного учреждения (1961 образец, 7,4%). Одновременное выявление повышенного титра IgM и IgG (379 образцов, 1,4%) было основанием для тестирования мазка из носоглотки и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 и компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) с целью выявления бессимптомных носителей и лиц с легким течением болезни, у которых с момента предполагаемого заражения прошло по меньшей мере 10–14 дней и был риск развития вирусной пневмонии. При отсутствии РНК и патологии на КТ сотрудника допускали в работу.

При выявлении титра IgM в пределах 2 ОСЕ и IgG менее 10 Ед/мл результат расценивали как отрицательный (623 образца, 2,4%). При выявлении IgM в титре 2 ОСЕ и более (при отсутствии повышения IgG) результат расценивали как острое заболевание, независимо от наличия клинических проявлений

(701 образец, 2,6%); у сотрудника исследовали мазок из носо- и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2, проводили КТ ОГК. При отсутствии РНК и патологии на КТ сотрудника допускали в работу.

Подробно проанализированы результаты длительного регулярного мониторинга IgM и IgG к SARS-CoV-2 350 сотрудников туберкулезного легочного стационара Клиники № 1 Центра, не перепрофилированного для работы с COVID-19, 300 женщин (85,7%) и 50 мужчин (14,3%). Средний возраст сотрудников составил $50,6 \pm 12,5$ лет (от 21 до 83 лет, медиана – 51 год, интерквартильный размах (ИКР) – 42,0–59,2 года); доля лиц в возрасте 65 лет и старше – 11,4% (40 чел.).

Серологический мониторинг проводили в течение 28 недель, с 15 мая по 28 ноября 2020 года; забор крови на анализ осуществляли с интервалом 7–10 дней. С такой же частотой тестировали мазки из рото- и носоглотки на РНК вируса; при появлении симптомов и/или положительном результате мазка, либо первом выявлении диагностического титра IgM проводили мультиспиральную КТ ОГК в перепрофилированном под коронавирусную инфекцию подразделении Центра.

Для определения иммуноглобулинов использовали иммунохимический анализатор Mindray CL 20001 и наборы реагентов для иммунофлюоресцентного анализа, зарегистрированные в Российской Федерации: 1) SARS Коронавирус антитела класса иммуноглобулин М (IgM), набор для иммунофлюоресцентного анализа (вид 142150); 2) SARS Коронавирус антитела класса иммуноглобулин G (IgG), набор для иммунофлюоресцентного анализа (вид 142300) [4].

Для лабораторного исследования мазков из носоглотки и ротоглотки применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), совмещенной со стадией обратной транскрипции РНК вируса SARS-CoV-2. Использовали термоциклер С1000 системы ПЦР в реальном времени Bio-Rad с флюоресцентной детекцией CFX96 Touch, комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп», набор реагентов АмплиСенс CoV-Bat-FL для выявления РНК коронавирусов, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию (MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) и SARS-CoV-родственных вирусов) методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации; комплект реагентов для получения ДНК на матрице РНК «РЕБЕРТА-L» (обратной транскриптазы) и последующего анализа методом полимеразной цепной реакции (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Проводили сопоставление результатов серологической диагностики с частотой и сроками выявления заболевания. Диагноз COVID-19 устанавливали в соответствии с действующей редакцией Временных методических рекомендаций Минздрава России [1] с помощью идентификации возбудителя (обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из рото- и носоглотки) либо выявления характерных изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК.

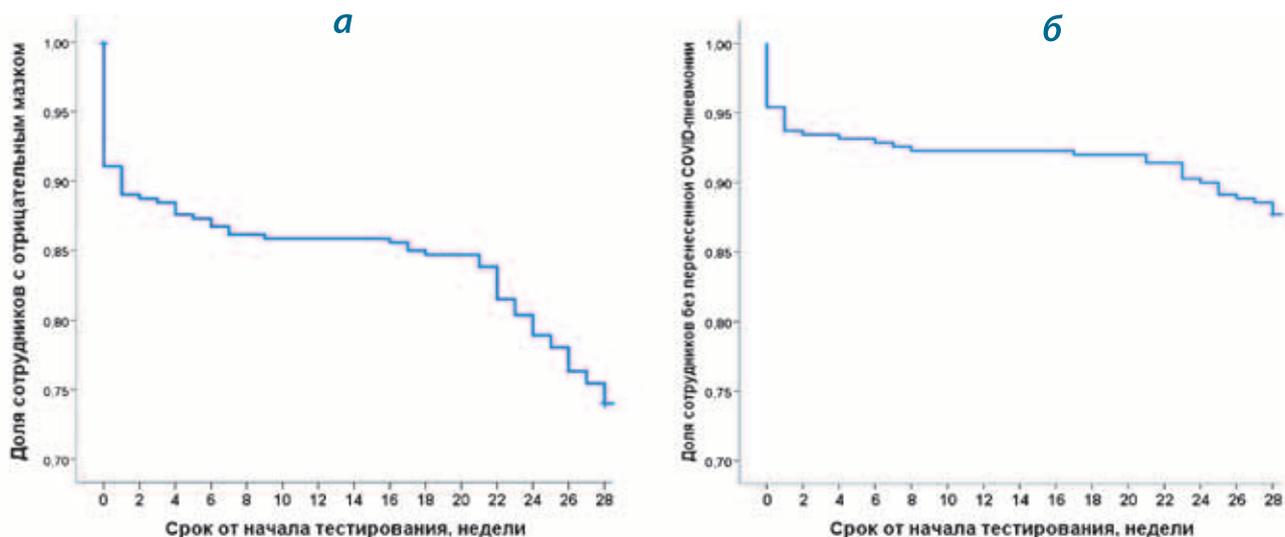


Рис. 1. Динамика доли сотрудников: а) с положительным мазком; б) с коронавирусной пневмонией, развившейся в течение периода наблюдения (кривые Каплана-Майера)

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За все время наблюдения у 91 из 350 сотрудников (26,0%) выявлена РНК коронавируса в мазке из рото- и носоглотки; у 44 чел. (12,6%) выявлена двусторонняя COVID-ассо-

циированная пневмония при КТ ОГК. В целом заболевание новой коронавирусной инфекцией, подтвержденное результатами исследования мазка и/или выявлением характерных изменений при КТ, констатировано у 106 человек (30,3%). Значимых различий по частоте выявления инфекции в зависимости от пола и возраста выявлено не было.

Заболевание выявляли на разных сроках наблюдения; на рисунках 1а и 1б с помощью кривых Каплана-Майера продемонстрировано, что наибольшая заболеваемость отмечена на

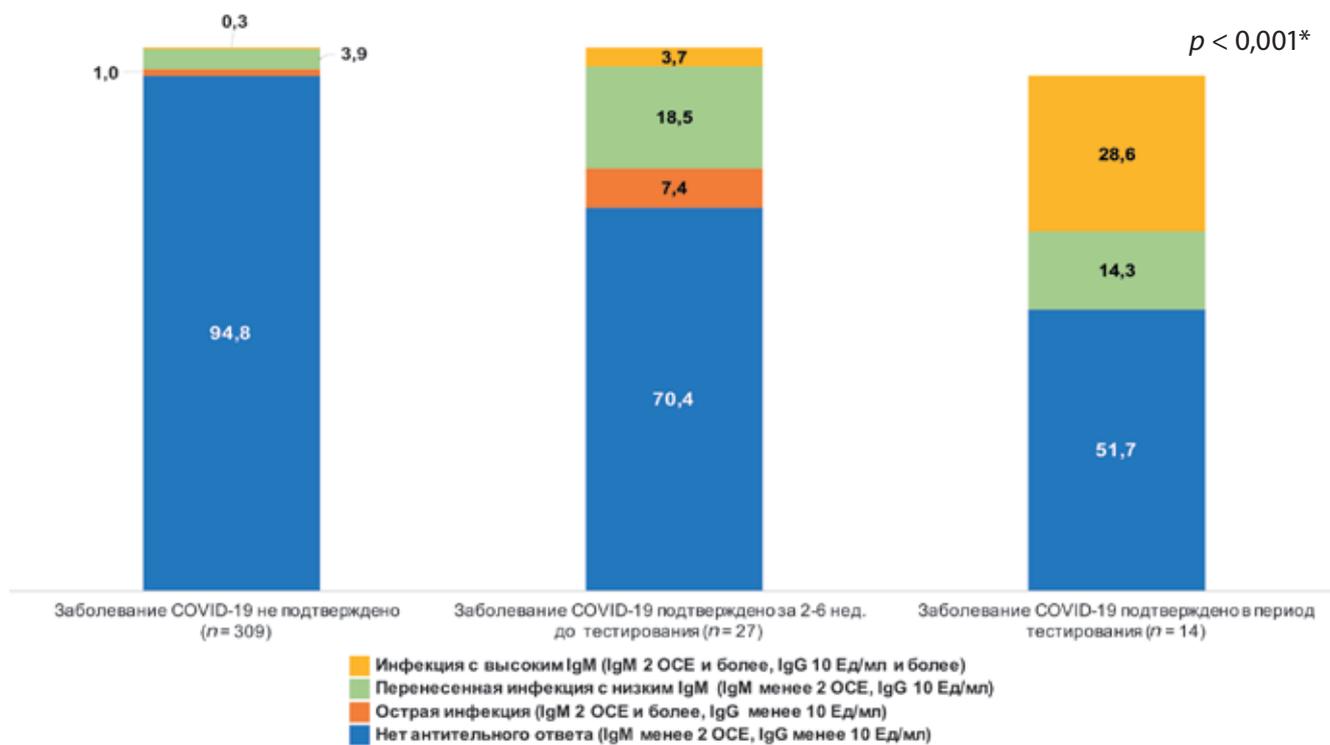


Рис. 2. Результаты первого тестирования 350 сотрудников на антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от факта заболевания COVID-19 (%)

* Значимость межгрупповых различий по критерию χ^2

этапе первых четырех и последних 8–12 недель тестирования (конец весны и осень 2020 года, с наличием «светлого промежутка» в летние месяцы, в соответствии с российскими «волнами» эпидемического процесса COVID-19).

Частота обнаружения антител (IgM и/или IgG) в диагностически значимом титре по результатам первого тестирования (начато в конце апреля 2020 года) составила 8,6% (95%ДИ 5,8–12,2%), на момент окончания 28-недельного периода мониторинга (конец ноября 2020 года) – 27,1% (95%ДИ 22,7–32,0%).

По результатам первого тестирования все 350 человек неравномерно распределились следующим образом:

- большинство составили лица с нормальным титром антител («не сталкивавшиеся с вирусом», IgM менее 2 ОСЕ и IgG менее 10 Ед/мл – 320 чел. (91,4%);
- лица с повышением только IgM, подозрением на острую инфекцию (IgM 2 ОСЕ и более, IgG менее 10 Ед/мл) – 5 чел. (1,4%);
- лица с перенесенной инфекцией (IgM менее 2 ОСЕ, IgG 10 Ед/мл и более) – 19 чел. (5,4%);

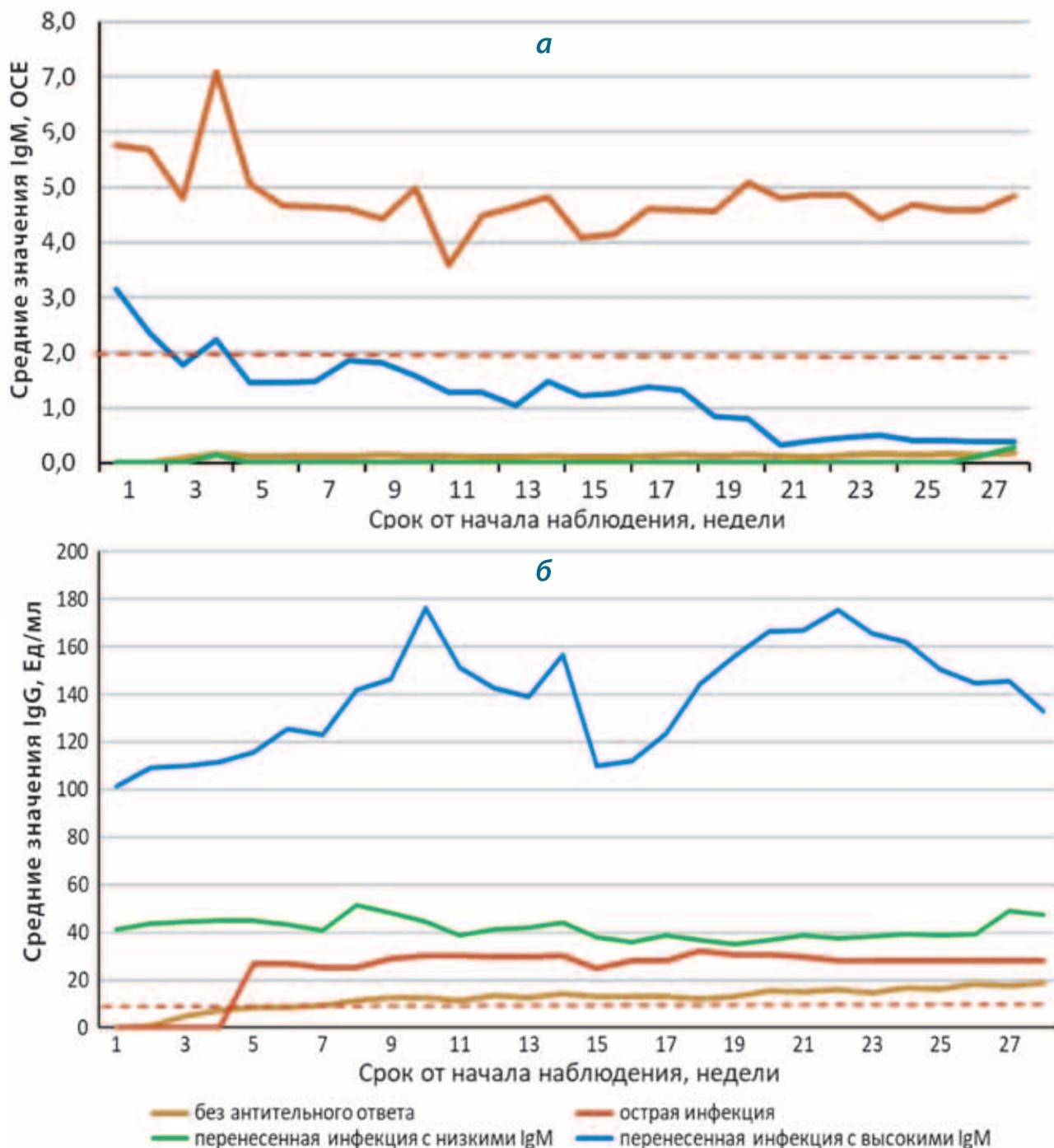


Рис. 3. Динамика титра антител к SARS-CoV-2 (средние значения) у 350 сотрудников туберкулезного стационара в зависимости от наличия и характера повышения антител на старте тестирования: а) IgM; б) IgG

– лица с текущей инфекцией, высоким титром как IgM (2 OCE и более), так и IgG (10 Ед/мл и более) – 6 чел. (1,7%).

При этом 27 чел. (7,7%), по данным анамнеза, перенесли COVID-19, подтвержденную идентификацией возбудителя в мазке (81,5%) и/или результатами КТ (66,6%), в сочетании с характерной симптоматикой, на сроках 2–6 недель (медиана 4 нед.) **до начала тестирования**, еще у 14 чел. заболевание COVID-19 было подтверждено **синхронно с началом тестирования** ($\pm 1-3$ дня). Таким образом, у 41 чел. (11,7%) на момент первого тестирования имелось подтверждение текущей или перенесенной инфекции лучевыми и молекулярно-генетическими методами.

Серологический «паттерн», в зависимости от факта подтвержденной перенесенной инфекции на момент начала тестирования, представлен на рисунке 2. Обращают на себя внимание два факта: выявление диагностического титра антител у лиц без подтвержденного COVID-19 в ближайшем анамнезе и отсутствие сформировавшегося антительного ответа у большинства перенесших COVID-19, что может быть частично объяснено небольшими сроками от момента выявления болезни до проведения теста. У 14 человек с заболеванием, выявленным синхронно с первым тестом на антитела, отмечены три варианта результатов: низкий титр антител (ниже диагностического порога, у 8 чел.), повышение только IgG (2 чел.), повышение антител обоих классов (IgG и IgM, у 4 чел.); изолированного повышения IgM не выявлено.

Среди переболевших COVID-19 обнаружение IgG в первом анализе коррелировало с возрастом: чем старше был переболевший, тем реже выявлялись IgG ($r = -0,475, p = 0,012$). Самая низкая доля серопозитивных по IgG при первом тестировании выявлена среди переболевших сотрудников в возрасте старше 35 лет (5,3% по сравнению с 62,5% среди лиц младше 35 лет, $p = 0,004$ по критерию Фишера).

В целом антитела выявлены у 34,2% лиц с подтвержденным COVID-19 и у 5,2% лиц без подтвержденного заболевания (текущего или в ближайшем анамнезе).

Анализ динамики антительного ответа в общей выборке

На рисунке 3 (а, б) представлена динамика уровня антител (IgM и IgG) в течение периода наблюдения в зависимости от результатов исходного серологического тестирования.

Видно, что у лиц с отсутствием/низким титром IgM на старте тестирования в дальнейшем эпизодов повышения данного показателя не отмечено. Для тех, у кого титр иммуноглобулина М был исходно повышен, дальнейшая динамика распределялась по двум сценариям. В случае формирования высокого титра IgG концентрация IgM в крови постепенно снижалась до субпороговых значений (менее 1 OCE); при изолированном выявлении высоких значений IgM отмечена тенденция к их длительному, относительно монотонному сохранению. Так, у одной сотрудницы, перенесшей COVID-19 тяжелого течения

с субтотальным поражением легких, как на старте тестирования антител (через месяц от дебюта заболевания), так и в течение всего срока мониторинга в крови определяли только повышенный титр IgM (с постепенным снижением от 6,99 до 2,05 OCE); IgG в значимом титре так и не появились, РНК вируса в мазках не выявлено. У двух других «монотонные» IgM сохранялись в течение всего срока наблюдения, без детекции вируса, признаков заболевания и повышения IgG.

Красной пунктирной линией показана граница значимого повышения соответственно IgM (2 OCE) и IgG (10 Ед/мл)

Постепенное формирование значимого титра IgG констатировано у части сотрудников с исходным отсутствием антительного ответа или проявлениями только острой инфекции (изолированное повышение IgM у двух человек), что обусловило рост средних показателей IgG в соответствующих группах. Появление IgG у серонегативных сотрудников было ассоциировано с заболеванием коронавирусной инфекцией в процессе наблюдения.

У лиц с признаками перенесенной инфекции (низкие IgM, высокие IgG) на старте тестирования сохранялся стабильный уровень IgG до конца периода наблюдения.

Наиболее изменчивой была динамика средних значений IgG среди сотрудников, у которых на старте тестирования уровень антител соответствовал текущей инфекции (с повышением как IgM, так и IgG). Обращает на себя внимание наличие двух пиков – на сроках 9–10 и 23–24 недели от начала тестирования. Пять из шести таких сотрудников перенесли COVID-пневмонию: у одного она выявлена до начала тестирования, у остальных – на первой неделе тестирования; у всех шести отмечена негативация IgM в процессе мониторинга. Возможно, повторное нарастание титра IgG в этой группе связано с особенностями ответа на повторную антигенную стимуляцию во вторую волну заболеваемости. Одновременное появление антител обоих классов ассоциировалось с наличием в момент тестирования вирусной пневмонии (70,6% по сравнению с 9,9% среди лиц с другими вариантами антительного ответа, $p < 0,001$).

В целом к концу периода наблюдения формирование защитного титра антител класса G к коронавирусу отмечено у 90 из 350 сотрудников (25,7%). У большинства лиц с исходно повышенным уровнем IgG (23 из 25 чел.) к концу наблюдения отмечено снижение титра в среднем на 41,2% (от 6,0% до 80,0%, медиана – 42,1%, интерквартильный размах – 15,8–67,9%).

Анализ динамики антительного ответа у сотрудников, перенесших коронавирусную инфекцию до начала тестирования

Как видно на рисунке 2, первые результаты серологического исследования этой группы показали низкие (нормальные) титры антител у 19 из 27 чел. (70,4%); у двух (7,4%) выявлены только IgM в высоком титре, у одного сотрудника (3,7%) были повышены и IgM, и IgG; еще у 5 чел. (18,5%) в крови определялся



Рис. 4. Динамика титров IgG (средние значения) у 27 сотрудников с COVID-19, выявленным до начала тестирования, в зависимости от стартовых результатов серологического тестирования. Красной пунктирной линией показана граница диагностически значимого повышения IgG (10 Ед/мл)

высокий уровень IgG, при этом IgM были в пределах нормальных значений. В целом повышение IgM определяли у 3 пациентов (11,1%) этой группы, повышение IgG – у 6 чел. (22,2%).

К концу периода мониторинга значимые титры антител (IgM и/или IgG) определялись у 92,6% сотрудников этой группы (25 из 27 чел.). Учитывая, что индикатором длительного гуморального иммунитета считается персистенция значимого титра IgG, была проанализирована динамика сывороточных концентраций именно этого класса антител в зависимости от наличия и характера антительного ответа на старте тестирования (рис. 4).

Наибольший интерес представляла группа сотрудников с исходным отсутствием антительного ответа. Только у двух из 19 чел. он так и не сформировался (оба перенесли COVID-19 легкой степени тяжести без пневмонии, подтвержденный только результатами ПЦР). У 17 чел. (89,5%) отмечено появление и постепенное нарастание титра IgG; у четырех из них к концу периода наблюдения определялись высокие титры и IgG, и IgM (из них трое перенесли вирусную пневмонию с дебютом болезни за 2 нед. до первого тестирования, чем может быть объяснен его исходно отрицательный результат).

В одном случае после перенесенного COVID-19 тяжелого течения длительное время определялись только IgM, повышение IgG не отмечено (см. выше).

У остальных сотрудников с COVID-19, выявленным до начала тестирования, в процессе мониторинга отмечено постепенное нарастание титра IgG (рис. 4).

Таким образом, появление и сохранение IgG в концентрации более 10 Ед/мл отмечено у 24 из 27 (88,9%, 95%ДИ 71,1–97,0%) переболевших до начала тестирования. Максимальный титр IgG был выше у тех, кто перенес COVID-19 с пневмонией (медиана 145,6 Ед/мл, по сравнению с 78,2 Ед/мл у тех, кто перенес болезнь в легкой форме, $p = 0,006$ по критерию Манна-Уитни).

Повторных случаев заболевания в этой группе не отмечено.

С учетом полученных данных **взаимосвязь тяжести заболевания** (наличия или отсутствия пневмонии) и **обнаружения значимого уровня антител** проанализирована у 106 сотрудников, перенесших коронавирусную инфекцию на любом сроке наблюдения; из них у 44 чел. (41,5%) диагностирована пневмония, у 62 чел. (58,5%) изменений в легочной ткани выявлено не было.

Антитела выявлены у 75 перенесших COVID-19 – 70,8%, (95%ДИ 55,6–88,7%): класса IgM – у 23 (21,7%), IgG – у 73 (68,9%). Медиана срока от выявления заболевания до обнаружения IgM составляла 1,5 нед. (интерквартильный размах 0–4 нед.), до обнаружения IgG – 4 нед. (интерквартильный размах 2–5 нед.).

Перенесенная пневмония ассоциировалась с высокой вероятностью появления значимого титра IgG: у 80,0% перенесших пневмонию и 60,7% без пневмонии, $p < 0,05$ по точному критерию Фишера. Шансы выработки защитного титра IgG после пневмонии в 2,6 раза превышали таковые после COVID-19 легкого течения (ОШ 2,6, 95%ДИ 1,1–6,3). Влияния возраста и пола на вероятность, выраженность и сроки формирования антительного ответа не обнаружено.

У 31 чел. с подтвержденной обнаружением РНК SARS-CoV-2 коронавирусной инфекцией при неоднократном исследовании антител к возбудителю не было выявлено. В эту группу вошли преимущественно лица с COVID-19 легкого течения (без пневмонии, у 24 из 31 чел., 77,4%) или с пневмонией, но развившейся ближе к окончанию периода наблюдения (7 чел., 22,6%), вероятно, на этот момент антитела не успели выработаться.

Была проанализирована и обратная ситуация – выявление диагностического титра антител к SARS-CoV-2 при отсутствии симптомов заболевания, РНК вируса по результатам исследования мазка, поражения легких по данным КТ (у 21 чел., 6,0%). У 17 чел. (81,0%) определялись IgG, из них у 9 – уже на этапе первого тестирования. Титр антител класса G в этой группе был значимо ниже, а их нарастание – более медленным, чем у сотрудников с COVID-19, подтвержденным молекулярно-генетическим и лучевым методами исследования. Медианы максимальных значений IgG составили соответственно 51,7 и 124,4 Ед/мл, $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни (рис. 5 а, б), при этом значимые различия фиксировались начиная с 4 недели периода мониторинга. В отношении титра IgM таких различий не отмечено.

Не у всех обследованных отмечена классическая последовательность «выявление возбудителя/манифестация заболевания – обнаружение антител» [2].

Так, среди 106 сотрудников, перенесших COVID-19 в течение периода наблюдения, у 7 чел. (6,6%) повышение IgM выявлено одновременно с установлением диагноза по данным ПЦР и/или КТ; еще у трех сотрудников появление значимого титра IgM к коронавирусу опережало положительный мазок и развитие пневмонии соответственно на 2, 6 и 22 (!) недели (при этом IgG не формировались).

Повышение IgG у 11 (10,4%) переболевших выявлено одновременно с установлением диагноза новой коронавирусной инфекции; у 6 чел. (5,7%) формирование IgG предшествовало манифестации заболевания на 17–28 недель. У всех шести титры IgG варьировали в диапазоне 10–30 Ед/мл, а развитие заболевания могло быть расценено как реинфекция; к моменту манифестации симптомов/выявления возбудителя в мазке уровень IgG значимо повышался (в 5 раз и более).

Чувствительность серологического тестирования как метода выявления текущей или перенесенной коронавирусной инфекции составила 70,8% (95%ДИ 61,1–79,2%), специфичность – 91,8% (95%ДИ 87,6–94,9%).

Обсуждение

Данное исследование является пилотным; представлены результаты промежуточного анализа, серологический мониторинг в настоящее время продолжается. Предполагается, что в дальнейшем одним из основных факторов, определяющих динамику антительного ответа, станет массовая вакцинация сотрудников.

Исследование имеет ряд ограничений. Так, не учтен ряд важных переменных с потенциальным влиянием на выработку антител: профессиональный статус, сопутствующая патология, известный профессиональный и семейный контакт с заразившимися, детали течения COVID-19 (тяжесть согласно принятым критериям, наличие осложнений, применение иммуносупрессивной терапии) и т. д. Все эти факторы планируется изучить при заключительном анализе. В выборку вошли сотрудники медицинских и немедицинских подразделений клинического противотуберкулезного стационара, оказывающего преимущественно плановую специализированную помощь, работающие на одной территории; в условиях

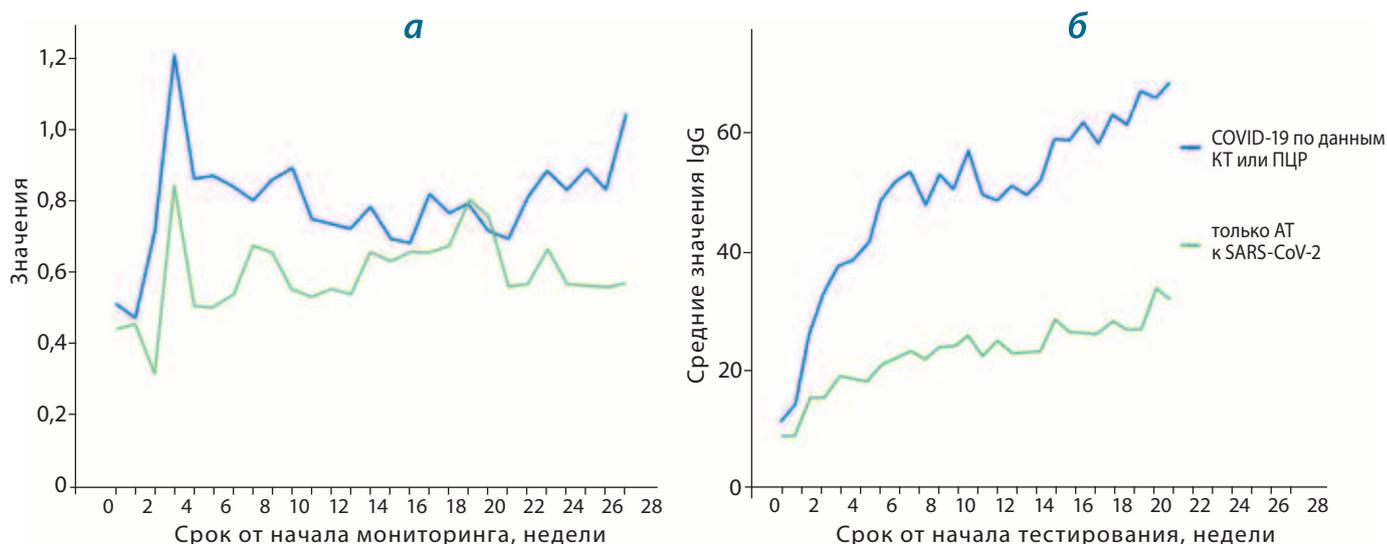


Рис. 5. Динамика средних значений титра антител в течение периода мониторинга у лиц с наличием (синяя линия) и отсутствием (зеленая линия) других проявлений COVID-19: а) уровень IgM, б) уровень IgG

однотипных противоэпидемических мероприятий, что следует учитывать при оценке репрезентативности выборки.

Серопревалентность на момент начала мониторинга (через 2 месяца от старта эпидемического роста новой коронавирусной инфекции в России) составила 8,6% (95%ДИ 5,8–12,2%). Эти данные согласуются с результатами многочисленных исследований по частоте выявления антител среди медицинских работников здравоохранения, проведенных в разных странах в марте-июне 2020 года [5, 6, 9, 10, 12, 14, 16]. В некоторых из них отмечено нарастание серопревалентности в динамике (обычно через 8 недель). В настоящем исследовании к концу периода мониторинга 6,5 месяца доля сотрудников с наличием антител к SARS-CoV-2 возросла до 27,1% (95%ДИ 22,7–32,0%), что явилось закономерным следствием заболевания COVID-19 у трети обследованных в условиях профессионального риска.

Важным и оптимистичным фактом является сохранение значимых титров IgG в течение 6 месяцев и более у абсолютного большинства сотрудников, переболевших к моменту начала тестирования. Следует отметить низкую серопревалентность в отношении IgM, вариабельность изменений титра антител этого класса в динамике, что может быть связано с особенностями иммунного ответа при коронавирусной инфекции. Значение длительной персистенции изолированного повышения антител класса М у переболевших нуждается в изучении [11].

В исследовании подтверждена закономерная взаимосвязь выраженности и стойкости антительного ответа с одним из маркеров тяжести течения COVID-19 – наличием вирусной пневмонии независимо от объема поражения легочной ткани. Наличие пневмонии ассоциируется с более высокой вирусной нагрузкой [13, 21], массивным выбросом провоспалительных цитокинов, в том числе активирующих гуморальный ответ, и, соответственно, гарантирует переболевшим выраженное и стойкое повышение титра антител. У людей с малосимптомным течением инфекции без пневмонии шансы выработки защитного титра антител оказались в 2,6 раза меньшими, что может предполагать более высокий риск повторного заболевания в этой группе.

С другой стороны, в процессе мониторинга выявлена группа серопозитивных сотрудников без каких-либо признаков перенесенного или текущего COVID-19. Более низкий титр антител может свидетельствовать о невысокой вирусной нагрузке либо о недостаточном иммунном ответе; вероятнее всего, в наших наблюдениях имело место бессимптомное течение инфекции.

В качестве «атипичного» варианта антительного ответа заслуживает внимания факт «опережающего» появления анти-

тел (и М, и G). Что лежит в его основе, пока не ясно. В качестве основной гипотезы можно предположить реинфекцию у человека, ранее переболевшего COVID-19 в легкой форме, либо персистирующую инфекцию. Возможно, минимальная вирусная нагрузка, несовпадение активного выделения вируса с графиком тестирования, недостаточная чувствительность метода привели к ложноотрицательным результатам ПЦР-диагностики, а сформировавшийся гуморальный иммунный ответ (IgG в титре до 30 Ед/мл) оказался недостаточным для защиты от повторной инфекции.

В исследовании подтверждены высокие показатели чувствительности и специфичности серологического тестирования в отношении детекции перенесенного и/или текущего заболевания COVID-19, что позволяет продолжить его успешное применение при обследовании медицинских работников.

Заключение

По результатам исследования отмечено нарастание частоты выявления антител к SARS-CoV-2 среди работников противотуберкулезного стационара в соответствии с уровнем заболеваемости COVID-19 – от 8,6% в мае 2020 г. до 27,1% (95% ДИ 22,7–32,0%) к концу ноября 2020 года.

Частота выявления антител у переболевших COVID-19 составила 70,8% (IgG – 68,9%); у абсолютного большинства переболевших к моменту начала тестирования антитела сохранялись в значимом титре (IgG более 10 Ед/мл) в течение 6 месяцев и более.

Выраженность и длительность повышения иммуноглобулинов ассоциируется с развитием вирусной пневмонии; при заболевании, протекающем без развития пневмонии, шансы формирования значимого и стойкого антительного ответа в 2,6 раза меньше (ОШ 2,6, 95%ДИ 1,1–6,3).

Возможно выявление «атипичных» вариантов антительного ответа (отсутствие формирования антител у лиц с подтвержденным COVID-19, выработка антител только класса М); длительная персистенция иммуноглобулинов G в титре менее 30 Ед/мл не исключает риска заболевания COVID-19 в дальнейшем.

Чувствительность серологического тестирования как метода выявления текущей или перенесенной коронавирусной инфекции составила 70,8% (95%ДИ 61,1–79,2%), специфичность – 91,8% (95%ДИ 87,6–94,9%).

Полученные результаты являются пилотными; они позволили обозначить ряд вопросов для дальнейшего изучения в рамках более масштабного исследования по данным продолжающегося серологического мониторинга.

Литература

1. Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9). – 236 с. [Электронный ресурс] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (Дата обращения 12.02.2021).

2. Клиническая иммунология и аллергология / [Д. Адельман, Х. Кесарвала, Т. Фишер и др.]; Под ред. Г. Лолора - младшего и др.; Пер. с англ. М.В. Пащенкова и Н.Б. Гамалеи. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
3. О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-2019: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30.03.2020 № 9.
4. Об особенностях обращения медицинских изделий, в том числе государственной регистрации серии (партии) медицинского изделия: постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 430 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 02.06.2020 № 804).
5. Яскова О.А. Первые результаты лабораторного обследования на антитела к SARS-CoV-2 медицинского персонала ГБУЗ «Междуреченская городская больница» // МедиАль. – 2020. – № 2. – С. 14-17. doi.org/10.21145/2225-0026-2020-2-14-17.
6. Brant-Zawadzki M., Fridman D., Robinson P.A. et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in health care workers: Preliminary report of a single center study // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – N. 11. – e0240006. doi.org/10.1371/journal.pone.0240006.
7. Bruni M., Cecatiello V., Diaz-Basabe A. et al. Persistence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in non-hospitalized COVID-19 convalescent health care workers // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9. – 3188. doi: 10.3390/jcm9103188.
8. Cooper D.J., Lear S., Watson L. et al. A prospective study of risk factors associated with seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers at a large UK teaching hospital // MedRxiv. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.03.20220699>. (Дата обращения 12.02.2021).
9. De Carlo A., Lo Caputo S., Paolillo C. et al. SARS-COV-2 serological profile in healthcare professionals of a Southern Italy hospital // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17. – 9324. doi: 10.3390/ijerph17249324.
10. Dimeglio C., Herin F., Miedougé M. et al. Screening for SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers in a university hospital in southern France // J. Infection. – 2020. – Vol. 81. – N. 3. – P. 420-426. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.035.
11. Figueiredo-Campos P., Blankenhau B., Mota C. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset // Eur. J. Immunol. – 2020. – Vol. 50. – N. 12. – P. 2025-2040. doi: 10.1002/eji.202048970.
12. Herzberg J., Vollmer T., Fischer B. et al. Prospective sero-epidemiological evaluation of SARS-CoV-2 among health care workers in a German secondary care hospital // Int. J. Inf. Dis. – 2021. – Vol. 102. – P. 136-143. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.026.
13. Huang A.T., Garsia-Carreras B., Hitchings M.D.T. et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11. – 4704. doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4.
14. Kasztelewicz B., Janiszewska K., Burzyńska J. et al. Prevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 among healthcare workers in a tertiary pediatric hospital in Poland // MedRxiv. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://www.medrxiv.org/content/11.28.20239848>. (Дата обращения 12.02.2021). doi.org/10.1101/2020.11.28.20239848.
15. Kumar A., Sathyapalan D., Ramchandran A. et al. SARS-CoV-2 antibodies in healthcare workers in a large university hospital, Kerala, India // CMI. – 2020. –doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.013.
16. Lai C.-C., Wang J-H., Hsueh P.-R. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 101. – P. 314-322. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.011.
17. Lebeau G., Vagner D., Frumence E. et al. Deciphering SARS-Cov-2 virologic and immunologic features // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – N. 16. – 5932. doi: 10.3390/ijms21165932.
18. Psychogiou M., Karabinis A., Pavlopoulou I.D. et al. Antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a country with low burden of COVID-19 // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – N. 12. – e0243025. doi.org/10.1371/journal.pone.0243025.
19. Rydzynski Moderbacher C.R., Ramirez S., Dan J. M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS -CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity // Cell. – 2020. – Vol. 183. – N. 4. – P. 996-1012. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
20. Talotta R., Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic // World J. Clin. Cases. – 2020. – Vol. 8. – N. 17. – P. 3621-3644. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621.
21. Tan A.S., Nerukaz S.N., Tan W.C.C. et al. The virological, immunological, and imaging approaches for COVID-19 diagnosis and research // SLAS Technol. – 2020. – Vol. 25. – N. 6. – P. 522-544. doi: 10.1177/2472630320950248.
22. Vabret N., Britton G. J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science // Immunity. – 2020. – Vol. 52. – N. 6. – P. 910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.

Сведения об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по медицинской части Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (964) 521-85-58

e-mail: ygarmash@mail.ru

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь ГБУЗ города Москвы «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

Тел. +7 (926) 373-94-77

e-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «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

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

Богородская Елена Михайловна – директор ГБУЗ города Москвы «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

Тел. 8 (499) 268-00-05

e-mail: cbt@zdrav.mos.ru

Яковлева Наталья Викторовна – старшая медицинская сестра Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (909) 633-30-24

e-mail: lazorkina76@mail.ru

Александров Андрей Александрович – врач клинико-диагностической лаборатории Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «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 (910) 483-50-46

e-mail: aaalex70@yandex.ru

COVID-19 У БОЛЬНЫХ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

О.Н. Зубань, О.В. Смирнова, М.Н. Решетников

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»**COVID-19 IN TUBERCULOSIS PATIENTS: SINGLE CARE CENTER EXPERIENCE**

O.N. Zuban, O.V. Smirnova, M.N. Reshetnikov

Цель. Дать клиническую характеристику группе больных с тройной инфекцией: туберкулезом в сочетании с ВИЧ и COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 526 больных коинфекцией COVID-19/туберкулез. Первую (основную) группу составили 113 (21,5%) ВИЧ-позитивных пациентов (средний возраст – 39 лет), вторую (сравнения) – 413 (78,5%) ВИЧ-негативных (средний возраст – 42 года).

Результаты. Подверженность больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез новой коронаривирусной инфекции (COVID-19) наиболее характерна для возрастной группы от 31 года до 50 лет (78,8%), втрое чаще заболевают мужчины (75,2%) и в подавляющем большинстве (97,3%) неработающие трудоспособного возраста. Доля постоянных жителей составила 35,4% и 39,0% в основной и контрольной группах соответственно, остальные отнесены к мигрирующему населению ($p > 0,05$). Лиц БОМЖ было существенно больше среди больных с тройной инфекцией по сравнению с двойной: 32,7% против 16,0% ($p < 0,05$). Летальность оказалась выше при коинфекции COVID-19/ВИЧ/туберкулез: 8,9% против 6,8% у ВИЧ-негативных ($p < 0,05$). В основной группе из 10 умерших большинство (7 чел.) скончалось от осложнений ВИЧ-инфекции и туберкулеза и лишь 3 чел. – от новой коронаривирусной инфекции. В контрольной группе среди причин смерти доминировала новая коронаривирусная инфекция (15 из 28 чел., 53,6%), реже летальный исход вследствие туберкулеза (5 чел., 17,9%), осложнений ВИЧ и туберкулеза (8 чел., 28,6%). Активный туберкулез в основной группе отмечен у 106 чел. (93,8%), у 7 чел. (6,2%) – его отдаленные последствия.

Тяжесть состояния пациентов с тройной инфекцией определяется в основном ВИЧ (100% в стадиях IVБ и IVВ), туберкулезом и другими вторичными, а также интеркуррентными заболеваниями: на одного больного приходится 1,7 локализаций туберкулеза и 3,2 сопутствующих заболевания. Менее половины (44,2%) больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, заболевших COVID-19, получают ВААРТ, у 46,9% сывороточный уровень CD4⁺ не превышал 100 кл/мм³, у 15,0% – составлял от 100 до 350 кл/мм³.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, COVID-19

Введение

Пандемия вызванной вирусом SARS-Cov-2 инфекции (COVID-19) явилась серьезным вызовом не только для медицинских организаций, но и для систем здравоохранения

Background. Little is known about the relationship between the COVID-19, HIV and tuberculosis (TB).

The aim of this study is to describe a group of patients with triple infection: TB (active disease or sequelae)/HIV and COVID-19.

Materials and methods. Data from 526 hospitalized patients with TB and COVID-19 were analyzed. HIV(+) were 113 (21.5%) patients (median age 39 y.o.), HIV(-) – 413 (78.5%) (median age 42 y.o.).

Results. The susceptibility of HIV/TB patients to SARS-CoV-2 (COVID-19) is most typical in age from 31 till 50 years old (86.0%), in men mostly (75.2%) and unemployed of working age (97.3%). A proportion of residents was 35.4% and 39.0% in groups 1 and 2 respectively, others were migrants ($p > 0,05$). Homeless people dominate in group of triple infection: 32.7% vs 16,0% ($p < 0,05$). Mortality rate was higher in COVID-19/HIV/TB patients: 8,9% vs 6,8% in HIV(-) ($p < 0,05$). Overall, 38 out of 526 (7.2%) patients died. The most (7 – 70.0%) deceased out of 10 in group 1 died from HIV complications and TB, and only 3 (30,0%) of them died from COVID-19. The main cause of mortality in group 2 was COVID-19 – in 15 (53.6%) cases out of 28, HIV+TB complications – in 8 (28.6%) and TB – in 5 (17.9%). Active tuberculosis diagnosed in 106 (93.8%) in group 1, sequelae – in 5 (17.9%).

The health status of triple infection patients is determined mainly by stage of HIV (100% were in IV B and IVC stages), TB and others secondary and concomitant diseases. There are 1.7 localizations of tuberculosis and 3.2 associated diseases per patient. Less than half (44.2%) of HIV/TB patients with COVID-19 receive HAART, 46.9% have serum CD4⁺ levels below 100 cells/mm³, and 15.0% range from 100 to 350 cells/mm³.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, COVID-19

во всем мире. Первое в мире исследование когорты из 49 больных с коинфекцией COVID-19 и туберкулезом в восьми странах выявило, что противотуберкулезная терапия не предотвращает развитие COVID-19. Также не подтвержден

вклад COVID-19 в патоморфоз туберкулеза [3]. Не определено влияние коинфекции COVID-19/туберкулез на систему здравоохранения (количество койко-дней пребывания в стационаре и нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ, потребность в дополнительных медикаментах и средствах индивидуальной защиты и т.п.). Не получено данных о защитном влиянии вакцинации БЦЖ на развитие COVID-19. Не изучены межлекарственные взаимодействия при одновременном лечении COVID-19 и туберкулеза.

Тройное бремя COVID-19, туберкулеза и ВИЧ является одной из основных глобальных проблем здравоохранения XXI века. Глубокое понимание пандемий коинфекции ВИЧ/туберкулез и COVID-19 важно, поскольку эти три заболевания могут влиять друг на друга. По данным J.L. Tamuzi с соавт. (2020), коинфекция ВИЧ/туберкулез или только туберкулез увеличивают риск тяжелого/критического течения COVID-19, смертности, увеличивают сроки выздоровления [1]. Авторы полагают, что больные активным туберкулезом больше рискуют заболеть COVID-19 по сравнению с перенесшими туберкулез [2]. Опыт наблюдения за пациентами с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез в мировой практике ограничен и поэтому представляет собой научный и практический интерес.

Цель исследования

Дать клиническую характеристику группе больных с тройной инфекцией: туберкулезом (активным или перенесенным) в сочетании с ВИЧ-инфекцией и COVID-19.

Материал и методы исследования

На базе Клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом за период с 20 апре-

ля по 30 ноября 2020 года клиническим, лучевым и лабораторным исследованиям были подвергнуты 526 больных активным или латентным туберкулезом и COVID-19. Для диагностики туберкулеза применяли бактериологические, иммунологические (проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным) и молекулярно-генетические методы, в том числе Xpert MTB/RIF. Всем проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов дыхания, результаты сравнивали с наиболее поздними данными до манифестации COVID-19. Одновременно осуществляли тестирование на ВИЧ. Диагностика COVID-19 была основана на результатах полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на РНК вируса в мазках из носо- и ротоглотки. Пациент считался лабораторно COVID-19-негативным после получения двух отрицательных мазков, выполненных последовательно на 11-е и 13-е сутки заболевания. При их положительных результатах мазки повторяли каждые 7 дней.

Результаты исследования

Установлено, что COVID-19 и туберкулез у 113 (21,5%) пациентов сочетался с ВИЧ-инфекцией (I группа), а 413 (78,5%) пациентов были ВИЧ-негативными (II группа). Из числа больных I группы 76 чел. (67,3%) были направлены противотуберкулезными учреждениями, 37 чел. (32,7%) – общей лечебной сетью, 2 чел. (1,8%) обратились за помощью самостоятельно и 12 чел. (10,6%) были доставлены в порядке оказания скорой медицинской помощи (СМП). Основные демографические, эпидемиологические и клинические характеристики изучаемой когорты представлены в таблице 1.

Заболевшие тройной инфекцией были несколько моложе: медиана возраста – 39 лет против 42 в группе

Таблица 1. Демографические, эпидемиологические и клинические показатели больных туберкулезом и COVID-19 (n = 413) и больных туберкулезом, ВИЧ и COVID-19 (n = 113)

Показатель	Кoineкция COVID-19/ТБ		Кoineкция COVID-19/ВИЧ/ТБ	
	абс.	%	абс.	%
Возраст	42 (18-91)		39 (18-91)	
Мужчины	305	73,8	85	75,2
Женщины	108	26,2	28	24,8
Москвичи	161	39,0	40	35,4
Регионы РФ	107	25,9	26	23,0
Ближнее зарубежье	70	16,9	10	8,8
Дальнее зарубежье	12	2,9	1	0,9
Лица БОМЖ	66	16,0	37	32,7
Занятость:				
работающие	58	14,0	3	2,7
неработающие	314	76,0	110	97,3
пенсионеры	33	8,0	0	0
студенты	12	2,9	0	0
РНК COVID-19 +	297	71,9	95	84,0
средний койко-день в ТЛО	12		18	
средний койко-день в ОРИТ	5		7	
внутрибольничная летальность	29	7,0	34	30,1
летальность в ОРИТ	37	9,0	33	29,2

ВИЧ-негативных пациентов. Соотношение мужчины/женщины составило соответственно 3,0/1,0 и 2,8/1,0, практически не отличаясь от такового в контингентах больных туберкулезом. Доля москвичей доминировала и составила 35,4% у пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез и 39,0% среди больных коинфекцией COVID-19/туберкулез. Практически каждый четвертый (23,0% и 25,9% соответственно) оказался жителем иных регионов Российской Федерации, каждый шестой (16,9%) в группе больных коинфекцией COVID-19/туберкулез – жителем ближнего зарубежья, доля последних среди лиц с ВИЧ-инфекцией составила всего 8,8%. Лица БОМЖ преобладали в группе больных COVID-19/ВИЧ/туберкулезом: 32,7% против 16,0% среди больных COVID-19/туберкулезом ($p < 0,05$). Граждане стран дальнего зарубежья составили 2,9% и 0,9% соответственно ($p < 0,05$). Диагноз «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» верифицирован на основании положительных назофарингеальных мазков у 95 чел. (84,0%) в I группе и у 297 (71,9%) – во II группе. При отрицательных мазках основанием для установления диагноза служила характерная картина вирусной пневмонии по данным МСКТ.

Большинство заболевших COVID-19/ВИЧ/туберкулезом и все умершие находились в возрастном диапазоне от 31 года до 50 лет (рис. 1). Все пациенты отличались значительным коморбидным фоном (рис. 2).

На 113 больных пришлось 365 сопутствующих заболеваний, т.е. 3,2 на одного пациента. Активный туберкулез сочетался с заболеваниями печени (вирусные гепатиты В и С) у 103 (91%) пациентов, с кандидозом – у 53 (46,9%), с цитомегаловирусной инфекцией – у 35 (31,0%). Хроническая обструктивная болезнь легких зарегистрирована у 34 (30,1%) чел., выраженная энцефалопатия – у 31 (27,4%), болезни органов пищеварения – у 23 (20,4%). Заболеваниями системы кровообращения страда-

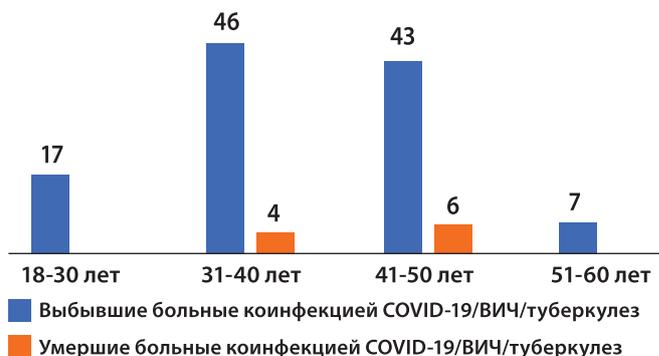


Рис. 1. Распределение умерших пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/ТБ по возрасту (абс.)

ли 16 (14,2%) пациентов, наркоманией – 15 (13,3%). Реже представлена другая коморбидная патология.

В I группе 64 чел. (56,6%) имели IVB стадию ВИЧ-инфекции и 49 (43,4%) – IVB. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) получали лишь 50 (44,2%) из них. При изучении иммунного статуса выявлено, что у 53 (46,9%) пациентов количество клеток CD4⁺ составило менее 100 кл/мм³, у 17 (15,0%) дефицит регуляторных CD4⁺ Т-лимфоцитов был умеренным и колебался в диапазоне от 100 до 350 кл/мм³. У 16 (14,2%) пациентов I группы количество CD4⁺ Т-лимфоцитов было достаточным (более 350 кл/мм³). У 27 (23,9%) чел. данных об иммунном статусе не имелось (рис. 3).

Для подтверждения диагноза новой коронавирусной инфекции проводили идентификацию РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Этот тест оказался положительным у 297 (71,9%) больных коинфекцией COVID-19/туберкулез и у 95 (84,1%) в группе с тройной инфекцией ($p > 0,05$).

В группе больных коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез 30 чел. (26,6%) имели положительный анализ ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и рентгенологические проявления вирусной

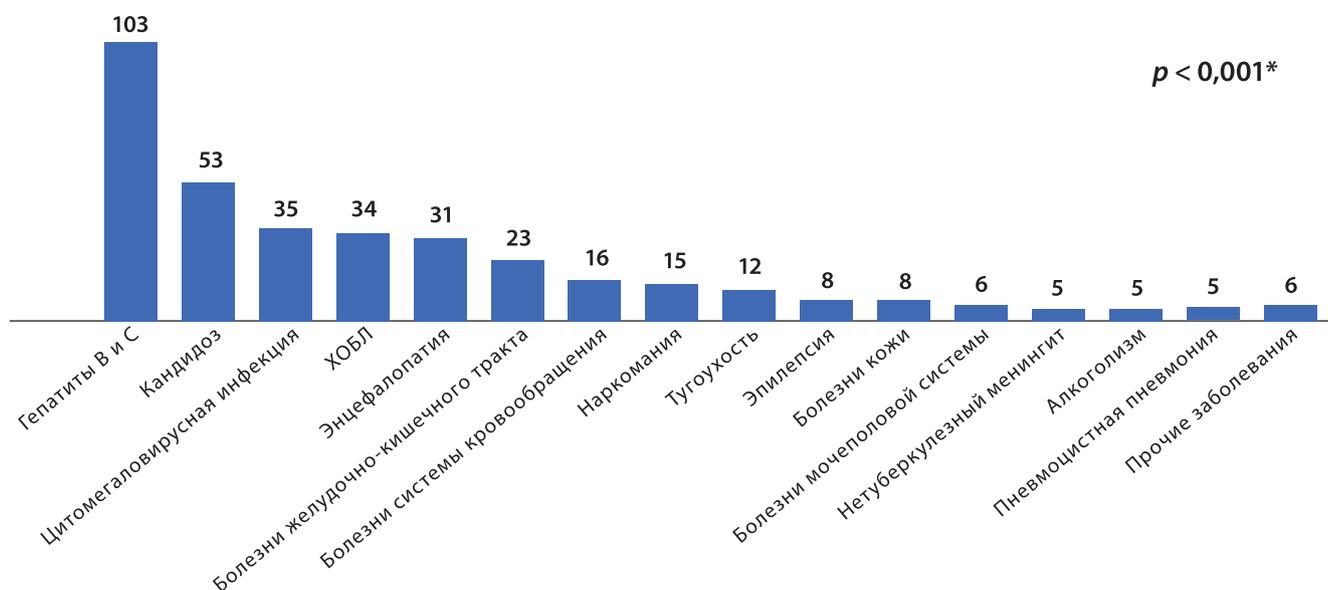


Рис. 2. Сопутствующие заболевания ($n = 365$) у пациентов с сочетанной COVID-19/ВИЧ/туберкулез инфекцией ($n = 113$) (абс.)

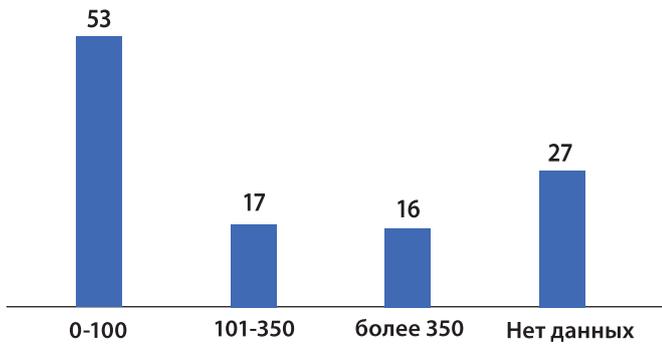


Рис. 3. Концентрация клеток CD4+ в 1 мм³ сыворотки крови у больных с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез (n = 113) (абс.)

пневмонии. У 65 чел. (57,5%) при положительном ПЦР-тесте поражения легких не выявлены и у 18 (15,9%) – рентгенологическая картина вирусной пневмонии сочеталась с отрицательным мазком.

Сведения о площади поражения легочной ткани у пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез при поступлении в виде участков матового стекла и консолидации, определяемых визуально по данным МСКТ, представлены на рис. 4.

Видно, что изначально только у 8 чел. (16,7%) заболевание было тяжелым или крайне тяжелым. У остальных 38 чел. (79,2%), несмотря на исходно легкое или среднетяжелое течение, новая коронавирусная инфекция неуклонно прогрессировала.

Необходимо также отметить, что активность туберкулезного процесса среди пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез была выявлена у 106 чел. (93,8%), тогда как у 7 чел. (6,2%) имели место отдаленные последствия туберкулеза.

Следует также отметить, что большая часть больных коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез была уже абациллирована (76 чел., 67,3%) и лишь 37 (32,7%) пациентов выделяли с мокротой микобактерии туберкулеза (МБТ). Множественная лекарственная устойчивость МБТ обнаружена у 26 (70,3%) пациентов, широкая – у 3 чел. (8,1%).

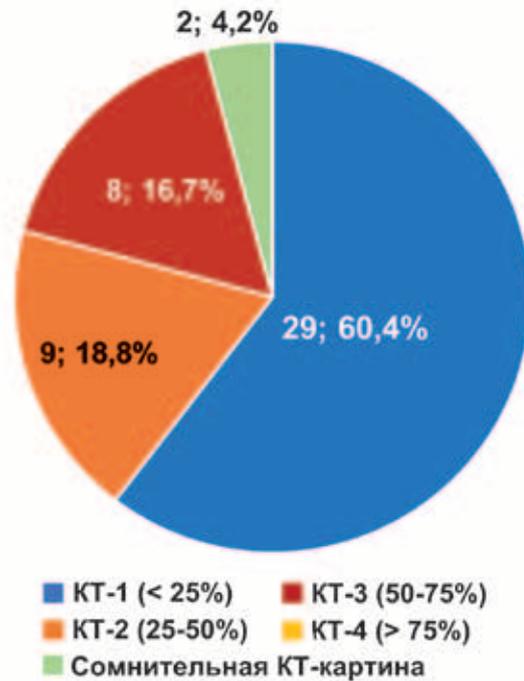


Рис. 4. Площадь поражения легких у пациентов коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез (n = 48)

На 113 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез приходилось 197 локализаций туберкулеза. Среди легочных форм доминировал диссеминированный туберкулез (у 58 чел. – 51,3%), вдвое реже выявляли инфильтративную форму (у 25 чел. – 22,1%), еще реже – фиброзно-кавернозную (у 7 чел. – 6,2%). Плеврит зарегистрирован у 5 (4,4%) чел., очаговый и цирротический туберкулез – по 3 (2,7%) случая. Среди внелегочных форм чаще встречались поражения периферических лимфоузлов (у 25 чел. – 22,1%) и органов брюшной полости (у 21 чел. – 18,6%). Туберкулез ЦНС отмечен у 9 (8,0%) пациентов данной группы. Генерализованные формы наблюдали у 36 (31,9%) больных тройной инфекцией (рис. 5).

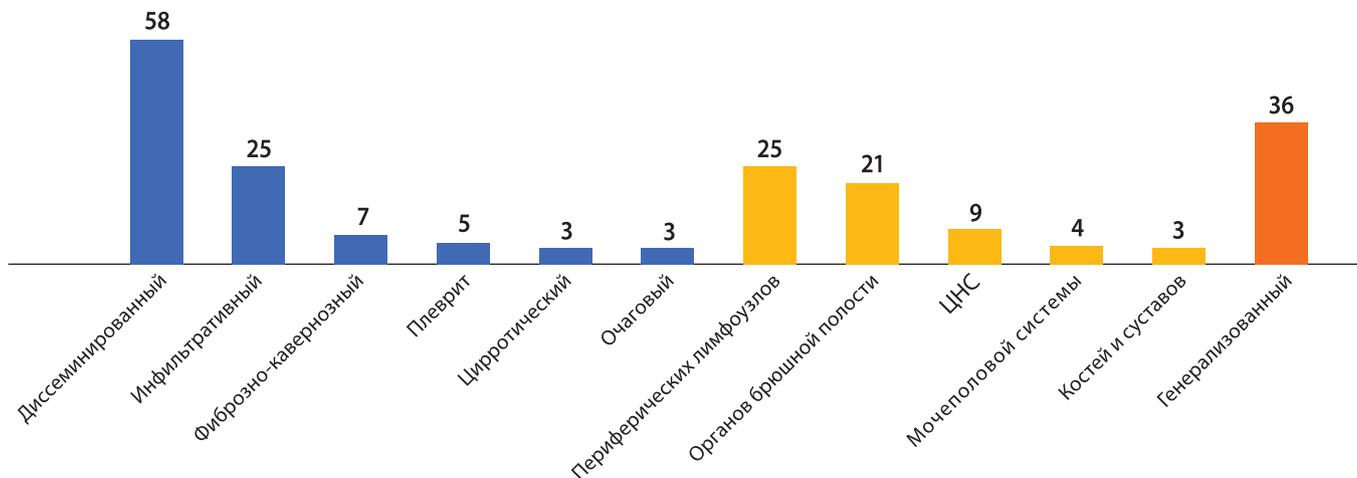


Рис. 5. Клинико-рентгенологические формы и локализации туберкулеза (n = 197) у пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез (n = 113) (абс.)

Хирургические методы лечения применены у 24 больных коинфекцией COVID-19/туберкулез, в том числе у 12 – в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Всего проведено 58 операций (2,4 на одного пациента), у больных коинфекцией COVID-19)/ВИЧ/туберкулез – 26 (2,2 на одного). Наиболее часто проводили операции на органах брюшной полости – 24 (41,4%), их доля в группе с тройной инфекцией была несущественно ниже и составила 30,8% (8 чел.) ($p > 0,05$). Операции на коже и подкожной клетчатке выполняли достоверно чаще в I группе – 46,2% (12 чел.) против 25,9% (15 чел.) у изучаемого контингента в целом. Трахеостомия осуществлена в 10,3% всех операций, и чуть меньше ее доля оказалась в группе COVID-19/ВИЧ/туберкулез – 7,7%. Реже больные подвергались урологическим и другим вмешательствам (рис. 6).

Средняя продолжительность пребывания в перепрофилированном отделении вылечившихся пациентов составила 12 дней при коинфекции COVID-19/туберкулез и в полтора раза больше – при COVID-19/ВИЧ/туберкулез (18 дней). Пребывание в ОПИТ больных COVID-19/туберкулез в среднем составило 5 дней. Пациенты же с сопутствующей ВИЧ-инфекцией находились дольше – в среднем 7 дней.

Большая часть больных I группы находилась в стационаре до 14 дней – 33,6% (38 чел.), до трех недель пребывали 26,5% (30 чел.) и лишь 7,1% (8 чел.) находились более 45 дней в связи с затяжным течением новой коронавирусной инфекции (рис. 7). Перевода в ОПИТ потребовал каждый третий (37 чел. – 32,7%) пациент.

Летальность пациентов с COVID-19 и туберкулезом в ОПИТ была вчетверо, а в сочетании с ВИЧ-инфекцией – втрое выше, чем по клинике в целом: 30,0% против 6,8% и 29,4% против



Рис. 7. Распределение больных COVID-19/ВИЧ/туберкулезом по длительности госпитализации

8,9% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 8). Существенных межгрупповых различий по летальности не обнаружено ($p > 0,05$). Среди причин смерти доминировала новая коронавирусная инфекция – 15 чел. (53,6%) во II группе, реже летальный исход наступал вследствие туберкулеза – 17,9% (5 чел.), осложнений

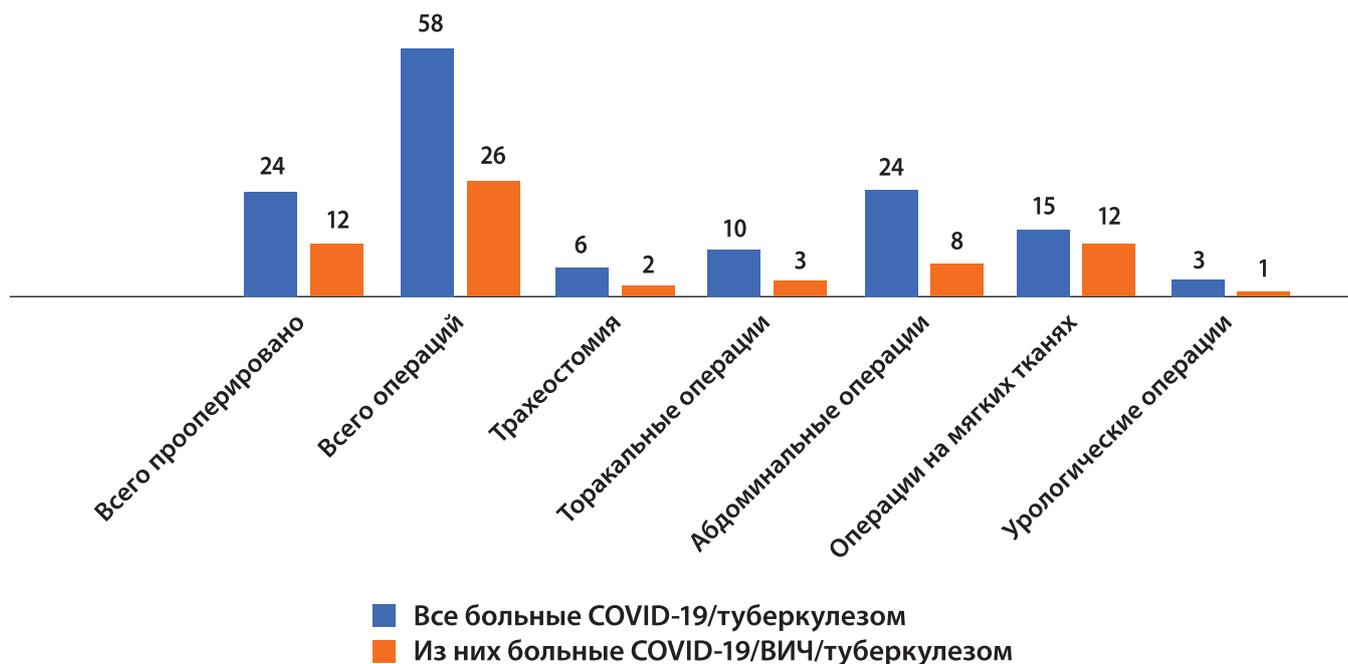


Рис. 6. Оперативное лечение выписанных за 11 месяцев 2020 года больных COVID-19 и туберкулезом (абс.)

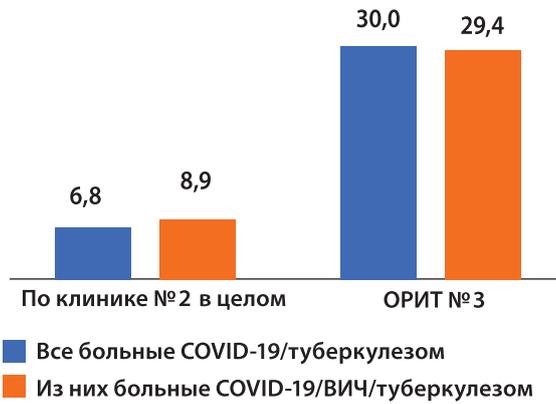


Рис. 8. Летальность больных COVID-19/ВИЧ/туберкулезом в ТЛО № 4 и ОРИТ № 3 (%)

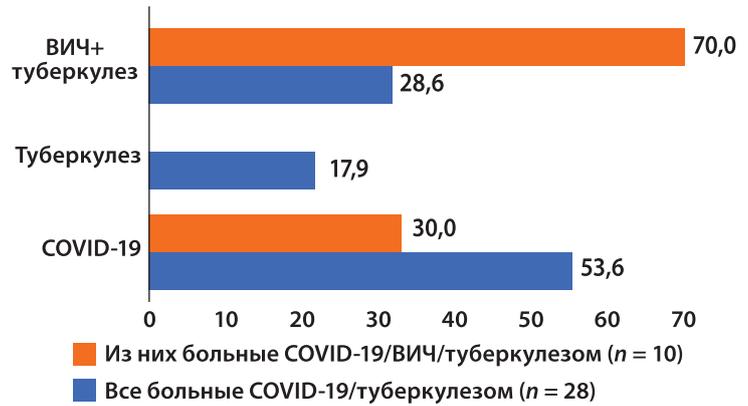


Рис. 9. Структура летальности у больных COVID-19/туберкулезом (n = 28) и COVID-19/ВИЧ/туберкулезом (n = 10) (%)

ВИЧ + туберкулез – 28,6% (8 чел.). В I группе основной причиной смерти послужили осложнения ВИЧ-инфекции и туберкулеза – у 7 (70,0%) чел. и лишь 3 (30,0%) умерли непосредственно от новой коронавирусной инфекции. Вне ОРИТ, в туберкулезном легочном отделении № 4, умер всего один пациент в возрасте 65 лет от острого коронарного синдрома (рис. 9).

При лечении новой коронавирусной инфекции в составе комплексной терапии наиболее часто применяли плаквенил (64,6%), реже – другие препараты. У 17 (15,0%) пациентов I группы противовирусную терапию не назначали из-за отсутствия проявлений COVID-19. Их госпитализация и изоляция были связаны с необходимостью лечения туберкулеза.

Для иллюстрации сложности лечения больных с тройной сочетанной инфекцией COVID-19/ВИЧ/туберкулез приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент П., 43 лет. ВИЧ-инфекция выявлена в январе 2020 г. С апреля 2020 г. появились боли в грудном отделе позвоночника, интенсивность которых нарастала. Изменения в легких, подозрительные на туберкулез, выявлены в мае 2020 г. С 10.05.2020 г. появилась слабость в нижних конечностях. С 27.05.2020 г.

по 01.06.2020 г. обследован в частной клинике, где выявлены изменения в позвоночнике и заподозрен генерализованный туберкулез. Госпитализирован 01.06.2020 г. в Туберкулезную клинику им. проф. Г.А. Захарьина с диагнозом: Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный спондилит L3 (рис. 10), активная фаза, осложненный компрессионным миелоишемическим синдромом, нижней параплегией. Назначено лечение по интенсивной фазе III режима химиотерапии. Получил 48 доз сочетания изониазида, рифампицина, этамбутола и левофлоксацина, переносил удовлетворительно. В рамках ВААПТ принимал препарат спегра (комбинация долутегравира 50 мг, тенофовира алафенамида 25 мг, эмрицитабина 200 мг) 1 табл. один раз в день. Иммуный статус от 08.06.2020 г.: CD4+ – 247 кл/мм³, вирусная нагрузка: РНК менее 40 копий/мл. При МСКТ органов



Рис. 10. Пациент П., КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 01.06.2020 г. Туберкулезный спондилит III поясничного позвонка



Рис. 11. Пациент П., КТ органов грудной клетки от 20.07.2020 г. КТ картина сочетания диссеминированного туберкулеза легких и двусторонней вирусной пневмонии COVID-19



Рис. 12. Пациент П. Вид раны (от 22.07.2020 г.): обширный пролежень поясничной и ягодичных областей

грудной клетки от 20.07.2020 г. (рис. 11) – картина диссеминированного туберкулеза легких, двусторонней вирусной пневмонии. Мазок из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 положительный от 20.07.2020 г. № 05468236. Образовался пролежень поясничной и ягодичной областей больших размеров. Для дальнейшего лечения 21.07.2020 г. переведен в Клинику № 2 Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

При осмотре: обширный пролежень поясничной и ягодичных областей до кости, размером 20 × 15 см, с некрозом кожи и подкожной клетчатки (рис. 12). Пациенту выполнено многоэтапное хирургическое лечение: некрэктомия трижды, лечение раны методом отрицательного давления с помощью VAC-системы (рис. 13). В результате отмечена положительная динамика – очищение раны, уменьшение ее в размерах, образование грануляций (рис. 14).

Проведена коррекция схемы лечения в связи с сопутствующей патологией (ангиопатия сетчатки) – этамбутол противопоказан, схема лечения: изониазид 0,5 внутривенно, рифабутин 0,15, пипразинамид 1,5, левофлоксацин 1,0, амикацин 1,0 внутримышечно. Курс лечения коронавирусной инфекции завершен, достигнута негативация мазков от 08.08.2020 г. № 06567597 и 10.08.2020 г. № 06636358, отмечен регресс полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19 (рис. 15). Для дальнейшего лечения 12.08.2020 г. переведен в наблюдательное отделение, затем – в отделение костно-суставного туберкулеза для плановой операции на позвоночнике.

Диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. ВИЧ-инфекция, стадия IVB, фаза прогрессирования на фоне антиретровирусной терапии. Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, МБТ-. Туберкулезный спондилит III поясничного позвонка, деструктивная форма, активная фаза, МБТ-. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония в фазе разрешения. Компрессионный миелоишемический синдром. Нижняя параплегия. Нарушение функции тазовых органов.



Рис. 13. Пациент П.: установленная VAC-система; в рану уложена губка, наклеена герметизирующая пленка; лечение методом постоянного отрицательного давления



Рис. 14. Пациент П. Вид раны (от 10.08.2020 г.): очищение раны, уменьшение ее в размерах, активные грануляции

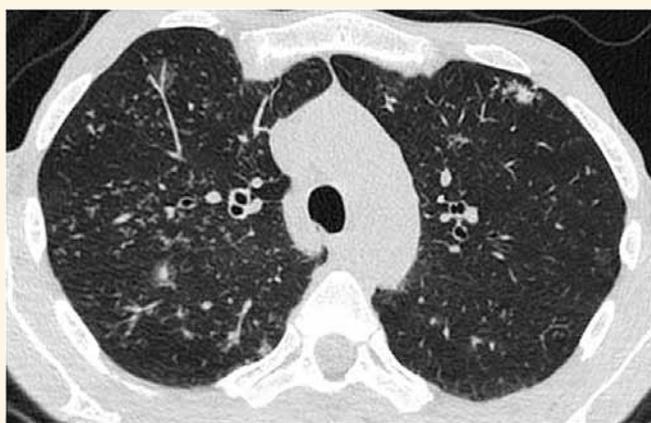


Рис. 15. Пациент П. КТ органов грудной клетки (от 12.08.2020 г.): картина диссеминированного туберкулеза легких, двусторонняя вирусная пневмония COVID-19 в фазе рассасывания

Глубокий пролежень крестцовой области и ягодичных областей с некрозом тканей до кости. Операции некрэктомия, установка VAC-системы. Обширная глубокая рана крестцовой области и ягодичных областей.

Выводы

1. Подверженность больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез новой коронавирусной инфекции (COVID-19) наиболее характерна для возрастной группы от 31 года до 50 лет (78,8%), втрое чаще заболевают мужчины (75,2%) и в подавляющем большинстве (97,3%) неработающие трудоспособного возраста.

2. Тяжесть состояния пациентов с тройной инфекцией определяется в основном ВИЧ (100% в стадиях IVБ и IVВ), туберкулезом и другими вторичными, а также интеркуррентными заболеваниями: на одного больного приходится 1,7 локализаций туберкулеза и 3,2 сопутствующих заболевания.

3. Менее половины (44,2%) больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, заболевших COVID-19, получают ВААРТ, 46,9% страдают глубоким иммунодефицитом ($CD4^+$ менее 100 кл/мм³), 15,0% имеют умеренно выраженный дефицит регуляторных $CD4^+$ Т-лимфоцитов (100–350 кл/мм³).

4. Больные сочетанной COVID-19/ВИЧ/туберкулез коинфекцией в каждом третьем (32,7%) случае требуют лечения в ОРИТ, в 10,6% – применения хирургических методов, самыми частыми (20,7%) из которых являются операции на мягких тканях.

5. Летальность при COVID-19/ВИЧ/туберкулез коинфекции составляет 8,9%, являясь исключительно уделом лиц от 31 до 50 лет (100%).

Литература

1. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 2085–2086. doi:10.1001/jama.2020.6266.
2. Liu Y., Bi L., Chen Y. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity // MedRxiv. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>. (Дата обращения 12.02.2021).
3. Tadolini M., Codecasa L.R., Garcia-Garcia J.-M., Blanc F.-X., Borisov S. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56. – N. 1: 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.

Сведения об авторах

Зубань Олег Николаевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (499) 268-25-45

e-mail: pan_zuban@msn.com

Смирнова Ольга Васильевна – врач-терапевт туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 425-07-29

e-mail: smirnovahelga@mail.ru

Решетников Михаил Николаевич – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 111024, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (910) 481-62-07

e-mail: reshetnikov@zdrav.mos.ru

ВОЗМОЖНОСТИ АНКЕТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КОНТРОЛЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.А. Шмакова, А.Г. Сметанин, Е.А. Сметанина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии, г. Барнаул, Российская Федерация

THE POSSIBILITY OF QUESTIONING OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE CONTROL OF UNWANTED SIDE REACTIONS

A.A. Shmakova, A.G. Smetanin, E.A. Smetanina

С целью выявления нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты с помощью оригинальных анкет проведено добровольное анкетирование 40 больных туберкулезом органов дыхания и 42 больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез. Большинство пациентов лечились по IV и V режимам химиотерапии: в группе больных ТОД – 72,5%, в группе больных ВИЧ/ТБ – 71,4%. Всего зарегистрировано 965 нежелательных побочных реакций; минимальное количество нежелательных побочных реакций у одного больного – 0, максимальное – 40. У пациентов в группе ТОД наиболее часто отмечались НПР со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата. У больных в группе ВИЧ/ТБ преобладали НПР со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и иммунной системы. В группе больных ТОД наиболее часто отмечены нежелательные реакции с умеренной степенью выраженности, в группе больных ВИЧ/ТБ – со слабой степенью выраженности. По степени выраженности НПР установлены достоверные различия только при сравнении общего количества реакций в обеих группах больных.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, анкетирование, туберкулез органов дыхания, сочетанная патология ВИЧ-инфекция и туберкулез

In order to identify unwanted adverse reactions (ADRs) to anti-tuberculosis drugs, using original questionnaires, a voluntary questionnaire was conducted among 40 patients with respiratory tuberculosis and 42 patients with HIV-infection and tuberculosis concomitant pathology. In both groups, most patients were treated according to IV and V chemotherapy regimens, in the group of patients with TOD – 72.5% and in the group of patients with HIV/TB – 71.4%. A total of 965 undesirable side reactions were recorded; the minimum number of undesirable side reactions in one patient is 0, the maximum is 40. In patients in the TOD group, the most frequently observed ADRs were from the central nervous system and sensory organs, the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system. In patients in the HIV/TB group, ADRs of the central nervous system and sensory organs, the gastrointestinal tract and the immune system prevailed. In the group of patients with TOD, adverse reactions with a moderate degree of severity were most often noted, in the group of patients with HIV/TB – with a mild degree of severity. According to the severity of ADRs, significant differences were established only when comparing the total number of reactions in both groups of patients

Key words: adverse reactions, questioning, tuberculosis of respiratory organs, combined pathology of HIV infection and tuberculosis

Введение

Важными факторами, отрицательно влияющими на эффективность химиотерапии туберкулеза, являются нежелательные побочные реакции (НПР) на противотуберкулезные препараты. У впервые выявленных больных туберкулезом в интенсивной фазе лечения нежелательные побочные реакции развиваются до 95,2% [2]. Известно, что каждый из противотуберкулезных

препаратов может вызывать несколько нежелательных побочных реакций со стороны различных органов и систем организма [3]. Диапазон побочных реакций на противотуберкулезные препараты колеблется от незначительных по выраженности до реакций, создающих угрозу жизни больного [7]. Тяжелые нежелательные реакции на прием препаратов отмечаются у 54,3% больных [3]. При комбинировании противотуберку-

лезных средств повышается терапевтический эффект за счет межлекарственного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия [4]. Кроме того, когда речь идет о том или ином нежелательном явлении, сложно определить, вызвано ли оно противотуберкулезными препаратами или антиретровирусными препаратами при сочетанной патологии ВИЧ/туберкулез [1]. Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные, а также гирерурикемия [7, 9]. Авторы [5] масштабного исследования (220 пациентов) зафиксировали 564 эпизода НПР (от 2,47 до 2,71 на одного пациента), которые относятся к 13 категориям (аллергические, гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические и др.). Они установили, что включение в режимы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов – беквимилина и линезолида – не приводит к учащению НПР и что опасения о кардиотоксическом (Bdq) и миелотоксическом (Lzd) действиях этих препаратов не подтвердились. Нежелательные побочные реакции существенно увеличивают длительность химиотерапии и сроки пребывания больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на стационарном этапе лечения [6]. На практике врачи-фтизиатры осуществляют мониторинг этих реакций и их коррекцию, опираясь главным образом на объективные показатели – лабораторные данные (изменения водно-электролитного баланса, билирубина, трансаминаз, белковых фракций и т.д.) и функциональные нарушения (изменения ЭКГ, аудиометрические данные и т.д.). Однако далеко не все нежелательные реакции могут быть объективизированы лабораторными и функциональными методами исследования, например, плохое настроение, бессонница, мышечные боли. Эти и подобные реакции либо не учитываются, либо не купируются, а корректирующие меры не всегда приносят облегчение больному. А.М. Kelly с соавторами представили анализ несоответствия, обнаруженного между нежелательными реакциями, указанными во время анкетирования пациентов, и нежелательными реакциями, задокументированными врачами в медицинской карте, – 98% опрошенных участников сообщили по крайней мере об одной нежелательной реакции, по сравнению с 78% больных, у которых была хотя бы одна нежелательная реакция, задокументированная в медицинской карте [10].

Цель исследования

Изучить структуру, частоту и степень выраженности нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом на основе их самооценки по результатам анкетирования.

Материалы и методы исследования

В сравнительное одномоментное исследование включены 82 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на

стационарном этапе лечения в трех легочно-терапевтических отделениях КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер». Критерием включения в исследование стало подписание больными листка добровольного информированного согласия. Для проведения исследования была разработана оригинальная анкета, которая включала перечень симптомов со стороны различных органов: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы (МВС), центральной нервной системы и органов чувств (ЦНС и органы чувств), сердечно-сосудистой системы (ССС), опорно-двигательного аппарата (ОДА), иммунной системы (аллергия). Степень выраженности симптомов пациенты оценивали в баллах от 1 до 3, что соответствовало слабо выраженным – 1 балл, умеренно выраженным – 2 балла и сильно выраженным симптомам – 3 балла. Анкеты заполнялись больными самостоятельно, в редких случаях – с помощью врача. Заполненные анкеты были собраны в день анкетирования.

Статистическая обработка данных анкеты, внесенных в таблицы, выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для сравнения групп использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все больные, принявшие участие в анкетировании, были разделены на две группы: больные туберкулезом органов дыхания (ТОД) – 40 чел., и больные с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ) – 42 чел. Все пациенты, включенные во вторую группу, имели диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, из них у 13 (30,9%) больных туберкулез имел генерализованный характер. Хронические вирусные гепатиты с неустановленной степенью активности в качестве сопутствующей патологии диагностированы у 5 (12,5%) чел. в группе больных ТОД и у 24 (57,0%) больных из группы ВИЧ/ТБ ($p = 0,326$ по критерию χ^2). В группе больных ТОД у всех пяти больных выявлен вирусный гепатит С. В группе больных ВИЧ/ТБ гепатиты диагностированы у 24 (57,0%) пациентов: хронический вирусный гепатит В – у 4 (9,5 %) пациентов; вирусный гепатит С – у 20 (47,6%) пациентов; вирусные гепатиты В и С – 2 (4,7%). Повышение уровня трансаминаз зарегистрировано у 7 (17,5%) пациентов группы больных ТОД и у 11 (26,2%) пациентов группы ВИЧ/ТБ ($p = 0,783$ по критерию χ^2). Пациенты обеих групп не получали противовирусную терапию по поводу вирусных гепатитов.

Больные в обеих группах получали лечение по I, III, IV и V режимам химиотерапии. Каждая из двух групп больных была разделена на подгруппы в соответствии с режимами химиотерапии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение групп анкетированных больных в соответствии с режимами химиотерапии

Режим химиотерапии	Респонденты						p
	Группа больных ТОД		Группа больных ВИЧ/ТБ		Всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I и III	11	27,5	11	26,2	22	26,8	0,617*
II	–	–	1	2,4	1	1,2	
IV и V	29	72,5	30	71,4	59	72	
Итого	40	100,0	42	100,0	82	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

Таблица 2. Распределение количества нежелательных побочных реакций в группах анкетиртуемых больных по системам организма

Органы и системы	НПР						p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ТБ		Всего НПР		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	186	45,0	236	42,8	422	43,7	4,455*
ЖКТ	112	27,1	154	27,9	266	27,6	
ССС	32	7,8	39	7,1	71	7,4	
ОДА	39	9,4	46	8,3	85	8,8	
МВС	12	3,0	30	5,4	42	4,3	
Иммунная система (аллергия)	32	7,7	47	8,5	79	8,2	
Всего	413	100	552	100	965	100	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

В обеих группах большинство пациентов лечились по IV и V режимам химиотерапии: в группе ТОД – 29 (72,5%) больных и в группе ВИЧ/ТБ – 30 (71,4%) больных. Стандартные схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя применялись у 9 (22,5%) чел. из группы ТОД и у 9 (21,4%) больных из группы ВИЧ/ТБ. Индивидуализированные режимы химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ в виде пяти различных схем были использованы у 5 (12,5%) больных из первой группы и в виде трех различных схем – у 3 (7%) чел. из второй группы. Пятый режим для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ был использован у 15 (37,5%) пациентов группы ТОД и у 18 (42,9%) пациентов группы ВИЧ/ТБ.

При анализе анкет зарегистрированы 965 НПР со стороны различных органов: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы (МВС), центральной нервной системы и органов чувств (ЦНС), сердечно-сосудистой систе-

мы (ССС), опорно-двигательного аппарата (ОДА), иммунной системы (аллергия). В указанных группах больных не установлены статистически достоверные различия НПР, $p = 4,455$ по критерию χ^2 (табл. 2). Самыми частыми в обеих группах респондентов были НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств – 297 (30,8%).

В группе больных ТОД зарегистрировано 413 НПР, что составляет условно 10,3 нежелательных побочных реакций в перерасчете на 1 пациента при частоте встречаемости (диапазоне) от 0 до 38 НПР. В группе больных ВИЧ/ТБ зарегистрировано 552 НПР, что составляет условно 13,1 нежелательных побочных реакций в перерасчете на 1 пациента при частоте встречаемости (диапазоне) от 3 до 40 НПР (табл. 3).

Данные о распределении НПР в группах больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по IV режиму химиотерапии, приведены в таблице 4. Между группами больных не выявлены значимые различия. Наиболее частыми в группе больных туберкулезом

Таблица 3. Распределение нежелательных побочных реакций по диапазону и условной частоте встречаемости на одного человека

Органы и системы	Группа ТОД				Группа ВИЧ/ТБ			
	Всего НПР	Диапазон НПР (от X до Y)	Условная частота НПР на 1 чел.	M ± m	Всего НПР	Диапазон НПР (от X до Y)	Условная частота НПР на 1 чел.	M ± m
ЦНС и органы чувств	186	0–13	4,7	3,0 ± 2,3	236	0–16	5,6	4,0 ± 2,5
ЖКТ	112	0–10	2,8	4,0 ± 3,2	154	0–10	3,7	5,0 ± 3,4
ССС	32	0–7	0,8	0,0 ± 1,1	39	0–4	0,9	1,0 ± 1,2
ОДА	39	0–3	0,98	1,0 ± 0,9	46	0–3	1,1	1,0 ± 0,96
МВС	12	0–3	0,3	0,0 ± 0,6	30	0–3	0,7	1,0 ± 0,8
Иммунная система (аллергия)	32	0–5	0,8	1,0 ± 1,1	47	0–5	1,12	1,0 ± 1,1
Всего	413	1–38	10,3		552	3–40	13,1	

Таблица 4. Распределение НПР у больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по IV режиму химиотерапии

Органы и системы	Число и доля НПР при IV режиме ХТ				p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ТБ		
	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	76	44,2	61	43,9	1,606*
ЖКТ	51	29,7	39	28,1	
ССС	14	8,1	11	7,9	
ОДА	14	8,1	9	6,5	
МВС	4	2,3	6	4,3	
Иммунная система (аллергия)	13	7,6	13	9,3	
Всего	172	100	139	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

Таблица 5. Распределение НПР у больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по V режиму химиотерапии

Органы и системы	Число и доля НПР при V режиме ХТ				p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ТБ		
	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	66	44,6	126	43,0	0,611*
ЖКТ	38	25,6	78	26,6	
ССС	13	8,8	21	7,2	
ОДА	14	9,5	24	8,2	
МВС	4	2,7	17	5,8	
Иммунная система (аллергия)	13	8,8	27	9,2	
Всего	148	100,0	293	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

органов дыхания были НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств (44,2%), желудочно-кишечного тракта (29,7%), опорно-двигательного аппарата (8,1%) и сердечно-сосудистой системы (8,1%). В группе больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез преобладали НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств (43,9%), желудочно-кишечного тракта (28,1%) и иммунной системы (аллергия) – 9,3%.

Данные о распределении НПР в группах больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по V режиму химиотерапии, приведены в таблице 5. Между группами больных не выявлены различия ($p = 0,611$ по критерию χ^2). В обеих группах при лечении по V режиму химиотерапии преобладали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта – 20% и 20%, центральной нервной системы – 28% и 27% и органов чувств – 13% и 10% соответственно.

При оценке степени выраженности 965 НПР в сравниваемых группах выявлены достоверные различия, $p = 0,003$ по критерию χ^2 (табл. 6). В группе больных ТОД наиболее часто

отмечены нежелательные реакции с умеренной степенью выраженности, а в группе больных ВИЧ/ТБ – со слабой степенью выраженности.

Степень выраженности нежелательных реакций оценивалась среди больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получавших лечение по I–III режимам химиотерапии и отдельно – по IV и V режимам химиотерапии. Достоверных различий по степени выраженности НПР при сравнении двух групп больных, получавших лечение по I–III, IV и V режимам химиотерапии, не установлено.

Выводы

1. При анкетировании 82 больных туберкулезом выявлены 965 нежелательных побочных реакций, в структуре которых имеются жалобы со стороны центральной нервной системы и органов чувств, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной и иммунной систем. Минимальное количество НПР у одного больного – 0, максимальное – 40.

Таблица 6. Распределение НПР по степени выраженности у больных ТОД и ВИЧ/ТБ

Степень выраженности	Респонденты						p
	Группа больных ТОД		Группа больных ВИЧ/ТБ		Всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Слабо выраженные	162	39,2	279	50,5	441	45,7	0,003*
Умеренно выраженные	189	45,8	207	37,5	396	41,0	
Сильно выраженные	62	15	66	12	128	13,3	
Всего	413	100,0	552	100,0	965	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

2. Больные обеих групп чаще получали лечение по IV и V режимам химиотерапии – 72,5% и 71,4% соответственно.

3. У больных туберкулезом наиболее часто отмечались нежелательные побочные реакции со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата.

4. У больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез преобладали нежелательные побочные реакции со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и иммунной системы.

5. По степени выраженности нежелательных побочных реакций установлены достоверные различия только при сравнении общего количества НПР в обеих группах больных.

6. Метод анкетирования пациентов является быстрым по времени, эффективным и малозатратным способом мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Литература

1. Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Покровская А.В., Климова Ю.А., Викторова И.Б., Зимина В.Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 3. – С. 46-53.
2. Иванова Т.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 22-29.
3. Иванова Т.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать? Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 47-54.
4. Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.С. Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 1 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 36-42.
5. Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
6. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М. и др. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 42-45.
7. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С.45-50.
8. Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 63-67.
9. Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 35-43.
10. Kelly A.M., Smith B., Luo Z., Given B., Wehrwein T., Master I., Farley J.E. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment. // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – V. 20. – N. 4. – P. 442-447.

Сведения об авторах

Шмакова Анна Алексеевна – ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (923)-167-23-11

e-mail: anutka---15.02.95@mail.ru

Сметанин Александр Георгиевич – профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (3852) 26-85-25

e-mail: smetaleksandr@yandex.ru

Сметанина Екатерина Александровна – доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (3852) 26-85-25

e-mail: smekals@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В СХЕМАХ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО И ТРЕТЬЕГО РЯДА

Е.Д. Зубова¹, Г.Р. Тахтоходжаева², О.Ю. Сенчихина², О.К. Киселевич¹, А.Н. Юсубова¹, Е.Е. Власова²

ADVERSE EVENTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY WITH SECOND- AND THIRD-LINE DRUGS

E.D. Zubova, G.R. Tathodzhaeva, O.Yu. Sentchihina, O.K. Kiselevitch, A.N. Yusubova, E.E. Vlasova

Цель. Анализ нежелательных побочных реакций при применении в схемах химиотерапии туберкулеза у детей и подростков препаратов второго и третьего ряда.

Материалы и методы. В исследование вошли 109 детей с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 18 лет, получавших препараты резервного ряда. I группу составили пациенты, получающие наряду с препаратами первого ряда фторхинолоны и пероральные бактериостатические препараты второго ряда (71 чел., 65,1%), II группу – пациенты, которым помимо препаратов второго ряда в схему химиотерапии был включен линезолид (28 чел., 25,7%), III группу – пациенты, в схему лечения которых был включен бедаквилин, линезолид и ПАСК (10 чел., 9,2%).

Результаты исследования. Развитие нежелательных побочных реакций в трех группах пациентов отмечено в 32,4–42,8%, что достоверно не различалось. Большую часть составили токсические реакции (от 100,0 до 69,2%). Нежелательные побочные реакции в режимах, включающих линезолид, отмечены только в III группе, у 20% (2 чел.) с тяжелой сопутствующей патологией. Во II группе, где линезолид использовали без бедаквилина, нежелательных побочных реакций на него не отмечено.

Выводы. Назначение детям ПТП из группы А по ВОЗ (левофлоксацин/моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин) в ряде случаев является жизненно важным, т.к. только они могут обеспечить режим адекватной химиотерапии. Достоверного увеличения числа и тяжести нежелательных побочных реакций при этом не отмечено.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты резервного ряда, нежелательные побочные реакции, линезолид, бедаквилин

The purpose of the study. analysis of undesirable side effects when using second-and third-line drugs in the chemotherapy regimens of tuberculosis in children and adolescents.

Materials and methods. The study included 109 children with newly diagnosed tuberculosis at the age of 0 to 18 years, who received backup drugs. Group I consisted of patients receiving fluoroquinolones and second – line oral bacteriostatic drugs along with first – line drugs (71 people, 65.1%), group II-patients who, in addition to second-line drugs, included linezolid in the chemotherapy regimen (28 people, 25.7%), group III-patients whose treatment regimen included bedaquiline, linezolid and PASC (10 people, 9.2%).

The results of the study. The development of undesirable side effects in the three groups of patients was noted in 32.4–42.8%, which did not differ significantly. Most of them were toxic reactions (from 100.0% to 69.2%). Undesirable side effects in the regimens including linezolid were observed only in group III, in 20% (2 people) with severe concomitant pathology. In group II, where linezolid was used without bedaquiline, no adverse reactions to linezolid were observed.

Conclusions. The administration of PTP to children from group A according to WHO (levofloxacin / moxifloxacin linezolid, bedaquiline) in some cases is vital, since only they can provide an adequate chemotherapy regimen. There was no significant increase in the number and severity of adverse events.

Key words: pulmonary tuberculosis, reserve antituberculosis drugs, adverse events, linezolid, bedaquilin

¹ ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

² ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Актуальность темы

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала требования к лекарственным средствам – эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента [6]. В 2018 году ВОЗ внесла изменения в рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ): левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид отнесены к препаратам, которые должны быть использованы в первоочередном порядке (группа А) [16]. В ряде стран начато применение схем лечения с включением новых препаратов. [4, 12, 13, 15], около 70 стран начали использование бедаквилина [16]. Российский опыт включения бедаквилина в режимы лечения больных туберкулезом (вместе с линезолидом, фторхинолонами и препаратами резервного ряда) ограничивается пока небольшим числом исследований [2, 3].

При использовании в схеме лечения бедаквилина достигнута высокая эффективность лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом легких с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. В группах пациентов, выделявших микобактерии туберкулеза с МЛУ и пре-ШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев и не сопровождалось нежелательными побочными реакциями [10].

По данным ВОЗ, на сегодняшний день нет объективной информации о распространенности туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ среди детей [15]. В Российской Федерации среди бактериовыделителей доля выделяющих МБТ с МЛУ в 2017 году составила: у детей (0–14 лет) – 30,9%, у подростков (15–17 лет) – 39,9% [9].

В схемы лечения пациентов из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ включены препараты резервного ряда, имеющие возрастные ограничения (бедаквилин, циклосерин, фторхинолоны, капреомицин). У детей использование данных препаратов возможно только по жизненным показаниям, то есть при высоком риске наличия туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Бедаквилин разрешен к применению у детей с 6 лет. Рекомендуемая доза: 400 мг в день в течение 14 дней, затем 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель. Более длительный срок назначения может рассматриваться на индивидуальной основе [14].

Одной из причин снижения эффективности современной химиотерапии в лечении туберкулеза является развитие нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты. По данным ряда авторов, нежелательные побочные реакции в процессе лечения наблюдают в среднем в 30–40% случаев. [1, 5, 7, 8, 11].

По мнению ряда авторов, в связи с развитием нежелательных побочных реакций на ПТП у детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в коррекции стандартных режимов химиотерапии путем дополнительного назначения

ПТП резервного ряда нуждаются 22,0% больных, путем увеличения продолжительности лечения – 20,6% [5].

Цель исследования

Анализ нежелательных побочных реакций при применении в схемах химиотерапии препаратов второго и третьего ряда у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 109 детей с впервые выявленным активным туберкулезом в возрасте от 0 до 18 лет, получавших препараты резервного ряда, из которых у 28 (25,7%) выявлен туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, в т. ч. у 20 (18,3%) – с МЛУ МБТ (рис. 1).

Учитывая возраст, клиническую форму туберкулеза, распространенность процесса, наличие бактериовыделения, распада, лекарственной устойчивости МБТ у пациента или у источника инфекции, тяжелую сопутствующую патологию (ВИЧ-инфекцию), всем детям были назначены индивидуальные режимы химиотерапии.

Дети были разделены на три группы. В первую группу вошел 71 пациент (65,1%), получавший наряду с препаратами первого ряда фторхинолоны и пероральные бактериостатические препараты второго ряда – аминосалициловую кислоту, циклосерин, теризидон, протионамид (рис. 2).

Во вторую группу были включены 28 (25,7%) пациентов, которым помимо фторхинолонов и бактериостатических препаратов второго ряда был включен линезолид, назначаемый при наличии распространенного туберкулезного процесса, при доказанной лекарственной устойчивости МБТ или контакте с больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (последнее имело место). Наряду с линезолидом большинство детей получали также аминосалициловую кислоту (78,8%) и фторхинолоны (75,0%) (рис. 2).

В третьей группе наблюдали 10 пациентов, в схему лечения которых был включен бедаквилин, также у большей части пациентов этой группы режим химиотерапии включал линезолид (87,5%) и аминосалициловую кислоту (78,8%) (рис. 2).

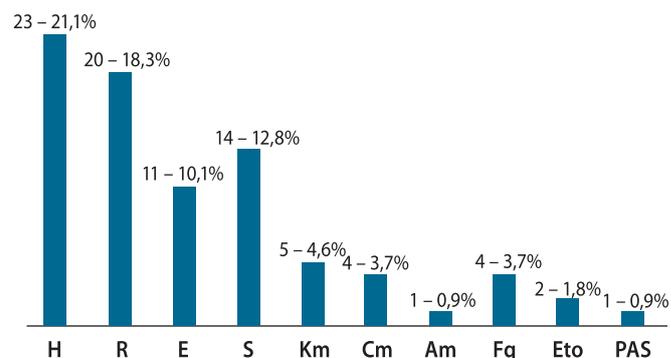


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у включенных в исследование детей и подростков (абс. и %)

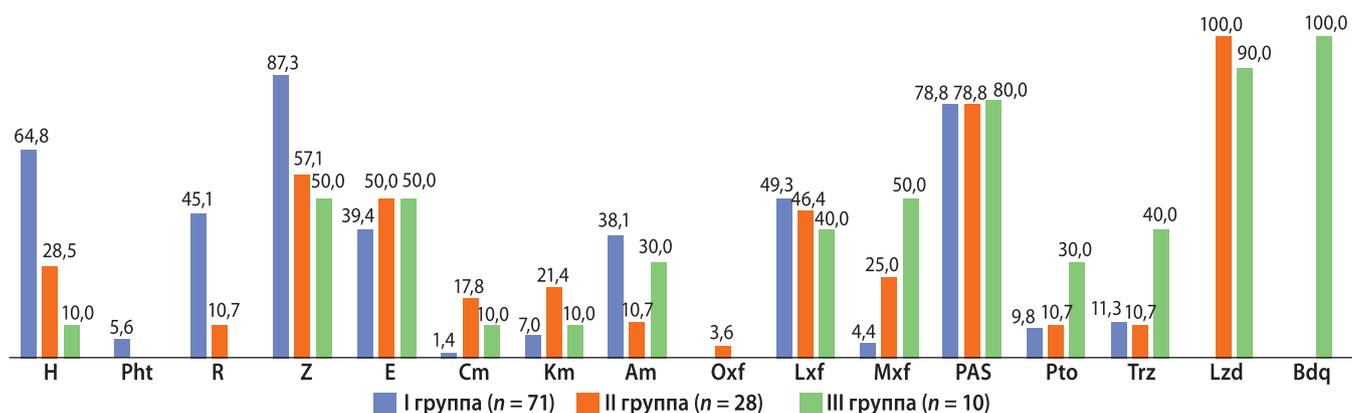


Рис. 2. Противотуберкулезные препараты, назначенные включенным в исследование детям (%)

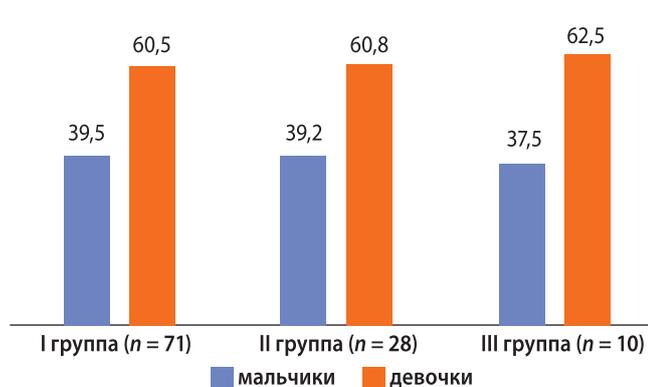


Рис. 3. Распределение пациентов по полу (%)

Во всех трех группах большей была доля девочек: от 60,5 до 62,5% (рис. 3).

При анализе возрастной структуры (рис. 4) в трех группах выявлены различия: в I группе преобладали дети раннего возраста (70,4%), во II группе доля детей от 7 до 14 лет и детей раннего возраста от 0 до 3 лет была практически одинакова (35,7% и 32,1% соответственно). Возрастная структура III группы зна-

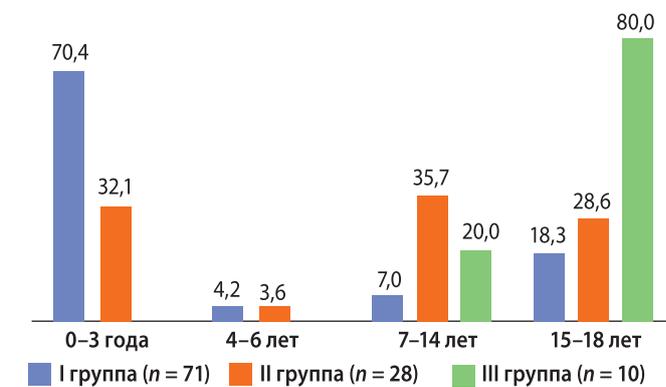


Рис. 4. Возрастная структура пациентов (%)

чительно отличается от двух предыдущих – доля подростков составила 75,0%, а дети раннего и дошкольного возраста отсутствуют.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза в трех группах пациентов показал, что в I группе самой распространенной клинической формой был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов 42,2%.

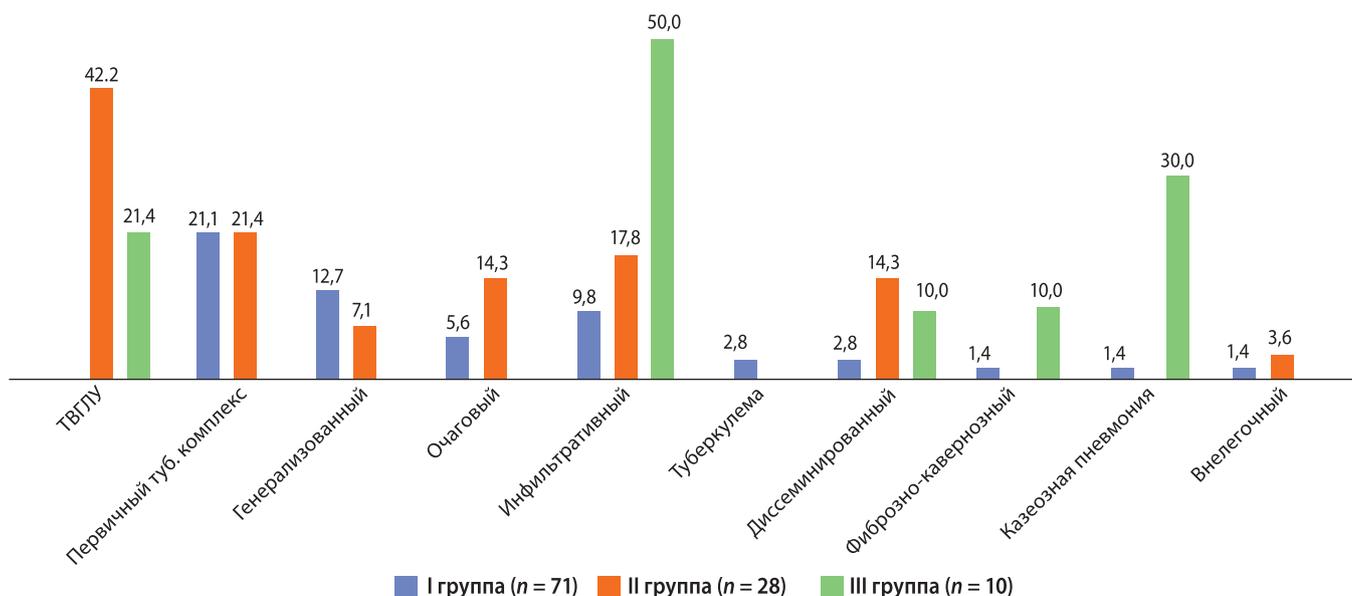


Рис. 5. Структура клинических форм туберкулеза (%)

Во II группе доля туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса была одинакова (21,4% и 21,4%).

Структура клинических форм туберкулеза пациентов III группы значительно отличается от структуры клинических форм первых двух групп пациентов. Это объясняется тем, что в третью группу вошли пациенты двух возрастных групп – 7–14 лет и 15–17 лет, с доказанной МЛУ/ШЛУ МБТ, где преобладающей формой туберкулеза был инфильтративный туберкулез легких (50%).

В I группе из препаратов основного ряда 87,3% детей получали пиразинамид, препараты группы ГИНК были назначены 70,4% детей (из них изониазид – 64,8% и фтивазид – 5,6%), рифампицин и этамбутол были включены в схемы лечения у 40,1% и 39,4% детей соответственно. Также в схему лечения включали препараты второго ряда – ПАСК (78,8%), фторхинолоны (53,7%) и аминогликозиды (амикацин 38,1% и канамицин 7,0%), реже – полипептид (капреомицин) – в 1,4%; теризидон – в 11,3% и протионамид – в 9,8% случаев.

Анализ нежелательных побочных реакций у детей при применении резервных препаратов в режимах химиотерапии показал, что НПР наблюдали у детей всех трех групп: в первой группе – у 23 чел. (32,4%), во второй группе – у 10 чел. (35,7%) и у 4 чел. (28,5%) – в третьей группе. Во всех трех группах детей наблюдались преимущественно токсические реакции – 82,6%; 69,2% и 100,0% соответственно (рис. 6).

Развитие нежелательных побочных реакций в I группе пациентов наблюдали на такие препараты второго ряда, как капреомицин (66,6%) и амикацин (40,0%), что связано, скорее всего, с тем, что в I группу пациентов входят в основном дети раннего возраста (70,4%). Фторхинолоны вызывали 5,7% нежелательных побочных реакций, ПАСК – 1,4%. Противотуберкулезные препараты первого ряда реже вызывали неже-

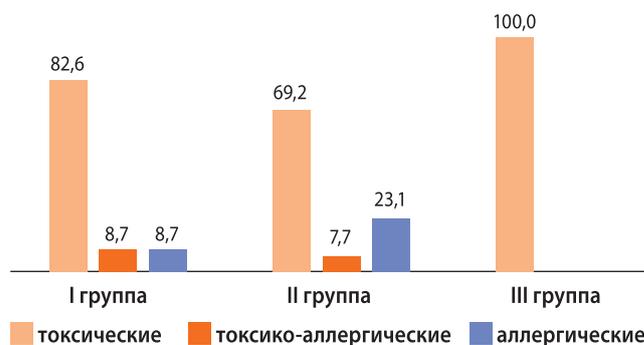


Рис. 6. Характер нежелательных побочных реакций у включенных в исследование детей и подростков (%)

лательные реакции, наибольшая доля НПР приходится на рифампицин (31,5%), на изониазид – 15,2% и значительно реже на пиразинамид – 8,1% случаев.

Во II группе пациентов схема химиотерапии отличается от схемы режимов в I группе, так как в данную группу включены преимущественно дети с лекарственной устойчивостью возбудителя или доказанной лекарственной устойчивостью источника инфекции, поэтому у всех детей в схему лечения был включен линезолид (100%). Из препаратов основного ряда пиразинамид и этамбутол в схему химиотерапии были включены у 57,1% и 50,0% детей соответственно. Доля изониазида – 28,5% и рифампицина – 10,7%, что значительно меньше, чем в I группе пациентов.

Из препаратов второго ряда ПАСК в схему лечения был включен в 78,8% случаев, доля фторхинолонов составила 75,0%, капреомицин был назначен 17,8% детей, канамицин – 21,4% и амикацин – 10,4%, теризидон – 11,3%, и всего в 9,8% случаев был включен в схему лечения протионамид.

Несмотря на то что рифампицин был назначен в 10,7% случаев, нежелательные побочные реакции наблюдались в 100% случаев (у 2 детей в рамках III режима, назначенного до получения

Таблица. Типы, частота и препараты-«виновники» возникновения нежелательных побочных реакций

Тип НПР	Препарат-«виновник»	Частота возникновения НПР в группах (абс.)		
		I	II	III
Гепатотоксическая	Рифампицин, пиразинамид, амикацин, ПАСК, левофлоксацин	12	7	–
Артралгия	Пиразинамид, левофлоксацин	2	3	–
Эозинофилия	Капреомицин, канамицин, пиразинамид	4	2	–
Кожная сыпь	Левофлоксацин, капреомицин	1	2	–
Диспепсия	Протионамид, ПАСК	2	1	–
Нарушение зрения	Этамбутол	–	1	–
Угнетение кроветворения	Моксифлоксацин, изониазид	2	–	–
Удлинение интервала QT	Левофлоксацин	1	–	–
Аллопеция	Изониазид	1	–	–
Поражения ЦНС:				
обмороки	Бедаквилин	–	–	1
полинейропатия	Линезолид	–	–	2
повышенная возбудимость	Изониазид	3	–	–
судороги	Левофлоксацин	–	–	1

сведений о лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции), на пипразинамид и этамбутол побочные реакции наблюдались у 12,5 % и 7,1% детей соответственно.

Из препаратов второго ряда, назначенных детям во II группе, капреомицин вызвал нежелательные реакции в 40,0% случаев, амикацин – в 33,3%, фторхинолоны – в 15,0%.

Анализ развития НПР в III группе представляет некоторые трудности, связанные прежде всего с небольшим числом пациентов (10 чел.), тяжелым туберкулезным процессом и серьезной сопутствующей патологией (в 30% случаев).

Наиболее распространенными из типов нежелательных побочных реакций (таблица) были гепатотоксические (16,5%), реже наблюдались аллергические (8,2%), артралгии (4,6%), диспепсические (2,7%), угнетение кроветворения (1,8%), кардиотоксические реакции и аллопеция наблюдались в 0,9% случаев. Нейротоксические реакции были выявлены у 7 чел. (6,4%).

Отмена бедаквилина проведена у одного ребенка, левофлоксацина также у одного, изониазида – у 3 детей. При развитии полинейропатии на линезолид препарат был отменен у одного ребенка (0,8%) с тяжелой сопутствующей патологией, еще одному ребенку были назначены антиоксиданты, витаминные группы В, и отмены препарата не потребовалось.

Представленное ниже клиническое наблюдение доказывает возможность включения в режим химиотерапии больных туберкулезом детского возраста бедаквилина и линезолида на длительные сроки и подтверждает возможность реализации таких режимов даже при наличии у пациентов тяжелой сопутствующей патологии.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., родилась 24 октября 2007 года. Приехала в г. Москву с семьей (отец, мать, бабушка, два брата) из Азербайджана в сентябре 2017 года.

Анамнез жизни. Ребенок от I беременности, I срочных родов, масса тела при рождении 3500 г, рост 50 см, перенесла перинатальную энцефалопатию. Развивалась без особенностей. Привита по календарю, последние три года – отказ от профилактических прививок. Детскими инфекционными заболеваниями не болела, 2–3 раза в год переносила ОРВИ, операций, травм не было. Аллергологический анамнез не отягощен.

Фтизиатрический анамнез. Туберкулезный контакт не выявлен. Рубчик от прививки БЦЖ – 6 мм. При обследовании семьи у матери выявлен кальцинат в ткани легкого.

История настоящего заболевания. Считает себя больной с середины января 2019 года, когда появился продуктивный кашель, повысилась до фебрильных цифр температура тела. Вначале лечилась дома самостоятельно, без эффекта, затем обратилась в поликлинику, улучшения от лечения не было. По требованию матери проведена рентгенография органов грудной клетки. Диагностирована двусторонняя внебольничная деструктивная пневмония, девочка госпитализирована в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой, где находилась с 07.02.2019 г. по 15.02.2019 г. и было начато антибактериальное лечение (цефтриаксон – на его фоне отмечена кожная аллергическая реакция, цефепим, линезолид). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (от 08.02.2019 г.) – папула 12 мм. КТ органов грудной клетки от 14.02.2019 г. – верхняя доля

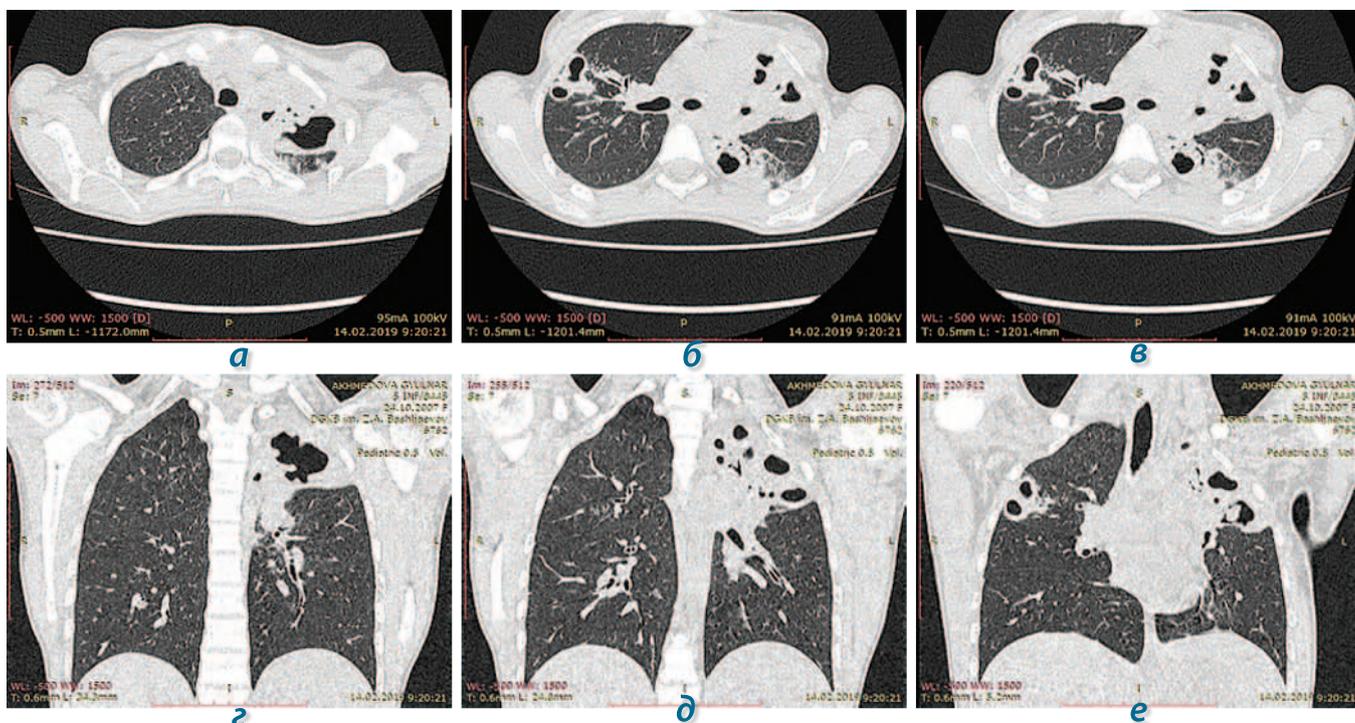


Рис. 7. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 14.02.2019 г. (в момент установления диагноза туберкулеза); описание в тексте

левого легкого уменьшена в объеме, представлена системой разнокалиберных полостей с наличием дренирующих бронхов. В С₆ левого легкого – зона инфильтрации легочной ткани с полостями деструкции, стенки дренирующих бронхов уплотнены, просветы сужены. В С₃ правого легкого – две бронхогенные каверны размерами 20 × 36 × 18 мм и 15 × 13 × 16 мм с неравномерно утолщенными стенками. В окружающей паренхиме (как и в С₆ левого легкого) – множественные очаги сливного характера (рис. 7). Предположено наличие туберкулеза, и пациентка была госпитализирована в детское отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

При поступлении: состояние тяжелое за счет выраженной интоксикации, жалобы на слабость, потливость; при физикальном обследовании отмечена бледность кожных покровов, притупление перкуторного звука слева в подключичной области, над остальными отделами легких – коробочный оттенок звука, патологии со стороны иных органов и систем не выявлено. В гемограмме – лейкоцитоз до 14,6 × 10⁹/л, нейтрофилов – 57%, палочкоядерный сдвиг отсутствует (1%), лимфоцитов – 33%, моноцитов – 4%, эозинофилов – 5%, при 4,3 × 10¹²/л эритроцитов снижение гемоглобина – до 101 г/л, ускорение СОЭ – до 32 мм/ч. С-реактивный белок – 27,6 мг/л. Альбумины – 29 г/л, прочие биохимические показатели – без клинически значимых отклонений от норм.

В мокроте при исследовании методом ПЦР от 15.02 и от 18.02.2019 г. обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex* с мутациями,

ассоциируемыми с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и этамбутолу. Кислотоустойчивые микобактерии обнаружены при люминесцентной микроскопии мокроты от 18.02 (+++), 19.02 (9 в 100 полях зрения) и 20.02.2019 г. (+). При посевах мокроты от 18.02, 19.02 и 20.02.2019 г. получены *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину и изониазиду.

Проведенное обследование позволило установить диагноз: Казеозная пневмония верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+), пре-ШЛУ МБТ (устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и этамбутолу). Сопутствующий диагноз: Энцефалопатия смешанного генеза (токсическая, последствия перинатальной энцефалопатии). Полинейропатия смешанного генеза. Гипертензионный синдром. Железодефицитная анемия смешанного генеза. Катаральный сфеноидит. Аллергическая реакция на цефалоспорины.

Первоначально пациентке были назначены амикацин, левофлоксацин, пиразинамид, этамбутол и аминосалициловая кислота; циклосерин не представлялось возможным включить в режим химиотерапии вследствие энцефалопатии и полинейропатии с гипертензионным синдромом. Через две недели лечения амикацин пришлось отменить из-за появления изменений в анализе мочи (в общем анализе – эритроциты до 24 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко – 7500 эритроцитов (при норме до 1000), цилиндры – до 40 (при норме до 20) и эозинофилии периферической крови (11%).

По решению Центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом от 14.03.2019 г. был сформирован V режим химиотерапии с включением по жизненным показаниям

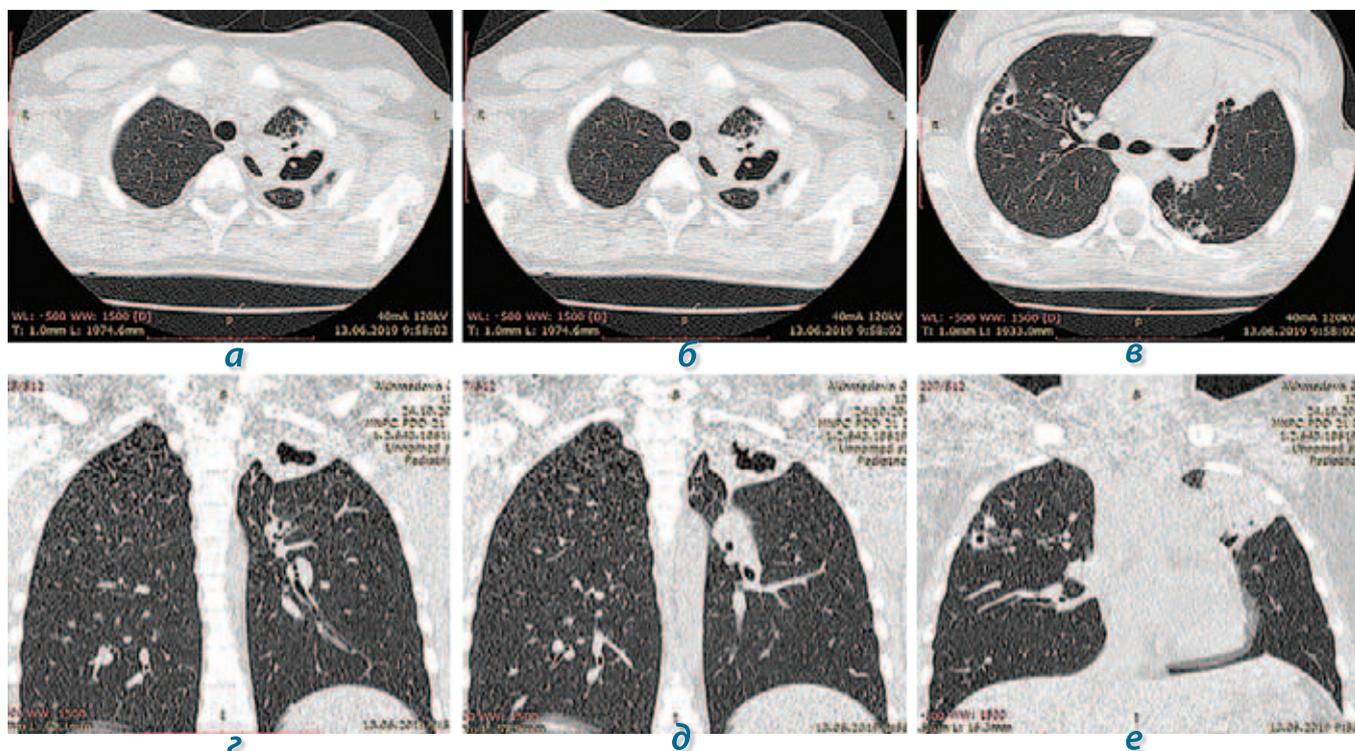


Рис. 8. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 13.06.2019 г. (конец 3-го месяца химиотерапии); описание в тексте

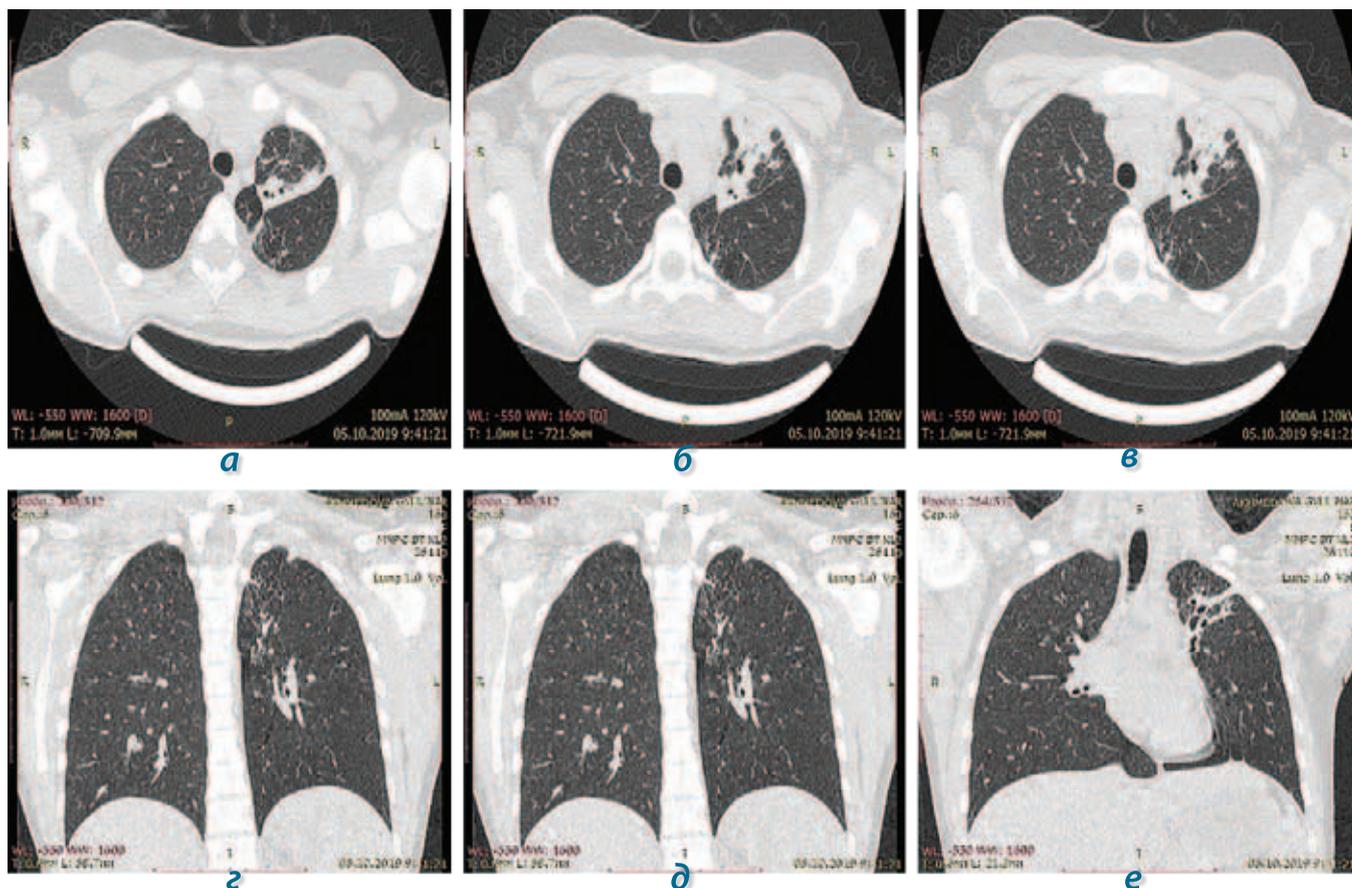


Рис. 9. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 05.10.2019 г. (завершение интенсивной фазы химиотерапии); описание в тексте

бедаквилина (по стандартной схеме), а также линезолида (400 мг в сутки), левофлоксацина (500 мг в сутки), пипразинамида (1,0 в сутки), аминосалициловой кислоты (0,9 в сутки) и меропенема (1,5 в сутки). Лечение пациентка переносила хорошо, клинически значимых нежелательных реакции не наблюдалось.

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечена достаточно быстрая положительная клиническая динамика (уменьшение симптомов интоксикации, нормализация самочувствия). При исследованиях в апреле 2019 года и в дальнейшем люминесцентная микроскопия и посевы мокроты (затем из-за отсутствия мокроты – мазка с корня языка) давали отрицательный результат. Положительная рентгенологическая динамика была отмечена уже в конце третьего месяца лечения: на КТ от 13.06.2019 г. – значительное рассасывание инфильтративных изменений в С₆ левого легкого, раздренирование лобулярных уплотнений в С₃ правого легкого, с формированием бронхогенных воздушных полостей (рис. 8).

Учитывая исходную распространенность процесса, пре-ШЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам, непереносимость аминогликозидов и противопоказания к приему циклосерина, решением ЦВК МНПЦ борьбы с туберкулезом длительность приема бедаквилина по жизненным показаниям была увеличена сверх предусмотренных инструкцией 24 недель, аналогично продолжен свыше 6 месяцев прием линезолида.

При обследовании в конце 8-го месяца интенсивной фазы химиотерапии на фоне клинического благополучия и при отсутствии в диагностических пробах МБТ и ДНК МБТ была отмечена выраженная положительная рентгенологическая динамика (рис. 9). После приема 240 суточных доз противотуберкулезных препаратов пациентка была переведена на фазу продолжения химиотерапии.

Лечение продолжили в условиях круглосуточного стационара, но при самом тщательном наблюдении проявлений нежелательных побочных эффектов выявлено не было. Пациентка продолжила прием бедаквилина (0,2 в сутки три раза в неделю), линезолида (0,4 в сутки), левофлоксацина (0,5 в сутки), аминосалициловой кислоты (0,9 в сутки) и пипразинамида (1,0 в сутки).

В конце 18-го месяца лечения, по данным КТ (рис. 10), сохранялось значительное уменьшение верхней доли левого легкого за счет выраженного цирроза легочной ткани с наличием буллезной дистрофии (самая крупная булла – около 20,0 мм), в С₆ правого легкого – локальный пневмофиброз.

С учетом клинического благополучия, стойкого прекращения бактериовыделения и инволюции легочного процесса по истечении 24 месяцев этиотропной терапии планируется констатация клинического излечения пациентки и перевод ее в III группу диспансерного наблюдения.

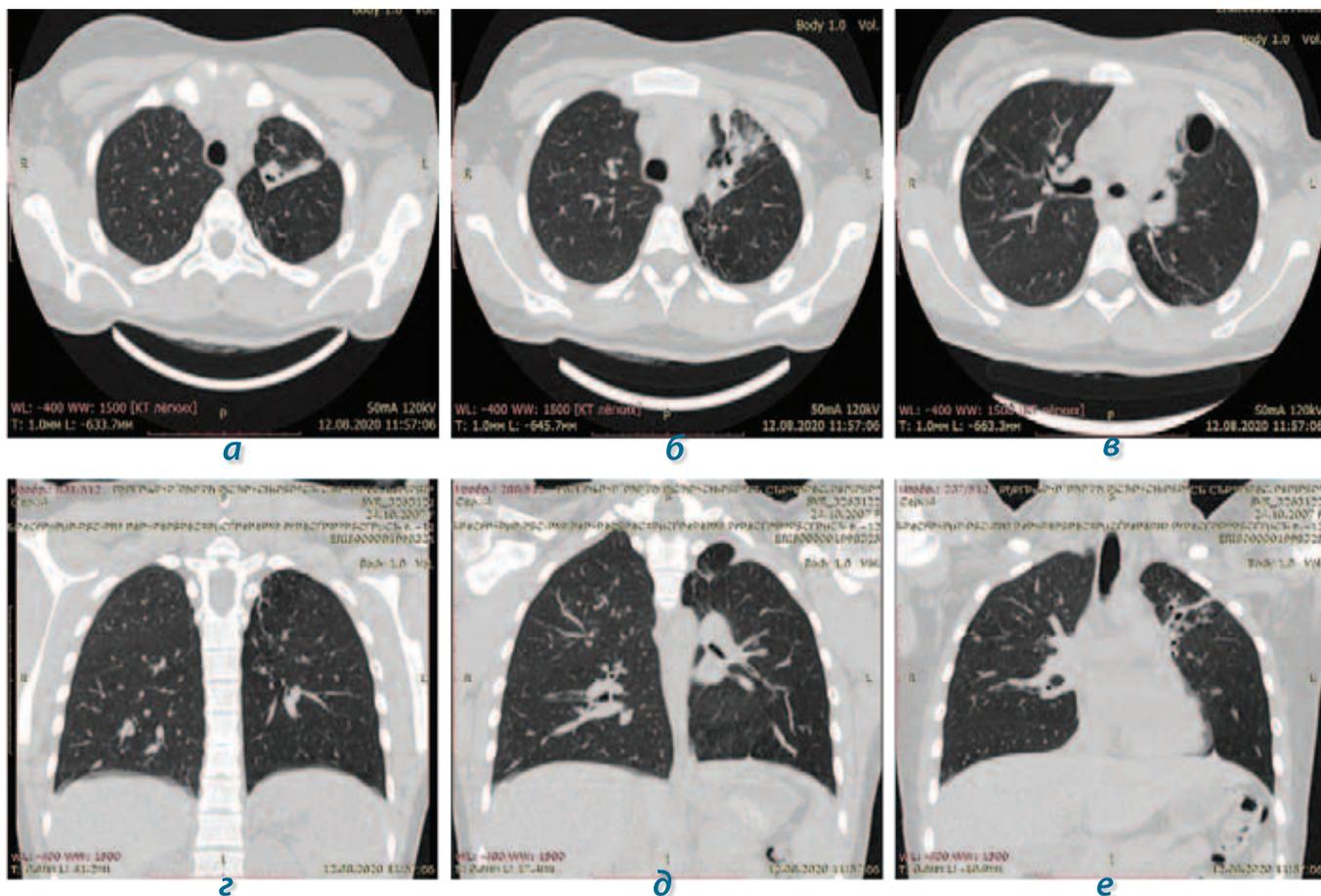


Рис. 10. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 12.08.2020 г. (18-й месяц химиотерапии); описание в тексте

Выводы

1. Назначение детям противотуберкулезных препаратов из группы А по ВОЗ в ряде случаев является жизненно важным, так как они могут обеспечить режим адекватной химиотерапии.
2. При анализе различных режимов химиотерапии установлено, что доля развития нежелательных побочных реакций в трех группах пациентов составила от 32,4 до 42,8%, большую долю из них составляют токсические реакции (от 100,0 до 69,2%).
3. Из препаратов первого ряда большинство нежелательных реакций наблюдали на рифампицин (100,0–31,5%), применение препаратов второго ряда – аминогликозидов и полипеп-

тидов в схемах лечения, особенно у детей раннего возраста, сопровождается большой долей НПР – от 40 до 66,6% случаев побочных реакций.

4. Нежелательные побочные реакции в режимах, включающих линезолид, отмечены только в III группе (20% – 2 чел. с тяжелой сопутствующей патологией). Во II группе детей, где линезолид использовали без бедаквилина, нежелательных побочных реакций на линезолид не отмечали, даже у детей с НПР на рифампицин, получавших ранее (до сведений о множественной лекарственной устойчивости у источника инфекции) III режим химиотерапии.

Литература

1. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 88 с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Филиппов А.В. 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. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
4. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении большого туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 10 – С. 62 – 67.
5. Климов Г.В. Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42-45.

6. Краснова Н.П., Кравченко А.Ф. Валь Н.С. Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 2 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 35-41.
7. Мартынова Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1987 – 172 с.
8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
9. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации на 2017 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. [Электронный ресурс]. URL: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf/> (Дата обращения 25.11.2019 г.).
10. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.
11. Фирсова В.А., Овсянкина Е.С., Яцкова Т.В., Григорьева З.П. Вопросы совершенствования противотуберкулезной помощи подросткам // Проблемы туберкулеза. – 1987. – № 7. – С. 8-10.
12. Codecasa L.R., Toumi M., DAusilio A. et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy // Journal of Market Access & Health Policy. – 2017. – Vol. 5: 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.
13. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z. et al. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2017. – Vol. 21. – P. 167-174.
14. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based Recommendations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 195. – N. 10. – P. 1300-1310. doi: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
15. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J.A. et al. The challenge of the new tuberculosis drugs // Presse Med. – 2017. – Vol. 2. – P. 41-51.
16. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // Europ. Respir. J. – 2016. – Vol. 48 – Suppl. 60. – P. 182. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2681
17. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019).

Сведения об авторах

Зубова Елена Дмитриевна – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел. +7 (906) 762-73-18

e-mail: zed_msk@mail.ru

Тахтоходжаева Гузаль Рафаэльевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (926) 789-40-75

e-mail: guzal.talipowa@yandex.ru

Сенчихина Ольга Юрьевна – заведующая филиалом «Детское отделение» ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел. +7 (910) 483-19-36

e-mail: cbt-vaodet@zdrav.mos.ru

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (916) 166-81-95

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Юсубова Анна Николаевна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (916) 227-76-65

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru

Власова Елена Евгеньевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (926) 789-40-75

e-mail: dr.vlasova@yandex.ru

НЕЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

С.В. Смердин¹, М.А. Плеханова¹, А.А. Яковлева^{1,2}, Н.Н. Шешелякина¹, С.В. Горлова¹

INEFFECTIVE TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY ASSOCIATED WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS

S.V. Smerdin, M.A. Plekhanova, A.A. Yakovleva, N.N. Shishilyakina, S.V. Gorlova

Представлен клинический случай генерализованного туберкулеза у женщины на фоне многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, который свидетельствует о сохраняющейся проблеме раннего выявления туберкулеза и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий. Отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза, в том числе внелегочных локализаций, подчеркивает наличие проблемы ведения пациенток с бесплодием в сочетании с латентным туберкулезом, в том числе с применением экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: туберкулез, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие сохраняет значимость как чрезвычайно актуальная медико-социальная и психологическая проблема [1]. Доля бесплодных браков растет, несмотря на внедрение социально-демографических программ и совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [20]. Частота бесплодия не имеет тенденции к снижению и превышает 15% (критический уровень, по данным ВОЗ) в России, США и большинстве стран Европы [9]. Трубно-перитонеальное бесплодие (ТПФБ), лидирует в структуре женского бесплодия [9, 17, 20].

Одной из глобальных проблем здравоохранения в мире по-прежнему является туберкулез, который остается одной из 10 основных причин смерти [14]. Несмотря на снижение заболеваемости, целевые показатели к 2020 году, заданные Стратегией по ликвидации туберкулеза, не достигнуты, а туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения [6, 14]. По данным ВОЗ, в странах Европы, как и в России, заболеваемость не предсказуема в связи с миграцией и прогрессивным увеличением числа ВИЧ-инфицированных [18].

The article presents a clinical case of generalized tuberculosis in a woman with multiple pregnancies after in vitro fertilization, which indicates the continuing problem of early detection of tuberculosis and timely implementation of preventive and therapeutic measures. Lack of alertness of doctors of the general medical network in relation to tuberculosis, including extrapulmonary localizations. Moreover, emphasizes the problem of managing patients with infertility in combination with latent tuberculosis, including the use of in vitro fertilization.

Key words: tuberculosis, infertility, in vitro fertilization

Следует помнить, что в среднем у 20% больных туберкулезом уже имеется сочетанное или развивается и внелегочное проявление заболевания [6, 15]. Так, в России в последние годы мочеполовой туберкулез занимает второе место среди всех форм внелегочного туберкулеза, уступив лидирующую позицию костно-суставному туберкулезу [15]. В структуре мочеполового туберкулеза на долю генитальных процессов приходится 12,5–25%, однако эти показатели не отражают истинной картины в связи с особенностями статистического учета внелегочных форм туберкулеза в Российской Федерации, а также с редким выявлением заболевания и низкой настороженностью врачей в плане ранней диагностики туберкулеза женских половых органов [2, 12, 15].

Доказано, что генитальный туберкулез развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста (24–44 года) и представляет собой важную проблему репродуктивной медицины [4, 5, 16]. Туберкулез гениталий является значимой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин и бесплодия, доля которого достигает 82% [4, 5, 15, 21]. Наиболее частым у женщин с генитальным туберкулезом является поражение маточных труб, что приводит к бесплодию – ТПФБ [7, 8, 21].

Также, согласно данным литературы, женщины с латентным генитальным туберкулезом имеют более низкие уровни

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Москва.

² ООО «Клиника современной медицины», г. Москва.

АМГ (антимюллерова гормона, отражающего овариальный резерв), худший прогноз для репродукции и более низкую эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [4, 13, 19]. Именно бессимптомное течение, отсутствие каких-либо проявлений заболевания, кроме нарушения менструального цикла, бесплодия и хронических тазовых болей, по мнению ряда авторов, приводят к неблагоприятному прогнозу восстановления фертильности, в том числе с помощью ЭКО [5, 16, 13, 19].

С целью повышения информированности врачей акушерско-гинекологической и фтизиатрической служб мы представляем клинический случай генерализованного туберкулеза у женщины 33 лет на фоне многоплодной беременности после ЭКО.

Пациентка А., 1985 года рождения, в 2018–2021 гг. находилась под наблюдением ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер». Из анамнеза известно, что до 2013 года по поводу бесплодия к специалистам не обращалась и не обследовалась. В анамнезе – одна беременность и роды в 1998 году. С 2006 года отмечала постоянный болевой синдром (синдром хронической тазовой боли), методы контрацепции не использовала, беременность не наступала. В 2014 году проведена лапароскопия, выполнен двухсторонний сальпингоовариолизис, двусторонняя тубэктомия, выявлен выраженный спаечный процесс в малом тазу – слипчивый пельвиоперитонит. Диагностировано вторичное бесплодие, абсолютный трубно-перитонеальный фактор. В 2018 году обратилась в клинику репродуктивной медицины, проведена подготовка к ВРТ, выполнена процедура ЭКО. Подсадка эмбрионов произошла 12.07.2018 г., принимала метилпреднизолон 2 мг в сутки, вагинально прогестерон 200 мг 2 раза в день.

При уточнении клинико-эпидемиологического анамнеза: туберкулезом легких ранее не болела. На учете в противотуберкулезном диспансере не состояла и не направлялась. Являлась сотрудником детского дошкольного учреждения с 2015 года, имела регулярные флюорографические осмотры (последний – 03.03.2018 г., рис. 1).

При ретроспективном анализе флюорографии органов грудной клетки (рис. 1) был выявлен пропуск патологии легких (отмечен крупный единичный очаг неоднородной структуры с участком просветления в центре в верхней доле (С_{1,2}) левого легкого).

Ухудшение самочувствия пациентка отметила на 12-й день после подсадки эмбрионов, когда повысилась температура тела до 37,7 °С, появились слабость, головная боль, тошнота, рвота, боль в правом подреберье. Принимала жаропонижающие препараты (парацетамол до 5 таблеток в сутки). Самочувствие ухудшалось в течение двух недель, температура тела повышалась до 38,0 °С, головная боль, головокружение, рвота до четырех раз в сутки. Пациентка 13.08.2018 г. обратилась к участковому терапевту, машиной скорой медицинской

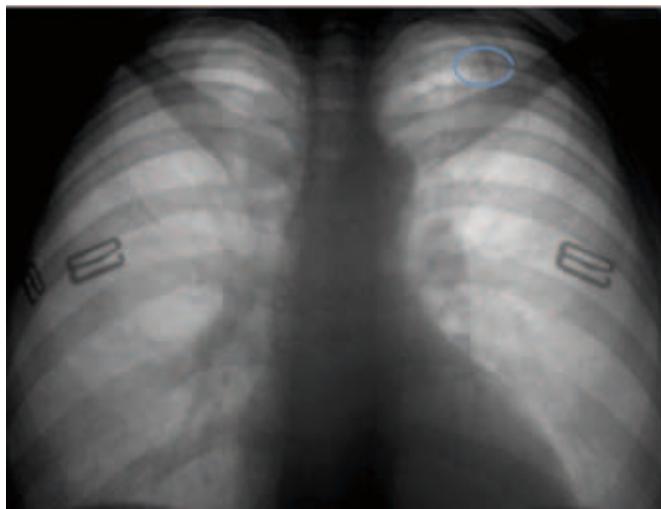


Рисунок 1. Флюорография органов грудной клетки от 03.03.2018 г. (пропуск патологии)

помощи доставлена в приемный покой городской больницы по месту жительства, осмотрена гинекологом: беременность 6 недель, прогрессирующая, от госпитализации отказалась. Симптоматика нарастала, через три дня обратилась в частную клинику для проведения ФГДС. В тот же день с диагнозом «Хронический гастрит, обострение» госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства. В анализе крови повышение АСТ до 377 Ед/л, АЛТ до 529 Ед/л. С подозрением на вирусный гепатит 17.08.2018 г. переведена в инфекционное отделение. Проводилась неспецифическая антибактериальная терапия. Самочувствие продолжало ухудшаться, диагноз оставался неясным.

Пациентка 24.08.2018 г. переведена в гинекологическое отделение профильного стационара в связи с внутриутробной гибелью плодов, проведено медикаментозное прерывание беременности. В эту же госпитализацию, через месяц от первых симптомов, на фоне отрицательной динамики была проконсультирована фтизиатром. На момент осмотра данных для исключения туберкулеза легких было недостаточно. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) была отрицательной (учитывая состояние пациентки, полученный результат можно расценивать как отрицательную анергию, что в данном случае являлось неблагоприятным прогнозом, но диагностический тест в данный момент был малоинформативным). Более информативным в условиях анергии считается специфический тест *in vitro* T-SPOT.TI [10], при проведении которого 28.08.2018 г. был получен положительный результат. При компьютерной томографии (28.08.2018 г., рис.2) органов грудной клетки и органов брюшной полости (КТ ОГК и ОБП) выявили патологические изменения как в легочной ткани, так и в паренхиме печени: в верхней доле левого легкого – округлое образование до 2 см в диаметре, неоднородной структуры с участком просветления, множественные мелкие

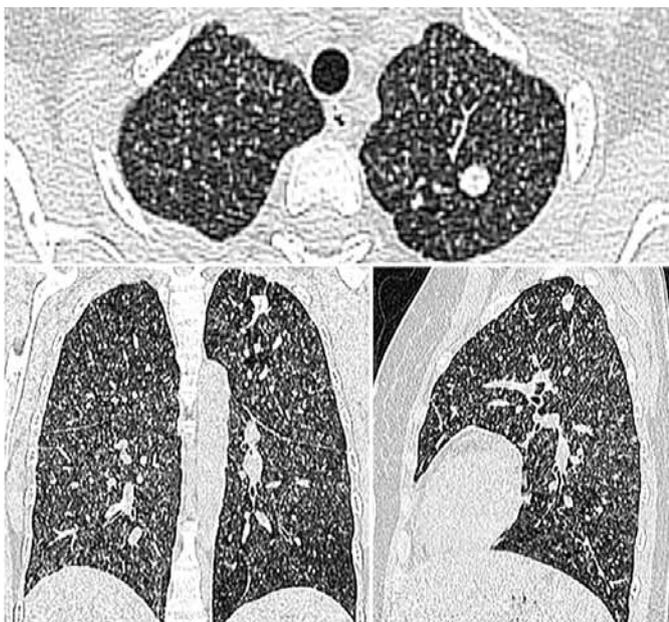


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 28.08.2018 г. (серия сканов)

очаги (милиарные), расположенные с обеих сторон равномерно по всем легочным полям, множественные мелкие очаги в печени (рентгенологическая картина позволяет предположить наличие ранее сформированной туберкулемы с распадом – возможного источника диссеминации).

Учитывая наличие общемозговой симптоматики и ухудшение состояния женщины, проведена спинномозговая пункция с забором ликвора. В анализе ликвора от 31.08.2018 г. методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) обнаружена ДНК МБТ (менее 102 МБТ/образец), при люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), единичные в поле зрения. Содержание клеточных элементов в ликворе повышено (цитоз) до $132 \times 10^6/\text{л}$; эозинофилы – 1%, нейтрофилы – 14%, лимфоциты – 84%, моноциты – 1%. По результатам дообследования проведена повторная консультация фтизиатра: с подозрением на генерализованный туберкулез с поражением центральной нервной системы, органов дыхания и брюшной полости переведена 03.09.2018 г. в специализированный стационар (Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер) с целью уточнения диагноза и проведения противотуберкулезной терапии.

На момент поступления: жалобы на общую слабость, редкий сухой кашель, одышку при минимальной физической нагрузке, снижение аппетита и повышение температуры тела. Объективно: состояние тяжелое за счет нарастания симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности. При осмотре пациентка была в сознании, контактна, ориентирована в месте и времени, вялая, адинамичная, кожные покровы бледные, отеков не было. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Дышала самостоятельно, аускультативно: дыхание

везикулярное с жестким оттенком, хрипы не выслушивались. ЧДД до 20 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм не нарушен, ЧСС, пульс – 116 в минуту. АД – 110/80 мм рт. ст. Пульс на периферических сосудах удовлетворительных свойств. Язык подсушен, обложен белым налетом. Живот был увеличен в объеме, мягкий, участвовал в акте дыхания, при пальпации болезненный в правом подреберье и эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины не определялись. Кишечные шумы выслушивались. Печень ниже реберной дуги на 8 см. Физиологические отправления не были нарушены.

Осмотрена неврологом (04.09.2018 г.), заключение – нейроинфекция; менингит, наиболее вероятно, туберкулезной этиологии; энцефалопатия смешанного генеза (токсическая, сосудистая, дисметаболическая). Проведена повторно люмбальная пункция с диагностической целью. Анализ ликвора от 04.09.2018 г.: реакция Панди 4+, белок – 3,42 г/л, глюкоза – 1,5 ммоль/л, цитоз – $450/3 \times 10^6/\text{л}$, моноциты – 5%, гранулоциты – 70%, лимфоциты – 25%, отмечена отрицательная динамика.

Был выставлен предварительный диагноз. Основной: генерализованный туберкулез: милиарный туберкулез легких, туберкулема $C_{1,2}$ левого легкого; туберкулезный менингит; туберкулез печени; туберкулез селезенки. МБТ (-). Осложнения: асцит, железодефицитная анемия средней степени тяжести. Сопутствующий: состояние после медикаментозного прерывания замершей беременности. Мочекаменная болезнь: конкремент правой почки. Хронический пиелонефрит в фазе неустойчивой ремиссии.

Начата противотуберкулезная терапия по III режиму химиотерапии (PXT) по схеме (суточные дозы): изониазид 0,5 внутривенно, рифампицин 0,45 внутривенно, этамбутол 1,2, пиразинамид 1,5. После получения результатов исследования мокроты на МБТ методом посева на плотных питательных средах от 24.08.2020 г. – МБТ 1+ (скудное бактериовыделение), чувствительность к противотуберкулезным препаратам была сохранена, пациентка переведена на I PXT (суточные дозы: изониазид 0,6, рифампицин 0,6, этамбутол 1,2, пиразинамид 1,5).

На фоне проводимой терапии в условиях стационара отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, купированы симптомы интоксикации и неврологической симптоматики, санирован ликвор (в течение трех месяцев), достигнуто рассасывание диссеминации в легких в течение 6 месяцев, с сохранением туберкулемы $C_{1,2}$ левого легкого, единичных кальцинатов паренхимы печени и селезенки (КТ ОГК и ОБП от 30.04.2019 г.) – картина посттуберкулезных изменений. Консультирована повторно неврологом (06.06.2019 г.), отмечена положительная динамика в виде отсутствия очагов неврологической симптоматики и активного воспалительного процесса оболочек головного и спинного мозга. Была проведена консультация торакального хирурга (06.06.2019 г.), с учетом остаточных изменений рекомендовано хирургическое лечение,

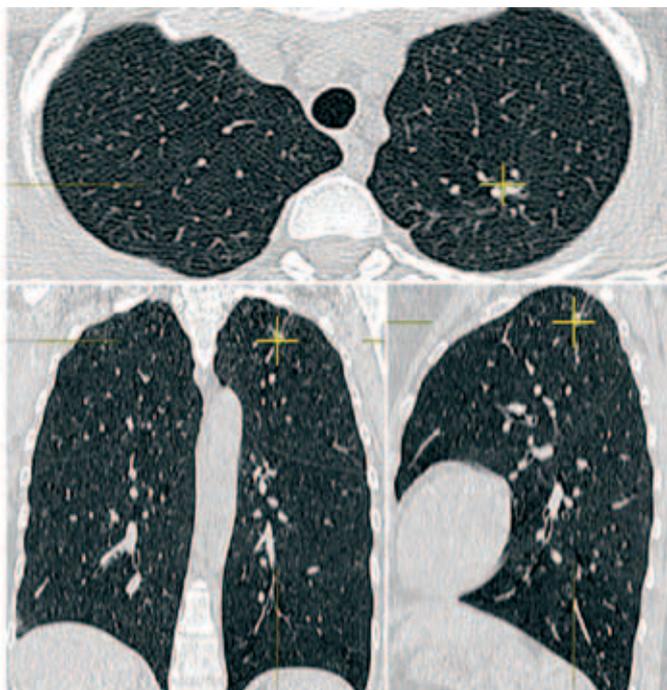


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки от 01.02.2021 г. (серия сканов)

от которого пациентка отказалась. Противотуберкулезная терапия была продолжена до 12 месяцев в амбулаторных условиях.

В настоящее время пациентка наблюдается с диагнозом «Клиническое излечение генерализованного туберкулеза: туберкулезного менингита, милиарного туберкулеза легких, туберкулеза печени и селезенки» по III группе диспансерного учета (с июля 2020 г. по настоящее время). За период наблюдения данных о рецидиве специфического процесса не было. По результатам контрольного обследования (01.02.2021 г., рис. 3) КТ-картина больше характерна для остаточных посттуберкулезных изменений в S_{1-2} и плевре левого легкого. Поствоспалительный плевропневмофиброз в средней и нижней долях и плевре правого легкого. Единичные кальцинаты в паренхиме печени и селезенки.

Заключение

Причиной развития генерализованного туберкулеза у пациентки явилось, с одной стороны, наличие специфического

процесса (ранее не установленного), а с другой – реализация ВРТ. Процедура ВРТ предполагает агрессивную гормональную интервенцию, инвазивное вмешательство, что само по себе может быть причиной обострения хронических заболеваний. Предполагается, что гиперстимулированные яичники индуцируют факторы, приводящие к повышению проницаемости сосудистой стенки и образованию полисерозитов, и тесно связаны с иммунной системой, провоспалительными цитокинами [3, 11]. Сама беременность является состоянием иммуносупрессии [3]. Таким образом, наличие ряда отягощающих факторов могло привести к резкому прогрессированию туберкулеза. Не исключаем, что причиной вторичного бесплодия у молодой женщины мог явиться генитальный туберкулез (в настоящее время доказать невозможно, своевременная диагностика не проведена).

Настоящий клинический случай демонстрирует сохраняющуюся проблему раннего выявления туберкулеза и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий, отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза, в том числе внелегочных локализаций. А также подчеркивает наличие проблемы ведения пациенток с бесплодием в сочетании с латентным туберкулезом, в том числе с применением ЭКО.

Несмотря на несвоевременную диагностику и тяжелое течение генерализованного процесса, в данном случае можно говорить о благоприятном исходе вследствие сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Принимая во внимание наличие остаточных изменений, пациентка в настоящее время отнесена к группе риска по рецидиву туберкулеза, что необходимо учитывать при планировании беременности в будущем.

В современных условиях женщинам с бесплодием, планирующих ВРТ, необходимо рекомендовать обязательное обследование у фтизиатра-гинеколога с целью исключения латентного, а также генитального туберкулеза. Улучшение взаимодействия акушерско-гинекологической и фтизиатрической служб, своевременная диагностика и лечение туберкулеза, в том числе генитального, может привести к восстановлению репродуктивной функции женщин до 30% или повысить эффективность ВРТ [13, 16, 19].

Литература

1. Бесплодие. Всемирная организация здравоохранения, 14.09.20 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (Дата обращения: 05.02.2021).
2. Возякова Т.Р., Апраксина Н.А., Зайцева С.М., Мысина Е.Н., Князева И.К. Проблемы диагностики туберкулеза женских половых органов в Чувашской республике // Мат. Всерос. научно-практич. конф. Актуальные вопросы медицины XXI века. – 2019. – С. 32-36.
3. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 579 с.
4. Гусейнова Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И., Кольцова Т.В., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Яблонский П.К. Особенности нарушения репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 57-66.
5. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Возякова Т.Р., Чупракова Л.Б., Еленкина Ж.В., Сиордия А.А. Возможности и перспективы расширенного алгоритма диагностики генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С.17-20.

6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2019. – World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1. (Дата обращения: 05.02.2021).
7. Клинишкова Т.В., Яковлева А.А. Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 74-85.
8. Клинишкова Т.В., Яковлева А.А. Современная диагностика бесплодия, ассоциированного с генитальным туберкулезом // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 72. – № 1. – С. 48-52.
9. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: диагностика и терапевтические программы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 374 с.
10. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Журавлев В.Ю., Якунова О.А., Яблонский П.К. Иммунологические тесты *in vitro* и *in vivo* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 37-41.
11. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
12. Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., Першин Е.М. Внепочечный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга // Медицинский альянс. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
13. Соцкий П.О., Сафарян М.Д., Соцкая О.Л. Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 44-48.
14. Туберкулез. Всемирная организация здравоохранения 14.10.20 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 05.02.2021).
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза 28.05.2020 [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf (дата обращения: 05.02.2021).
16. Яковлева А.А. Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Омск, 2014. – 22 с.
17. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L., Cergan R., Dumitru M., Briceag I., Sajin M., Ispas A.T. Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility // J. Med. Life. – 2015. – Vol. 8. – N. 2. – P. 129-131.
18. Franco-Sansaloni A., Vizcaino-Torres J., Gaona-Morales J., Estellés-Morant D., Antonio-Serrano J. Genital tuberculosis: atypical manifestation in the pregnancy. Case report // Ginecol. Obstet. Mex. – 2016. – Vol. 84. – N. 5. – P. 314-318.
19. Jirge P.R., Chougule S.M., Keni A., Kumar S., Modi D. Latent genital tuberculosis adversely affects the ovarian reserve in infertile women // Hum. Reprod. – 2018. – Vol. 33. – N. 7. – P. 1262-1269.
20. Segal T.R., Giudice L.C. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 112. – N. 4. – P. 613-621.
21. Sharma J.B., Sharma E., Sharma S., Dharmendra S. Female genital tuberculosis: Revisited // Indian J. Med. Res. – 2018. – Vol. 148 (Suppl). – S71-S83.

Сведения об авторах

Смердин Сергей Викторович – главный внештатный специалист фтизиатр МЗ МО, главный врач Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Плеханова Мария Александровна – заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Яковлева Анастасия Алексеевна – врач-гинеколог Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, кандидат медицинских наук

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Шешелякина Наталья Николаевна – заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980-19@yandex.ru

Горлова Светлана Викторовна – врач фтизиатр консультативно-диагностического отделения Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.



*Департамент здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Московский городской научно-практический
центр борьбы с туберкулезом»
Межрегиональная общественная организация
«Московское общество фтизиатров»*



«ТУБЕРКУЛЕЗ И COVID-19 В МЕГАПОЛИСЕ»

Материалы VIII Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с планом научно-образовательных и конгрессно-выставочных мероприятий на 2020 год под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели в режиме онлайн 1–2 октября 2020 года VIII Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Туберкулез и COVID-19 в мегаполисе», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

В этом номере журнала публикуем поступившие в адрес Оргкомитета конференции тезисы, охватывающие все многообразие проблемы защиты населения от туберкулеза.

При подготовке публикации проведена только техническая и редакторская правка; термины и дефиниции сохранены в авторской редакции.

Редакционная коллегия

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Р.Ю. Абдуллаев¹, О.Г. Комиссарова^{1,2}, О.О. Коняева¹, В.В. Романов¹

Введение

Гипергликемия, стимулируя продукцию эндотелием протромботических молекул и подавляя высвобождение медиаторов противоположного действия, вызывает дисрегуляцию коагуляционных процессов в виде гиперкоагуляционного сдвига в свертывающей системе крови.

Цель исследования

Изучение в сравнительном аспекте частоты различных отклонений в показателях систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом, сочетанным с разными типами сахарного диабета и без сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 287 пациентов, разделенных на три группы. В первую группу вошли 69 больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Вторую группу составили 87 больных туберкулезом легких в сочетании с СД 2 типа (СД2). Третья группа состояла из 131 больного туберкулезом легких без сахарного диабета (ТБ). Оценку состояния системы гемостаза проводили с использованием комплекса тестов, включавшего активированное парциальное тромбoplastинное время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПИ), фибриноген (Ф), фибрин-стабилизирующий фактор (ФСФ), антитромбин III (АТIII), время лизиса эуглобулинового сгустка плазмы (ВЛ), а также маркер внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) – растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) и D-димер (ДД). Исследование проводили до начала лечения.

Результаты исследования

Было установлено, что интегральные показатели скорости свертывания крови (АПТВ, ТВ) обнаруживали однотипный разброс во всех трех группах. Значения АПТВ укладывались в пределы нормы менее чем у половины больных (при СД1 – 33,4%, СД2 – 40,6% и ТБ – 42,8%). С такой же частотой отмечалось укорочение АПТВ (т.е. гиперкоагуляционный сдвиг) (при СД1 – 44,4%, СД2 – 42,0% и ТБ – 38,9%), а у 22,2% больных СД1, у 17,4% больных СД2 и у 18,3% больных ТБ имел место сдвиг противоположного характера. ПИ, характеризующий активность протромбинового комплекса, во всех группах у половины пациентов укладывался в пределы нормы. У остальных с равной частотой он отклонялся от нормы в обоих направлениях.

Доминирующими сдвигами в показателях главного субстрата свертывания крови – Ф и обеспечивающего стабильность формирующихся сгустков ФСФ было их повышение, обуславливающее гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза. Этот сдвиг реже наблюдался у пациентов с СД 1 типа и принципиально чаще при СД 2 типа, а также в группе сравнения. У подавляющего большинства пациентов было удлинено время лизиса, т.е. имело место замедление фибринолиза. При этом нормальные значения ВЛ у пациентов с СД 1 типа встречались вдвое чаще, чем при СД 2 типа и в группе сравнения. Показатель РКФМ, характеризующий интенсивность тромбонемии и начальных этапов внутрисосудистой коагуляции крови, был повышен у подавляющего числа больных с СД 2 типа и в группе сравнения, но определялся в пределах нормы у 13,3% пациентов с СД 1 типа. Уровень ДД, повышение которого является маркером ВСК, укладывался в пределы нормы у 40% больных с СД 1 типа, у 30,4% пациентов с СД 2 типа и лишь у 18,3% в группе сравнения. Повышение уровня одного из главных компонентов противосвертывающей системы – АТIII обнаруживалось у 40% больных с СД 1 типа, у 47,9% пациентов с СД 2 типа и у 43,5% больных без СД.

Заключение

Таким образом, качественная оценка результатов проведенных исследований свидетельствовала о том, что для большинства обследованных больных туберкулезом легких был характерен гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза, часто сопровождающийся латентно протекающим ВСК. Эти изменения реже наблюдались у пациентов с сопутствующим СД 1 типа и с равной, более значительной частотой при СД 2 типа и в группе сравнения. Снижение у малого числа больных показателей Ф, ФСФ и значений ПИ могло быть обусловлено потреблением соответствующих факторов в процессах ВСК, нарушением белково-синтетической функции печени (где эти факторы синтезируются), а также лекарственной нагрузкой противотуберкулезными препаратами с возникновением недостаточности витамина К (для ПИ). Повышение активности АТIII у обследованных групп пациентов всех трех групп служило косвенным подтверждением гипертромбинемии, при которой рост АТIII является механизмом физиологической компенсации.

Абдуллаев Ризван Юсифович, тел.: +7 (903) 226-81-22, e-mail: rizvan0403@yandex.ru

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *M. TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ В 2017–2018 годах

С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, Е.Е. Ларионова, Л.Н. Черноусова

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

Введение

M. tuberculosis генотипической линии Beijing широко распространены в России и преобладают во многих региональных популяциях.

Цель исследования

Определить генотипические линии и лекарственную чувствительность штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Центральном экономическом регионе РФ.

Материалы и методы исследования

Исследованы *M. tuberculosis*, выделенные от больных туберкулезом легких из клинических и консультационного отделения ЦНИИТ за период 2017–2018 годов. Выделение культур *M. tuberculosis* и определение фенотипической чувствительности к восьми противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид, этионамид, амикацин, капреомидин и левофлоксацин) проводили на жидкой среде Middlebrook 7H9 в системе BACTEC MGIT 960 (BD, USA) согласно стандартному протоколу. Для выделения ДНК использовали «Набор реагентов «Амплитуб-РВ» для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в реальном времени, комплект № 1» (Синтол, Россия). Определение генотипической устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам проводили с использованием наборов «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (оба производства «Синтол», Россия). Спוליготипирование проводили на микрочипах «Сполигобио-чип» («БИОЧИП-ИМБ», Россия). Процедуры осуществляли согласно инструкциям производителей.

При оценке результатов исследования использовали описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (в %), 95% доверительный интервал. Для сравнения различий между группами использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сполиготипирование 95 изолятов *M. tuberculosis* от 95 больных туберкулезом легких показало, что в 51 случае (53,68%, 95% ДИ 43,71–63,37%) изоляты принадлежали к линии Beijing, в 44 (46,32%, 95% ДИ 36,6–56,29%) – к Евро-Американской линии (кластеры LAM, H, T). Различия между частотой встречаемости в популяции *M. tuberculosis* Евро-Американской линии и линии Beijing были недостоверны.

Анализ характера лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* обеих линий показал, что среди штаммов *M. tuberculosis* линии Beijing с равной частотой встречались штаммы, чувствительные ко всем ПТП (22/51, 43,14%, 95% ДИ 30,50–56,73%), и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (20/51, 39,22%, 95% ДИ 27,03–52,91%). Небольшая доля штаммов *M. tuberculosis* линии Beijing была монорезистентной (9/51, 17,65%, 95% ДИ 9,57–30,25%). Среди штаммов Евро-Американской линии доля чувствительных штаммов (37/44, 84,09%, 95% ДИ 70,63–92,07%) была достоверно выше по сравнению с долей монорезистентных (5/44, 11,36%, 95% ДИ 4,95–23,98%) и МЛУ штаммов (2/44, 4,55%, 95% ДИ 1,26–15,13%).

Заключение

Проведенное исследование показало, что в 2017–2018 годах в Центральном экономическом регионе РФ *M. tuberculosis* линий Beijing и Евро-Американской встречались с равной частотой, доминирования штаммов линии Beijing не наблюдалось. Показано достоверное отличие *M. tuberculosis* линии Beijing и Евро-Американской линии по характеру лекарственной резистентности: *M. tuberculosis* линии Beijing достоверно чаще, по сравнению со штаммами *M. tuberculosis* Евро-Американской линии, обладали МЛУ (39,22% против 4,55% соответственно). И наоборот, штаммы *M. tuberculosis* Евро-Американской линии достоверно чаще, по сравнению со штаммами линии Beijing, были чувствительными ко всем противотуберкулезным препаратам (84,09% против 43,14% соответственно). Полученные результаты по генотипическому составу и лекарственной чувствительности в целом совпадают с результатами, полученными 15 лет назад на аналогичной популяции *M. tuberculosis*.

Андреевская Софья Николаевна, тел. + 7 (499)785-90-91, e-mail: andsofia@mail.ru

МИКОБАКТЕРИОЗЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *Mycobacterium avium* COMPLEX: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, Ю.П. Акишина, Е.Н. Хачатурянц

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

Вид *Mycobacterium avium complex* – возбудитель микобактериоза (МБ) – относится к грамположительным неподвижным аэробным медленнорастущим кислотоустойчивым микобактериям. Заболевания легких, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) *M. avium complex* (МАС), наиболее распространены в мире. МАС являются самым частым возбудителем МБ респираторной системы в США, Канаде, Великобритании, Франции, странах юга Европы, на северо-западе России. Согласно систематике Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information), в состав *Mycobacterium avium complex* в настоящее время включены: *M. arosiense*, *M. avium*, *M. bouchardurhonense*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. indicus pranii*, *M. intracellulare*, *M. mantonii*, *M. marseillense*, *M. paraintracellulare*, *M. timonense*, *M. vulneris*, *M. yongonense*. Наиболее частые виды МАС, вызывающие поражения органов дыхания, – это *M. avium* и *M. intracellulare*.

В Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом диагностировали 74 больных МБ без значимой иммуносупрессии, вызванными МАС (44,8% среди всех возбудителей МБ). Клинико-рентгенологические проявления у больных МБ были полиморфны и неспецифичны. В клинической картине преобладали жалобы, объединенные по характеру в две группы: респираторные (кашель – у 70,3%, одышка – у 27%, кровохарканье – у 14,9%) и интоксикационные (психоэмоциональные нарушения – у 21,6%, лихорадка – у 20,3%). Преобладание лиц женского пола (82,4%) в возрасте от 51 года и старше (64,9%) – одно из характерных значимых различий МАС-инфекции от иных возбудителей МБ, как и длительные сроки от клинического дебюта МБ до установления диагноза (от 1 до 5 лет у 36,5%). Несмотря на практически нормальные средние показатели гемограммы и периферической крови, у пациентов с МАС-инфекцией наблюдали достоверно чаще палочкоядерный сдвиг и ускоренное СОЭ.

Из рентгенологических проявлений преимущественно визуализировали многочисленные двусторонние несимметричные очаговые изменения (51,4%), реже односторонние (28,4%), довольно редко – двусторонние симметричные (10,8%). Одиночные фокусы определили у 35,1%. Пациентов с МАС-инфекцией достоверно отличало наличие двусторонних бронхоэктазов (62,2%) и инфильтративных изменений в легочной ткани. Незначимо и редко определяли гиперплазию внутригрудных лимфатических узлов (14,9%), кальцина-

ты в них и легочной ткани (23,0%), кистозную трансформацию (10,8%), смещение корней легких вверх – как одностороннее, так и двустороннее (6,8%), гидроторакс (2,7%) и пневмоторакс (1,4%).

При фибробронхоскопии (66 чел., 89,2%) выявляли неспецифические поражения бронхиального дерева (усиление рисунка слизистой оболочки у 4,5%) при отсутствии микобактериального эндобронхита или его последствий. В сочетании с операционным материалом у 16 чел. выявлены морфологические проявления микобактериального воспаления (воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем).

Состояние иммунной системы было оценено как нормергическое, а иммунный ответ функционально сохраненным, учитывая нормальные средние показатели содержания иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов крови, несмотря на достоверное повышение иммунорегуляторного индекса (отношение CD4⁺ к CD8⁺) до 2,19 (при норме 1,5–3,0), а средних показателей гуморального иммунитета – до 195,6 мг/дл (IgM) и 1406,4 мг/дл (IgG).

Проведено детальное исследование лекарственной чувствительности МАС. Методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона с помощью тест-системы Sensititre SloMyco отмечены высокая степень ЛУ МАС к АБШ и 23 сочетания варианта ЛУ МАС, выделенных из разного диагностического материала каждого больного. Изучение ЛЧ с использованием жидкой среды *Middlebrook 7H9* в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 позволило определить тотальную устойчивость возбудителя ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда. Выявлено девять вариантов ЛУ МАС, выделенных из мокроты, БАЛЖ и операционного материала к ПТП основного ряда. Определена устойчивость на плотных (Левенштейна-Йенсена и Финн-II) питательных средах к 25 различным комбинациям препаратов резервного ряда.

Этиотропное лечение МБ, вызванного МАС, затруднено вариативностью спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) НТМБ. Назначение антимикробных препаратов больным на начальном этапе было эмпирическим. После обнаружения в диагностическом материале НТМБ и идентификации МАС проводили коррекцию этиотропной терапии с приоритетом макролидов, фторхинолонов и антибиотиков широкого спектра (АБШ). Поскольку отмечена самая разнообразная ЛЧ

МАС, схемы антибактериальной терапии были весьма вариативными и многочисленными, а этиотропная терапия – строго индивидуальной. Наряду с антибактериальной терапией пациентам назначали лекарственные средства, позволяющие воздействовать на неспецифический компонент микобактериального воспаления, купировать симптомы инфекции. Патогенетическая терапия включала методы немедикаментозной терапии: лечебную физкультуру, классический массаж и физиотерапевтические процедуры, применение которых начинали после снижения активности воспаления и нормализации температуры тела.

Поскольку микобактериальное воспаление при МАС-инфекции носило достаточно распространенный характер, оперативное лечение проведено лишь в 21,6% случаев (16 чел.). Его объем определяли распространенностью поражения, аналогично принципам, применяемым в торакальной хирургии туберкулеза. Произведены были органосохраняющие операции в пределах сегмента и/или доли легкого: сегментарных резекций – 8, лобэктомий и комбинированных резекций – по 4. После хирургического вмешательства у 6 чел. (37,5%) исключен туберкулез и/или иное заболевание и диагностирован микобактериоз, поскольку МАС выделен только из операционного материала. Отмечены один летальный исход вследствие острого инфаркта миокарда на 7-е сутки после произведенной лобэктомии (у мужчины 48 лет) и одно раннее осложнение в виде пострезекционной остаточной плевральной полости, ликвидированной дренированием. Реактиваций процесса в послеоперационном периоде не зафиксировали при наблюдении в течение от 1 до 13 лет.

Комплексное лечение позволило добиться положительной клинической и/или рентгенологической динамики процесса у большинства пациентов. Эффективность лечения зависела от сроков установления правильного диагноза и начала лечения МБ: чем дольше были сроки ошибочного лечения при подозрении на туберкулез, тем менее эффективным лечение было в дальнейшем. При отсутствии фоновой патологии респираторной системы достоверно чаще отмечен положительный эффект лечения.

Проводили ежемесячный контроль состояния больных при продолжении/назначении антибактериальной терапии, затем каждые 2–3 мес. после завершения интенсивной системной терапии и каждые 6–12 месяцев пожизненно. Контроль включал оценку объективного статуса, лабораторных

показателей, функционального состояния органов и систем, рентгенологических проявлений и сопутствующей патологии; микробиологический анализ с культивированием кислотоустойчивых микобактерий, неспецифической и грибковой флоры.

Мониторинг больных МБ позволил обосновать выбор оптимальной тактики ведения больного (по возможности – индивидуальной), кратность обследования и сроки наблюдения. В процессе многолетнего наблюдения пациентов прослежена тенденция к прогрессированию рентгенологических изменений, волнообразным изменениям показателей воспалительной активности и нарастанию жалоб респираторного и интоксикационного характера. При этом клинико-лабораторная активность и прогрессирование рентгенологических проявлений МБ длительное время существенно не отражаются на состоянии больного, которое, как правило, остается удовлетворительным в течение нескольких лет. В этих условиях был выработан наиболее приемлемый и учитывающий рекомендации ведущих зарубежных экспертов подход с оценкой риска ухудшения состояния больного, с одной стороны, и риска побочных действий лекарственных препаратов – с другой. С учетом эмпирически выработанного подхода наиболее оптимальной тактикой многолетнего ведения больных была избрана наблюдательная. Показано, что чаще всего необходимо сочетание патогенетической и симптоматической терапии. Для проведения этиотропного лечения должны быть определены четкие показания по аналогии с хроническими заболеваниями респираторного тракта.

Показаниями для системной длительной этиотропной терапии явились прогрессирование рентгенологических изменений в виде появления/увеличения полости/ей деструкции в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистенцией клинической симптоматики. Во всех остальных случаях терапию целесообразно ограничить коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия (для купирования неспецифического острого или хронического воспаления) в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией.

Гунтупова Лидия Доржиевна, тел. +7 (925) 050-28-20, e-mail guntupov@mail.ru

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.Я. Джугостран, В.А. Антипа

ОМСУ Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», г. Кишинев, Республика Молдова

Цель исследования

Научно обосновать оценку синдрома эндогенной интоксикации организма путем определения уровня токсинов со средней молекулярной массой у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Характеристика синдрома эндогенной интоксикации проведена у 129 больных, из них мужчин – 97. Клинические формы туберкулеза легких: фиброзно-кавернозный – 39, из них 33 мужчин и 6 женщин; инфильтративный туберкулез – 73, в том числе соответственно: 54 и 19, прочие – 17 больных (10 мужчин и 7 женщин) с экссудативным туберкулезным плевритом. Контроль – 21 практически здоровый человек.

Для достоверного определения эндогенной интоксикации организма изучали концентрацию средних молекул (СМ) в крови на спектрофотометре СФ-46 по методу М.Я. Малаховой (1995). Исследовали возможность определения уровня интоксикации путем оценки площади под кривой, полученной после спектрофотометрии образцов плазмы крови. Предлагаемый методический подход прост, доступен любому медицинскому учреждению и дешев.

Для накопления, хранения и многофункциональной статистической обработки полученных данных совместно со специалистами Академии наук Республики Молдова и Центра «Техмед» была создана специальная компьютерная программа – база данных «Пациент».

Результаты исследования

Данные о виде спектрофотометрической кривой, выражающей нормальные значения, получены при исследовании лабораторных проб (крови) 21 здорового человека (доноры). При этом спектрофотометрическая кривая в области волн 238–242 нанометров (нм) была близка к нулю, а начиная с длины волны 246 нм экстинкции средних молекул постепенно увеличивались до максимума $E = 0,27$ на волне 285 нм. Площадь S , расположенная под кривой, характеризует концентрацию средних молекул у практически здоровых людей и равна $S = 11,85 \pm 1,34$ условных единиц (у.е.). У больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких среднее значение показателя S составило $19,02 \pm 12,15$ ед. и было ниже, чем у недавно заболевших пациентов. Низкий уровень площади S под спектрофотометрической кривой у этих больных во многом обусловлен серьезными нарушениями белкового баланса (описывается как эндокринно-гипоанаболический синдром) и считается признаком тяжести заболевания и неблагоприятным в прогностическом отношении. Внешний вид кривой:

на всем протяжении она расположена выше нормы; начальная часть не достигает уровня «0», отсутствует пик в области 260 нм, а максимум находится на уровне 285 нм ($E = 0,32$), затем кривая снижается параллельно кривой нормального значения, имея уровень в 2 раза более высокий. У больных инфильтративным туберкулезом легких среднее значение $S = 22,15 \pm 13,96$ ед. и существенно не отличается от предыдущего случая. У больных туберкулезным экссудативным плевритом в крови среднее значение $S = 23,55 \pm 11,28$ ед., т.е. достоверно не отличается от других клинических форм туберкулеза. Преобладание этого показателя определяет более высокий уровень интоксикации, обусловленный в том числе и токсичностью плеврального экссудата. Конфигурация кривой высокая по сравнению с нормальным пределом в области волн 230–240 нм ($E = 0,17$), тогда оно повышается параллельно норме до максимума в диапазоне длины волн 285 нм ($E = 0,41$), затем постепенно уменьшается, но остается более высоким, по сравнению с нормальным значением, в 1,4 раза. Таким образом, по данным спектрофотометрического анализа лабораторных данных больных туберкулезом легких выявлены особенности синдрома интоксикации, а именно:

- у пациентов с распространенными процессами концентрация средних молекул выше, чем у пациентов с ограниченными легочными процессами;
- при деструкции паренхимы легких уровень средних молекул выше по сравнению с другими клиническими формами, а максимальная концентрация этого показателя в первые недели патологии коррелирует с запущенными случаями, предполагая неблагоприятный прогноз, и наоборот.
- у пациентов с ограниченными процессами в первые 2 месяца лечения значительно снижается уровень средних молекул;
- снижение уровня данного показателя сопровождается положительной динамикой клинико-рентгенологических признаков;
- уровень средних молекул отражает интоксикацию и в тех случаях, когда другие показатели интоксикации были в пределах нормы или увеличились несущественно, т.е. предлагаемый метод более чувствителен;
- мониторинг интоксикации при терапии традиционными детоксикационными препаратами показал низкую эффективность этих методов;
- показатель средних молекул свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и создания новых методов детоксикации.

Выводы

1. У больных туберкулезом легких концентрация средних молекул объективно отражает уровень интоксикации организма, соответствующий фазе и распространенности патологического процесса.

2. Уровень средних молекул в когортах различался, а именно: спектрофотометрические кривые во всех клинических формах

туберкулеза были выше, чем у здоровых лиц. Их максимальный уровень на длине волны 285 нм при инфильтративном туберкулезе был в 3 раза, при фиброзно-кавернозном – в 2 раза, а при туберкулезном плеврите – в 1,4 раза выше нормы.

Джугостран Валерий, тел. + 3(736) 920-11-56, e-mail: val_djug@yahoo.com

ФАКТОРЫ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕЖИМОВ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ВКЛЮЧЕНИЕМ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д.А. Иванова, О.В. Родина, С.Е. Борисов

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

Цель исследования

Изучить факторы риска нежелательных реакций при реализации режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением новых препаратов (линезолида и бедаквилина).

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ частоты, спектра, тяжести и факторов риска нежелательных реакций (НР) при реализации режимов химиотерапии больных туберкулезом, находящихся на стационарном лечении в клиниках Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

Критерии включения в исследование: 1) туберкулез органов дыхания с изменениями в легочной ткани и достоверными клинико-лабораторными признаками активности; 2) возраст пациента 18 лет и старше; 3) тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала; 4) пребывание в стационаре не менее 60 дней. Критерии невключения: 1) злокачественные новообразования любой локализации; 2) наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; 3) ВИЧ-инфекция; 4) беременность и лактация; 5) наличие значительных отклонений в биохимическом и клиническом анализе крови (активность аминотрансфераз – более 3 норм, общий билирубин сыворотки – более 2 норм, креатинин сыворотки – более 1,5 норм, калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л; гемоглобин – менее 80 г/л; тромбоциты – менее 50 × 10⁹/л. В исследование включены 157 пациентов, разделенных на две группы в зависимости от схемы лечения: I группа – 77 (32,2%) пациентов, у которых кроме противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид; II группа – 80 (33,5%) чел., получавших режим химиотерапии с включением

линезолида и бедаквилина. В исследование включали пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) и тех, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости ПТП основного ряда или из-за наличия противопоказаний к их назначению.

В обеих группах преобладали мужчины: в I группе – 57,1%, во II – 70,0% ($p > 0,05$), пациенты молодого и среднего возраста (доля лиц в возрасте до 50 лет – 78,3%), заболевшие в течение 12 месяцев до включения в исследование (53,5%, 95%ДИ 45,7–61,1%). 33,1% (95%ДИ 26,2–40,8%) пациентов страдали туберкулезом более 5 лет. Доля пациентов после неэффективного лечения была максимальной во II группе (33,8%, 95%ДИ 23,2–44,3%). Преобладали больные инфильтративным (48,1% в I группе, 41,3% – во II) и фиброзно-кавернозным (в I группе 24,7%, во II – 33,8%) туберкулезом, с распространенным поражением легких (двусторонний процесс у 52,0% и у 62,5%), распадом легочной ткани (76,6% и 77,5% соответственно). Значимые межгрупповые различия отсутствовали. У 147 (93,6%) пациентов выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность, еще у 10 (6,4%) имела место ЛУ МБТ в анамнезе. У большинства выявлена МЛУ МБТ: 66,2% – в I, 82,5% – во II группе; во II группе была максимальной доля больных с широкой ЛУ МБТ (43,8%, 95%ДИ 32,7–54,8%). Зарегистрировано более 140 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда. Коморбидная патология (с потенциальным влиянием на течение туберкулеза и переносимость химиотерапии) имела место у 96,1% пациентов I группы, 93,8% во II группе ($p > 0,05$), с преобладанием ХОБЛ (у половины больных в каждой группе). У больных II группы чаще выявляли заболевания центральной нервной системы (36,3% против 18,2%), почек и мочевыводящих путей (27,5%

против 18,2%), печени и желчевыводящих путей (33,8% против 22,1%), вирусные гепатиты В или С (28,8% против 16,9%).

Все пациенты получали терапию сопровождения в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями и назначениями врачей-специалистов. Обследование включало сбор анамнеза, первичное обследование до начала приема ПТП и клинико-лабораторный мониторинг в ходе лечения. Для оценки тяжести НР использовали критерии токсичности (NCI CTCAE и DMID); для оценки связи НР с препаратами в составе схемы лечения – шкалу Наранжо и методы экспертной оценки. Для выделения факторов риска НР использовали одномерный анализ с расчетом отношения шансов и метод множественной логистической регрессии (для выделения независимых предикторов).

Результаты исследования

Частота НР составила 54,1% (95%ДИ 46,3–61,7%); 373 эпизода НР развились у 85 из 157 пациентов. Тяжелые НР (3–4 степени тяжести) отмечены у 23 (14,6%, 95%ДИ 3,3–21,1%), отмена препаратов потребовалась у 76 чел. (48,1%, 95% ДИ 40,7–56,2%), полное временное прекращение химиотерапии у 11 пациентов (7,0%, 95%ДИ 3,8–2,2%). Значимых межгрупповых различий в частоте НР не выявлено: в I группе они отмечены у 92,7% (76 чел.) пациентов, всего 183 эпизода (медиана 2,5 на одного пациента); во II группе – у 87,5% (70 чел.), большинство НР были легкими и средней тяжести. НР III–IV степени тяжести были отмечены у 18,2% пациентов I группы, 11,3% – II группы ($p > 0,05$). Не выявлено значимых различий между группами в частоте отмены тех или иных препаратов в связи с НР (в I группе – 50,6%, во II – 46,2%). Полная отмена химиотерапии в связи с НР реже требовалась у пациентов II группы (2,5% против 11,7%, $p = 0,02$).

Проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития любых НР и НР, требующих отмены как минимум одного ПТП, в каждой из групп. В первой группе (пациенты, получавшие режимы химиотерапии с включением линезолида) факторами риска любых НР являлись женский пол (частота НР – 69,7%, у мужчин – 45,5%, $p = 0,034$, ОШ 2,76, 95%ДИ 1,1–7,1) и курение (НР развились у 38,2% курильщиков и 69,8% некурящих, $p = 0,006$, ОШ 0,55, 95%ДИ 0,34–0,88). При включении факторов в регрессионный анализ подтверждена роль курения как единственного независимого предиктора НР (ОШ 0,30, 95%ДИ 0,11–0,80). При этом данный фактор являлся протективным (т.н. «парадокс курильщиков»), что, как и гендерные различия, может быть объяснено его влиянием на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов и линезолида.

Курение (его отсутствие) являлось единственным предиктором отмены ПТП в связи с НР (у 32,4% курильщиков и 67,4% некурящих, $p = 0,002$, ОШ 0,23, 95%ДИ 0,09–0,60); значимых гендерных различий и других факторов риска не выявлено.

Во второй группе (пациенты, получавшие новые режимы ХТ с включением линезолида и бедаквилина) факторами риска НР являлись наличие клинико-лабораторного синдрома интоксикации (частота НР – 68,0% по сравнению с 26,7% у лиц без признаков интоксикации, $p = 0,001$, ОШ 2,55, 95%ДИ 1,37–4,76) и сопутствующее заболевание ЦНС (частота НР – 69,0% по сравнению с 43,1% у лиц без признаков интоксикации, $p = 0,026$, ОШ 2,93, 95%ДИ 1,12–7,67). НР реже развивались у пациентов с ХОБЛ (35,9% по сравнению с 58,5% без ХОБЛ, $p = 0,043$, ОШ 0,40, 95%ДИ 0,16–0,98). Независимым фактором риска НР в этой группе, согласно результатам регрессионного анализа, являлся только синдром интоксикации (ОШ 5,84, 95%ДИ 2,14–15,95). Факторами риска отмены ПТП в связи с НР в этой группе по результатам одномерного анализа являлись синдром интоксикации (ОШ 8,89, 95%ДИ 2,89–27,26), включение в режим пиразинамида (ОШ 1,69, 95%ДИ 1,10–2,63), курение (ОШ 0,60, 95%ДИ 0,38–0,95). По результатам регрессионного анализа независимыми факторами риска являлись наличие синдрома интоксикации (ОШ 25,14, 95%ДИ 4,92–128,35) и курение (ОШ 0,1, 95%ДИ 0,02–0,47).

Заключение

Факторами риска развития нежелательных побочных реакций при назначении режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида (без включения бедаквилина) являются женский пол и курение. При назначении новых режимов, содержащих линезолид и бедаквилин, риск нежелательных побочных реакций выше у пациентов с наличием синдрома интоксикации и патологией центральной нервной системы. Шансы проведения полноценного курса противотуберкулезной химиотерапии без отмены минимум одного противотуберкулезного препарата в связи с НР ниже при наличии синдрома интоксикации и выше у курильщиков.

Иванова Диана Александровна, тел. +7 (926) 373-94-77, e-mail d-ivanova@list.ru

ПРОГНОЗ ОБЪЕМОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАТОМОРФОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА

В.М. Коломиец, Н.В. Рублева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

Актуальность исследования

Реализация Национального проекта «Здоровье» (НП) потребовала внедрения инновационных методов прежде всего в диагностике заболеваний. Однако в условиях патоморфоза туберкулеза (ТБ), особенно среди детского населения, объемы и эффективность использования рекомендуемых методов остаются дискуссионными вопросами. К примеру, широкое внедрение компьютерной томографии (КТ) привело к всплеску заболеваемости в отдельных регионах.

Цель исследования

Проанализировать эффективность применения инновационных методов обследования при ТБ у детей и подростков (ИМ ТбДиП) в условиях патоморфоза туберкулеза и продолжающейся реорганизации системы здравоохранения.

Материалы и методы исследования

Анализировали результаты регулярного мониторинга эффективности ИМ ТбДиП в регионе, приоритетного проведения массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики в учреждениях общей лечебной сети и противотуберкулезной службы. Как инновационные методы, наиболее доступные в условиях патоморфоза, рассматривали использование препарата с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) после применения ППД-Л, а из лучевых методов (ЛМО) – компьютерную томографию (КТ). Дообследование детей и подростков с выявляемой патологией органов дыхания и латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) проводилось фтизиатрами в соответствии с требованиями нормативно-правовых документов федерального и регионального уровня.

Результаты исследования

Во всех клинических рекомендациях по диагностике туберкулеза (инфицирования или при подозрении на заболевание) в соответствии с приказом Минздрава России № 951 рекомендовано использование инструментальных методов обследования, прежде всего лучевых (ЛМО) – рентгенография и томография, включая как инновационный и КТ. При обследовании с ЛТИ рекомендованы четыре показания для КТ грудной клетки и критерии оценки внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Интересно отметить, что в случае невозможности верифицировать этиологию изменений ВГЛУ предлагают применять внутривенное контрастирование – детям (!), в специализированных лечебных учреждениях, имеющих право на проведение контрастных КТ исследований, при наличии подготовленных специалистов (!).

Обязательное применение рассматриваемых клинических рекомендаций привело к тому, что в настоящее время фтизиатрами при наличии возможности использовать КТ-исследование этот вид ЛМО стремятся проводить всем детям с ЛТИ. Анализ подобной тактики позволил установить приоритетно, что при реализации Целевой национальной программы в регионе заболеваемость детей и подростков снизилась с 8,1 до 7,4 на 100 000 (среди детей с 6,4 до 1,2, среди подростков с 18,6 до 16,3), ежегодно выявляется не более 3–5 детей и 5–8 подростков. Основным методом выявления больных ТБ и с ЛТИ продолжает оставаться ежегодное обследование с применением стандартной туберкулиновой пробы (реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л) и препарата АТР. Для дальнейшего дообследования и выявления ТбДиП к фтизиатрам направляются до 30% всех выявляемых с положительными туберкулиновыми пробами. Из них обследуют в противотуберкулезных учреждениях с последующим диспансерным наблюдением и лечением до 2,15% детей и 2,05% подростков. Всего в течение года в регионе инфицирование выявлено у 17,32% обследованных. Из них подлежало углубленному дообследованию фтизиатрами 2,65%, или 0,74% детского населения региона.

Какие же результаты ЛМО детских контингентов региона, которых дообследовали с целью верификации диагноза заболевания или инфицирования ТБ? Из выявленных детей с ЛТИ не обнаружено показаний к использованию ЛМО в 35,1%, увеличенные БПЛУ, как и очаговые тени, определялись соответственно в 1,22% случаев. Наиболее часто обнаруживали различные признаки, свидетельствующие о перенесенных воспалительных заболеваниях или изменениях дизонтогенетического характера – в 6,53%, в остальных 57,96% результаты ЛМО рассматривались как варианты возрастной нормы.

Из инфицированных, которых дообследовали по поводу имеющихся клинических признаков заболеваний с целью верификации их этиологии, лишь у 14,76% выявлены БПЛУ и только у 4,76% изменения, которые необходимо было верифицировать как специфические. Наконец, у наблюдаемых в диспансере больных, переболевших и инфицированных детей и подростков, которые составили 54,25% всех контингентов, БПЛУ определялись в 1,49%, очаговые тени – в 2,24% и другие признаки специфического процесса – в 1,49% наблюдаемых. При использовании ЛМО КТ увеличенные БПЛУ обнаружены у 0,72%, очаговые тени – у 2,17%, инфильтративные изменения (признаки воспалительного процесса в легких) – у 0,24%

обследованных. Ни в одном случае при использовании ЛМО КТ не было получено дополнительных данных для верификации диагноза заболевания, а тем более – ЛТИ ТБ.

Проанализированы результаты применения ИМ ТбДиП контингентов, которых обследовали и лечили в стационарных условиях реабилитационного отделения в течение последних трех лет. Из 631 ребенка и подростка в 17,32% случаев ИМ ЛМО не показаны были вообще и в 11% отсутствовали изменения в легких. БПЛУ обнаружены в 26,5%, отдаленные последствия перенесенного туберкулеза в виде больших или малых остаточных изменений в легких и лимфатических узлах были установлены в 40,2% случаев, прочие (неспецифические изменения в легких, инородное тело в просвете бронха, бронхоэктазы, бронхогенные кисты и др.) – в 2%. Признаки же активности специфического процесса, т.е. при которых использование ИМ наиболее информативно, лишь у 4,4% наблюдаемых!

На основании полученных результатов использования ЛМО для выявления ТБ и ЛТИ целесообразно отметить, что приме-

нение КТ было малоинформативным в верификации диагноза. Конечно, с учетом прогноза развития пандемии COVID-19 КТ органов грудной клетки необходимо оставлять в арсенале диагностического алгоритма, но опять-таки с учетом других показаний.

В целом же в преобладающем большинстве случаев частота и характер выявляемых патологических изменений не требовали использования других ЛМО, приоритетно КТ, по результатам рентгенографического обследования была получена достоверная информация.

Выводы

Рекомендуемые показания и объемы использования лучевых методов обследования для верификации диагноза инфицирования у детей и подростков в условиях патоморфоза туберкулезом избыточны и непродуктивны. Применение КТ показано при необходимости дифференциальной диагностики этиологии заболевания у инфицированных. Совершенно очевидно, что необходима очередная коррекция клинических рекомендаций по этому разделу фтизиатрии.

Коломиец Владислав Михайлович, тел. + 7 (961) 199-05-85, e-mail: vlacom@mail.ru

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОЧЕТАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

О.Г. Комиссарова^{1,2}, Р.Ю. Абдуллаев¹, Л.Н. Герасимов³

Актуальность исследования

Туберкулезный процесс на поздних стадиях ВИЧ-инфекции сопровождается нутритивной недостаточностью организма, которая, с одной стороны, может вызывать нарушение основных механизмов элиминации микроорганизмов (фагоцитоза и системы комплемента), а с другой – создать неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов, являющихся основным механизмом заживления. Коррекция нутритивной недостаточности могла бы способствовать повышению эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Изучение влияния специализированного лечебного питания на нутритивный статус и на эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 99 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Больных разделили на две группы в зависимости от включения специализированного лечебного питания. В первую группу вошли 58 пациентов, которым с целью коррекции нарушений нутритивного статуса назначали

специализированное лечебное питание. Группу сравнения составил 41 пациент, в лечении которых не использовали специализированное лечебное питание. Определяли индекс массы тела (ИМТ), содержание транстиретина, альбумина и общего белка до начала и через 3 месяца лечения, а эффективность комплексной терапии – через 3 и 6 месяцев лечения.

Результаты исследования

Было установлено, что средние значения ИМТ, общего белка, транстиретина и альбумина до начала лечения в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с нормой. Достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось. Через 3 месяца комплексного лечения у больных, получавших лечебное питание, показатель ИМТ вырос и достиг нормальных значений (до лечения – $20,1 \pm 0,15$ кг/м² и после лечения – $21,2 \pm 0,11$ кг/м²; $p_{1,2} < 0,01$ при норме $21,7 \pm 0,3$ кг/м²). Средние значения транстиретина (до лечения – $14,9 \pm 0,9$ г/л и после лечения – $20,6 \pm 0,8$ г/л; $p_{1,2} < 0,01$ при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л) и альбумина (до лечения – $31,6 \pm 0,75$ г/л и после лечения – $38,0 \pm 0,8$ г/л; $p_{1,2} < 0,01$ при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л) значительно и достоверно повысились по сравнению с исходными данными, но были ниже по сравнению с нормальными значениями.

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

³ ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

У пациентов, не получавших специализированное лечебное питание, существенных сдвигов в показателях нутритивного статуса не наблюдалось. Через 3 месяца комплексного лечения в группе больных, получавших лечебное питание, прекращения бактериовыделения удалось добиться в 65,9%, а в группе сравнения – в 41,5% случаев ($p < 0,05$), а через 6 месяцев лечения – соответственно в 85,1% и 78,0% случаев.

Заключение

Включение в комплексное лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, специализированного лечебного питания позволяет корректировать нутритивную недостаточность и добиться прекращения бактериовыделения в более короткие сроки.

Комиссарова Оксана Геннадьевна, тел. +7 (903) 118-48-18, e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

МЕЖВЕДОМСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПО КОНТРОЛЮ НАД ТБ/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАСЕ

О.Н. Конончук¹, С.В. Саранчина¹, Т.В. Пьянзова²

Актуальность исследования

В Кузбассе сложилась напряженная обстановка по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и сочетанию этих заболеваний. Заболеваемость данными инфекциями превышает российские показатели в 2, 3 и 4 раза соответственно. Широкое распространение в регионе ВИЧ-инфекции, в том числе среди впервые выявленных больных туберкулезом (49%), и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (23%) усугубляет сложную эпидемиологическую ситуацию. В данных условиях особую роль играет взаимодействие противотуберкулезной и анти-СПИД служб в вопросах организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.

Цель исследования

1. Провести анализ итогов взаимодействия двух служб в вопросах противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.
2. Предложить новые подходы к реализации мероприятий, направленных на улучшение эпидемиологической обстановки по сочетанной инфекции в регионе.

Материалы и методы исследования

Анализ отчета противотуберкулезной и анти-СПИД служб по реализации плана совместных мероприятий по контролю за сочетанной инфекцией на период 2018–2020 годов, состоящий из 3 блоков, направленных на совершенствование профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий, междисциплинарного взаимодействия медицинских организаций в вопросах снижения смертности от туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования

В Кузбассе обновлен, утвержден и реализуется приказ ДЗОЗН КО № 1873 от 24.09.2019 г. «Об организации противотуберкулезной помощи взрослым пациентам, больным ВИЧ-

инфекцией». Приказ регламентирует маршрутизацию больных ВИЧ-инфекцией для проведения химиопрофилактики туберкулеза в территориальных подразделениях службы анти-СПИД области. В обеих службах назначены лица, ответственные за оперативную передачу (не позднее 3 дней с момента поступления запроса из медицинских организаций области) данных о больных ВИЧ-инфекцией, необходимых для осуществления профилактических и лечебных мероприятий (по течению ВИЧ-инфекции, туберкулеза, сопутствующих и оппортунистических инфекций). Ответственное лицо анти-СПИД службы каждые 6 месяцев передает в медицинские учреждения, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению (УПМСП) по прикреплению полиса обязательного медицинского страхования, списки больных ВИЧ-инфекцией для прохождения флюорографии 2 раза в год. В соответствии с нормативным документом пациенты противотуберкулезных диспансеров бесперебойно обеспечиваются антиретровирусными препаратами для проведения непрерывной антиретровирусной терапии. Особое внимание уделено обеспечению информирования больных ВИЧ-инфекцией по вопросам профилактики и лечения туберкулеза путем распространения информационных материалов и занятий в «Школе пациента». В 2019 году все медицинские учреждения области получили в работу информационное письмо «Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация, принципы профилактики, диагностики и лечения», разработанное в ГБУЗ КО КОКФПМЦ. Начиная с 2018 года специалистами ГБУЗ КО КОКФПМЦ совместно с кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России внедрена практика проведения мастер-классов по организации раннего выявления туберкулеза, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией, в УПМСП. Организована работа бригадных выездов по отработке алгоритмов

¹ ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр».

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово.

действий медицинских работников первичного звена в различных клинических ситуациях при диагностике туберкулеза. Бригадой специалистов проводятся проверки организации выявления туберкулеза в УПМСП с последующим анализом выявленных недостатков и обучением современным требованиям к выявлению и диагностике туберкулеза. За время внедрения практики проведены мастер-классы в 21 УПМСП. Впервые в 2019 году начата практика проведения тренингов для врачей-фтизиатров и инфекционистов различных территорий области по организации противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-инфицированных. В рамках тренинга проводится мастер-класс по вопросам противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, рабочие группы осуществляют разработку и защиту планов совместных мероприятий двух служб по противодействию распространения двойной инфекции в террито-

риальных подразделениях области. 11 территорий представили свои планы мероприятий на рассмотрение и утверждение главами районов и городов Кузбасса.

Выводы

За два года удалось внедрить в практику все мероприятия плана на период 2018–2020 годов. Принято решение продолжить реализацию перспективных, на наш взгляд, направлений в данном разделе работы. Первые результаты реализации плана по итогам 2019 года демонстрируют увеличение охвата флюорографическими осмотрами пациентов из групп риска с 50% до 53% и снижение смертности от ТБ с 7,5 до 5,8 в сравнении с 2018 годом. Доля правильных ответов медицинских работников УПМСП на вопросы теста знаний алгоритмов выявления и диагностики туберкулеза увеличилась с 73% до 92%.

Конончук Ольга Николаевна, тел. + 7 (908) 955-74-79, e-mail: onk-med@rambler.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

А.Ш. Кулдашев, Ш.К. Юлдашев

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Цель исследования

Изучить эффективность комплексной терапии туберкулеза мозговых оболочек у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Комплексно обследовано 38 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, среди них мужчин было 23 (60,5%), женщин – 15 (39,5%). Обследованные больные распределены на 2 группы: I группа – 27 (71,1%) случаев (больные, на фоне ВИЧ-инфекции получающие антиретровирусную терапию, у которых развился туберкулез мозговых оболочек). II группа – 11 (28,9%) случаев, в которых при обследовании больных с туберкулезом мозговых оболочек впервые установлено наличие ВИЧ-инфицированности. Среди обследованных больных туберкулез органов дыхания выявлен в 21 (55,3%) случае, внелегочные формы туберкулеза – в 12 (31,6%) случаях и изолированное туберкулезное поражение мозговых оболочек установлено при комплексном обследовании с учетом наличия МБТ в ликворе у 5 (13,2%) пациентов. Всем больным проводили комплексное обследование: клиничко-неврологические, биохимические, микробиологические, рентгено-томографические (МСКТ, МРТ) исследования пораженных органов. Для обнаружения МБТ в ликворе применяли исследование ПЦР МТВ/RIF.

Результаты исследования

Основная, I группа – 27 больных, получали комплексную антибактериальную терапию препаратами 1 и 2 ряда, по показаниям лабораторных исследований – патогенетическую, дегидратационную, дезинтоксикационную, стероидную, а также пункционную терапию. Следует отметить, что у 9 (33,3%) больных при неврологическом обследовании не отмечено ригидности затылочных мышц (симптом Кернига). В период лечения из-за высокого ликворного давления приходилось проводить частую спинномозговую пункцию. В ликворе МБТ обнаружены у 9 (33,3%) пациентов методом ПЦР МТВ/RIF. II группа состояла из 11 больных, получавших комплексную антибактериальную терапию 4–5 антибактериальными препаратами, симптоматическую, пункционную терапию в постельном режиме в течение до двух месяцев. Установлено, что в I группе у 13 (48,1%) больных отмечено клиническое улучшение и выздоровление, в то же время во II группе больных этот показатель составил 9 (81,8%) случаев. Ухудшение состояния среди обследованных больных из первой группы обусловлено развитием менингоэнцефалита – 4 (14,8%) случая, менингоэнцефаломиелимита – 5 (18,5%) случаев, летальность составляла 9 (33,3%) случаев.

Заключение

Несмотря на проведение комплексной терапии при туберкулезе мозговых оболочек у ВИЧ-позитивных больных требуется усовершенствование методов комплексной терапии.

Кулдашев А.Ш., тел. + 9 (990) 980-90-10, e-mail: Akhmed_kuldashov@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

О.В. Лушина^{1,2}, М.В. Павлова¹

Актуальность исследования

Эпидемическая ситуация по туберкулезу по сей день остается напряженной. В 2018 году в мире заболело туберкулезом 10 млн человек, и этот параметр в последнее время остается на сравнительно стабильном уровне; каждый час в Европейском регионе туберкулез выявляется у 30 человек. Среди всех заболевших примерно у полумиллиона человек выявлена множественная лекарственная устойчивость возбудителя (МЛУ-ТБ). В настоящее время остро стоит проблема поиска новых эффективных противотуберкулезных препаратов, к которым микобактерии туберкулеза (МБТ) сохранили чувствительность. Внедренные за последние годы препараты (бедаквилин, перхлорон, линезолид) повысили эффективность терапии туберкулеза с МЛУ МБТ, однако она все равно остается низкой. Эффективное лечение в мировой когорте 2015 года зарегистрировано у 55%, а в России этот показатель не превышает 53,5%.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3». Пролечено 112 больных с впервые выявленным туберкулезом легких с установленной множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Основная группа ($n = 39$): получали лечение с применением препаратов: линезолид, бедаквилин и перхлорон. Группа сравнения ($n = 73$): лечение без включения препаратов нового поколения.

Результаты исследования

Подавляющее большинство пациентов были в возрасте от 18 до 40 лет – 79 (70,5%) чел., от 41 до 60 лет – 27 чел. (24,1%), от 60 лет и старше – 6 чел. (5,4%). По обращению с жалобами заболевание выявлено в 41,0% (46 чел.) случаев, путем активного выявления – в 59,0%. Симптомы интоксикации (субфебрильная температура тела, усиленное потоотделение, слабость и повышенная утомляемость, снижение аппетита) выявлены у 81 (72,3%) пациента. Две трети впервые выявленных больных имели различные сопутствующие заболевания (62,5%;

70 чел.). Наибольшее число сопутствующих патологий было в виде вирусных нагрузок на организм: хронический вирусный гепатит В и С – (33 чел.; 29,4%), положительный ВИЧ-статус (24 чел.; 21,4%). Среди клинических форм преобладали инфильтративный (59 чел.; 52,6%), диссеминированный (13 чел.; 11,6%) и фиброзно-кавернозный туберкулез легких (20 чел.; 17,8%). У подавляющего большинства туберкулезный процесс выявлен в фазе распада (69,6%; 78 чел.). До начала лечения бактериоскопически МБТ определялись у 47,3% пациентов обеих групп. Методами посева мокроты на плотных и жидких питательных средах положительные результаты были в 95,5% (107 чел.) случаев. Молекулярно-генетическим методом были выявлены мутации и определена устойчивость к рифампицину у 5 чел. (4,4%). Лекарственно-устойчивый туберкулез легких был подтвержден у всех пациентов. В обеих группах была проанализирована эффективность химиотерапии после 4 и 8 мес. контролируемого лечения. Спустя 4 мес. лечения в основной группе негативация мокроты методом люминесцентной микроскопии достигнута в 43,5% (17 чел.) против 28,7% (21 чел.) в группе сравнения; $p < 0,05$. К восьми месяцам негативация мокроты в основной группе наблюдалась у 37 человек (94,8%); в группе сравнения – у 65 (89%); $p > 0,05$. Рентгенологически в основной группе деструкция определялась в 82% (32) случаев, в группе сравнения – у 63% (46) пациентов. Закрытие деструкции в легких к концу 4 месяца интенсивной фазы в основной группе отмечено в 20,5% (8) случаев. В группе сравнения – соответственно в 24,6 (18 чел.); $p > 0,05$. В конце интенсивной фазы лечения закрытие деструкции в основной группе наблюдалось у 87,5% (28), в группе сравнения – у 69,5% (32); $p < 0,05$.

Выводы

Использование препаратов нового поколения (линезолида, бедаквилина, перхлорона) в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких перспективно, достоверно повышает эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и рентгенологическим критериям.

Лушина Олеся Викторовна, тел. + 7 (904) 637-57-18, e-mail: lavina666@mail.ru

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

² СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», г. Санкт-Петербург.

КОНТРОЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ И ТАРГЕТНЫМИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Н.В. Макарова, С.Е. Борисов, К.С. Фролова

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

Цель исследования

Скрининг на туберкулез имеет особое значение в сопровождении терапии биологическими и таргетными синтетическими препаратами в связи с патогенетическим механизмом действия последних. Выявление ТВ важно как на этапе инициации, так и при мониторинге длительного лечения, поскольку туберкулез в России остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний.

Материалы и методы исследования

В Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом с 01.01.2009 по 01.03.2020 скрининг на туберкулез перед началом биологической терапии прошли 6522 пациента с различными заболеваниями, требующими терапии биологическими и таргетными синтетическими препаратами. Из них 1580 (24,2%) – с анкилозирующим спондилитом (АС), 2421 (37,1%) – с ревматоидным артритом (РА), 808 (12,4%) – с псориатическим артритом (ПА) и псориазом, 1045 (16,0%) – с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), 196 (3,0%) – с системной красной волчанкой (СКВ), 114 (1,7%) – с системной склеродермией (ССД), 358 (5,5%) – с прочими ревматологическими, онкологическими, гематологическими заболеваниями. Пациенты направлены более чем 50 медицинскими учреждениями. Длительность заболевания среди обследованных пациентов составила от 1 месяца до 32 лет, возраст пациентов – от 10 до 88 лет. Женщин было 56,8%, мужчин – 43,2%. Наряду с биологическими препаратами базисно глюкокортикостероиды системно использовали 58,8%; метотрексат и/или иные антиметаболиты, цитостатики – 63,2%. Обследование пациента с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посевы на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах), рентгенологическое обследование (с компьютерной томографией (КТ) – по показаниям), пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л, внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскинтест®), тесты на высвобождение интерферона-γ (QuantiFERON®-TBGold, Cellestis, Австралия и T-SPOT®.TB, Oxford Immunotec, Великобритания).

Результаты исследования

Активный туберкулез органов дыхания на этапе скрининга выявлен у 7 пациентов – 0,17% (170 на 100 тыс.) (95%ДИ

0,03–0,31%, 30–310 на 100 тыс.). Из них РА – у трех (0,2%, 95%ДИ 0–0,43%), АС – у одного (0,1%, 95%ДИ 0–0,3%), псориаз – у двух (0,27%; 95%ДИ 0–0,79%), СКВ – у одного (1,4%, 95%ДИ 0–4,1%). Туберкулез в анамнезе выявлен у 396 пациентов (6,1%, 95%ДИ 5,5–6,7%): при АС – у 5,4% (95%ДИ 3,8–6,6%), при РА – у 8,1% (95%ДИ 7,0–9,9%), при ПА – у 3,6% (95%ДИ 2,2–6,3%), при ВЗК – у 3,1% (95%ДИ 1,8–5,2%), при СКВ – у 7,1% (95%ДИ 3,7–18,5%), при ССД – у 5,3 (95%ДИ 0,0–15,0%), при прочих заболеваниях – у 9,5% (95%ДИ 5,9–16,3%). Изменения в легочной ткани, требующие дифференциальной диагностики с туберкулезом или с посттуберкулезными изменениями, встречались в 10,4%, наиболее часто при ССД (65,6%), СКВ (23,6%), в меньшем числе случаев – при РА (9,8%), АС (4,3%), псориазе и ПА (4,3%), наиболее редко – при ВЗК (2,7%); суммарно при прочих заболеваниях – в 43,8%.

Положительные результаты пробы Манту с 2ТЕ отмечены у 42,2%, пробы с АТР – у 11,7%. Выраженный положительный кожный ответ и гиперергические результаты пробы Манту с 2ТЕ отмечены у 12,8%, пробы с АТР – у 10,0%.

После скрининга превентивная противотуберкулезная терапия назначена 776 пациентам (11,9%), показаниями были гиперергические иммунологические пробы или перенесенный ранее туберкулез при отрицательных пробах.

В ходе лечения обследование на туберкулез прошли 3495 пациентов (от 1 до 21 раза), которым проведено 5023 курса лечения (от 1 до 7 у одного пациента). Наибольшее число пациентов принимали ингибиторы ФНО-альфа: адалимумаб – 1041 чел. (общей длительностью 2499,8 человеко-лет – ч-л), инфликсимаб – 960 чел. (2662,0 ч-л), этанерцепт – 794 чел. (2081,7 ч-л), цертулизумаб пэгол – 311 чел. (586,8 ч-л), голимумаб – 236 чел. (365,5 ч-л). Ритуксимаб получали 607 чел. (1615,9 ч-л), абатацепт – 313 чел. (897 ч-л), тоцилизумаб – 204 чел. (608,4 ч-л), устекинумаб – 138 чел. (345,6 ч-л), секукинумаб – 101 чел. (114 ч-л), сарилумаб – 27 чел. (157,1 ч-л), белиумаб – 21 чел. (41,9 ч-л), сирикумаб – 11 чел. (34,7 ч-л), ведолизумаб – 22 чел. (21,1 ч-л), тофацитиниб – 143 чел. (365,6 ч-л), апремиласт – 26 чел. (26,1 ч-л).

На фоне лечения отмечено 195 (7,0%) случаев положительной конверсии пробы с АТР, при этом факт заболевания туберкулезом зарегистрирован у 21 (0,75%) пациента. Поскольку положительная конверсия пробы с АТР со значительной степенью вероятности указывает на высокий риск перехода

латентной инфекции в клинически манифестированное заболевание, это было показанием для прекращения лечения (на срок не менее 8 нед.) и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии, при возможности с переходом впоследствии на лечение менее опасными в отношении развития активного туберкулеза препаратами. Подобную превентивную терапию получили 13,8% от общего числа пациентов с РА, 14,8% – с АС, 9,6% – с ПА, 3,9% – с ВЗК и 17% – с прочими заболеваниями. Случаев развития туберкулеза среди получивших превентивное противотуберкулезное лечение не наблюдали.

Активный туберкулез в ходе мониторинга туберкулезной инфекции на фоне биологической терапии выявлен у 54 пациентов (1,5%, 95%ДИ 1,1–2,0%): у 20 пациентов с АС, 14 – с РА, 8 – с ПА, 12 – с ВЗК. Наибольшее число случаев туберкулеза отмечено на фоне терапии инфликсимабом – у 24 чел. (2,5% от числа получавших, 95%ДИ 1,5–3,5%), 15 заболевших получали адалимумаб (1,4%, 95%ДИ 0,7–2,2%), по три – из получавших цертолизумаба пэгол (1,0%, 95%ДИ 0–2,1%), этанерцепт (0,4%, 95%ДИ 0–0,8%), ритуксимаб (0,5%, 95%ДИ 0–1,1%), два пациента получали тоцилизумаб (1,0%, 95%ДИ 0–2,3%), по одному случаю туберкулеза отмечено на фоне абатацепта (0,3%, 95%ДИ 0–0,95%), устекинумаба (0,7%, 95%ДИ 0–2,2%), тофацитиниба

(0,7%, 95%ДИ 0–2,1%), голимумаба (0,4%, 95%ДИ 0–1,3%), бели- мумаба (4,8%, 95%ДИ 0–14,4%).

При оценке риска развития туберкулеза важно оценить также и длительность приема конкретного препарата. Число человеко-лет лечения на один случай туберкулеза составило: 110,9 для инфликсимаба, 166,7 для адалимумаба, 195,6 для цертолизумаба пэгол, 365,5 для голимумаба, 693,9 для этанерцепта, 538,6 для ритуксимаба, 304,2 для тоцилизумаба, 897,0 для абатацепта, 345,6 для устекинумаба, 365,6 для тофацитиниба.

Выводы

Использование биологических и таргетных синтетических препаратов увеличивает шансы на развитие активного туберкулеза, что невозможно полностью предотвратить, но возможно снизить риски, что требует постоянного фтизиатрического сопровождения. Развитие туберкулеза отмечено на фоне лечения практически всеми группами препаратов, но наибольшие риски имеет использование ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол). Превентивное противотуберкулезное лечение может быть показано как перед назначением, так и в ходе лечения биологическими и таргетными синтетическими препаратами в 12–15% случаев.

Макарова Наталья Владимировна, тел. +7 (905), e-mail nmyke@mail.ru

КОМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

А.В. Мишина^{1,2}, Н.В. Сергеева¹, С.В. Пилипенко¹, А.Л. Собкин¹, В.Ю. Мишин^{1,2}

Актуальность исследования

Коморбидность туберкулеза органов дыхания (ТОД) и коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом представляет особое качество новой болезни, и при этом особенности социального статуса, диагностики и клиники остаются практически не изученными, что в данной публикации является приоритетным в мире и России.

Цель исследования

Изучить особенности социального статуса, клиники и диагностики коморбидности ТОД и коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 19 больных с коморбидностью ТОД и коронавирусной инфекции (COVID-19), 4В стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без антиретровирусной терапии, в возрасте 30–55 лет, мужчин было 11 и женщин – 8. У этих больных выявлены микобактерии туберкулеза (МБТ) методом посева мокроты на твердую питательную среду Левенштейна-Йенсена и на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС, а методом амплификации нуклеиновых кислот обнаружена РНК SARS-CoV-2 из не менее двух мазков со слизистой оболочки носо- и ротоглотки (основная группа). Группы сравнения по методике «случай-контроль» составили также 19 больных ТОД без коронавирусной инфекции (COVID-19),

¹ ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва.

которые были полностью идентичны по возрастным, половым, социальным и клиническими параметрами ВИЧ-инфекции. Особое внимание уделялось диагностике и других оппортунистических инфекций легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (кандидоз, микобактериоз, пневмоцистоз, герпес и цитомегаловирусная инфекция). Проводились клиническое, лучевое, лабораторное и иммунологическое исследования, а также бронхоскопия с цитологическим и гистологическим исследованием биопсийного материала.

Результаты исследования

Больные основной группы и группы сравнения постоянно употребляли внутривенные наркотики, страдали вирусным гепатитом С или В и ХОБЛ. Длительность ВИЧ-инфекции составляла 5–8 лет. Все пациенты состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению. ТОД был выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр, а подтвержден выявлением МБТ при обследовании в противотуберкулезном диспансере. Больные были госпитализированы в туберкулезную больницу, где у 19 пациентов основной группы была обнаружена коронавирусная инфекция (COVID-19), с соответствующей изоляцией в специализированном отделении. Клиническая картина поражения респираторной системы у больных основной группы и группы сравнения существенно не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. Однако у пациентов основной группы была более выражена одышка и легочно-сердечная недостаточность. В основной группе и группе сравнения среднее количество CD4⁺ лимфоцитов было практически одинаковым и составляло соответственно 18,5±0,25 и 19,9±0,44, а вирусная

нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови ($p > 0,05$). При этом у всех больных ТОД имел генерализованный характер и сочетался с туберкулезом множественной внелегочной локализации. Были также диагностированы другие оппортунистические инфекции легких. В основной группе у 10 пациентов был диагностирован кандидоз (в группе сравнения соответственно – у 8), у 7 – микобактериоз (соответственно – у 6), у 7 – пневмоцистная пневмония (у 6), у 4 – герпесвирусная (у 8) и у 4 – цитомегаловирусная инфекция (у 3) ($p > 0,05$). При лучевом исследовании органов грудной клетки визуализировалась специфическая интерстициальная пневмония при лимфогематогенной диссеминации в легких с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла». Формированием очагов различных размеров с образованием инфильтратов, преимущественно в верхних и средних отделах с образованием полостей и бронхогенным обсеменением. При этом площадь поражения легких была практически сопоставимой.

Заключение

Коморбидность ТОД и коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом характеризуется генерализацией туберкулеза и наличием нескольких оппортунистических инфекций легких. Дифференцировать данные патологии по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, и эти пациенты долго не будут выявлены. Это делает данную категорию больных особенно опасной для заражения здорового населения. С учетом полученных нами результатов мы рекомендуем для предотвращения экзогенного заражения населения коронавирусной инфекцией (COVID-19) в обязательном порядке регулярно обследовать всех больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях, на коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Мишин Владимир Юрьевич, тел. +7 (910) 436-56-88, e-mail: mishin.vy@mail.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.В. Мякишева, В.Е. Новиков, Н.Э. Усачева

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Актуальность исследования

Эпидемиологическим фактором риска заболевания туберкулезом для детей является наличие контакта с инфицированным больным. Высоких значений достигает заболеваемость детей, имеющих контакт с бактериовыделителем. Таким детям назначают курс превентивной химиотерапии, чтобы исклю-

чить вероятность развития активной формы туберкулеза в будущем.

Цель исследования

Проведение фармакоэпидемиологического анализа эффективности врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей

из контакта с больным с бактериовыделением и без бактериовыделения.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования были выбраны медицинские карты 69 (100%) детей из очагов туберкулезной инфекции, находившихся в 2019 году под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер». Дети и подростки, контактировавшие с бактериовыделителями, составили первую группу наблюдения – 35 (50,7%) человек. Вторая группа наблюдения включала детей, контактировавших с больными туберкулезом без бактериовыделения – 34 (49,3%) пациента. Средний возраст пациентов составил $9,58 \pm 4,27$ года (от 1 года до 17 лет). Эффективность химиопрофилактики оценивали по интенсивности ответа на введение иммунодиагностических препаратов: аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (проба Манту с 2ТЕ) и аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении (Диаскинтест®). Сравнивали результаты иммунодиагностики детей при поступлении в тубдиспансер и после проведенных курсов превентивной химиотерапии. Все дети получили комплексное лечение с включением в режим терапии гепатопротекторов и препаратов витаминов группы В, с помощью которых удалось у большинства пациентов предотвратить появление побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) и нивелировать последствия лекарственной нагрузки на детский организм.

Результаты исследования

Для превентивной химиотерапии детей из очагов туберкулезной инфекции наиболее часто использовалось сочетание изониазида с пиперазиномидом (69,7% детей из 1 группы и 72,9% из 2 группы), реже назначался один изониазид в течение 3 или 6 месяцев. Внутривенная проба с АТР, по сравнению с пробой Манту, чаще демонстрировала снижение ответной реакции на фоне проводимой химиопрофилактики 2 ПТП: 32,0% (8) против 16,0% (4). Нарастание чувствительности установлено по пробе Манту в 40,0% (10) случаев, а по пробе с АТР – только в 24,0% (6). При сравнении результатов пробы Манту и пробы с АТР последняя оказалась более чувствительной. Так, при использовании 2 ПТП проба с АТР уменьшилась или осталась без динамики у 76,0% (19) пациентов, а проба Манту – только у 60,0% (15). При сравнении эффективности курсов превентивной терапии между собой с использованием 1 ПТП и 2 ПТП

было отмечено увеличение интенсивности ответа на аллерген по пробе с АТР при применении 1 ПТП – 37,5% (3) по сравнению с курсом с 2 ПТП – 24,0% (6). Это указывает на недостаточную эффективность режима с одним ПТП, в результате которого сохраняется активность туберкулезной инфекции у детей. К концу курса химиопрофилактики стабилизацию и снижение пробы с АТР чаще наблюдали у детей, получавших двухкомпонентную терапию: 76,0% (19) и 62,5% (5) соответственно. Случаи неэффективной химиопрофилактики установлены только у 4,3% детей из контакта с бактериовыделителем. Ключевую роль в этом могло сыграть наличие широкой лекарственной устойчивости у источников инфекции, что требует назначения превентивной химиотерапии с учетом чувствительности МБТ у источника. Во второй группе наблюдения нарастание иммунологических реакций к концу курса химиопрофилактики 2 ПТП чаще отмечалось при проведении пробы Манту (33,3%; 9), чем при пробе с АТР (11,1%; 3). Снижение иммунологической чувствительности чаще устанавливали по пробе с АТР, по сравнению с пробой Манту, как при назначении 1 ПТП (28,6%; 2 против 14,3%; 1), так и при назначении 2 ПТП (18,5%; 5 против 11,1%; 3). Важно, что во всех случаях значения пробы с АТР не просто уменьшились, а стали отрицательными. Эффективные курсы превентивной терапии, подтвержденные отсутствием роста иммунологических проб, зарегистрированы чаще по результатам пробы с АТР, чем по пробе Манту. Так, при назначении 1 ПТП эффективный результат по пробе Манту регистрировали в 71,3% (5) случаев, а по пробе с АТР – в 85,7% (6). При применении 2 ПТП для курса химиопрофилактики – в 66,7% (18) и 88,9% (24) соответственно, $p = 0,05$. Случаев заболевания туберкулезом среди пациентов 2-й группы не выявлено. При сравнении результатов превентивного лечения между пациентами 1-й и 2-й групп наблюдения на основании динамики пробы с АТР установлено, что во 2-й группе эффективность была выше как при режиме с 1 ПТП (85,7% во 2-й группе и 62,5% в 1-й группе), так и при режиме с 2 ПТП (88,9% и 76,0% соответственно, $p = 0,01$).

Выводы

Полученные результаты сравнительного анализа свидетельствуют о большей эффективности обоих режимов химиопрофилактики у детей из контакта без установленного при взятии на учет бактериовыделения, чем у детей из контакта с больными МБТ+.

Усачева Наталья Эдуардовна, тел. + 7 (920) 311-74-73, e-mail: nusacheva951@gmail.com

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

С.Л. Наконечная¹, В.А. Аксенова¹, Ю.Л. Мизерницкий²

Введение

Дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, являясь группой риска по заболеванию туберкулезом, требуют особого внимания к фтизиатрическому анамнезу. К имеющемуся хроническому неспецифическому процессу в легких может присоединиться специфическое туберкулезное воспаление, что может создать трудности в постановке диагноза, лечения и привести к инвалидизации детей.

Цель исследования

Определить потенциальные условия развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, основываясь на анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Материалы и методы исследования

Для выявления наличия риска туберкулезного процесса были проанализированы анамнестические данные 100 больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Все пациенты были разделены на три группы. Первая – дети с диагнозом бронхиальная астма, 2-я – дети с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, 3-я группа – дети с врожденными пороками развития дыхательной системы. У всех пациентов оценивались результаты пробы Манту, Диаскинтеста, частота заболевания ОРВИ и пневмоний, сроки возникновения первых жалоб на расстройство дыхательной системы, возраст, отягощенность анамнеза по заболеваниям дыхательной системы.

Результаты исследования

При анализе результатов пробы Манту установлен положительный результат в группе детей с бронхиальной астмой в 48%, в группе с инфекционно-воспалительными заболеваниями – в 35,4%, в группе с пороками развития органов дыхания – 29,4% случаев. Из них часто болеющие дети составили 7,17%, нечасто болеющие – 48,8%. Жалобы на расстройство со стороны органов дыхания отмечались с раннего возраста у 53,6% всех детей с положительной пробой Манту. У 63% имелся отягощенный семейный анамнез по болезням органов дыхания.

Отрицательный результат пробы Манту был в группе детей с бронхиальной астмой в 17,1%, в группе с инфекционно-воспалительными заболеваниями – в 27,0%, в группе с пороками развития органов дыхания – в 35,2% случаев. У остальных детей пробы Манту были сомнительными. Результат Диаскинтеста был положительным в 3% случаев из всех детей. Эти дети ранее по поводу инфицирования МБТ получали лечение противотуберкулезными препаратами и по завершении лечения и исключения туберкулезного процесса сняты с учета в ПТД.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что иммунодиагностика должна быть обязательным методом обследования детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, т.к. данные дети часто имеют положительные результаты на пробу Манту и являются группой повышенного риска развития туберкулезного процесса. Предикторами риска развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких можно считать инфицирование МБТ, частые ОРВИ и отягощенный семейный анамнез по болезням органов дыхания. Дифференцированный подход к обследованию детей и подростков, учитывающий факторы развития туберкулеза может значительно улучшить выявление пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и принять меры по своевременному их лечению и диспансерному наблюдению.

Наконечная Софья Левановна, тел. + 7 (916) 806-81-01, e-mail: prostosonya@rambler.ru

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва.

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

О.В. Родина

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

ADVERSE EVENTS OF CHEMOTHERAPY IN TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG RESISTANT MYCOBACTERIA

O.V. Rodina

В обзоре представлены современные сведения о распространении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в мире и в России, дан анализ литературных данных о нежелательных побочных явлениях при его лечении, их частоте и видах, методах прогнозирования и предотвращения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, химиотерапия, нежелательные явления

The review presents current information on the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in the world and in Russia, analyzes the literature data on adverse events of its treatment, their frequency and types, methods of prediction and prevention.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy, adverse events

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – мировое и российское бремя и новые подходы к химиотерапии

Согласно оценкам ВОЗ [8, 113, 114], проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) сохраняет свою актуальность для здравоохранения в мировом масштабе. Предполагается, что ежегодно в мире 580 тыс. больных заболевает туберкулезом с МЛУ возбудителя. Наибольшая доля глобального бремени приходится на три страны: Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (8%). Доля случаев заболевания туберкулезом с МЛУ или устойчивостью МБТ к рифампицину во всем мире составила 3,3% среди новых случаев и 17,7% среди ранее пролеченных случаев туберкулеза и была наиболее высока (свыше 50% среди ранее пролеченных случаев) в странах бывшего Советского Союза [11]. Характерной чертой является высокая смертность: согласно оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ МБТ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%. Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ около 9–10% составляют пациенты с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (ШЛУ МБТ, когда ЛУ, помимо рифампицина и изониазида, развивается также к инъекционным препаратам и фторхинолонам), что особо неблагоприятно сказывается на исходах лечения и является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии [8].

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ, что обусловлено относительно высокой заболеваемостью туберкулезом и высокой долей туберкулеза с МЛУ среди больных как впервые выявленных, так и среди случаев повторного лечения. В России доля впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ достигла в 2019 году 32,9%, а больных с рецидивами туберкулеза – 54,8% (от числа обследованных на лекарственную чувствительность возбудителя). При этом число зарегистрированных для лечения случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ постоянно растет, составив в 2016 году 3157 чел., в 2017-м – 3434 чел., в 2018-м – 4775 чел. и в 2019 году – 5347 чел., или 36,3% зарегистрированных для лечения впервые выявленных пациентов и рецидивов туберкулеза с МЛУ МБТ [32].

Доля успешного лечения больных туберкулезом с МЛУ, зарегистрированных в мире в 2015 году, составляет 54%, что существенно ниже целевого показателя глобального плана «Остановить туберкулез» (75%) [65]. Доля успешного лечения больных туберкулезом с ШЛУ составила 33% [113].

В России когорта больных туберкулезом, зарегистрированных в 2017 году для лечения по IV и V режимам химиотерапии, составила 26 379 чел., эффективный курс зарегистрирован у 56,1%, неэффективный – у 12,5%, умерли от туберкулеза 5,8%, от иных причин – 10,3%, прервали лечение 9,3%, выбыли 4,2% и продолжают лечение на 01.01.2020 г. 1,6%. При этом наиболее

низкая результативность лечения отмечена при V режиме химиотерапии (2720 чел.) – 48,5%, при значительно более высоком уровне неэффективного лечения (17,5%), смертности от туберкулеза (17,4%) и от других причин (8,7%), 10,9% прервавших лечение и 3,0% выбывших [10].

Максимальное выявление и охват эффективным лечением этих больных – одно из основных направлений борьбы с туберкулезом в настоящее время и в ближайшей перспективе. С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ, согласно проекту ВОЗ «End TB» [65, 74], планируется разработать и внедрить во всемирном масштабе новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения.

В августе 2018 года опубликован документ ВОЗ «Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ-ТБ/РУ-ТБ)», содержащий революционные изменения в подходах к формированию режима химиотерапии при туберкулезе с МЛУ возбудителя [112], впоследствии детально изложенные в Сводном руководстве по лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью [109].

Эти документы призваны проинформировать руководителей программ по борьбе с туберкулезом и другие заинтересованные стороны в государствах – членах ВОЗ об основных изменениях в режимах химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, вытекающих из результатов оценки новых фактических данных. В нем описаны неотложные шаги, которые необходимо предпринять для того, чтобы лечение больных туберкулезом с МЛУ/РУ МБТ соответствовало «актуальным фактическим данным об эффективности и безопасности».

В частности, пересмотрена классификация противотуберкулезных препаратов, рекомендованных для использования в составе более длительных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ [109].

Препараты перегруппированы по трем категориям и классифицированы «на основании последних данных о соотношении их эффективности и безопасности». В первоочередном порядке рекомендовано назначать препараты группы А – фторхинолон последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид. Во вторую очередь включают в режим препараты группы В (клофазимин и циклосерин/теризидон). При невозможности использования препаратов из групп А и В в режимы химиотерапии включают препараты группы С: этамбутол, деламанид (позиция будет пересмотрена после оценки индивидуальных данных больных из клинического исследования Otsuka 213, которые пока недоступны), пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, ПАСК. Режимы химиотерапии рекомендовано составлять таким об-

разом, чтобы в них входили как минимум пять препаратов, считающихся эффективными.

Таким образом, согласно пересмотренным основополагающим принципам ВОЗ, лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя подразумевает новый подход к формированию режимов химиотерапии, с приоритетом определенных препаратов второго и третьего ряда (по прежней классификации ВОЗ от 2009 г.), недавно разрешенных для применения во фтизиатрии. При относительно подтвержденной эффективности таких режимов следует отметить недостаток данных по их безопасности [62, 63, 69].

Понятие о побочных явлениях (реакциях) при приеме лекарственных препаратов. Современные методы оценки тяжести и принципы атрибуции

Термин «неблагоприятная побочная реакция» (НПР) употребляется как перевод термина *adverse drug reaction*, принятого ВОЗ [108] и используемого в России [26]. Согласно определению ВОЗ, нежелательной реакцией считают любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникла при использовании лекарственного препарата в обычной дозе с целью профилактики, лечения или диагностики и для которой установлена причинно-следственная связь с проводимым лечением. Это отличает НПР от более широкого понятия «неблагоприятное явление», которое развивается на фоне лечения, но необязательно связано с ним.

У большинства пациентов, получающих лечение от туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ, возникает как минимум один побочный эффект. В значительной доле случаев развившаяся нежелательная реакция требует отмены препарата-виновника либо полного прекращения терапии. По данным ВОЗ, как минимум $\frac{2}{3}$ пациентов временно или навсегда прекращают прием по крайней мере одного противотуберкулезного препарата, что влияет на приверженность к лечению [44]. По данным N. Awofeso [48], побочные эффекты были причиной прекращения интенсивной фазы терапии до 23% пациентов. В другом исследовании [61] прекратили лечение из-за нежелательных реакций, вызванных противотуберкулезными препаратами, 24,4% пациентов. Результаты исследования S.Yadav и соавт. [117] показывают, что нежелательные реакции являются ключевым фактором несоблюдения режимов лечения, причиной распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Методы оценки тяжести побочных явлений

Стандартизированных критериев отмены противотуберкулезных препаратов нет. Иногда для оценки степени тяжести нежелательных реакций, развившихся на фоне химиотерапии по поводу туберкулеза, используют критерии токсичности Национального Института рака (США) (*National Cancer Institute CTCAE*) [59], разработанные для оценки тяжести нежелательных реакций в ходе противоопухолевой терапии.

Во фтизиатрической практике широко применяют также критерии DMID (*Division of Microbiology and Infection Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, США*) – стандартизированные и часто используемые таблицы токсичности, которые были разработаны для клинических исследований антибиотиков [64]. Критерии сгруппированы по системам органов. Для нежелательных реакций определяют четыре степени тяжести по клинико-лабораторным показателям (первая – минимальные проявления, четвертая – наиболее тяжелая, связанная с угрозой жизни) в соответствии со специальной таблицей. Пятая степень тяжести соответствует смерти больного вследствие нежелательной реакции. Любое клиническое явление, сочтенное клиницистом серьезным или угрожающим жизни, следует считать явлением четвертой степени.

Клинические явления, расцениваемые как серьезные или угрожающие жизни, включают (но не ограничиваются ими) следующие события: судороги, кома, тетания, диабетический кетоацидоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, диффузные петехии, паралич, острый психоз, тяжелая депрессия, 3–4 степени тяжести по этим критериям требуют отмены препарата-виновника.

Принципы атрибуции побочных явлений

Для оценки причинно-следственной между предполагаемым препаратом-виновником и развившейся нежелательной побочной реакцией принято использовать классификацию ВОЗ, согласно которой выделяют следующие 6 степеней вероятности такой связи: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, не классифицируемая [97, 108]. В Российской Федерации широко применяются методические рекомендации Росздравнадзора [19], для определения степени достоверности используют различные подходы, чаще всего алгоритм Наранжо (С.А. Naranjo) [89]. Определенное число баллов, которые начисляют, в зависимости от того или иного ответа, на 10 (алгоритм С.А. Naranjo) или 5 (алгоритм F.E. Karch, L. Lasagna) [77] вопросов, соответствует определенной степени достоверности.

В странах Европейского Союза используют «систему АВО», при которой выделяют три степени достоверности. Для определения степени достоверности взаимосвязи «лекарство – НПР» по этиологическому и диагностическому признакам используют также модель-схему С. Benichou [49]. Эти методы применяются и во фтизиатрической практике, однако имеют меньшее значение в связи с особенностями противотуберкулезной терапии.

Для лечения больных туберкулезом назначается одновременно несколько противотуберкулезных препаратов, имеющих зачастую похожий спектр нежелательных реакций. Часть реакций (например, аллергические, гастроинтестинальные) возникает через небольшой промежуток времени от момента первого приема препарата, и установить причинно-след-

ственную связь между назначением препарата и возникшей нежелательной реакцией несложно. Некоторые реакции, например, гиперурикемию, можно связать с назначением только одного препарата – пиразинамида. Однако значительная часть токсических реакций (кардиотоксические, нейротоксические, миелотоксические, нефротоксические) требует длительного накопления препарата, и развиваются они через несколько недель, а иногда и месяцев после начала его приема. Выведение из организма препарата также происходит медленно, и связь между временем назначения и возникновением симптомов, временем отмены и купированием реакции в этих случаях не прослеживается. По-прежнему большое значение имеют опыт врача и знания о спектре наиболее частых реакций, вызываемых каждым противотуберкулезным препаратом [18].

Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов, традиционно используемых для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

Противотуберкулезная химиотерапия, применяемая для лечения больных с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам основного ряда, из-за вынужденной длительности лечения, обязательной поликомпонентности и особенностей противотуберкулезных препаратов приводит к значительному числу побочных эффектов. Так, по данным Э. Ливчане, частота нежелательных реакций составляет 72,8%. В исследовании показано, что возникновение нежелательных реакций на противотуберкулезную терапию достоверно снижает эффективность лечения по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [22]. В.Ю. Мишин отмечает побочные реакции на терапию у 42,9% пациентов данной категории [24], Е. Bloss с соавт. – у 79% включенных в исследование больных [51], по данным В. Bhushan с соавт., общая частота нежелательных реакций составляла 81,2% [50], Y. Zhang с соавт. выявили нежелательные реакции у 90,7% пациентов, получавших лечение по поводу туберкулеза с МЛУ возбудителя [118].

Нежелательные реакции – общая частота развития

Каждый из противотуберкулезных препаратов имеет свой спектр НПР, часто перекрывающийся, поэтому корректнее говорить о НПР, свойственных режимам, либо о типах НПР с несколькими возможными виновниками.

В исследовании Е. Nathanson с соавт., объединившем данные о лечении 818 пациентов с МЛУ МБТ в пяти медицинских центрах разных стран, 2,1% пациентов прекратили лечение из-за нежелательных реакций, в 30% случаев был вынужденно отменен как минимум один противотуберкулезный препарат. Самыми частыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головокружение, артралгия, снижение слуха. Причиной каждой из зарегистрированных нежелательных реакций могли быть несколько возможных препаратов-виновников [90].

В диссертационное исследование Э. Ливчане были включены 254 пациента, нежелательные реакции зарегистрированы у 72,8%, клинические и лабораторные признаки их отличались разнообразием, однако самым частым было побочное действие на ЖКТ, почки, центральную нервную систему и слуховой аппарат [22].

В исследование S.S. Shin были включены 244 пациента с МЛУ МБТ, нежелательные реакции по клиническим и лабораторным данным были зарегистрированы у 73,3%, больше (74,8%) – у приверженных лечению пациентов (принявших не менее 80% доз) [99].

В исследование E. Bloss и соавт. включены 1027 пациентов, нежелательные реакции зарегистрированы у 79%. Самыми частыми были гастроинтестинальные нежелательные реакции, самыми серьезными – психотические реакции, токсический гепатит и нефротоксические реакции [51].

Из 266 пациентов с МЛУ МБТ, включенных в исследование А.С. Алмагамбетовой и соавт., нежелательные реакции осложнили лечение 38,5% больных. Самыми частыми были желудочно-кишечные расстройства, артриты и артралгии, аллергические дерматиты и психические нарушения [1].

Диссертационное исследование Г.А. Мусабековой посвящено исследованию переносимости противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом с лекарственно-устойчивыми МБТ, получавших лечение препаратами от разных производителей по программе DOTS-Plus. Переносимость, по мнению автора, зависела от качества препаратов и непосредственным образом отражалась на результатах лечения [25].

В исследовании K.B. Rathod и соавт. наиболее частыми нежелательными реакциями признаны диспептические, ототоксические, психотические реакции. Общая частота нежелательных реакций в этом исследовании составляла около 34% у 265 пациентов [105].

О нежелательных реакциях на противотуберкулезные препараты сообщили 46,7% пациентов в исследовании S. Yadav и соавт., включившем 120 пациентов [117].

В исследовании B. Vhushan нежелательные реакции зарегистрированы у 81,16% из 207 пациентов. Чаще других наблюдались желудочно-кишечные расстройства, гепатит, нарушение слуха, артралгия, психоз [50].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, чаще всего возникают и имеют наибольшее клиническое значение следующие нежелательные реакции:

Аллергические нежелательные реакции

Спектр аллергических реакций разнообразен – от бессимптомной незначительной (менее 20%) эозинофилии периферической крови и локальных легко купируемых кожных проявлений до тяжелых, иногда фатальных генерализованных токсико-аллергических реакций, таких как анафилактический

шок, бронхоспазм, отек Квинке, распространенная крапивница, эозинофилия периферической крови 20% и более, системная аллергическая реакция (сыпь, лихорадка, поражение внутренних органов). Тяжесть проявлений аллергической реакции не зависит от дозы, определяется типом иммунного ответа.

Частота аллергических реакций, по данным разных авторов, находится в широком диапазоне. Д.А. Ивановой [14] описаны все перечисленные выше виды аллергических реакций, развившиеся у впервые выявленных больных в 50,6% случаев, в спектре тяжелых нежелательных реакций аллергические составляли 20,8%.

В исследовании Э. Ливчане доля аллергических реакций составила 12,6% [22], по данным А.С. Алмагамбетовой с соавт. [1], аллергические дерматиты входили в число наиболее частых нежелательных реакций, их доля составляла 17,9%. Частота аллергических реакций по наблюдениям Н.П. Докторовой и соавт. составляла 26,7% [13].

По данным Баласанянц Г.С. с соавт., частота аллергических реакций на противотуберкулезные препараты возрастает в группах риска: до 45% – у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом, до 42% – у пациентов с сопутствующей патологией печени и почек, до 32% – у работников медицинских учреждений. Повышают риск развития аллергических реакций нерегулярный прием препаратов в анамнезе, хронические формы туберкулеза [2].

В исследовании S. Habibech и соавт. описаны тяжелые случаи нежелательных иммунно-аллергических реакций, таких как крапивница, гематологические реакции и почечная недостаточность, зарегистрирован один случай смерти, связанный с иммунно-аллергической почечной недостаточностью [71].

S. Khan с соавт. описали клинический случай генерализованной реакции гиперчувствительности на несколько препаратов резервного ряда, развившийся у пациентки с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и потребовавший неотложной помощи [79].

Винновником аллергической реакции может быть любой лекарственный препарат [34], но чаще она возникает на вещества, имеющие большую молекулярную массу, в первую очередь это антибиотики. Среди противотуберкулезных препаратов наиболее частыми виновниками аллергических реакций являются аминогликозиды, капреомицин, несколько реже рифампицин, фторхинолоны.

Гепатотоксические нежелательные реакции

Поражение печени – одна из наиболее частых нежелательных реакций при лечении туберкулеза. Лекарственное поражение печени может проявляться незначительным бессимптомным повышением показателей aminotransferаз, купируемым гепатопротекторами, но возможны и тяжелые fulminantные формы токсического гепатита, заканчивающиеся печеночной недостаточностью и смертью пациента.

По данным многочисленных исследований, частота гепатотоксических реакций варьирует в большом диапазоне – от 2,5% до 62,5% случаев. Такая разница результатов объясняется тем, что в одних случаях фиксируют все реакции, включая бессимптомное повышение показателей функции печени в биохимическом анализе крови, в других – учитывают только наиболее тяжелые, угрожающие жизни. В статье М. Kargar [78] обобщены многочисленные исследования (21 источник), почти в каждом из которых в числе нежелательных реакций был зарегистрирован гепатит (от 2,5 до 45,3%).

Изучая случаи лекарственного поражения печени, Q.P. Ge и соавт. пришли к заключению, что среди различных схем химиотерапии к наибольшей частоте (20,7%) гепатотоксических реакций приводила комбинация ПАСК, пиразинамида и протионамида [68].

По данным Д.А. Ивановой, гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных наблюдали в 60,6% случаев, среди реакций 3 – 4-й степеней тяжести по критериям DMID случаи лекарственного гепатита составляли 29,8% [14].

В исследовании Э. Ливчане на фоне лечения препаратами резервного ряда клинические проявления нарушения функции печени наблюдали лишь у 6,7% больных, однако, по лабораторным данным, признаки токсического повреждения печени, в большинстве случаев бессимптомного, наблюдали у 120 из 254 больных – 47,2%. Наиболее гепатотоксичным признано сочетание ПАСК и протионамида с пиразинамидом [22].

В исследовании А.В. Мордык токсические гепатиты развились у 62,5% пациенток, получавших лечение по поводу генитального туберкулеза [29].

Поражение печени как нежелательная реакция на противотуберкулезные препараты зарегистрировано у 32,2% пациентов и являлось самой частой нежелательной реакцией в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [36].

Гепатотоксичность, индуцированная противотуберкулезной терапией, зарегистрирована у 26% пациентов в исследовании Н.К. Khojaro и соавт., где также были определены факторы риска развития лекарственного поражения печени [80].

Наибольшее значение для предотвращения гепатотоксических реакций имеют прогнозирование и медикаментозная профилактика. С целью оценки риска развития лекарственного поражения печени на фоне лечения туберкулеза для целевой профилактики и мониторинга Д.А. Ивановой разработана анкета с чувствительностью 80% и специфичностью 75% [14, 75]. Тактика подбора схемы лечения больным с развившимся токсическим гепатитом, рекомендации по медикаментозной коррекции, показания к назначению глюкокортикостероидов, возможности применения экстракорпоральных методов детоксикации, вопросы ведения больных с острой печеночной недостаточностью приведены в работе Д.А. Ивановой и М.В. Титюхиной [19]. Для купирования гепатотоксических реак-

ций используют гепатопротекторы, в частности, адеметионин [3]. Для нивелирования нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и коррекции метаболических нарушений применяют методы экстракорпоральной детоксикации в комплексе с различными вариантами энтерального питания [37].

Указание на гепатотоксические реакции как на вероятный побочный эффект имеется в инструкциях по применению большинства противотуберкулезных препаратов [34], однако наиболее часто их связывают с приемом пиразинамида, изониазида, рифампицина, ПАСК, этионамида. Реже возникают, но не исключены гепатотоксические реакции на прием фторхинолонов, этамбутола, бедаквилина, линезолида, циклосерина.

Ото- и вестибулотоксические нежелательные реакции

Ото- и вестибулотоксические реакции проявляются шумом в ушах, заложенностью, снижением слуха, головокружением. Угрозы жизни такие реакции не представляют, но они могут существенно ухудшить качество жизни, привести к инвалидизации пациента. Частота ото- и вестибулотоксических реакций, по данным разных авторов, находится в диапазоне 5,7–45%: 11% – у Д.А. Ивановой [14], 12,9% – по данным Э. Ливчане [22], у 16,3% (75 из 460) пациентов, включенных в исследование Y.K. Avong [47], в 5,7% случаев – у К.В. Rathod и соавт. [96], у 45% пациентов – по данным E. Sagwa (им при этом отмечена более высокая частота у ВИЧ-инфицированных) [98], у 12% пациентов – в исследовании E. Nathanson и соавт. [90].

Ото- и вестибулотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом аминогликозидов и капреомицина, значительно реже – с приемом моксифлоксацина, азитромицина.

Гастроинтестинальные нежелательные реакции

Гастроинтестинальные реакции, а именно различные проявления диспепсии (тошнота, рвота, снижение аппетита), диарея возникают довольно часто – у 21,7–32,9% пациентов, получающих лечение по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. У ВИЧ-инфицированных этот показатель достигает 64% [89].

В большинстве случаев эти реакции имеют легкое течение и купируются назначением терапии сопровождения и коррекцией диеты. Исключением является диарея, связанная с *Clostridium difficile*. Риск диареи, ассоциированной с *C. difficile*, связан с применением фторхинолонов, увеличивается с возрастом пациента, длительностью пребывания в стационаре и при использовании назогастрального питания [56]. В тяжелых случаях течения антибиотикоассоциированного колита, вызванного *C. difficile*, может возникнуть угроза жизни вследствие тяжелых водно-электролитных нарушений, требуется лечение в условиях реанимации [14].

По мнению большинства авторов, нежелательные реакции, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта при лечении туберкулеза с МЛУ возбудителя, являются самыми частыми, таких пациентов 21,7% (100 из 460) у Y.K. Avong

с соавт. [47], 29,4% – в исследовании G.S. Damasceno [61], 34,7% – по результатам исследования А.С. Алмагамбетовой [1], у 44,9% больных, включенных в исследование Э. Ливчане [22], 32,8% – у E. Nathanson с соавт. [90].

Чаще всего гастроинтестинальные реакции связывают с приемом протионамида, ПАСК. Диарея, антибиотикоассоциированный колит, в т.ч. ассоциированный с *Clostridium difficile*, развивается на фоне назначения антибиотиков широкого спектра действия, в первую очередь фторхинолонов, амоксицикла, линезолида.

Артралгии как нежелательные реакции

Причиной развития артралгий на фоне противотуберкулезной терапии могут быть гиперурикемия при лечении пиразинамидом либо тендинопатии, возникающие на фоне лечения фторхинолонами [82,104]. Частота артралгий, по данным разных авторов, составляет 8,3–21,8%, у ВИЧ-инфицированных – до 28% (21,8% – у А.С. Алмагамбетовой [1], 8,3% – у Э. Ливчане [22], 14,9% – в исследовании Ф. К. Ташпулатовой [36], 28% – у ВИЧ-инфицированных по E. Sagwa [98]).

Нефротоксические нежелательные реакции

Нарушение функции почек связано с повышением проницаемости клубочкового фильтра при одновременном снижении клубочковой фильтрации за счет токсических механизмов действия аминогликозидов на почечные клубочки и мезангиальные клетки [85, 88]. Клинически нефротоксические реакции проявляются микрогематурией, альбуминурией, нарушением азотовыделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина в б/х анализе крови, развитием острой почечной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях поражение почек требует заместительной почечной терапии и может быть причиной смерти пациента. Кроме этого, нарушение концентрационной и фильтрационной функции почек способствует накоплению препаратов и провоцирует другие побочные реакции. При нарушении функции почек доза препаратов, выводимых с мочой, должна быть пересмотрена. Факторами риска являются длительность применения, высокая концентрация, повторные курсы лечения, предшествующие заболевания почек, низкое содержание калия и магния в сыворотке крови, совместное применение с амфотерицином, циклоспорином или диуретиками [70].

Частота нефротоксических реакций, по данным разных исследователей, составляет от 10,3 до 59,4%: у Н.П. Докторовой с соавт. – 16,7% [13], по результатам исследования Д.А. Ивановой – 10,3% [14], по данным С.М. Лепешинной с соавт. – 59,4% [23].

Виновниками нефротоксических реакций чаще всего являются аминогликозиды и капреомицин, реже ПАСК, пиразинамид, перхлорон, имипенем/циластатин.

Нейротоксические нежелательные реакции

Причины возникновения поражения нервной системы у пациентов с туберкулезом разнообразны и могут включать

сам туберкулез, другие сопутствующие заболевания, такие как ВИЧ, недоедание или сахарный диабет, а также некоторые противотуберкулезные препараты [84].

Нейротоксические реакции, возникающие на фоне противотуберкулезной терапии, проявляются периферической полинейропатией, судорожным синдромом либо психическими нарушениями. Развернутый судорожный приступ и психотические нарушения (депрессия, продуктивная психиатрическая симптоматика) являются нежелательными побочными реакциями 3–4-й степени тяжести, требуют обязательной отмены препарата-виновника и проведения соответствующего лечения под наблюдением невролога и психиатра. В остальных случаях тяжесть реакции оценивается по выраженности клинических проявлений, в большинстве случаев лечение может быть продолжено в сочетании с адекватной терапией сопровождения.

Частота нейротоксических реакций составляет 0,2–14,9%: 14,9% – в исследовании А.С. Алмагамбетовой [1], 0,2–12% – по данным обзора Д.А. Ивановой и Ж.Х. Заруди [16]. В исследовании Э. Ливчане отмечено 13,8% нейротоксических реакций разных типов [22], в исследовании Ф.К. Ташпулатовой – 12,4% [36].

Периферическую полинейропатию чаще всего вызывают изониазид, линезолид, циклосерин, эписиндром – циклосерин, изониазид, реже фторхинолоны, перхлорон, причиной психотических реакций может быть циклосерин [92], изониазид. Риск нейротоксических реакций возрастает при наличии сопутствующей психиатрической или неврологической патологии. В исследовании P. Vega большинство пациентов с исходной депрессией испытывали улучшение депрессивных симптомов в течение курса лечения туберкулеза, частота возникновения депрессии, тревоги и психоза во время лечения туберкулеза с МЛУ МБТ составила 13,3%, 12,0% и 12,0% соответственно [106]. Назначение адекватной терапии сопровождения позволяет назначать необходимые препараты даже этой категории больных [103, 105].

Кардиотоксические нежелательные реакции

Кардиотоксические реакции клинически проявляются тахикардией, дестабилизацией АД, кардиалгией, декомпенсацией сердечной недостаточности, удлинением интервала QT, желудочковой тахикардией (*torsades de pointes*), брадиаритмией. Факторами риска развития кардиотоксической реакции являются низкий уровень калия в крови, заболевания сердца, генетически детерминированное количество HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующая медикаментозная терапия [27]. Частота кардиотоксических нежелательных реакций относительно невысока, но их значение велико в связи с возрастающим риском развития жизнеугрожающих состояний. По результатам исследования Д.А. Ивановой, частота кардиотоксических реакций составила 8,8% [14], у пациентов Э. Ливчане зарегистрировано 2,4% кардиотоксических реакций [22].

Подобные реакции составляют, по данным А.В. Мордык [28], от 12,6% до 17,3%, в исследовании Ф.К. Ташпулатовой [36] лечение 11,6% пациентов осложнилось побочным действием на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксические реакции наиболее часто связывают с приемом фторхинолонов, изониазида, бедаквилина, макролидов. Для предотвращения возможных осложнений терапии, в частности, бедаквилином, ВОЗ рекомендует соблюдать осторожность при приеме этого лекарства и ввести строгие процедуры мониторинга [93]. Эти же рекомендации актуальны при назначении других кардиотоксичных препаратов.

Миелотоксические нежелательные реакции

Среди гематотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать миелосупрессию либо ускоренное разрушение кровяных клеток [15]. При легкой и средней степени миелосупрессии лечение может быть продолжено без отмены предполагаемого препарата-виновника под контролем показателей периферической крови [100].

Тяжелые миелотоксические реакции возникают нечасто, требуют обязательной отмены предполагаемого препарата-виновника, при отсутствии положительной реакции – полная отмена противотуберкулезной терапии (т.к. практически все противотуберкулезные препараты могут быть причиной гематологических нарушений), мониторинг показателей периферической крови, возможно назначение эритропоэтина и колониестимулирующих факторов; при необходимости – трансфузии крови и ее компонентов. Лечение желательного проводить под наблюдением гематолога.

Частота всех миелотоксических реакций составляет 1,2–22,8%. Таких случаев было 11,9% в исследовании Д.А. Ивановой [14]. В исследовании Э. Ливчане гематологические реакции были зарегистрированы у 22,8% пациентов, однако в эту группу были включены все случаи изолированной эозинофилии, что большинством исследователей относится к аллергическим реакциям [22].

В исследовании А. Cheepsattayakorn анемия наблюдалась в 32% случаев, лейкопения с нейтропенией и лимфопенией – у 15% пациентов с очень тяжелым течением туберкулеза [57].

Миелотоксические реакции могут возникнуть на фоне применения любого из противотуберкулезных препаратов, наиболее часто их связывают с приемом линезолида, рифампицина/рифабутина, других противотуберкулезных препаратов, являющихся антибиотиками широкого спектра действия.

Влияние нежелательных побочных реакций на эффективность лечения

Поскольку в режим химиотерапии включают 4–5 и более противотуберкулезных препаратов, то их нежелательное действие может усугубиться.

Развитие НР ассоциируется со снижением шансов абацилирования и закрытия полостей, увеличением сроков интенсивной фазы и повышением летальности – преимущественно вследствие отмены ПТП и нарушения принципа непрерывности ПТХ. По данным А.В. Мордык, развившиеся нежелательные реакции не повлияли на эффективность, но удлинители сроки лечения [29]; у 44% пациентов Y.K. Avong и соавт. наблюдали широкий спектр ННР, некоторые из них закончились инвалидизацией пациентов или смертью (4 случая из 460) [47]. В исследовании А.С. Vilariça и соавт. нежелательные реакции зарегистрированы у 12,5% пациентов, из них у 4,4% нежелательная реакция была непосредственной причиной смерти [107]. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов являются одним из основных факторов плохой приверженности к лечению [44, 48].

Фторхинолоны открыли новую эпоху в лечении туберкулеза, однако оказалось и традиционно принято считать, что лечение больных с использованием препаратов резервного ряда хуже переносится и менее эффективно, чем лечение основными противотуберкулезными препаратами [9, 13].

Нежелательные реакции при применении «новых» противотуберкулезных препаратов

Признаки изменения ситуации появились с внедрением ряда новых препаратов с противотуберкулезным действием, которые частично включены в список противотуберкулезных препаратов, а частично не имеют в инструкции показания «туберкулез» и в массовом порядке применяются «*of label*» [83].

Эффективность и токсичность некоторых лекарств, используемых в настоящее время для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, не была полностью оценена [111]. По мнению многих авторов, для большинства препаратов группы V не имеется адекватных доказательств безопасности при длительном применении или эффективности при туберкулезе с МЛУ МБТ.

Бедаквилин – это диарилхинолиновый антибиотик. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*.

Включение **бедаквилина** в схемы лечения больных туберкулезом в качестве противотуберкулезного препарата второго ряда рекомендовано ВОЗ с 2013 года [102, 110, 115], Федеральными клиническими рекомендациями по туберкулезу – с 2015 года [31, 40]. Для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в г. Москве бедаквилин применяют с 2014 года [4]. Клинические исследования препарата начаты в 2008 году и до сих пор не закончены. Препарат рекомендован ВОЗ к широкому применению после завершения IIIb фазы испытаний, с учетом подтвержденной высокой эффективности [62]. Добавление бедаквилина к лечению больных с МЛУ/ШЛУ

МБТ повышает частоту успеха лечения этой группы больных туберкулезом.

По данным Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, начавшим использование бедаквилина с 2014 года [6], из 315 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ к окончанию 24-го месяца эффективный курс отмечен у 73,3%, а в случае полного соблюдения режима химиотерапии – у 84,7% пациентов [7]. При этом повышение эффективности, по сравнению с традиционными режимами, отмечено во всех группах пациентов (впервые выявленные, хронические больные, пациенты с деструктивными процессами, только с МЛУ МБТ или только с ШЛУ МБТ) [42]. Также отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные НР отмечены только у 24,6–27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не являлся существенным (его отмена из-за НР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [7, 20].

В исследовании А.М. Тихонова и соавт., включавшем 70 пациентов, эффективность лечения с применением бедаквилина по показателю прекращения бактериовыделения составила 100% в группе с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ, 89,3% – в группе с ШЛУ МБТ [38].

В ретроспективном исследовании Y. Zhao и соавт. сравнивали результаты лечения в двух сопоставимых группах пациентов с МЛУ МБТ. Пациентам основной группы к схеме лечения присоединили бедаквилин. Неблагоприятный исход имел место у 23,9% пациентов основной группы против 36,2% пациентов группы сравнения. Возобновление бактериовыделения наблюдали у 0,8% пациентов основной группы против 10,3% пациентов группы сравнения [119].

В исследовании N. Ndjeka и соавт. 200 пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ в течение 24 недель получали лечение с применением бедаквилина. Курс лечения был завершен как эффективный у 73% пациентов [91].

По результатам метаанализа, объединившего результаты 50 исследований, в которые были включены 12 030 пациентов, у 61% лечение было признано эффективным. Успех лечения был связан с назначением линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина, карбапенемов, бедаквилина и клофазимина. Обнаружена значимая связь между снижением смертности и назначением линезолида, левофлоксацина или моксифлоксацина, бедаквилина [58].

При этом данные о безопасности препарата неоднозначны. Описано увеличение частоты удлинения интервала QTc, гепатотоксических реакций, по сравнению с группой плацебо, увеличение смертности без четкой связи с приемом препарата [63].

До последнего времени имеющийся опыт применения бедаквилина у больных туберкулезом оставался недостаточным для суждения о его безопасности. Стратегии лечения тубер-

кулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ в настоящее время находятся в стадии развития. Новые сокращенные методы лечения, основанные на рекомендованном «бангладешском режиме» [46, 101] или на новых противотуберкулезных препаратах, деламаниде и бедаквилине, могут представлять собой часть будущего сценария. Нужна качественная информация о безопасности и эффективности различных комбинаций лекарств для получения наилучших возможных схем лечения максимально возможной доли пациентов [95]. Анализ собранной информации показал, что бедаквилин является относительно хорошо переносимым препаратом, поскольку его отменяли только у 3,4% и 0,6% пациентов из-за побочных эффектов и удлинения интервала QTc соответственно. Строгий мониторинг ЭКГ остается обязательным [93].

По мнению других исследователей [86], риск внезапной смерти, непосредственно связанной с *torsades de pointe* (TdP), от пролонгирующих QTc лекарств при лечении туберкулеза составляет менее 1%. Таким образом, риск смерти от неэффективной схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ намного превышает риск смерти от аритмии.

В последние годы все большее значение приобретают исследования реальной практики (“*real life study*”) применения противотуберкулезных препаратов, которые лучше представляют пациентов, с которыми клиницистам обычно приходится иметь дело в повседневной деятельности [72].

Такие реальные клинические наблюдения показали, что схемы, основанные на применении бедаквилина и других противотуберкулезных препаратах второго и третьего ряда, хорошо переносятся при туберкулезе с МЛУ МБТ с тяжелой сопутствующей патологией и длительным предшествующим лечением [41, 54].

В ряде случаев по жизненным показаниям требовалось продление приема бедаквилина сверх сроков, рекомендованных производителем. Продолжение исследования показало высокую эффективность и безопасность схем, включающих бедаквилин при более длительном применении препарата [55].

В исследовании L. Guglielmetti сравнивали группы пациентов, получавших стандартный 24-недельный и пролонгированный курс лечения бедаквилином. Никаких существенных различий в исходах или частоте нежелательных явлений между пациентами, получающими стандартное и продолжительное лечение бедаквилином, не наблюдалось. Тяжелые и серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 60% и 18% пациентов соответственно [69].

С целью уточнения эффективности и безопасности схем с включением «новых» препаратов в не экспериментальных условиях было проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением 428 случаев лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, объединяющее опыт нескольких центров [53]. По заключению авторов, схемы, содержащие

бедаквилин, достигли высоких показателей конверсии мокроты и успешного лечения (в сумме – 71,3%) при 5,8% случаев прекращения приема бедаквилина вследствие нежелательных реакций.

Как указано в документе ВОЗ, «фактических данных о безопасности и эффективности длительности приема бедаквилина свыше 6 месяцев было недостаточно для оценки; при более длительном применении бедаквилина у отдельных больных необходимо следовать «лучшим практикам применения препарата не по показаниям» [112]. Согласно существовавшим Федеральным клиническим рекомендациям [39] и изданным в 2020 году Клиническим рекомендациям по туберкулезу у взрослых [21], бедаквилин применяется в составе индивидуализированного IV и V режимов химиотерапии. Чаще всего препарат включают в V режим, назначаемый при лечении пациентов с ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ. Наряду с бедаквилином в этот режим в зависимости от данных лекарственной устойчивости включают другие противотуберкулезные препараты второго ряда (в т.ч. фторхинолоны) и антибактериальные препараты широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (в первую очередь – линезолид).

Линезолид – антибактериальный препарат, оксазолидинон. Селективно ингибирует в бактериях синтез белка. Посредством связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося при синтезе белка важным компонентом процесса трансляции.

Линезолид начали включать в режимы лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с 2007 года, преимущественно *off-label*, основываясь на высокой эффективности препарата по доклиническим и эмпирическим данным. Согласно данным метаанализа [43], включение линезолида в режим химиотерапии ведет к значимому повышению эффективности лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, однако до 35% пациентов не могут закончить курс химиотерапии из-за побочных эффектов: миелосупрессии, нейротоксического действия. Как указано в документе ВОЗ, «оптимальная длительность использования линезолида не установлена; применение препарата на протяжении по меньшей мере 6 месяцев показало высокую эффективность, однако возникающая токсичность может ограничивать применение данного препарата» [112]. Данные о частоте нежелательных реакций на фоне режимов с включением линезолида переменны и, несмотря на наличие отечественного опыта его использования [5], детально не изучены ранее в российской популяции.

Фторхинолоны 4-го поколения (моксифлоксацин) – антибактериальное средство широкого спектра бактерицидного действия. Ингибирует топоизомеразу II (ДНК-гираза) и топоизомеразу IV – ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации микобактериаль-

ной ДНК. Нарушает синтез ДНК микробной клетки, оказывает бактерицидное действие. Присутствие метоксигруппы в положении 8 способствует повышению активности и снижению возникновения устойчивых мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение дополнительного кольца в 7-м положении предупреждает активный выброс (эффлюкс) фторхинолонов из клетки, связанный с генами *NorA* или *pmrA*, наблюдаемый у определенных грамположительных бактерий.

Метаанализ 2013 года [116] предоставляет первые эмпирические доказательства того, что использование фторхинолонов более позднего поколения для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ значительно улучшает результаты лечения, даже несмотря на то, что тестирование лекарственной чувствительности демонстрирует устойчивость к репрезентативному фторхинолону. Эти результаты свидетельствуют о том, что добавление фторхинолонов более позднего поколения в схемы лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ может улучшить результаты лечения.

Деламанид и претоманид. Препараты этой группы недавно включены в перечень препаратов, применяемых при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, в России они пока применяются только в рамках клинических исследований, однако имеющийся опыт показывает хорошую переносимость и эффективность лечения с применением деламанида [73].

Деламанид – производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола, блокирующее синтез миколиновых кислот в *Mycobacterium tuberculosis* (дестабилизирует ее клеточную стенку). Зарегистрирован в России 08.05.2020 г. [34], появление на российском рынке ожидается в августе 2021 года. В основе принципа ингибирования лежит механизм нарушения синтеза клеточной стенки микобактерий. Это становится возможным благодаря подавлению биосинтеза метоксимиколовой и кетомиколовой кислот. Деламанид способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов.

Претоманид – бициклический нитроимидазол. Обладает активностью против *Mycobacterium tuberculosis*, при этом действует одновременно как ингибитор роста клеточной стенки (подобно изониазиду) и как дыхательный яд (подобно цианидам).

Особое внимание привлекают исследования, описывающие сочетанное применение новых препаратов [94], что поддерживается новыми рекомендациями ВОЗ.

Имеющийся опыт показывает высокую эффективность и безопасность режимов с включением новых препаратов [60]. Исследование показало высокую эффективность и безопасность коротких режимов с включением линезолида, бедаквилина, претоманида: все пациенты (кроме 6 умерших) завершили 26 недель лечения, ни один пациент не был выведен из-

нежелательных реакций, не требуется продления лечения для поздней конверсии, нежелательные реакции были обычными, предсказуемыми. Только одна нежелательная реакция, связанная с поражением печени, потребовала отмены терапии, у 89% участников зарегистрирован благоприятный исход.

Для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя результаты лечения были значительно лучше при использовании линезолида, фторхинолонов более позднего поколения, бедаквилина, клофазимина и карбапенемов [58].

Бедаквилин, линезолид, фторхинолоны и другие препараты резервного ряда обладают широким спектром лекарственных взаимодействий, могут потенцировать нежелательные реакции друг друга. Безопасность их совместного применения не изучена. Остаются неясными частота и спектр НР в условиях широкого использования новых препаратов, не определено влияние этих НР на эффективность лечения.

Международное мультицентровое исследование [52], охватившее 658 человек, вызывает большой интерес, однако объединение данных о пациентах с различными биологическими характеристиками и из различных эпидемиологических, социально-экономических условий и бытовых привычек может «размывать» общую картину.

Таким образом, новые ПТП также обладают определенной токсичностью, и их широкое введение в режимы химиотерапии у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, нарушениями метаболизма и проч. может привести к усилению известных и развитию новых НПР. Пример – удлинение QT, которое вызывало опасения, но теперь активно обсуждается и рядом авторов признается клинически незначимым. Однако многие вопросы не могут быть решены в рамках КИ, в которые включают отобранные группы пациентов.

Предотвращение и прогнозирование нежелательных реакций при лечении туберкулеза

С учетом важности клинического влияния нежелательных побочных реакций на исходы лечения исследователи большое внимание уделяют их прогнозированию и предотвращению. [33]. Прогнозирование нежелательных реакций основано на оценке факторов риска [35, 36].

По данным L. El Gharbi, пожилой возраст, анемия, лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, статус избыточного веса и история курения являются независимыми факторами риска, связанными с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты [66]. Исследование A. Farazi и соавт. показало, что риск развития нежелательных реакций выше у женщин, пациентов старше 50 лет, ВИЧ-инфицированных, курильщиков, пациентов, получающих повторное лечение туберкулеза [67]. По данным M.R. Javadi, женщины, пациенты, ранее принимавшие противотуберкулезные препараты, имевшие лекар-

ственную аллергию в анамнезе, афганцы, курильщики, пациенты с сопутствующими заболеваниями имели более высокий риск развития нежелательных реакций [76]. В исследовании D.K. Kim и соавт. показано, что развитию НПР способствует дефицит массы тела [81]. В исследовании M.W. Merid факторами риска названы старший возраст, исходная анемия и сопутствующие заболевания [87].

Итак, по мнению большинства авторов, такие факторы, как женский пол, ВИЧ-инфекция, пожилой возраст, дефицит массы тела являются общими для большинства нежелательных реакций. Некоторые авторы помимо пожилого возраста и сопутствующей патологии считают фактором риска ограниченный туберкулезный процесс без выраженных симптомов заболевания или назначение противотуберкулезной терапии без явных признаков туберкулеза [30, 45]. Другие факторы, такие как нарушение функции печени и почек, снижение слуха, отягощенный аллергологический анамнез, повышают риск возникновения соответствующих нежелательных реакций.

Для предотвращения развития нежелательных реакций предлагается проводить более тщательный мониторинг, избегать при формировании схемы лечения противотуберкулезных препаратов, способных вызвать предполагаемую реакцию. При необходимости назначения этих препаратов по жизненным показаниям – медикаментозная профилактика НПР [12, 14]. Д.А. Иванова предлагает универсальный алгоритм профилактики побочных реакций, включающий оценку индивидуального риска с последующим выбором перечня и дозировок противотуберкулезных препаратов, схемы мониторинга и показаний к медикаментозной профилактике [17].

Резюме

При химиотерапии туберкулеза вопросы предотвращения и своевременного купирования нежелательных реакций затруднены вследствие вынужденной полипрагмазии, значительной длительности лечения и поликоморбидности. Несмотря на тенденцию к расширенному применению новых препаратов и режимов, их включающих, остаются окончательно не изученными многие вопросы, основными из которых являются:

- Оправдано ли широкое применение данных препаратов с точки зрения не только эффективности, но и переносимости противотуберкулезной химиотерапии?
 - Не могут ли высокая частота побочного действия полностью нивелировать положительный эффект от применения данных препаратов?
 - Каким образом можно улучшить переносимость лечения, снизить частоту НР и объем их негативных клинических и экономических последствий?
- Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Алмагамбетова А.С., Алгиева Р.А., Бекназарова А.А., Бисенова Б. Виды побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // Оренбургский медицинский вестник. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 37-40.
2. Баласанянц, Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие. / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков. – 3-е изд. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 84 с.
3. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения у больных туберкулезом и возможности их коррекции // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 84–92.
4. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Новый противотуберкулезный препарат – бедаквилин // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 44-51.
5. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в комплексной химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 164-165.
6. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.
7. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.
8. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
9. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Н., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 9-14. doi:10.15690/vramn.v67i11.465.
10. Галкин В.Б., Пономарев С.Б., Саенко С.С. Исходы лечения больных туберкулезом. / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 19-29.
11. Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. – Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 576-582.
13. Докторова Н.П., Морозова Т.И., Паролина Л. Е. Частота побочных реакций при лечении больных туберкулезом // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 19.
14. Иванова Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М., 2018. – 41 с.
15. Иванова Д.А. Гематологические реакции при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 56-65.
16. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 58-65.
17. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 57-65.
18. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С.47-54.
19. Иванова Д.А., Титюхина М.В. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 32-43.
20. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15.
21. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2020. [Электронный ресурс] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/16>. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
22. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – М., 2003. – 28 с.
23. Лепешина С.М., Юровская Е.И., Сердюк О.В. Нефротоксические реакции на аминогликозиды у больных мультирезистентным туберкулезом легких без сопутствующей патологии // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 68-72.
24. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

25. Мусабекова Г.А. Диагностика, устранение и профилактика побочных реакций при лечении резистентных форм туберкулеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – Алматы, 2006. – 24 с.
26. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / утв. Росздравнадзором 02.10.2008 [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=433869#0 (Дата обращения 28.01.2021).
27. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
28. Мордык А.В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2008. – 42с.
29. Мордык А.В., Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., Плеханова М.А. Частота нежелательных побочных реакций при химиотерапии генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием и высокой приверженностью к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 92. – № 1. – С. 52-55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-52-55>.
30. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 2. – С. 44-48.
31. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>. (Дата обращения 28.01.2021).
32. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Пономарев С.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам / В кн. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – С. 14-19.
33. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / Д. А. Андреев [и др.]: под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
34. Регистр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения 28.01.2021).
35. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких: пат. 2591615 Рос. Федерация / Кантемирова Б.И., Галимзянов Х.М., Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2014147541/14; заявл. 25.11.14; опубл. 20.06.16, Бюл. № 20. – 8 с.
36. Ташпулатова Ф.К., Мухтаров Д.З. Метод прогнозирования риска развития побочных реакций у больных туберкулезом легких, вызванным возбудителем с лекарственной устойчивостью // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 22–33.
37. Титюхина М. В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом различной локализации при применении эфферентных методов детоксикации и нутритивной поддержки: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М, 2012. – 58 с.
38. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.
39. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
40. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
41. Филиппов А.В., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 49-50.
42. Филиппов А.В., Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17-26.
43. 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 // *Annals Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15:41. doi 10.1186/s12941-016-0156-y.
44. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis. Enhancing the safety of the TB patient / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 111 pp.
45. Anand A.C., Seth A.K., Paul M., Puri P. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment // *Med. J. Armed Forces India.* – 2006. – Vol. 62. – № 1. – P. 45–49.
46. Aung K.J., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – N. 10. – P. 1180-1187.
47. Avong Y.K., Isaakidis P., Hinderaker S.G., Van den Bergh R., Ali E., Obembe B.O., Ekong E., Adebamowo C., Ndembi N., Okuma J. Doing no harm? Adverse events in a nationwide cohort of patients with multidrug resistant tuberculosis in Nigeria // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – N. 3. – e0120161. doi:10.1371/journal.pone.0120161.
48. Awofeso N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment // *Bull. World Health Organ.* – 2008. – Vol. 86. – N. 3. – P. B-D. doi: 10.2471/blt.07.043802

49. Benichou C. Ed. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
50. Bhushan B., Chander R., Kajal N.C., Ranga V., Gupta A., Bharti H. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab // *Indian J. Tuberc.* – 2014. – Vol. 61 – N. 4. – P. 318–324.
51. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2010. – N. 14. – P. 275–281.
52. Borisov S., Danila E., Maryandyshev A. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54. – N. 6. – 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
53. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – N. 5. – 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387.
54. Borisov S., Filippov A., Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for MDR TB treatment – Focus on the safety // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 60). – OA3518.
55. Borisov S.E., Filippov A., Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for chronic XDR-TB patients: up to 120 weeks after initiation // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA3487.
56. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W., Lam F.M., Ho P.L., Chau C.H., Cheng V.C., Yuen K.Y. Analyses of fluoroquinolones and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in tuberculosis patients // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2009. – Vol.13. – N. 3. – P. 341-346.
57. Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. Hematological manifestations in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis // *J. Lung Pulm. Respir. Res.* – 2014. – Vol. 1. – N. 1. – P. 00005.
58. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – N. 10150. – P. 821-834.
59. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009 [Электронный ресурс]. URL: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (Дата обращения 09.02.2020).
60. Conradie F., Diacon A., Howell P. et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid // *The Union Conference, The Hague, The Netherlands. 24-27 October 2018.*
61. Damasceno G.S., Guaraldo L., Santos E.S., Engstrom M., Filha M.M.T., Vasconcelos R., Rozenfeld S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil // *Clinics.* – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P.329–337.
62. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 6. – P. 3271-3276.
63. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.
64. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / *Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools* // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 28.01.2021).
65. The End TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. – Geneva, World Health Organization, 2014. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1. (Дата обращения 08.02.2021 г.).
66. El Gharbi L., Baccar M.A., Azzabi S. Risk factors of side effects of antituberculosis drugs // *Tunis Med.* – 2006. – Vol. 84. – N. 8. – P. 487–491.
67. Farazi A., Sofian M., Jabbarias M., Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients // *Tuberculosis Research and Treatment.* – 2014. [Электронный ресурс]. URL: doi.org/10.1155/2014/412893. (Дата обращения 09.02.2020).
68. Ge Q.P., Wang Q.F., Duan H.F., Wang J., Chu N.H. Clinical analysis of protonamide and para-aminosalicylic acid induced hepatotoxicity in 129 cases // *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* – 2013. – Vol. 36. – N. 10. – P. 737.
69. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601799.
70. Guo X., Nzerue C. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephropathy // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – N. 4. – P. 289-312.
71. Habibech, S. Immuno-allergic reactions to antituberculosis treatment / S. Habibech, H. Racil, S. Hfaïdh, S. Cheikhrouhou, N. Chaouch, A. Chabbou // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 44–58.
72. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27. – N. 149. – 180080. doi: 10.1183/16000617.0080-2018: 180080.
73. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23. – N. 10 – P. 1746-1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
74. Implementing the End TB strategy: the essentials. – Geneva: WHO, 2015. – 113 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1. (Дата обращения: 28.01.2021).
75. Ivanova D., Borisov S., Ryzhov A. Frequency, severity and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of new tuberculosis patients // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – 482s.

76. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K., Salamzadeh J., Maghooli G., Mirsaedi S.M. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2007. – Vol.16. – N. 10. – P. 1104–1110.
77. Karch F.E., Lasagna L., Towards the operational identification of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1977. – Vol. 21. – P. 247-254.
78. Kargar M., Mansouri A., Hadjibabaie M., Javadi M., Radfar M., Gholami K. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13. – N. 7. – P. 875–891.
79. Khan S., Andries A., Pherwani A., Saranchuk P., Isaakidis P. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report // *BMC Research Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 537.
80. Khoharo H.K., Ansari S., Siddiqui A.A., Qureshi F. Standard antituberculosis drug induced hepatotoxicity: do the risk factors matter? // *J. Liaquat. Uni. Med. Health Sci.* – 2010. – Vol. 9. – N. 2. – P. 84–87.
81. Kim D.K., Kim H.J., Kwon S.Y. et al. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – N. 4. – P. 1031–1036.
82. Kim G.K., Del Rosso J.Q. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture: what does the clinician need to know? // *J. Clinical Anesthetic Dermatology.* – 2010. – Vol. 3. – N. 4. – P. 49–54.
83. Lehloanya R.J., Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future // *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2012. – Vol. 10. – N. 4. – P.475–486.
84. Mafukidze A.T., Calnan M., Furin J. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis // *J. Clinical Tuberc. Mycobacterial Dis.* – 2016. – Vol. 2. – P. 5–11.
85. Martínez-Salgado C., López-Hernández F.J., López-Novoa J.M. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 223. – N. 1. – P. 86–98.
86. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A. et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – N. 12. – P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
87. Merid M.W., Gezie L.D., Kassa G.M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 286. doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1.
88. Nagai J. Molecular mechanisms underlying renal accumulation of aminoglycoside antibiotics and mechanism-based approach for developing nonnephrotoxic aminoglycoside therapy // *J. Yakugaku Zasshi.* – 2006. – Vol. 126. – N. 5. – P. 327–35.
89. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.
90. Nathanson E., Gupta R., Huamani P., Leimane V., Pasechnikov A.D., Tupasi T.E., Vink K., Jaramillo E., Espinal M. A. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 11. – P. 1382–1384.
91. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. – 52. – N. 10. – pii: 1801528.
92. Otu A.A., Offor J.B., Ekpokor J. A., Olarenwaju O. New-onset psychosis in a multi-drug resistant tuberculosis patient on cycloserine in Calabar, Nigeria: a case report // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 13. – N. 2. – P. 303–305.
93. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – N. 5: 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
94. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori GB. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – N. 1: 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.
95. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori GB. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 24. – N. 3. – P. 244-252.
96. Rathod K.B., Borkar M.S., Lamb A.R., Suryavanshi S.L., Surwade G. A., Pandey V.R. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment // *Int. J. Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 1 – N. 6. – P. 253–257.
97. *Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions.* – Geneva: WHO, 2012. – 19 p.
[Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 28.01.2021).
98. Sagwa E., van Wyk B., Mantel-Teeuwisse A.K., Musasa J.P., Pal S., Dhliwayo P. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia // *Southern Med. Review.* – 2012. – Vol. 5. – N. 1. – P. 6–13.
99. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11. – N. 12. – P. 1314–1320.
100. Song H.H., Lim C.M., Lee S.D. et al. Isolated leukopenia during antituberculosis treatment // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2000. – Vol. 48. – N. 4. – P. 420–427.
101. Sotgiu G., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori GB. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – N. 3. – P. 190-193.
102. *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
103. Trenton A.J., Currier G.W. Treatment of comorbid tuberculosis and depression // *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 3. – N. 6. – P. 236–243.

104. Tsai W.-C., Yang Y.-M. Fluoroquinolone-associated tendinopathy // *Chang Gung Med. J.* – 2011. – Vol. 34. – N. 5. – P. 461–466.
105. van der Watt J.J., Harrison T.B., Benatar M., Heckmann J.M. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – N. 6. – P. 722–728.
106. Vega P., Sweetland A., Acha J., Castillo H., Guerra D., Smith Fawzi M.C., Shin S. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 6. – P. 749–759.
107. Vilariça A.S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors // *Rev. Port. Pneumol.* – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 431–451.
108. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14th Annual meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30 - October 1, 1991.
109. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – WHO/CDS/TB/2019.7 – Geneva: WHO; 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
110. WHO Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence, 2016. [Электронный ресурс]
URL: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/who-htm-tb-2017-01-eng.pdf?sfvrsn=257346b5_2. (Дата обращения 21.01.2021).
111. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – N. 5. – P. 1461–1470. doi: 10.1183/13993003.00649-2015.
112. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, World Health Organization, 2018.
113. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018.
114. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. [Электронный ресурс]
URL: www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Exec_Sum_15October2019.pdf?ua=1/ (Дата обращения 21.01.2021).
115. World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB. [Электронный ресурс]
URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf;jsessionid=EAAD25084F03BD9B2446E587AF54F4AB?sequence=1. (Дата обращения 21.01.2021).
116. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *American J. Ther.* – 2016. – Vol. 23. – N. 2: e521–e530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
117. Yadav S., Pillai K.K., Kapur P. Causality assessment of suspected adverse drug reaction with antitubercular therapy by WHO probability scale // *J. Appl. Pharmaceutical Science.* – 2011. – Vol. 1. – P. 26–29.
118. Zhang Y., Wu Sh., Xia Y. et al Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: an ambispective cohort study / *Medical Science Monitor: Int. Med. J. Experimental and Clinical Research.* – 2017. – Vol. 23. – P. 2348-2356. doi: 10.12659/MSM.904682.
119. Zhao Y., Fox T., Manning K., Stewart A., Tiffin N., Khomo N., Leslie J., Boule A., Mudaly V., Kock Y., Meintjes G., Wasserman S. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68. – N. 9. – P. 1522-1529. doi: 10.1093/cid/ciy727.

Сведения об авторе

Родина Ольга Викторовна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 1 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) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru



Владимир Анатольевич Стаханов

12 июня 1962 года – 26 января 2021 года

Ушел из жизни наш коллега и друг – Владимир Анатольевич Стаханов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, выдающийся российский фтизиатр, ученый, клиницист, педагог, воспитавший большое количество научных сотрудников и врачей.

Владимир Анатольевич родился 12 июня 1962 года в г. Владимире.

После окончания школы он в 1979 году поступил и в 1985 году закончил педиатрический факультет Ивановского государственного медицинского института им. А.С. Бубнова, прошел интернатуру во Владимирском областном противотуберкулезном диспансере и продолжил там работать участковым врачом-фтизиатром. С 1989 года связал свою жизнь с РНИМУ им. Н.И. Пирогова, окончив там клиническую ординатуру, затем аспирантуру, защитил в 1994 году кандидатскую диссертацию по теме «Динамика титра противотуберкулезных антител на различных этапах лечения больных туберкулезом, включая иммунотерапию».

Продолжая научную работу, в 2000 году защитил докторскую диссертацию «Иммунодиагностика и иммунотерапия у больных туберкулезом». В 1999 году был избран на должность заведующего кафедрой фтизиатрии. Последующие 20 лет при плодотворном сотрудничестве с ведущими научно-исследовательскими учреждениями (Центральным НИИ туберкулеза РАМН, Институтом иммунологии, ГИСК им. Л.М. Тарасевича, Институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи), а также с рядом кафедр РНИМУ им. Н.И. Пирогова, на высоком уровне им проводились научные, в т.ч. диссертационные, исследования.

Особые отношения сложились у Владимира Анатольевича и всего коллектива кафедры фтизиатрии с Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом ДЗМ, три подразделения которого служили клинической базой кафедры: Клиника № 2 (ул. Барболина, д. 3), филиал «Детское отделение» (ул. Чечулина, д. 5), филиал по ЮЗАО (Севастопольский пр-т, д. 26). С 1995 года В.А. Стаханов вел клиническую работу в качестве врача-фтизиатра на территории филиала по ЮЗАО.

Научные интересы В.А. Стаханова отличались широким диапазоном. Его интересовали проблемы патогенеза, раннего выявления и излечения туберкулеза в различных возрастных группах, в том числе у больных с сопутствующими заболеваниями; разрабатывались критерии активности специфического процесса в легких. Традиционным направлением научных исследований В.А. Стаханова являлись проблемы профилактики туберкулеза.

Большое теоретическое и практическое значение имеют его работы по углубленному изучению иммунитета и аллергии при туберкулезе у различных контингентов, подвергшихся и не подвергшихся вакцинации БЦЖ. Исследования последних лет позволили предложить минимальный комплекс аллергологического обследования для выявления лекарственного антигена у лиц с побочными реакциями на туберкулостатики, диагностировать у этих больных латентную аллергию, усовершенствовать патогенетическую терапию при туберкулезе.

Богатый клинический опыт он широко использовал в педагогической деятельности. Слушателям особенно запоминались яркие интересные лекции и выступления с клиническими примерами. Большое внимание Владимир Анатольевич уделял работе с молодежью, был одним из организаторов конференции молодых ученых «Актуальные вопросы фтизиатрии» Научно-образовательного медицинского кластера ЦФО «Восточно-Европейский».

Более 20 лет В.А. Стаханов являлся членом редакционного совета журналов «Туберкулез и болезни легких», «Медицинский альянс», «РМЖ». Был организатором учебно-методических мероприятий под эгидой Российского общества фтизиатров и председателем Ревизионной комиссии Российского общества фтизиатров.

Награжден Почетной грамотой «За многолетний добросовестный труд» Минздравсоцразвития России, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Минздрава России и Почетной грамотой ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» – за многолетнюю плодотворную работу по развитию и совершенствованию учебного процесса, активную деятельность в области научных исследований, значительный вклад в дело подготовки высококвалифицированных специалистов.

Коллектив Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, члены Московского общества фтизиатров и редакция журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» выражают глубокие соболезнования членам семьи и коллегам Владимира Анатольевича Стаханова. Светлая память об этом интеллигентном и отзывчивом человеке – друге, педагоге, враче и ученом – навсегда останется в наших сердцах!