

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 96

2
2018

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 96

2

2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С.**
Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций 5
- Алказ Д. В., Басек Т. С., Джамшидов Д. Ш., Елькин А. В.**
Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов 11
- Дудченко Л. Ш., Савченко В. М.**
Классификация с помощью кластерного анализа патологических проявлений бронхиальной астмы на курорте 16
- 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 22
- Шилова Е. П., Егошина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В.**
Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии 27
- Аджаблаева Д. Н.**
Показатель качества жизни во фтизиопедиатрии 32
- Романова М. А., Мордык А. В., Иванова О. Г., Турица А. А., Мерко Е. А.**
Болезни мочеполовой системы у больных туберкулезом детей 36
- Петрова Л. В., Мельникова Е. И., Соловьев Ю. А., Ларионова Е. Е., Севастьянова Э. В.**
Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл 41
- Иванова Д. А., Борисов С. Е.**
Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях 47

Клиническое наблюдение

- Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Вицелли Е. А., Хитева А. Ю.**
Персонафицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков 55

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96

2
2018

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

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

Vladimir A. STAKHANOV

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

Original Articles

<i>Shugaeva S. N., Savilov E. D., Koshkina O. G., Zarbuev A. N., Untanova L. S.</i>	
Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections	5
<i>Alkaz D. V., Basek T. S., Dzhamshedov D. Sh., Elkin A. V.</i>	
Impact of medical and social factors on surgical outcomes of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients.....	11
<i>Dudchenko L. Sh., Savchenko V. M.</i>	
Cluster analysis classification of asthmatic pathologic manifestations during stay at the resort.....	16
<i>Tikhonov A. M., Burakova M. V., Vaniev E. V., Romanov V. V., Vasilyeva I. A.</i>	
Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients.....	22
<i>Shilova E. P., Egoshina I. Yu., Poddubnaya L. V., Paolenok I. V.</i>	
Skin tests in the diagnostics of post-vaccinal and infection allergy	27
<i>Adzhblava D. N.</i>	
Life quality assessment in phthisiopediatrics	32
<i>Romanova M. A., Mordyk A. V., Ivanova O. G., Turitsa A. A., Merko E. A.</i>	
Urogenital disorders in children ill with tuberculosis	36
<i>Petrova L. V., Melnikova E. I., Soloviev Yu. A., Larionova E. E., Sevastyanova E. V.</i>	
Detection of non-tuberculous mycobacteria in Mari El Republic	41
<i>Ivanova D. A., Borisov S. E.</i>	
To discontinue or to wait?: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events	47

Clinical case

<i>Panova L. V., Ovsyankina E. S., Lovacheva O. V., Sadoznikova S. S., Viechelli E. A., Khiteva A. Yu.</i>	
Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents	55

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДН 616-002.5-036.22:616.98:578.828НIV

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10

ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА НАПРЯЖЕННОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ ВЫСОКОГО РИСКА ОБЕИХ ИНФЕКЦИЙ

С. Н. ШУГАЕВА^{1,2,3}, Е. Д. САВИЛОВ^{1,2}, О. Г. КОШКИНА⁴, А. Н. ЗАРБУЕВ⁵, Л. С. УНТАНОВА⁵¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, Россия²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия³Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия⁴Иркутская областная клиническая туберкулезная больница, г. Иркутск, Россия⁵Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия

Проведен ретроспективный анализ многолетней динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и их сочетанию на двух территориях Сибирского федерального округа в сопоставлении с общероссийскими данными. Установлено, что на территории высокого риска туберкулеза и ВИЧ-инфекции даже при условии регресса эпидемического процесса туберкулеза, сопровождающегося снижением заболеваемости всего населения, ВИЧ-инфекция оказывает значимое влияние на его напряженность. Усиление напряженности эпидемического процесса туберкулеза обусловлено нарастанием заболеваемости и смертности лиц с ВИЧ-инфекцией и значимой долей этой когорты среди больных активным туберкулезом. Высказано предположение, что необходимыми условиями интеграции эпидемических процессов указанных инфекций являются: приближенность уровней пораженности ВИЧ-инфекцией к 1% и заболеваемости туберкулезом к 100 на 100 тыс. совокупного населения территории.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, напряженность эпидемического процесса, территория высокого риска

Для цитирования: Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10

IMPACT OF HIV INFECTION ON THE INTENSITY OF TUBERCULOSIS EPIDEMICS ON THE TERRITORIES OF HIGH RISKS FOR BOTH INFECTIONS

S. N. SHUGAEVA^{1,2,3}, E. D. SAVILOV^{1,2}, O. G. KOSHKINA⁴, A. N. ZARBUEV⁵, L. S. UNTANOVA⁵¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, – Branch of Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Irkutsk, Russia²Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia⁴Irkutsk Regional Clinical TB Hospital, Irkutsk, Russia⁵Republican Clinical TB Dispensary, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russia

The article describes the retrospective analysis of the long-term changes in the main epidemiological rates of tuberculosis, HIV infection and their co-infection in two regions within Siberian Federal District, and these rates are compared with data for the whole of Russia. It was found out that in territories with high risks of tuberculosis and HIV infection even if epidemics of tuberculosis slowed down associated with the reduction in the incidence in all populations, HIV infection still provided a significant impact on the epidemics intensity. Tuberculosis situation is getting more tight due to increasing incidence and mortality among the HIV positive and the portion of this cohort among active tuberculosis cases. It was supposed that these epidemics integrate with each other if the following conditions were provided: HIV prevalence approached 1% and tuberculosis incidence 100 per 100.000 population in the territory.

Key words: tuberculosis, HIV infection, TB/HIV co-infection, epidemics intensity, high risk territory

For citations: Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untanova L.S. Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 5-10. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10

Несмотря на наметившуюся тенденцию к спаду напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу в России с 2009 г., значения показателя заболеваемости этой социально опасной инфекцией двукратно превышают уровень закончившегося более 20 лет назад периода стабильного благополучия и продолжают оставаться на уровне 70-х годов прошлого века [4]. Другой весомой и широко обсужда-

емой проблемой является нарастание прогрессии эпидемии ВИЧ-инфекции, характеризующееся увеличением количества новых случаев, высокими уровнями пораженности и смертности населения [2, 3]. Сложившаяся эпидемическая ситуация способствует активизации развития микст-форм указанных социально значимых инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, может оказывать

значимое влияние на негативные проявления их эпидемических процессов, особенно на территориях высокого риска обеих инфекций [5, 6].

В нашей стране территориями высокого риска распространения туберкулеза исторически являются Сибирь и Дальний Восток. На территории Сибирского федерального округа в течение многих лет регистрируются высокие показатели заболеваемости туберкулезом, стабильно превышающие общероссийский уровень в 1,5-1,7 раза. В отдельных субъектах этого округа регистрируются и высокие показатели пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Наиболее ярким примером этого положения является Иркутская область, на территории которой отмечаются критические уровни пораженности ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Более того, в 2010 г. этот регион стал российским лидером и по распространенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, сохраняя позицию в первой пятёрке и в 2015 г. [1]. Вышеизложенные факты предопределили выбор данного субъекта в качестве экспериментальной модели настоящего исследования как территории высокого риска обеих инфекций.

Цель исследования: оценить значимость влияния ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведено ретроспективное исследование многолетней динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и их сочетанию на двух соседних территориях Сибирского федерального округа (Иркутская область – экспериментальная территориальная модель и Республика Бурятия – территория сравнения). Анализ проведен в сопоставлении с аналогичными общероссийскими показателями в различные временные периоды, основанные на движении показателей или с учетом момента их первичной регистрации (табл. 1).

Материалы исследования: формы федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»; материалы статистических отчетов соответствующих региональных медицинских учреждений; статистические данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ; демографические данные территориальных органов Федеральной службы государственной статистики.

Применен ретроспективный эпидемиологический анализ в соответствии с традиционным алгоритмом (рассчитаны медианные значения показателей и доверительные интервалы к ним – $Me [DI_{0,95}]$). Сравнительный анализ проведен по корреспондентным периодам, соответствующим линейной динамике показателей. Проверка трендовых моделей на соответствие исходным данным выполнена с помощью вычисления коэффициента достоверности аппроксимации (R^2). Темп прироста показателей при оценке линейной тенденции рассчитан по выровненным данным с использованием метода наименьших квадратов. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS Statistic-17, Microsoft Excel в составе Windows 2010. Для оценки статистических закономерностей применены непараметрические методы, уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

Результаты исследования

На предварительном этапе исследования обоснована сопоставимость региональных территорий по признакам, способным, помимо ВИЧ-инфекции, активно влиять на эпидемический процесс туберкулеза (уровень организации и качество оказания противотуберкулезной помощи населению, социально-экономические, демографические, климато-географические характеристики регионов и т. д.). Особое внимание уделено распространению лекар-

Таблица 1. Анализируемые периоды наблюдения эпидемиологических показателей по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, Иркутской области и Республике Бурятия

Table 1. Analyzed periods of follow-up over TB and HIV epidemiological rates in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic

Показатель	Период наблюдения, гг.		
	Российская Федерация	Иркутская область	Республика Бурятия
Заболеваемость туберкулезом	1995-2015	1995-2015	1995-2015
Заболеваемость ВИЧ-инфекцией*	1998-2015	1998-2015	1998-2015
Заболеваемость коинфекцией ВИЧ-и и туберкулез	1999-2015	1999-2015	2001-2015
Пораженность ВИЧ-инфекцией	1998-2015	1998-2015	1998-2015
Смертность от туберкулеза	1995-2015	1995-2015	1995-2015
Суммарная смертность при коинфекции ВИЧ-и и туберкулез	2005-2015	2005-2015	2005-2015

*Примечание:** – не включены данные до 1998 г., характеризующиеся регистрацией единичных случаев ВИЧ-инфекции (значения показателей заболеваемости от 0,04 до 0,9_{0,0000})

ственной устойчивости возбудителя (как одного из главных рычагов воздействия на эпидемический процесс) среди различных контингентов больных активным туберкулезом. На анализируемых территориях установлены статистическая однородность и однонаправленность тенденций изменения показателей, характеризующих распространение лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, в сопоставлении с аналогичными общероссийскими данными.

Предварительный анализ, подтвердив корректность выбора территории сравнения, позволил сформулировать гипотезу о значимом интегративном влиянии ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на экспериментальной территории (Иркутская область) и об автономном течении эпидпроцессов указанных инфекций на территории сравнения (Республика Бурятия).

Для подтверждения выдвинутой гипотезы проведен сравнительный анализ многолетней динамики основных эпидемиологических показателей по анализируемым инфекциям.

Установлено, что эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает нарастать на всех сравниваемых территориях (табл. 2). Среднее значение показателя заболеваемости в Иркутской области с момента выхода эпидемии в общую популяцию населения (в 2003 г.) более чем в 2,5 раза превышало аналогичные показатели в Бурятии и в России. Выявленные различия выявлены и по пораженности населения

ВИЧ-инфекцией, наиболее важному эпидемиологическому показателю в контексте оценки влияния на распространенность туберкулеза как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии.

Согласно данным табл. 2, многолетняя динамика этого показателя на сравниваемых территориях имеет однонаправленный линейный тренд с положительным темпом прироста, причем усредненный уровень пораженности в Иркутской области статистически значимо превышает аналогичные показатели в Бурятии и России.

Таким образом, в Иркутской области к концу анализируемого периода (2015 г.) сформирован крупный, ежегодно пополняющийся очаг ВИЧ-инфекции с пораженностью населения более 1,5% (1524,9_{0,0000}), втрое превышающий сопоставимые уровни этих показателей в Бурятии (475,3_{0,0000}) и в России (541,8_{0,0000}). В этой связи необходимо отметить, что только в Иркутской области (с 2008 г.) зарегистрирована генерализованная стадия эпидемии ВИЧ-инфекции с пораженностью населения более 1%, не наблюдаемая на территории сравнения.

Как и при ВИЧ-инфекции, на экспериментальной территории сложилась наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу (рис.). Период спада заболеваемости туберкулезом совокупного населения в этом регионе начался на 11 лет позже, чем в целом по стране, и до настоящего времени (119,1_{0,0000} в 2015 г.) не преодолен эпидемический порог заболеваемости, составляющий 100 на 100 тыс. населения.

Таблица 2. Многолетняя динамика заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, Иркутской области и Республике Бурятия (1998-2015 гг.)

Table 2. Long-term changes of HIV incidence and prevalence in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic (1998-2015)

	Период, гг.	Показатель, $0/0000$ (Me [ДИ _{0,95}])	Уравнение регрессии/R ²	Среднегодовой темп прироста, %
Заболеваемость	Российская Федерация			
	1998-2001	24,4 [0,85-55,3]	11,94x / 0,81	706,6*
	2001-2004	29,6 [23,3-55,3]	-10,54x+60,8 / 0,95	-28,2
	2004-2015	44,0 [27,8-57,0]	3,94x+16,61 / 0,98	10,9
	Иркутская область			
	1998-2000	124,7 [0,9-172,5]	54,84x / 0,8	1 284,4*
	2000-2003	112,2 [62,3-172,5]	-36,76x+206,7 / 1,0	-29,4
	2003-2015	112,3 [87,3-134,6]	7,03x+60,15 / 0,97	7,0
	Республика Бурятия			
	1998-2000	22,1 [0,5-64,4]	14,05x / 0,48	1 035,0*
2000-2003	46,2 [19,6-64,4]	-16,24x+84,7 / 0,93	-33,9	
2003-2015	39,6 [23,9-57,0]	3,84x+13,59 / 0,98	11,4	
Пораженность	Российская Федерация			
	1998-2015	273,0 [152,7-385,6]	30,24x-20,28 / 0,99	26,3
	Иркутская область			
	1998-2015	837,3 [525,5-1132,4]	80,82x+39,59 / 0,99	16,0
Республика Бурятия				
1998-2015	256,9 [157,2-363,6]	28,17x-11,65 / 0,97	22,1	

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий с аналогичными показателями в Российской Федерации и Республике Бурятия; * – расчет по фактическим данным

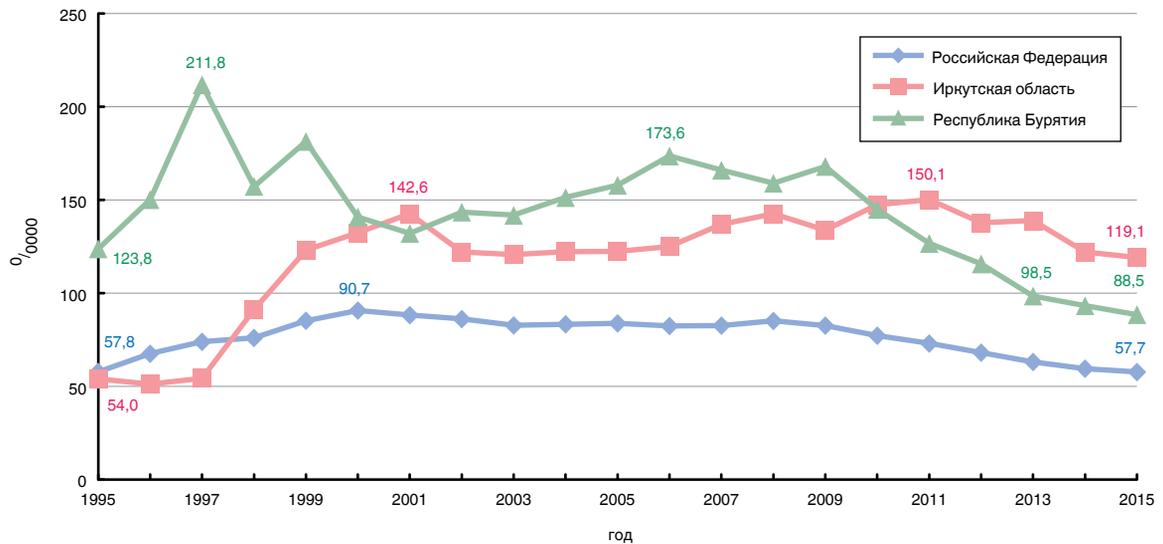


Рис. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации, Иркутской области и Республике Бурятия (1995-2015 гг.)

Fig. Long-term changes in tuberculosis incidence in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic (1998-2015)

На территории Бурятии при исходно более неблагоприятной ситуации период снижения показателей заболеваемости туберкулезом начался раньше, чем в целом по стране, и начиная с 2013 г. эти показатели регистрируются ниже уровня $100_{0/0000}$, достигнув к 2015 г. самого низкого значения за весь анализируемый период ($88,5_{0/0000}$).

При сравнительном территориальном эпидемиологическом анализе коинфекции ВИЧ-и и туберкулез установлено, что за период наблюдения в Иркутской области уровень соответствующей заболеваемости четырехкратно превышал аналогичный усредненный показатель по России, внося заметный вклад в общий областной показатель заболеваемости туберкулезом. В 2015 г. показатель инцидентности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией достиг рекордной отметки в $38,9_{0/0000}$ и составил треть от заболеваемости туберкулезом всего населения. В отличие от этого неблагоприятного развития эпидемической ситуации, сложившейся на экспериментальной территории, в Республике Бурятия с 2011 г. установлено стабильное снижение заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией ($T_{np} = -11,7\%$). Подобного сниже-

ния заболеваемости не наблюдается ни в соседнем регионе (Иркутская область), ни в целом по России (табл. 3), что также свидетельствует об автономности эпидемических процессов при анализируемых инфекциях на территории сравнения.

О значимом влиянии ВИЧ-инфекции на напряженность ситуации по туберкулезу в Иркутской области свидетельствует также и самый высокий темп прироста заболеваемости коинфекцией в целом в этот период (36,4%). Ежегодно увеличивающаяся доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом достигла 32,2% в 2015 г. ($T_{np} = 10,8\%$ за 2009-2015 гг.). В Бурятии за аналогичный период доля коинфицированных больных увеличилась до 11,5% ($T_{np} = 8,9\%$), что в 3 раза ниже, чем на экспериментальной территории.

Негативные тенденции, свидетельствующие о нарастании напряженности эпидемического процесса туберкулеза в Иркутской области, выявлены и при анализе показателя смертности при коинфекции ВИЧ-и и туберкулез (табл. 4). Как следует из табл. 4, в Иркутской области наблюдается неуклонная прогрессия смертности при коинфекции ВИЧ-и и туберкулез с крайне высоким средним

Таблица 3. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, Иркутской области и Республике Бурятия

Table 3. Long-term changes of TB/HIV co-infection incidence in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic

Период, гг.	Заболеваемость, $0_{/0000}$ (Me, [ДИ _{0,95}])	Уравнение регрессии / R ²	Среднегодовой темп прироста, %
Российская Федерация			
1999-2015	4,2 [0,7-8,2]	$0,71x-1,9 / 0,93$	30,9
Иркутская область			
1999-2015	16,8 [2,6-25,9]	$2,50x-7,04 / 0,96$	36,4
Республика Бурятия			
2001-2011	8,2 [6,8-15,2]	$1,29x+2,38 / 0,86$	19,4
2011-2015	11,4 [8,2-18,6]	$-2,15x+18,59 / 0,78$	-11,7

Таблица 4. Многолетняя динамика смертности при коинфекции ВИЧ-и и туберкулез в Российской Федерации, в Иркутской области и Республике Бурятия (2005-2015 гг.)**Table 4. Long-term changes of TB/HIV co-infection mortality in the Russian Federation, Irkutsk Region and Buryatia Republic (2005-2015)**

Период, гг.	Заболеваемость, $^0/_{0000}$ (Ме, [ДИ _{0,95}])	Уравнение регрессии / R ²	Среднегодовой темп прироста, %
Российская Федерация			
2005-2015	17,9 [14,4-23,0]	-1,14x+25,11 / 0,97	-6,3
Иркутская область			
2005-2015	16,4 [3,8-23,6]	2,57x-0,72 / 0,95	31,0
Республика Бурятия			
2005-2011	7,5 [3,0-11,0]	1,41x+1,37 / 0,96	26,2
2011-2015	8,3 [6,9-11,0]	-1,1x+11,86 / 0,94	-14,6

темпом прироста (31,0%) на фоне противоположной тенденции в РФ ($T_{np} = -6,3\%$). Разница этих показателей между Иркутской областью и другими анализируемыми территориями ежегодно увеличивалась, достигнув максимальных значений к концу рассматриваемого периода (в 2015 г. в Иркутской области – 27,2_{0,0000}, в РФ – 12,0_{0,0000}, в Бурятии – 6,9_{0,0000}). Кроме этого, в Иркутской области имеют место высокие показатели смертности совокупного населения от туберкулеза, которые даже в период их снижения в 2010-2015 гг. статистически значимо превышали соответствующие показатели в России и в Бурятии.

Обращает внимание, что смена тренда смертности (от роста к снижению) при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Бурятии совпала по времени с нехарактерным для Иркутской области и РФ снижением и показателя заболеваемости, что, безусловно, наряду с другими факторами, обеспечивает уменьшение напряженности эпидемического процесса туберкулеза в целом по республике.

Заключение

В результате исследования установлено, что на территории высокого риска туберкулеза и ВИЧ-инфекции, даже при условии регресса эпи-

демического процесса туберкулеза, сопровождающегося снижением заболеваемости всего населения, ВИЧ-инфекция оказывает значимое влияние на его напряженность, что, возможно, в будущем может привести к смене тренда общей заболеваемости туберкулезом.

Усиление напряженности эпидемического процесса туберкулеза обусловлено нарастанием заболеваемости и смертности лиц с ВИЧ-инфекцией и значимой долей этой когорты среди больных активным туберкулезом что, безусловно, требует повышенных мер эпидемиологического контроля за этими социально значимыми инфекциями.

Полученные в ходе исследования данные позволяют высказать предположение о том, что необходимыми условиями интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза является высокая активность одномоментного развития обеих инфекций. В нашем случае к эпидемическим пороговым значениям для совокупного населения можно отнести такие общепринятые уровни, как пораженность в 1% при ВИЧ-инфекции и заболеваемость туберкулезом 100_{0,0000}. Обозначенные пороговые величины требуют дальнейшего осмысления и изучения в различных условиях распространенности рассматриваемых моно- и микст-форм этой инфекционной патологии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесников С. И., Савилов Е. Д., Савченков М. Ф. и др. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – № 6. – С. 472-481.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 13-19.
3. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3-8.
4. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. – М.: РПЦ Прима, 2012. – 224 с.

REFERENCES

1. Kolesnikov S.I., Savilov E.D., Savchenkov M.F. et al. Sanitary and epidemiological well-being of the population of Siberia (medical and demographic and epidemiological characteristics). *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2016, no. 6, pp. 472-481. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
3. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection and tuberculosis in Russia: "both are worse". *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
4. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2010 godu*. [Tuberculosis in Russia in 2010]. Moscow, RPTS Prima Publ., 2012, 224 p.

5. Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С. и др. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 2. – С. 33-37.
6. Яковлев А. А., Савилов Е. Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии. – Новосибирск: Наука, 2015. – 290 с.
5. Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Kornilov M.S. et al. Integral approach to the investigation of tuberculosis and HIV incidence among residents of Primorsky Krai. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 2, pp. 33-37. (In Russ.)
6. Yakovlev A.A., Savilov E.D. *Problemye voprosy obschey epidemiologii*. [Difficult issues of general epidemiology]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2015, 290 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100.*

Шугаева Светлана Николаевна

*доктор медицинских наук,
профессор кафедры туберкулеза.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru*

Савилов Евгений Дмитриевич

*доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии.
E-mail: savilov47@gmail.com*

Кошкина Ольга Геннадьевна

*ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»,
заместитель главного врача по
амбулаторно-поликлинической работе.
664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, д. 59.
Тел.: 8 (3952) 26-50-50.
E-mail: guzioptd@gmail.com*

*ГБУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
670004, г. Улан-Удэ, ул. Батожабая, д. 10.
Тел.: 8 (83012) 26-71-00.*

Зарбуев Антон Найданович

*доктор медицинских наук, главный врач.
E-mail: rptd_rb@mail.ru*

Унтанова Лариса Семеновна

*заместитель главного врача по
организационно-методической работе.
E-mail: rptd_rb@mail.ru*

FOR CORRESPONDENCE:

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch of Russian Medical Academy of On-going Professional
Education,
100, Yubileyny R.D.,
Irkutsk, 664049*

Svetlana N. Shugaeva

*Doctor of Medical Sciences,
Professor of Tuberculosis Department.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru*

Evgeny D. Savilov

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
RF Honoured Researcher,
Head of Epidemiology and Microbiology Department.
E-mail: savilov47@gmail.com*

Olga G. Koshkina

*Irkutsk Regional Clinical TB Hospital,
Deputy Head Doctor on Out-Patient
and Polyclinic Activities.
59, Tereshkova St.,
Irkutsk, 664039.
Phone: +7 (3952) 26-50-50.
E-mail: guzioptd@gmail.com*

*Republican Clinical TB Dispensary,
10, Batozhabaya St.,
Ulan-Ude, 670004
Phone: +7 (83012) 26-71-00.*

Anton N. Zarbuev

*Doctor of Medical Sciences, Head Doctor.
E-mail: rptd_rb@mail.ru*

Larisa S. Untanova

*Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
E-mail: rptd_rb@mail.ru*

Поступила 30.11.2017

Submitted as of 30.11.2017

ВЛИЯНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ИСХОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Д. В. АЛКАЗ, Т. С. БАСЕК, Д. Ш. ДЖАМШЕДОВ, А. В. ЕЛЬКИН

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

В статье изучено влияние медико-социальных факторов, вредных привычек на результат планового хирургического лечения 95 больных с сочетанием туберкулеза органов дыхания и ВИЧ-инфекции. Проведен корреляционный анализ, на основе которого установлены факторы, оказывающие положительное влияние на исход лечения. Наиболее взаимосвязанными с исходом лечения оказались следующие факторы: наличие постоянной работы, семьи, отсутствие алкогольной и никотиновой зависимости, форма туберкулеза, проведение антиретровирусной терапии. Отмечена возможность прогнозирования исхода хирургического лечения и проведения профилактики возможных осложнений.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, ВИЧ-инфекция, медико-социальные факторы, хирургическое лечение

Для цитирования: Алказ Д. В., Басек Т. С., Джамshedов Д. Ш., Елькин А. В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 11-15. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15

IMPACT OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON SURGICAL OUTCOMES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE PATIENTS

D. V. ALKAZ, T. S. BASEK, D. SH. DZHAMSHEDOV, A. V. ELKIN

I. I. Mechnikov Northern-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

The article presents the study of the impact of social and medical factors and bad habits on the outcomes of planned surgery in 95 patients with concurrent respiratory tuberculosis and HIV infection. The correlation analysis was performed which discovered the factors providing a positive impact on treatment outcomes. The following factors have the strongest association with treatment outcome: patient's regular job, family, no alcohol or nicotine addiction, a form of tuberculosis, and administration of antiretroviral therapy. It was noted that surgery outcome could be predicted and potential complications prevented.

Key words: respiratory tuberculosis, HIV infection, medical and social factors, surgery

For citations: Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshekov D.Sh., Elkin A.V. Impact of medical and social factors on surgical outcomes of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 11-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15

Значительное распространение ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких обуславливает необходимость совершенствования лечения сочетанной патологии [4].

Недостаточная эффективность существующих режимов химиотерапии у ВИЧ-позитивных больных туберкулезом легких, высокая частота плевральных осложнений требуют у части больных использования хирургических методов лечения [3, 5, 7].

Известно, что на исход лечения больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией значительное влияние оказывают их социальный статус и вредные привычки [1, 2, 6, 8-10]. Доказана роль некоторых медицинских факторов, таких как выраженность иммунных дисфункций, вирусная нагрузка, наличие хронических вирусных гепатитов, прочих сопутствующих заболеваний, активность и распространенность туберкулезного процесса. Очевидно, что у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких социальные и медицинские факторы в определенной степени взаимосвязаны и сказываются на результате хирургического лечения.

Таким образом, определение влияния социального статуса пациента на исход хирургического лечения будет способствовать своевременному определению показаний (или противопоказаний) к операции у больных данной категории.

Публикации, посвященные анализу влияния медико-социальных факторов на результат хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных больных, практически отсутствуют.

Цель: изучение влияния некоторых медико-социальных факторов и вредных привычек пациентов на результаты хирургического лечения туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ 105 историй болезни ВИЧ-позитивных пациентов, проходивших лечение в Санкт-Петербургской Городской туберкулезной больнице № 2 (отделение торакальной хирургии) с 2007 по 2016 г. Критерием включения в исследование было выполнение операции по поводу туберкуле-

за легких у больных с ВИЧ-инфекцией: резекция легкого, пневмонэктомия, декорткация легкого, торакопластика. Соответственно, в исследование не вошли больные, перенесшие только малоинвазивные хирургические вмешательства – пункцию и дренирование плевральной полости. При изучении медицинской документации оценивали анамнез жизни больного, образование, страховой анамнез, семейное положение, вредные привычки, анамнез заболевания. Общие клинические исследования – клинический анализ и биохимический анализ крови, исследование крови на маркеры гепатита В и С. Дополнительные исследования – выявление микобактерии туберкулеза в мокроте и промывных водах трахеобронхиального дерева, операционном материале путем микроскопии, культуральным способом, определение лекарственной чувствительности; определение количества CD4⁺ Т-лимфоцитов; измерение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS.17 для Windows, таблицы и графики расчета – программы Microsoft Excel 2007.

В исследование включено 95 пациентов: 68 мужчин и 27 женщин. Средний возраст составил $34,92 \pm 8,20$ года. Среднее и среднее специальное образование было у 80% пациентов, высшее – у 6,3%, а 2% – без образования. Только четверть больных имели постоянное трудоустройство. Среди неработающих (66 – 69,5%) 23% были инвалидами 2-й группы по туберкулезу. Состояли в браке 45 пациентов. Более 80% больных являлись злостными курильщиками, 13,7% – употребляли алкогольные напитки регулярно, 42% пациентов – эпизодически. На момент лечения продолжали использовать наркотические препараты 16 (16,84%) пациентов, 46 (48,42%) – находились в стадии ремиссии от наркотической зависимости.

Согласно медицинским картам, более 65% (62) случаев инфицирования ВИЧ произошло в результате употребления инъекционных наркотических препаратов; половой путь инфицирования выявлен в 28 (29,47%) случаях, а у 5 (5,26%) пациентов истинный путь инфицирования установить не удалось.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием был вирусный гепатит. Вирусный гепатит С установлен у 63 (66,3%) пациентов, сочетание гепатита В и С – у 11 (11,6%), гепатит В – у одного (1,05%).

Бактериовыделение на момент выявления туберкулеза установлено у 60 (63,2%) пациентов. Из них у 10 – только методом бактериоскопии, у 17 – культуральным методом, у 33 – методами бактериоскопии и культуральным.

Лекарственная устойчивость выявлена у 49 пациентов. Спектр лекарственной устойчивости оказался следующим: монорезистентность – 5 (10,2%), полирезистентность – 1 (2,04%), множественная лекарственная устойчивость – 5 (10,2%), широкая лекарственная устойчивость – 38 (77,55%).

Наиболее часто операции выполняли по поводу туберкулемы – 38 (39%), фиброзно-кавернозного туберкулеза – 36 (37%), инфильтративного туберкулеза – 7 (7%), кавернозного туберкулеза – 7%. Другие формы встречались реже (рис. 1).

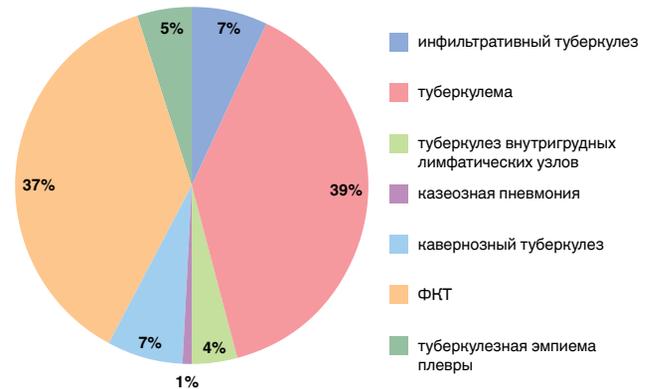


Рис. 1. Формы туберкулеза

Fig. 1. Forms of tuberculosis

Проводили высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) как до операции, так и после 65 (68,42%) пациентам. Сознательно прервали курс антиретровирусной терапии, мотивируя это плохой переносимостью препаратов, 2 (2,11%) пациента. У 28 (29,47%) больных данное лечение не назначали в связи с высоким иммунным статусом.

Выполнено 95 пациентам 98 операций. Виды хирургических вмешательств и формы туберкулеза представлены в табл. 1.

Диагностические видеоассистированные торакоскопии проведены 10 (10,2%) больным. В 6 случаях осуществляли дифференциальную диагностику между инфильтративным туберкулезом и неспецифическим воспалением легких, а в 4 – уточнение причины лимфоаденопатии средостения. По поводу ограниченного туберкулезного процесса выполнено 33 (33,67%) атипичных и сегментарных резекции легких. Лоб-билобэктомии составили 28 (28,57%); комбинированные резекции легких, лобэктомия с атипичной резекцией шестого сегмента выполнены 5 (5,10%) пациентам, пневмонэктомии – 13 (13,3%). Торакопластика проведена в 7 (6,3%) случаях.

У 58 (61%) пациентов послеоперационное течение протекало гладко, у 37 (39%) – имелись осложнения. Послеоперационные осложнения разделены на две категории – неспецифические и специфические. Структура неспецифических осложнений: замедленное расправление легкого – 19 (20%), анемия – 5 (5,2%), внутрибольничная пневмония – 3 (3%), послеоперационная эмпиема плевры – 1, острый инфаркт миокарда – 1, тромбоэмболия легочной артерии – 1, прогрессирование иммунодефицита и оппортунистических инфекций – 1. Специфические осложнения – 5 (5,2%): обострение туберкулеза легких (2 случая в оперированном легком,

Таблица 1. Виды операций**Table 1. Surgery type**

Вид хирургического лечения	Число операций, n (%)	Форма туберкулеза						
		инфильтративная	туберкулема	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	казеозная пневмония	кавернозная	фиброзно-кавернозная	туберкулезная эмпиема плевры
ВАТС-биопсия легкого, лимфатических узлов	10 (10,20%)	6	-	4	-	-	-	-
Атипичная/сегментарная резекция легкого	33 (33,67%)	1	29	-	-	3	-	-
Лоб-билобэктомия	28 (28,57%)	-	9	-	-	4	15	-
Лобэктомия верхняя + резекция С ₆	5 (5,10%)	-	-	-	-	-	5	-
Пневмонэктомия	13 (13,27%)	-	-	-	1	-	12	-
Плеврэктомия, денортизация легкого	2 (2,04%)	-	-	-	-	-	-	2
Торакопластика	7 (7,14%)	-	-	-	-	-	4	3
Итого, n (%)		98 (100%)						

1 – в контралатеральном легком), генерализация туберкулеза – 2.

Послеоперационная летальность составила 5,2%. В 1-е сут после операции умерло 2 пациента в связи с развитием острого инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии. Позднюю послеоперационную летальность (более 2 нед. после операции) составили 3 случая смерти – прогрессирование иммунодефицита и оппортунистических инфекций (1) и генерализация туберкулеза (2).

Изучена взаимосвязь некоторых социальных и медицинских особенностей пациентов с развитием послеоперационных осложнений и летальности. Использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Социальные факторы:

- уровень образования, наличие постоянной работы, семейное положение;
- наличие вредных привычек – курение, прием алкоголя, употребление наркотических препаратов.

Медицинские факторы:

- форма туберкулеза;

- бактериовыделение, лекарственная устойчивость;
- наличие сопутствующего вирусного гепатита;
- проведение ВААРТ.

Результаты

Коэффициенты ранговой корреляции показателей и взаимосвязи показателей с благоприятным исходом хирургического лечения отражены в табл. 2 и на рис. 2.

Наиболее взаимосвязанными с положительным исходом лечения (выздоровление без осложнений) оказались следующие факторы: наличие постоянной работы, семьи, отсутствие алкогольной и никотиновой зависимости, форма туберкулеза, а также проведение антиретровирусной терапии в пред- и послеоперационном периоде.

У пациентов, имевших постоянную работу, семью, отмечена большая приверженность к лечению, обусловленная мотивацией к скорейшему выздоровлению и возвращению к трудовой деятельности и поддержкой со стороны членов семьи.

Таблица 2. Коэффициенты ранговой корреляции показателя «исход хирургического лечения без осложнений»**Table 2. Rank correlation coefficients of the rate called the surgical outcome without complications**

Корреляции Спирмена											
Исход лечения											
показатели	семейное положение	образование	занятость	статус курильщика	прием наркотиков	прием алкоголя	МБТ +/-	проведение ВААРТ	устойчивость МБТ	сопутствующие заболевания	форма туберкулеза
Коэффициент корреляции	,289**	,137	,263*	,266**	,052	,283**	,106	,229*	-,125	-,068	-,255*
Значение p (2-сторон.)	,004	,186	,010	,009	,616	,005	,307	,026	,227	,510	,013
N	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя),

** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя)

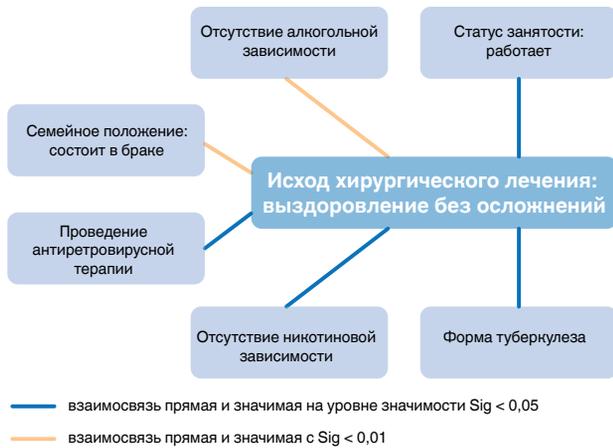


Рис. 2. График ранговой корреляции Спирмена, плеяды значимых ($Sig < 0,05$) взаимосвязей

Fig. 2. Curve of Spearman rank correlation, significant correlation pleiades ($Sig < 0,05$)

У больных с алкогольной и никотиновой зависимостью чаще развивались осложнения в послеоперационном периоде. Вместе с тем не установлено связи между наркотической зависимостью и развитием осложнений лечения, что расходится с данными некоторых авторов [1, 6, 9-11]. Влияние вредных привычек подчеркивает важность проведения профилактики здорового образа жизни среди больных на этапе химиотерапии туберкулеза и предоперационной подготовки.

Имеются указания на то, что отсутствие антиретровирусной терапии способствует неблагоприятному исходу стационарного лечения [8]. Установлена прямая взаимосвязь между назначением ВААРТ, усилением иммунного статуса пациентов, уменьшением риска послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Оценивая влияние клинической формы туберкулеза на результат хирургического лечения, можно заключить, что установлена отрицательная связь.

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

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

То есть чем тяжелее протекает заболевание, тем выше риск послеоперационных осложнений. К таким формам относились фиброзно-кавернозный туберкулез и туберкулезная эмпиема плевры.

На основе проведенного корреляционного анализа не установлено влияния бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и сопутствующих хронических вирусных гепатитов на развитие послеоперационных осложнений при проведении соответствующей терапии.

В заключение можно сказать, что медико-социальные особенности пациентов оказывают значимое влияние на исход хирургического вмешательства у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом легких. Показана возможность прогнозирования исхода хирургического лечения и профилактики развития специфических и неспецифических осложнений. Выделена группа пациентов (не имеющих постоянной работы, семьи, зависимых от приема алкогольных напитков и курения, не получающих ВААРТ, с фиброзно-кавернозным туберкулезом или туберкулезной эмпиемой плевры) с высоким риском неблагоприятного исхода оперативного лечения.

Выводы

1. Наличие у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких постоянной работы и семьи благоприятно влияет на исход хирургического лечения.
2. Установлена прямая связь между алкогольной и никотиновой зависимостью и развитием послеоперационных осложнений.
3. Доказано, что проведение антиретровирусной терапии в предоперационном периоде существенно уменьшает риск послеоперационных осложнений и летальность при операциях по поводу туберкулеза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быхалов Л. С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Сибирский мед. журнал. – 2013. – № 8 – С. 94-97.
2. Быхалов Л. С., Смирнов А. В., Хлопонин П. А., Снигур Г. Л., Замараев В. С. Морфометрическая характеристика специфического продуктивного воспаления в легких у лиц, умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, с учетом прижизненных девиаций // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 68-72.
3. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Викторова И. Б. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3-9.
4. Нечаева О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России // Туб. и социально значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 69-70.

REFERENCES

1. Bykhalov L.S. Medical and social characteristics of those died of TB/HIV infection. *Sibirsky Med. Journal*, 2013, no. 8, pp. 94-97. (In Russ.)
2. Bykhalov L.S., Smirnov A.V., Khloponin P.A., Snigur G.L., Zamaraev V.S. Morphometric parameters of specific production inflammation of the lungs in those died of TB/HIV co-infection, taking into account lifetime deviations. *Vestn. Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2014, no. 4, pp. 68-72. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B. Treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 11, pp. 3-9. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. Impact of HIV infection on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Tub. i Sots. Znach. Zabolovaniya*, 2015, no. 4, pp. 69-70. (In Russ.)

5. Нечаева О. Б., Эйсмант Н. В. Хирургическая помощь больным туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 24-31.
6. Охтяркина В. В., Новоселов П. Н. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 5. – С. 9-12.
7. Пантелеев А. М., Басек Т. С., Никулина О. В. Безопасность хирургических методов лечения туберкулеза органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 18-20.
8. Ситников С. В., Мордык А. В., Иванова А. Г. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 128-129.
9. Черняев М. В., Шишкин Е. В. Некоторые медико-социальные аспекты заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ в Челябинске и малом городе Челябинской области // Молодой ученый. – 2012. – № 11. – С. 524-526.
10. Ghose B., Zhaohui C., Zhifei H. Understanding the social determinants of TB and HIV in south Asia 2014. PeerJ PrePrints 2:e579v1 – Режим доступа: <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.579v1/> – свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 21.05.2017).
11. Gesesew H., Tsehaineh B., Massa D., Tesfay A., Kahsay H., Mwanri L. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study. BMC research notes. 2016;9(1):1. – Режим доступа: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-1905-x> – свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 21.05.2017).
5. Nechaeva O.B., Eysmant N.V. Surgery in tuberculosis cases with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 3, pp. 24-31. (In Russ.)
6. Okhtyarkina V.V., Novoselov P.N. Medical and social characteristics of patients with TB/HIV co-infection. *Probl. Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2012, no. 5, pp. 9-12. (In Russ.)
7. Panteleev A.M., Basek T.S., Nikulina O.V. Safety of surgical method of chest tuberculosis treatment in HIV patients. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 18-20. (In Russ.)
8. Sitnikov S.V., Mordyk A.V., Ivanova A.G. Impact of HIV infection on the outcomes of in-patient treatment of patients with HIV associated tuberculosis. *VICH-Infektsiya, Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 128-129. (In Russ.)
9. Chernyaev M.V., Shishkin E.V. Certain medical and social aspects of TB incidence with concurrent HIV infection in Chelyabinsk and a town in Chelyabinsk Region. *Molodoy Ucheny*, 2012, no. 11, pp. 524-526. (In Russ.)
10. Ghose B., Zhaohui C., Zhifei H. Understanding the social determinants of TB and HIV in south Asia 2014. PeerJ PrePrints 2:e579v1, Available at: <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.579v1/> (Accessed as of 21.05.2017).
11. Gesesew H., Tsehaineh B., Massa D., Tesfay A., Kahsay H., Mwanri L. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC research notes*. 2016;9(1):1. Available at: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-1905-x> (Accessed as of 21.05.2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Алказ Денис Васильевич

хирургическое отделение № 2.
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

Басек Тауфик Садыкович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: basekts@mail.com

Джамшедов Джовид Шодихонович

клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: jovid.jamshedov@gmail.com

Елькин Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.I. Mechnikov State Northern-Western Medical University, 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067

Denis V. Alkaz

Surgical Department no. 2.
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

Tuafik S. Basek

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
E-mail: basekts@mail.com

Dzhovid Sh. Dzhamsheдов

Clinical Resident of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
E-mail: jovid.jamshedov@gmail.com

Aleksey V. Elkin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Поступила 13.06.2017

Submitted as of 13.06.2017

КЛАССИФИКАЦИЯ С ПОМОЩЬЮ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА КУРОРТЕ

Л. Ш. ДУДЧЕНКО¹, В. М. САВЧЕНКО²

¹ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова» МЗ РК, г. Ялта, Россия

²Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства образования и науки РФ, г. Симферополь, Россия

Цель исследования: классифицировать при помощи кластерного анализа патологические проявления бронхиальной астмы (БА) и на основе сформированных кластеров обосновать выделение фенотипов БА на курорте.

Материалы и методы. Обследовано 300 больных БА, прибывших на курортное лечение в г. Ялту. У больных с персистирующей БА легкая степень тяжести заболевания диагностирована у 55 (18,33%), средняя степень – у 205 (68,33%) и тяжелая – у 27 (9%) человек. Интермиттирующая БА установлена у 13 (4,33%) больных. Контролируемое течение БА определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных. Применен кластерный анализ для формирования классификации проявлений БА на курорте.

Результаты. Проанализированы значения 105 показателей у 300 больных БА, проходивших лечение на курорте. С помощью кластерного анализа сформирована структура из 7 кластеров. Установлены высокие значения междукластерных дисперсий у 23 показателей, характеризующих клинико-функциональное состояние больных БА, которые способны выступить отдельными кластерами. Каждый выделенный кластер характеризовался только ему свойственными особенностями нарушений клинико-функционального состояния больных БА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией патологических проявлений БА, т. е. фенотипами БА на курорте.

Выводы. Выделены 7 фенотипов БА на курорте, которые характеризуются различными патогенетическими особенностями, что можно учитывать при формировании санаторно-курортного лечения таких больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кластерный анализ, санаторно-курортное лечение, патогенетические варианты, фенотипы

Для цитирования: Дудченко Л. Ш., Савченко В. М. Классификация с помощью кластерного анализа патологических проявлений бронхиальной астмы на курорте // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 16-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-16-21

CLUSTER ANALYSIS CLASSIFICATION OF ASTHMATIC PATHOLOGIC MANIFESTATIONS DURING STAY AT THE RESORT

L. SH. DUDCHENKO¹, V. M. SAVCHENKO²

¹Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, Yalta, Russia

²S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Russia

The objective of the study: to classify the pathologic manifestations of asthma using cluster analysis and based on the obtained clusters to substantiate the identification of asthma phenotypes while being at the resort.

Subjects and methods. 300 asthma patients who arrived to Yalta for treatment at the resort were examined. Of those with persisting asthma, 55 (18.33%) patients had a mild severity of the disease, 205 (68.33%) had moderate severity and 27 (9%) had the advanced severity of the disease. 13 (4.33%) were found to have intermittent asthma. 42 (14%) patients had the controlled course of asthma, 60 (20%) had it partially controlled, and 198 (66%) patients suffered from the uncontrolled asthma. The cluster analysis was used to classify the manifestations of asthma at the resort.

Results. 105 rates were analyzed in 300 asthma patients, who had treatment at the resort. The structure consisting of 7 clusters was formed through cluster analysis. 23 rates had high values of inter-cluster dispersion describing the clinical and functional state of asthma patients, which could be considered as separate clusters. Each cluster had certain disorders of clinical and functional state of asthma patients, typical of this cluster only, thus the generated structure of clusters could be considered to be a classification of asthmatic pathologic manifestations, i.e. asthmatic phenotypes during the stay at the resort.

Conclusions. 7 asthmatic phenotypes typical of staying at the resort were identified, characterized by different pathogenetic manifestations, which could be useful when planning sanatorium-resort care for such patients.

Key words: asthma, cluster analysis, sanatorium-resort care, pathogenetic variants, phenotypes

For citations: Dudchenko L.Sh., Savchenko V.M. Cluster analysis classification of asthmatic pathologic manifestations during stay at the resort. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 16-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-16-21

Успешное лечение бронхиальной астмы (БА) связано не только с адекватным применением базисной медикаментозной терапии, но и с выделением фенотипов этого заболевания, что отражено в последних согласительных документах по БА – GINA (пересмотр 2014, 2015) [8]. Знание фенотипа позволяет сформировать новое представление о

патогенезе заболевания, учитывать влияние этиологических триггеров, прогнозировать ответ на лечение и динамику развития БА, что должно повысить эффективность контроля течения заболевания [9, 11, 14].

Не менее важное значение имеет учет патогенетических вариантов течения заболевания на курорт-

ном этапе его лечения [1, 3]. Персонализированный подход к санаторно-курортному лечению (СКЛ) невозможен без четкого знания патогенетических особенностей течения заболевания, выражением чего может явиться выделение фенотипов на курорте.

Одним из способов выделения фенотипов заболевания является кластерный анализ. В последние годы с помощью кластерного анализа выделены различные фенотипы БА: с поздним началом, неатопическая, негранулоцитарная БА; с ранним началом, atopическая БА; с поздним началом и эозинофилией; плохо контролируемая астма со смешанным гранулоцитарным вариантом и низким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [6]. В других исследованиях кластерным анализом выделено несколько фенотипов тяжелой БА: ранняя atopическая; поздняя с выраженным эозинофильным воспалением и поздняя, ассоциированная с ожирением [7, 10, 12]. До настоящего времени не сформированы представления о фенотипах БА на курорте.

Цель исследования: классифицировать при помощи кластерного анализа патологические проявления БА и на основе выделенных классов обосновать фенотипы заболевания на этапе СКЛ.

Материал и методы

Обследовано 300 больных БА, поступивших на СКЛ в отделение пульмонологии Академического НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова (г. Ялта, Республика Крым). Мужчин было 95 (31,67%), женщин – 205 (68,33%). Средний возраст составил $51,97 \pm 12,11$ года. С учетом исходного клинического состояния и объема базисной терапии у больных с персистирующей БА диагностированы следующие степени тяжести заболевания: легкая – у 55 (18,33%), умеренная – у 205 (68,33%) и тяжелая – у 27 (9%) человек. Интермиттирующая БА установлена у 13 (4,33%) больных. Контролируемое течение БА определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных.

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее антропометрическое и клиническое исследования (жалобы, физикальные данные), сбор анамнестических данных, выявление триггерных факторов, тест контроля БА (Asthma Control Test – АСТ), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением показателей петли поток – объем, общий анализ крови, цитологический анализ мокроты, биохимию крови, определение уровня двигательных возможностей по 6-минутному шаговому тесту, оценку качества жизни по опроснику SF-36 [2, 13]. Качественные клинические показатели формализовались в виде баллов согласно рекомендациям В. М. Савченко

(2010) [4]: изменения отсутствуют – 0, незначительно – 1, умеренно – 2, значительно – 3 и резко выражены – 4 балла. Всего для кластерного анализа использовано 105 показателей исследования.

Процедуру классификации объектов осуществляли иерархической кластеризацией (Tree Clustering) и методом k-средних Мак-Квина (K-means clustering). Иерархическая кластеризация состояла в объединении наиболее сходных объектов, затем последовательного к ним добавления наиболее близких наблюдений и завершалась построением дендрограммы (Tree Diagram). Мерой расстояния между сформированными кластерами служило расстояние городских кварталов (манхэттенское расстояние; City-block (Manhattan) distance), объединение объектов в классы выполняли методом Варда (Ward's method). Классификация методом k-средних предполагала автоматическое формирование классов объектов по заранее заданному количеству кластеров. В качестве меры расстояния как между классами, так и между элементами внутри классов использовали евклидово расстояние (Euclidean distances) [5]. Решение задачи классификации проводили в два этапа. Сначала методом иерархической кластеризации строили дендрограммы, которые описывали всю совокупность объектов наблюдения. Визуальный анализ полученных дендрограмм позволял уточнить число кластеров (классов). На втором этапе получали структуры кластеров (классов) и их члены методом k-средних, когда задавалось количество кластеров, установленное на первом этапе. Обработку данных исследования проводили при помощи программного продукта Statistica для Windows 6.0 (фирма StatSoft, США).

Результаты исследования

Исследуемый объект можно представить как систему, важным свойством которой является ее структура со строгими взаимоотношениями между элементами. Обычно общая характеристика сложного объекта предполагает выделение в нем обобщающих свойств, которые определяются однородными совокупностями его элементов. Такие совокупности называются таксонами или классами. Поэтому обобщенная характеристика сложного объекта предполагает выделение в нем классов. В данном случае объектом исследования явилась БА на этапе СКЛ с многочисленными и разной степени выраженности патологическими проявлениями.

Патологические проявления заболевания описывались значениями показателей клинического (жалобы, физикальные и анамнестические данные), рентгенологического, функционального, лабораторного и биохимического исследований, анкетного опроса больных. Также учитывали их биологические и антропометрические параметры (пол, возраст, рост, масса тела). Для выделения классов

(однородных совокупностей больных) проведен кластерный анализ 105 показателей исследования.

Методом иерархической кластеризации получена дендрограмма, которая в виде графической структуры представляла всю совокупность элементов наблюдения. Визуальный анализ этой дендрограммы позволил уточнить число кластеров (классов) объекта исследования (БА на этапе СКЛ). Как видно на рис., на 300-м уровне объединяющего (связывающего) расстояния выделено 9 классов.



Рис. Дендрограмма кластеров патологических проявлений БА на этапе санаторно-курортного лечения

Fig. Tree diagram of clusters of asthmatic pathologic manifestations during sanatorium-resort care

Далее методом *k*-средних МакКвина по заранее заданному количеству кластеров определяли количество наблюдений в каждом кластере. В случае выделения 9 кластеров первый кластер сложили 57, второй кластер – 41, третий кластер – 48, четвертый кластер – 42, пятый кластер – 38, шестой кластер – 4, седьмой кластер – 46, восьмой кластер – 6 и девятый кластер – 18 больных БА. Поскольку два кластера оказались малочисленными (по 4-6 больных в каждом) было принято решение сформировать кластерную структуру из 7 кластеров.

Статистическую характеристику полученной 7-кластерной структуры проводили путем анализа между- и внутрикластерных дисперсий для каждой из переменных, составивших соответствующие кластеры. Высокая междукластерная дисперсия указывала на то, что соответствующая переменная может самостоятельно сформировать один или два кластера без участия в других кластерах. Из 105 показателей исследования таких переменных оказалось 23: контроль заболевания по Asthma Control Test (АСТ), частота приступов удушья в сутки, выраженность приступов удушья, использование бронхолитиков короткого действия, выраженность одышки, частота кашля в сутки, нарушения сна, физическая активность в дневное время, постоянство, распространенность и количество сухих хрипов, наличие и особенности одышки в предшествующий год, удушье в

предшествующий год, реакция на ирританты и изменение погоды, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁, пиковая объемная скорость выдоха (ПОСВ), средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (соответственно МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Именно эти показатели, характеризующие клиничко-функциональное состояние больных БА, способны выступить отдельными кластерами.

Предметная характеристика каждого из полученных кластеров на основе показателей исследования с высокими значениями междукластерных дисперсий позволила установить, что первый кластер описывался неконтролируемым течением БА (в 70,18% случаев) и невыраженными проявлениями воспалительного процесса в бронхах (незначительный кашель обычно утром, отсутствие хрипов в легких); нечастыми (1-2 раза в сутки – в 40,35%, 3-4 раза в сутки – в 29,82% случаев) ежедневными приступами удушья, для купирования которых в 63,16% случаев ежедневно 1-4 раза в сутки использовали бронхолитики короткого действия; средней степени тяжести одышкой; ограничением из-за явлений дыхательного дискомфорта в 52,63% случаев физической активности в дневное время при выполнении повседневных действий; зависимостью одышки в предшествующий год от изменений погоды (80,70%) и сопровождением ее свистами или хрипами в грудной клетке; периодами удушья, которые в 49,12% случаев возникали часто (в том числе вне обострения при контакте с триггерами); выраженными реакциями (кашель и затрудненное дыхание) как на ирританты (91,23%), так и на изменение погоды (91,23%); незначительным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $67,68 \pm 17,38\%$ от должной величины (ДВ), ОФВ₁ – $59,62 \pm 17,30\%$ от ДВ, ПОСВ – $62,59 \pm 23,98\%$ от ДВ).

Второй кластер характеризовался неконтролируемым течением БА в 87,8% случаев; выраженными воспалительными явлениями в бронхах в виде постоянного в течение суток (48,78%) приступообразного (41,46%) кашля, при аускультации в легких в 75,61% случаев выслушивались обильные сухие хрипы; наличием ежедневных очень частых приступов удушья (5-9 раз – 48,78%, 10 раз в сутки и больше – 21,95% случаев), обычно резко выраженных (65,85%), требующих применения бронхолитиков короткого действия в большой дозе (26,83%) или комбинированного применения нескольких таких бронхолитиков (58,54%); постоянной и выраженной одышкой (тяжелая – в 43,90% и очень тяжелая – в 21,95% случаев); ограничением физической активности в дневное время при выполнении повседневных действий (63,41%); наличием существенных нарушений сна (в 41,46% случаев 2-3 пробуждения ночью или в 29,27% случаев плохой сон в течение большей части ночи из-за явлений дыхательного дискомфорта);

в 97,56% случаев зависимостью одышки в предшествующий год от изменений погоды, постоянными (51,22%) либо частыми (26,83%) периодами удушья в анамнезе, а также выраженными реакциями (кашель и затрудненное дыхание) как на ирританты (95,12%), так и на изменение погоды (95,12%); выраженным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $56,56 \pm 20,10\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $45,32 \pm 17,30\%$ от ДВ, ПОСВ – $43,52 \pm 17,42\%$ от ДВ).

Третий кластер был представлен больными БА с неконтролируемым течением в 95,83% случаев и выраженными катаральными проявлениями в бронхах с преимущественно постоянным в течение суток (45,83%) приступообразным кашлем (41,67%) и обильным количеством сухих хрипов в легких (60,42%); у половины этих больных (54,17%) отмечались ежедневные частые (5-9 раз в сутки) приступы удушья, что требовало использования бронхолитиков короткого действия в больших дозах (25,0%) или комбинированных препаратов (45,84%), постоянная одышка средней степени была характерна 50,0%, а тяжелая – 35,41% больных; физическая активность больных в дневное время обычно ограничена при выполнении повседневных действий (54,17%); нарушения сна проявлялись либо 2-3 пробуждениями ночью (41,67%), либо полным отсутствием сна на протяжении всей ночи из-за явлений дыхательного дискомфорта (10,42%); в предшествующий год в 70,83% случаев одышка зависела от изменений погоды и сопровождалась свистами или хрипами в грудной клетке, периоды удушья возникали преимущественно часто (47,92%), реакции на ирританты и изменение погоды были выраженными (в 83,33 и 89,58% случаев соответственно); у этих больных ФВД характеризовалась существенными нарушениями (ФЖЕЛ – $57,79 \pm 17,13\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $46,34 \pm 12,46\%$ от ДВ, ПОСВ – $47,07 \pm 14,01\%$ от ДВ).

Течение БА у больных, составивших четвертый кластер, было наиболее легким: в 61,90% случаев отмечался полный контроль, в 30,95% случаев – частичный контроль; клинические признаки воспалительного процесса в бронхах отсутствовали или были минимальными: в 50,0% случаев кашель отсутствовал или в 30,95% случаев выражался единичными проявлениями утром и по выраженности был незначительным (40,48%), в большинстве случаев (78,57%) сухие хрипы в легких не выслушивались; приступы удушья в 52,38% случаев отсутствовали или регистрировались 1-2 раза в сутки (45,24%) и были либо слабо (30,95%), либо умеренно (30,95%) выраженными, для купирования которых в 59,52% случаев применяли бронхолитики короткого действия в небольшой дозе; выраженность одышки у этих больных была преимущественно (69,05%) легкая, физическая активность больных в дневное время была не ограничена (54,76%) или незначительно ограничена при выполнении физических нагрузок (45,24%); нарушения сна не наблюдались (92,86%);

в предшествующий год одышка либо отсутствовала (52,38%), либо зависела от изменений погоды и сезона года (26,19%), периоды удушья либо отсутствовали (42,86%), либо были редкими (30,95%), реакции на изменение погоды в большинстве случаев (52,38%) отсутствовали; у этих больных отсутствовали также нарушения ФВД (ФЖЕЛ – $96,01 \pm 12,83\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $90,29 \pm 13,91\%$ от ДВ, ПОСВ – $90,56 \pm 22,94\%$ от ДВ).

Пятый кластер был описан как неконтролируемым (52,63%), так и частично контролируемым (34,21%) течением заболевания; умеренными катаральными проявлениями в бронхах в виде кашля разной степени выраженности и наличием единичных (31,58%) или в небольшом количестве (34,21%) сухих хрипов; преимущественно редкими приступами удушья (60,53%), для купирования которых применяли чаще небольшие дозы бронхолитиков короткого действия (52,63%); одышкой как легкой (38,84%), так и средней (44,74%) степени тяжести; ограниченной физической активностью в дневное время – в 47,37% случаев только при физической нагрузке, в 31,58% случаев при выполнении повседневных занятий; отсутствием (39,47%) либо наличием однократных пробуждений ночью (39,47%) из-за явлений дыхательного дискомфорта; отсутствием периодов удушья в предшествующий год в большей половине случаев (52,63%), наличием неоднозначных реакций на ирританты и изменения погоды (от отсутствия до выраженных); нормальными значениями показателей ФВД (ФЖЕЛ – $85,85 \pm 11,19\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $82,29 \pm 11,13\%$ от ДВ, ПОСВ – $86,43 \pm 25,02\%$ от ДВ).

Шестой кластер сформирован больными также с неконтролируемым течением БА в 78,26% случаев, для которых характерны умеренные катаральные проявления: кашель единичный или редкий в течение суток (58,7%), незначительный (30,43%) или навязчивый (26,09%), небольшое количество сухих хрипов в легких (30,43%); у половины больных (52,17%) приступы удушья были редкими (1-2 раза в сутки), умеренно выраженными (80,43%) и в 76,09% случаев купировались бронхолитиками короткого действия в небольших дозах; постоянная одышка средней степени была характерна 54,35% больных; физическая активность больных в дневное время ограничена только при физической нагрузке (41,30%) или при выполнении повседневных действий (41,30%); нарушения сна либо отсутствовали (43,48%), либо были представлены ранними и редкими пробуждениями (43,48%); в предшествующий год периоды удушья преимущественно отсутствовали (71,74%), это же относилось и к реакциям со стороны бронхов на ирританты и изменение погоды, которые отсутствовали в 54,35 и 60,87% случаев соответственно; нарушения ФВД у этих больных были незначительными или умеренными (ФЖЕЛ – $68,11 \pm 16,70\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $54,92 \pm 14,78\%$ от ДВ, ПОСВ – $55,28 \pm 20,79\%$ от ДВ).

Седьмой кластер характеризовался лишь в половине случаев (50,0%) неконтролируемым течением БА и умеренно выраженными воспалительными явлениями в виде единичного или редкого в течение суток кашля (55,56%), незначительно выраженного (44,44%), и наличия небольшого количества сухих хрипов в легких (44,44%); отсутствием особенностей в проявлении ежедневных приступов удушья – таковые были как редкими (50,00%), так и частыми (50,00%) и обычно умеренно выраженными (77,78%), для их купирования применяли бронхолитики короткого действия в небольшой дозе (55,56%), в большой дозе (22,22%) или комбинированно (22,22%); тяжелой одышкой в половине случаев (50,00%); ограничением дневной физической активности при выполнении повседневных действий (56,56%); отсутствием (44,44%) либо разными нарушениями сна без преобладания какой-либо характеристики; зависимостью одышки в предшествующий год в 83,33% случаев от изменений погоды, а также частым возникновением (33,33%) либо постоянством (33,33%) периодов удушья, выраженными реакциями как на раздражители (88,89%), так и на изменение погоды (77,78%); выраженным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $50,96 \pm 17,61\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $43,15 \pm 18,14\%$ от ДВ, ПОСВ – $47,07 \pm 11,57\%$ от ДВ).

Таким образом, каждый выделенный кластер характеризовался только ему свойственными особенностями нарушений клинко-функционального состояния больных БА, что позволяет считать их отдельными патогенетическими единицами, т. е. фенотипами БА на курорте.

В настоящее время учет патогенетических особенностей течения БА является определяющим в формировании индивидуализированного лечения больных, в том числе на курорте [1, 3]. Выделенные фенотипы БА позволяют осуществлять персонализированный подход к СКЛ таких больных, когда дополнительно к стандартной лекарственной терапии [8] можно назначать патогенетически обоснованные немедикаментозные методы лечения и реабилитации. В данном случае для каждого выделенного фенотипа БА на курорте предполагается предложить эффективные реабилитационные технологии, включающие существующие и вновь разработанные методы немедикаментозного лечения.

Заключение

С помощью кластерного анализа из множества (105 показателей) результатов обследования 300 больных БА, проходивших лечение на курорте, сформирована структура из 7 кластеров. Установлены высокие значения междукластерных дисперсий у 23 показателей, характеризующих клинко-функциональное состояние больных БА, которые способны выступить отдельными кластерами.

Каждый выделенный кластер характеризуется только ему свойственными особенностями нарушений клинко-функционального состояния больных БА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией патологических проявлений БА, т. е. фенотипами БА на курорте, которые могут явиться основой для персонализированного подхода к СКЛ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В. М. (ред.) Медицинская реабилитация. Кн. I. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Бином, 2010.
2. Загидулин Ш. З., Галимова Е. С., Суховская О. А., Ежова Г. Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 49-53.
3. Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазнова И. И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Савченко В. М. Автоматизация прогнозирования обострений и исходов лечения бронхиальной астмы. В кн.: Донич С. Г., Солдатченко С. С., Савченко В. М. Прогнозирование обострений бронхиальной астмы. Днепропетровск: ИМА-пресс, 2010. – С. 86-120.
5. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
6. Bel E. N. Clinical phenotypes of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 44-50.
7. Chung K. F., Bel E. H., Wenzel S. E. Difficult-to-treat severe asthma // *Europ. Respir. Society Monograph.* – 2011. – Vol. 51.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [updated 2014, 2015]. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed November 12, 2016.

REFERENCES

1. Bogolyubov V.M. (eds.) *Meditsinskaya reabilitatsiya*. [Medical Rehabilitation]. Vol. 1, 3rd ed., suppl. and amend., Moscow, Binom Publ., 2010.
2. Zagidulin Sh.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Yu. Life quality assessment in the patients suffering from asthma exacerbation. *Pulmonologiiya*, 2013, no. 1, pp. 49-53. (In Russ.)
3. Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glaznova I.I. *Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh organov dykhaniya*. [Rehabilitation of those with respiratory diseases]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010.
4. Savchenko V.M. Automation of prediction of exacerbation and treatment outcomes of asthma. In: Donich S.G., Soldatchenko S.S., Savchenko V.M. *Prognozirovanie obostreniy bronkhialnoy astmy*. [Predicting asthma exacerbation]. Dnepropetrovsk, IMA Press Publ., 2010, pp. 86-120.
5. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica*. [Mathematical statistics in medical and biological studies using Statistica software]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012.
6. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2004, vol. 10, no. 1, pp. 44-50.
7. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *European Respiratory Society Monograph*. 2011, vol. 51.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [updated 2014, 2015]. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed November 12, 2016.

9. Green R. H., Brightling C. E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., Wardlaw A. J., Pavord I. D. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial // *Lancet*. - 2002. - № 360. - P. 1715-1721.
10. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C. T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8, № 2. - P. e56015.
11. Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // *Respirology*. - 2006. - Vol. 11. - P. 54-61.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 22, № 3. - P. 470-477.
13. Ware J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Second printing. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
14. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clin. Exp. Allergy*. - 2012. - Vol. 42, № 5. - P. 650-658.
9. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, no. 360, pp. 1715-1721.
10. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C.T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. e56015.
11. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*, 2006, vol. 11, pp. 54-61.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 22, no. 3, pp. 470-477.
13. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Second printing. Boston, The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
14. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*, 2012, vol. 42, no. 5, pp. 650-658.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дудченко Лейла Шамильевна

ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова»,
кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии.
298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3.
Тел.: 8 (3654) 23-51-91.
E-mail: vistur@mail.ru

Савченко Валентин Михайлович

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор.
295006, Республика Крым, г. Симферополь,
бульвар Ленина, д. 5/7.
Тел.: 8 (3652) 55-49-11.
E-mail: office@ma.cfuv.ru
E-mail: savchenkovalentyn@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Leyla Sh. Dudchenko

Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, Candidate of Medical Sciences, Head of Pulmonology Research Department.
10/3, Mukhina St.,
Yalta, Crimea, 298603
Phone: +7 (3654) 23-51-91.
E-mail: vistur@mail.ru

Valentin M. Savchenko

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimea Federal University, Doctor of Medical Sciences, Professor.
5/7, Lenina Blv.,
Simferopol,
Crimea, 295006
Phone: +7 (3652) 55-49-11.
Email: office@ma.cfuv.ru
Email: savchenkovalentyn@gmail.com

Поступила 19.07.2017

Submitted as of 19.07.2017

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. М. ТИХОНОВ¹, М. В. БУРАКОВА^{1,2}, Э. В. ВАНИЕВ³, В. В. РОМАНОВ¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА³

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия

Цель: оценка эффективности химиотерапии с использованием бедаквилина у больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Изучена эффективность химиотерапии у 70 больных туберкулезом легких с широкой (ШЛУ) или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, лечившихся в клиниках ФГБНУ «ЦНИИТ». Все пациенты разделены на группы: 1-я группа (10 человек) – выделяющие МБТ с МЛУ МБТ, 2-я группа (32 человека) – с предШЛУ МБТ, 3-я группа (28 человек) – с ШЛУ МБТ.

Результаты исследования. Высокая эффективность лечения сложной категории больных туберкулезом легких – с МЛУ и ШЛУ возбудителя – была достигнута при использовании в схеме химиотерапии препарата бедаквилин. В группах пациентов, выделявших МБТ с МЛУ и предШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев по завершении основного курса приема бедаквилина, в группе с ШЛУ возбудителя – в 89,3%. Использование пролонгированного курса приема бедаквилина способствовало повышению прекращения бактериовыделения, заживлению деструктивных изменений в легких у пациентов с распространенным туберкулезным процессом в легких, ШЛУ возбудителя и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность химиотерапии

Для цитирования: 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-22-26

EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY WITH BEDAQUILINE IN DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

A. M. TIKHONOV¹, M. V. BURAKOVA^{1,2}, E. V. VANIEV³, V. V. ROMANOV¹, I. A. VASILYEVA³

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The objective: to evaluate the efficiency of chemotherapy with bedaquiline in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance.

Subjects and methods. The chemotherapy efficiency was studied in 70 tuberculosis patients with extensive (XDR) or multiple (MDR) drug resistance who were treated in clinics of Central Tuberculosis Research Institute. All patients were divided into 3 groups: Group 1 (10 persons) included MDR TB patients, Group 2 (32 persons) included pre-XDR TB patients, Group 3 (28 persons) included XDR TB patients.

Results of the study. High treatment efficiency in this difficult category of pulmonary tuberculosis patients with MDR and XDR was achieved when bedaquiline was added to the chemotherapy regimen. Upon the completion of the main treatment course with bedaquiline, in the group of patients with MDR and pre-XDR the sputum conversion was achieved in 100%, and in XDR tuberculosis patients the sputum conversion rate made 89.3%. The long-term treatment course with bedaquiline promoted the fastest sputum conversion, healing of cavities in the lungs of patients with disseminated tuberculosis and XDR, and it was not associated with a higher frequency of adverse events.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance of tuberculous mycobacteria, chemotherapy efficiency

For citations: Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 22-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-22-26

Российская Федерация входит в число стран мира с высоким бременем туберкулеза, вызванного штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью. По данным Всемирной организации здравоохранения, эффективность лечения когорты пациентов 2013 г. с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя составила только 52%, лиц с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – 28% [1]. В ряде

стран начато применение схем лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1-4]. Около 70 стран начали использование бедаквилина [5]. Данные о влиянии этого препарата на эффективность лечения туберкулеза в России ограничены [1].

Цель исследования: оценка эффективности химиотерапии с использованием бедаквилина у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с МЛУ.

Материалы и методы

В ходе проспективного исследования изучена эффективность химиотерапии у 70 больных, проходивших лечение в ЦНИИТ в 2009-2016 гг. Критерии включения: возраст более 18 лет, ВИЧ-отрицательный статус, наличие бактериовыделения, определяемого методом микроскопии и посева, ШЛУ или МЛУ возбудителя, приверженность к лечению. Критерии исключения: несоответствие критериям включения, внеторакальные локализации туберкулеза, тяжелая сопутствующая декомпенсированная патология.

Эффективность химиотерапии оценивали по микробиологическим и рентгенологическим данным.

Микробиологическое исследование мокроты на МБТ (люминесцентная микроскопия, посев на жидкие питательные среды) проводили ежемесячно до прекращения бактериовыделения, далее – каждые 2 мес. наблюдения.

Динамику регрессии туберкулезного процесса в легких оценивали на 2, 4, 6, 12-м мес. лечения по данным рентгенографии. Компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили при поступлении пациента в стационар, через 6 и 12 мес. лечения.

Для мониторинга побочных реакций на фоне терапии ежемесячно выполняли: ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Статистическую обработку материала проводили с применением программ Excel и BIOSTAT с использованием χ^2 -критерия с учетом различий с достоверностью 95% и выше ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В исследование включено 70 человек (38 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 19 до 47 лет. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя, определенной методом пропорций: 1-ю группу составили 10 (14,2%) пациентов, выделяющих МБТ с лекарственной устойчивостью ко всем ПТП 1-го ряда и сохраненной лекарственной чувствительностью к

аминогликозидам/полипептидам, фторхинолонам; 2-ю группу (32 человека) – пациенты, выделяющие МБТ с предШЛУ с устойчивостью к ПТП 1-го ряда, сочетавшейся с устойчивостью к инъекционным препаратам (2а – 16 человек, 22,9%) или фторхинолонам (2б – 16 человек, 22,9%); 3-ю группу – 28 (40%) пациентов с ШЛУ МБТ. Основу режимов химиотерапии во всех группах составляли фторхинолон последнего поколения (моксифлоксацин или левофлоксацин в дозе 1 000 мг), канамицин/амикацин или капреомицин, циклосерин, пиразинамид, во 2б и 3-й группе также линезолид, во 2-й и 3-й группе – ПАСК, во 2а группе при сохранении лекарственной чувствительности – протионамид. Всем пациентам в схеме химиотерапии назначали бедаквилин по стандартной схеме (по 400 мг 1 раз в день 14 дней, затем по 200 мг 3 раза в неделю 22 нед.) (табл. 1).

Таблица 1. Тактика назначения режимов химиотерапии в зависимости от ЛУ МБТ

Table 1. Tactics of chemotherapy regimen prescription depending on drug resistance pattern of M. tuberculosis

Лекарственная устойчивость МБТ	Режим химиотерапии
1-я группа n = 10	Z, Cm/ Am, Fq (Lfx 1,0/сут), Cs, Bq, Pto
2а группа n = 16	Z, Cm, Fq (Lfx 1,0/сут), Cs, Bq
2б группа n = 16	Z, Am/Cm, Fq (Lfx 1,0/сут), Lzd, Bq, Cs, Pas
3-я группа n = 28	Z, Cm, Fq (Lfx 1,0/сут или Mfx), Lzd, Bq, Cs, Pas

Всем пациентам с деструктивными процессами (54/70 человека – 77,1%) в легких применялась коллапсотерапия (пневмоперитонеум).

В структуре клинических форм туберкулеза легких наиболее часто встречались фиброзно-кавернозная (30/70 случаев (42,9%), $p_{1-2а} > 0,05$, $p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2б-3} > 0,05$) и инфильтративная (17/70 (24,3%), $p_{1-2а} > 0,1$, $p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2б-3} > 0,1$), реже – кавернозная – 9/70 (12,9%), диссеминированная – 8/70 (11,4%), очаговая – 2/70 (2,8%), цирротическая – 4/70 (5,7%) (табл. 2).

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулеза легких

Table 2. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis

Клиническая форма	Группа больных							
	1-я		2а		2б		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговая	1	10	1	6,3	-	-	-	-
Инфильтративная	4	40	5	31,2	4	25	4	14,3
Диссеминированная	1	10	2	12,5	2	12,5	3	10,7
Кавернозная	2	2	2	12,5	3	18,7	2	7,1
Фиброзно-кавернозная	1	10	6	37,5	6	37,5	17	60,8
Цирротическая	1	10	-	-	1	6,3	2	7,1
Всего	10	100	16	100	16	100	28	100

Прекращение бактериовыделения (по методу микроскопии) достигнуто у всех пациентов 1-й и 2-й групп к окончанию стандартного курса приема бедаквилина (рис. 1). По срокам прекращения бактериовыделения между группами 1-й и 2-й выявляли достоверные различия во временных точках 4 нед. ($p_{1-2} < 0,05$), 12 нед. ($p_{1-2} < 0,01$), 20 нед. ($p_{1-2} < 0,05$). Процент прекращения бактериовыделения для групп 2а и 2б был сопоставим на всех сроках лечения ($p_{2а-2б} > 0,01$). Для групп 2б и 3 сопоставимые результаты фиксировали на сроке 20 нед. ($p_{2б-3} > 0,05$). В 3-й группе через 24 нед. терапии у 3/28 (10,7%) пациентов бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии, сохранялось.

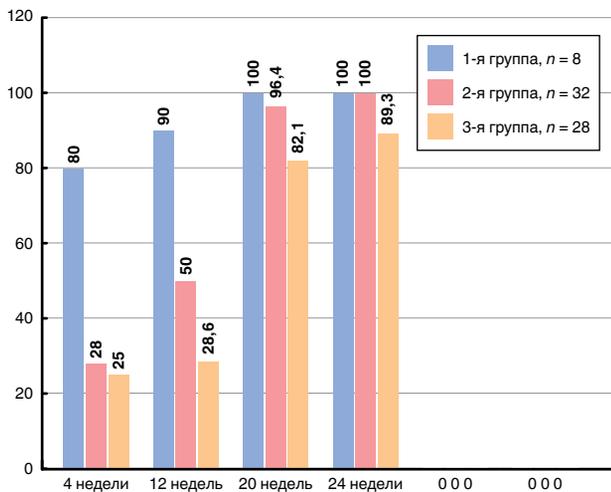


Рис. 1. Динамика прекращения бактериовыделения в группах по методу микроскопии

Fig. 1. Changes in sputum smear conversion between the groups

По методу посева в 1-й группе к 12 нед. достигнуто прекращение бактериовыделения у 10/10 пациентов (100%), во 2а группе – у 8/16 (50,0%), к 24 нед. – у 16/16 (100%). В группе 2б на сроке лечения 12 нед. 6/16 пациентов не выделяли МБТ в мокроте (37,5%), 24 недели – 15/16 (93,8%, $p_{2а-2б} > 0,05$). В 3-й группе к 12 нед. МБТ в мокроте не выявляли у 8/28 пациентов (28,6%), к 24 нед. – у 3/28 пациентов (10,7%) сохранялось бактериовыделение (рис. 2).

Также при оценке эффективности лечения учитывали динамику заживления деструктивных изменений в легких. В 1-й группе до начала лечения деструкции встречались у 6/70 больных (60%), во 2а – у 11/70 (68,8%), во 2б – у 13/70 (81,2%), в 3-й группе – 24/70 случаев (85,7%).

К 6 мес. лечения в 1-й группе пациентов заживление деструкций в легких отмечено во всех 6 (100%) случаях. В группе 2а – у 3/11 (27,3%), что сопоставимо с группой 2б – 4/13 (30,7%, $p_{2а-2б} > 0,1$). К 12 мес. лечения между группами 2а, 2б и 3 по заживлению полостей различий не выявлено ($p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2-3} > 0,1$). В группе 2а деструкции в легких сохранялись у 1/11 пациента (6,3%), во

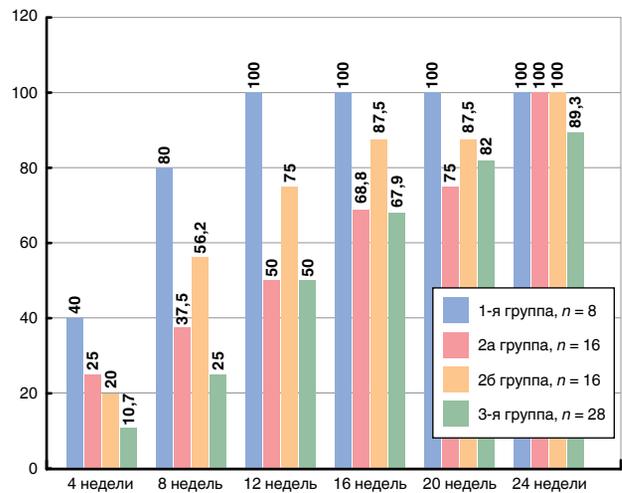


Рис. 2. Динамика прекращения бактериовыделения в группах по методу посева

Fig. 2. Changes in sputum culture conversion between the groups

2б – у 2/13 (12,5%), в 3-й группе – у 5/24 (17,9%). Заживления полостей не отмечалось у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

При оценке профиля безопасности во внимание принимали все нежелательные явления (НЯ) независимо от связи с приемом бедаквилина. В 1-й группе они регистрировались у 7/70 больных (70%) и включали: эозинофилия – 4 (57,1%) случая, повышение уровня АЛТ, АСТ – 4 (57,1%), артралгия – 3 (42,9%), повышение уровня мочевой кислоты – 1 (14,3%). Во 2а группе НЯ отмечались у 12/70 больных (75%): эозинофилия – 5 (41,7%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 3 (25%), артралгия – 6 (50%), тошнота – 4 (33,3%), диарея – 2 (16,7%), удлинение интервала QT – 1 (8,3%), повышение уровня мочевой кислоты – 2 (16,7%), нейросенсорная тугоухость – 1 (8,3%). В группе 2б у 9 пациентов отмечались НЯ: эозинофилия – 3 (33,3%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 1 (11,1%), артралгия – 2 (22,2%), тошнота – 3 (33,3%), диарея – 3 (33,3%), неврологические расстройства – 4 (44,4%). В 3-й группе у 17 пациентов отмечались НЯ. Эозинофилия – 5 (29,4%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 1 (5,8%), артралгия – 4 (23,5%), тошнота – 4 (23,5%), диарея – 2 (11,7%), удлинение интервала QT – 1 (5,8%), неврологические расстройства – 3 (17,7%), полинейропатия – 3 (17,7%), повышение уровня мочевой кислоты – 3 (17,7%), нейросенсорная тугоухость – 3 (17,7%). По частоте НЯ все группы были сопоставимы между собой ($p_{1-2} > 0,01$, $p_{2-3} > 0,01$).

Из 44 пациентов с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у 12 они не использовались при формировании режима химиотерапии в связи с непереносимостью. Бактериовыделение (по методу посева) прекратилось к 6 мес. приема бедаквилина у всех 12 пациентов. Полости распада отмечались у 9/12 пациентов. Закрытие через 6 мес. отмечалось у 7/9 пациентов (77,8%). Таким обра-

зом, эффективность лечения этих пациентов была сопоставима по основным критериям с эффективностью режимов, включавших фторхинолоны при устойчивости к ним.

В связи с ШЛУ МБТ, большой распространенностью специфического процесса в легких (двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез) 10 (35,8%) пациентам 3-й группы был применен пролонгированный курс бедаквилаина, составивший 48 нед. (400 мг 1 раз в день 14 дней, затем 200 мг 3 раза в неделю 46 нед.). Анализ эффективности лечения этих пациентов показал, что бактериовыделение к окончанию основного курса бедаквилаина сохранялось (по методу посева) у 3 человек и прекратилось к 36 нед. приема. Каверны к 12 мес. терапии отмечались у 10/10 больных, к 12 мес. лечения – заживление у 8/10 (66,7%).

С учетом пролонгации приема препарата также важным явилась оценка профиля безопасности лечения. Частота нежелательных явлений не отличалась от описанной ранее, иных побочных реакций,

четко взаимосвязанных с приемом бедаквилаина, не встречалось.

Заключение

Высокая эффективность лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом легких – с МЛУ и ШЛУ возбудителя – достигнута при использовании в схеме химиотерапии бедаквилаина. В группах пациентов, выделявших МБТ с МЛУ и предШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев по завершении основного курса приема бедаквилаина, в группе с ШЛУ возбудителя – в 89,3%. Использование пролонгированного курса приема бедаквилаина способствовало повышению прекращения бактериовыделения, заживлению деструктивных изменений в легких у пациентов с распространенным туберкулезным процессом в легких, ШЛУ возбудителя и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных побочных явлений при химиотерапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилаина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 62-67.
2. Codecasa L. R., Toumi M., D'Ausilio A., Aiello A., Damele F., Termini R., Uglietti A., Hettle R., Graziano G., De Lorenzo S. J. Mark Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy // *Health Policy*. – 2017. – Vol. 48. – P. 48-51.
3. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A., Sikhondze W., Skrahina A., Veziris N., Furin J. 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.
4. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J. A., Centis R., Arbx M. A., Salazar M., Potter J., Migliori G. B. The challenge of the new tuberculosis drugs // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 41-51.
5. 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. – P. 182.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.

Тихонов Алексей Михайлович

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
E-mail: alex13ft@bk.ru

REFERENCES

1. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhud T.A. Experience of using bedaquiline in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 62-67. (In Russ.)
2. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., Aiello A., Damele F., Termini R., Uglietti A., Hettle R., Graziano G., De Lorenzo S.J. Mark Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *Health Policy*, 2017, vol. 48, pp. 48-51.
3. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A., Sikhondze W., Skrahina A., Veziris N., Furin J. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, pp. 167-174.
4. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J.A., Centis R., Arbx M.A., Salazar M., Potter J., Migliori G.B. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Med.*, 2017, vol. 2, pp. 41-51.
5. 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, pp. 182.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-52.

Aleksey M. Tikhonov

Phthysiologist of the 1st Therapy Department.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Буракова Марина Владимировна

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Романов Владимир Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом фтизиатрии.
Тел.: 8 (495) 681-11-66.
E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

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

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий
консультационно-диагностическим отделением.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (495) 681-11-66.

Marina V. Burakova

Phthisiologist of the 1st Therapy Department.
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Vladimir V. Romanov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Control Department.
Phone: +7 (495) 681-11-66.
E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

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

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Consulting and Diagnostic Department.
Phone: +7 (499) 785-90-52.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 681-11-66.

Поступила 10.01.2018

Submitted as of 10.01.2018

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ И ИНФЕКЦИОННОЙ АЛЛЕРГИИ

Е. П. ШИЛОВА¹, И. Ю. ЕГОШИНА², Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, И. В. ПАВЛЕНОК³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер», г. Новосибирск, Россия

³ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

С целью изучения длительности поствакцинальной аллергии после прививки БЦЖ и сроков первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) проведен анализ динамики размера папулы на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 806 детей в возрасте 5-7 лет из разных эпидемических условий. Наблюдаемые разделены на 2 группы: 1-я ($n = 618$) – дети из здорового окружения, 2-я ($n = 188$) – дети из контакта с больными туберкулезом. Установлено, что длительность поствакцинальной аллергии, регистрируемой после вакцинации БЦЖ, зависит от качества проведения прививки и эпидемического фактора в окружении ребенка (контакта с больным туберкулезом). При первичном инфицировании МБТ реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) может быть отрицательной, что наблюдается чаще у детей из здорового окружения. В условиях контакта с больными туберкулезом возрастает значение пробы с АТР в определении инфекционной аллергии. При установлении выража туберкулиновых проб необходимы углубленное изучение эпидемического анамнеза, проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Ключевые слова: поствакцинальная аллергия, инфекционная аллергия, первичное инфицирование, выраж туберкулиновых проб, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Для цитирования: Шилова Е. П., Егوشина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 27-31. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-27-31

SKIN TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF POST-VACCINIAL AND INFECTION ALLERGY

E. P. SHILOVA¹, I. YU. EGOSHINA², L. V. PODDUBNAYA¹, I. V. PAVLENOK³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

In order to investigate the duration of the post-vaccinial allergy after BCG vaccination and time of primary infection with tuberculous mycobacteria, the changes in the size of induration of Mantoux test with 2 TU PPD-L were analyzed in 806 children at the age from 5 to 7 years old with the different epidemic background. The subjects were divided into 2 groups: Group 1 ($n = 618$) included children not exposed to tuberculosis, and Group 2 ($n = 188$) consisted of children with exposure to tuberculosis. It was found out that the duration of the post-vaccinial allergy documented after BCG vaccination depended on the quality of immunization and epidemic factor in the child's environment (exposure to tuberculosis). In case of primary infection with tuberculosis, the response to the test with tuberculous recombinant allergen could be negative, which was more often observed in the children not exposed to tuberculosis. If the child was exposed to tuberculosis, the value of the test with TRA was increasing in respect of the infectious allergy detection. If the conversion of the response to tuberculin was detected, it was necessary to perform a thorough investigation of the infection history and do the test with tuberculous recombinant allergen.

Key words: post-vaccinial allergy, infection allergy, primary infection, conversion of tuberculin test, test with tuberculous recombinant allergen

For citations: Shilova E.P., Egoshina I.Yu., Poddubnaya L.V., Pavlenok I.V. Skin tests in the diagnostics of post-vaccinial and infection allergy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 27-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-27-31

Вакцинация против туберкулеза была и остается приоритетным методом среди профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей [4, 6, 8, 9]. Для специфической профилактики туберкулеза применяется вакцина БЦЖ, которая содержит живые ослабленные микобактерии (*M. bovis* BCG). В ответ на введение вакцинного штамма (*M. bovis* BCG) в организме ребенка происходит иммунологическая перестройка, в результате формируются специфический противотуберкулезный иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа [1]. Качество проведения прививки БЦЖ оценивается по формированию кожного знака (рубчика) в месте введения вакцины, при правильно проведенной иммунизации поствакцинальный кожный знак определяется в 90-95% случаев [4, 7]. Развитие по-

ствакцинальной аллергии (ПВА) регистрируется у 40-60% вакцинированных детей по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. В условиях массовой иммунизации детей вакциной БЦЖ нередко возникают трудности в уточнении характера аллергии: поствакцинальной и инфекционной, что приводит к гипер- или гиподиагностике туберкулезной инфекции. В условиях большого «резервуара» туберкулезной инфекции в обществе остается актуальной проблема диагностики ПВА и инфекционной аллергии [2, 3]. В настоящее время для решения этого вопроса в России используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая проводится в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствова-

нию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [2, 3, 6].

Цель работы: изучить длительность ПВА после прививки БЦЖ и сроки первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) у детей из разных эпидемических условий.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 806 детей в возрасте 5-7 лет из разных эпидемических условий. В исследование включены здоровые дети, иммунизированные вакциной БЦЖ в родильном доме, которым пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили ежегодно. Из исследования были исключены дети, не привитые вакциной БЦЖ; дети, которым пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили нерегулярно, ВИЧ-инфицированные. Оценку чувствительности к туберкулину выполняли согласно приказу № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В зависимости от эпидемического окружения наблюдаемые были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 618$) – составили дети из здорового окружения, 2-ю группу ($n = 188$) – дети из контакта с больными туберкулезом. Средний возраст детей в группах сравнения составил $5,9 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,8$ года соответственно ($p > 0,05$). Проведена статистическая обработка материала, различия в группах считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

У наблюдавшихся в группах сравнения детей оценили качество вакцинации БЦЖ по формированию и размеру поствакцинального знака. У $5,5 \pm 0,9\%$ пациентов 1-й группы и $9,6 \pm 2,2\%$ 2-й группы ($p > 0,05$) рубчик не сформировался, у большинства детей определялся поствакцинальный знак ($94,5 \pm 0,9$ и $90,4 \pm 2,5\%$ соответственно). Рубчик размером 4 мм и более сформировался у $77,3 \pm 1,7\%$ детей 1-й группы и у $61,7 \pm 3,6\%$ – 2-й, $p > 0,05$. Средний размер рубчика у пациентов составил $4,8 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,7$ мм соответственно группам наблюдения, что указывает на качественно проведенную вакцинацию БЦЖ у большинства детей. Формирование противотуберкулезного иммунитета обусловлено наличием в ор-

ганизме вакцинного штамма *M. bovis* BCG. Продолжительность активного вегетирования *M. bovis* BCG в организме длится от 3 до 11 мес., в дальнейшем количество микобактерий постепенно уменьшается. При этом напряженность иммунитета сохраняется у привитых более длительное время (примерно 5-7 лет), что обусловлено иммунологической памятью и трансформацией *M. bovis* BCG в L-формы [5]. Но поствакцинальный специфический иммунитет не исключает возможность инфицирования патогенными штаммами МБТ. Проявлением инфекционной аллергии является вираж туберкулиновых проб, который отражает первичное инфицирование МБТ и определяется переходом ранее отрицательных либо нарастанием папулы на 6 мм и более на фоне ПВА.

Анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ у 806 детей позволил отметить: через 1 год после вакцинации БЦЖ у 108 (13,4%) детей реакция была отрицательной. В том числе были 76 из 618 пациентов (12,3%) 1-й группы и 32 из 188 (17%) – 2-й группы. Отрицательные реакции на пробу Манту регистрировали у большинства (86,4%) детей с размером рубчика менее 4 мм (средний размер $3,3 \pm 1,2$ мм) и у 13,6% пациентов без сформированного поствакцинального знака. У каждого третьего пациента (33 из 108) отрицательные реакции на пробу сохранялись в течение трех последующих лет, затем они становились положительными, что указывало на вираж туберкулиновых проб. В группах сравнения такие результаты наблюдали почти с одинаковой частотой ($31,6 \pm 5,3$ и $28,1 \pm 7,9\%$ соответственно группам), $p > 0,05$.

У 542 (87,6%) наблюдавшихся пациентов с ПВА определена зависимость ее формирования от наличия поствакцинального знака (рубчика) и его размера (табл. 1). Отмечено, что у детей с наличием рубчика ПВА определялась в 10 раз чаще, чем у лиц без рубчика ($81,4 \pm 1,2$ и $8,6 \pm 1,2\%$ соответственно), $\chi^2 = 3,930$, $p < 0,05$. При этом у пациентов с размером рубчика 4 мм и более – в 2,5 раза чаще, чем с размером 1-3 мм ($65,1 \pm 2,1$ и $26,9 \pm 1,95\%$ соответственно), $\chi^2 = 131,4$, $p < 0,01$. Таким образом, подтверждена связь между определением ПВА и наличием рубчика и, прежде всего, между его размером.

У детей с положительной реакцией на пробу Манту в 1 год ПВА характеризовалась в большин-

Таблица 1. Поствакцинальная аллергия у детей с разным поствакцинальным знаком

Table 1. Post-vaccinial allergy in the children with different post-vaccinial signs

Поствакцинальный знак	ПВА определялась		ПВА не определялась		p
	абс.	%	абс.	%	
Рубчика нет	43	$8,6 \pm 1,2$	15	$13,9 \pm 3,3$	$< 0,05$
Рубчик сформировался	499	$81,4 \pm 1,2$	93	$76,1 \pm 3,3$	$< 0,05$
Рубчик 1-3 мм	146	$26,9 \pm 1,9$	86	$79,6 \pm 3,9$	$< 0,001$
Рубчик 4 мм и более	353	$65,1 \pm 2,1$	7	$6,5 \pm 2,4$	$< 0,001$

стве случаев слабой и средней степенью выраженности, в единичных случаях ($4,7 \pm 0,8\%$) – высокой (папула 15 мм и более). Средний размер папулы на пробу Манту с 2 ТЕ в возрасте 1 года составил $7,1 \pm 3,1$ и $6,4 \pm 3,4$ мм соответственно группам сравнения ($p > 0,05$). Всем детям с папулой 12 мм и более была проведена проба с АТР. Реакция на пробу с АТР у всех была отрицательной, что позволило расценить эту реакцию на туберкулин проявлением ПВА.

Таблица 2. Распределение детей по длительности поствакцинальной аллергии

Table 2. Distribution of children as per duration of post-vaccinal allergy

Группа	Не определялась	Длительность поствакцинальной аллергии							Средняя длительность (г.)
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	
1-я группа (n = 618)	76	104	128	132	90	60	18	10	2,9 ± 0,1*
	12,3 ± 1,3	16,8 ± 1,5	20,7 ± 1,6	21,4 ± 1,7	14,6 ± 1,4	9,7 ± 1,2	2,9 ± 0,7	1,6 ± 0,5	
2-я группа (n = 188)	32	34	47	44	11	14	6	0	2,5 ± 0,1*
	17,0 ± 2,7	18,1 ± 2,8	25,0 ± 3,2	23,4 ± 3,1	5,8 ± 1,7	7,5 ± 1,9	3,2 ± 1,3		

Примечание: * – $p < 0,05$

1-й группы ПВА еще определялась в возрасте 7 лет, а во 2-й – максимальная длительность ПВА составила 6 лет у 6 пациентов ($3,2 \pm 1,3\%$), в обеих группах это были дети со средним размером рубчика $6,6 \pm 1,9$ мм. Средняя продолжительность ПВА у детей 1-й группы составила $2,9 \pm 0,12$ года, 2-й – $2,5 \pm 0,11$ года ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ выраженности реакций на туберкулин в динамике показал, что длительность ПВА зависела от эпидемической ситуации в окружении ребенка и качества проведенной вакцинации БЦЖ.

Мониторинг результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволил отметить, что первичное инфицирование (вираж туберкулиновых проб) у детей регистрировали в любом возрасте (рис. 1). При этом наиболее часто вираж туберкулиновых проб у детей из контакта с больными туберкулезом регистрировали к 3-летнему возрасту, а у детей из здорового окружения – к 4 годам. Так, к 3 годам первичное инфицирование МБТ было зарегистрировано у каждого третьего ребенка 1-й группы и каждого второго – 2-й группы ($29,5 \pm 1,8$ и $49,5 \pm 3,7\%$ соответственно). А к 7 годам в обеих группах большинство детей были инфицированы МБТ, при этом во

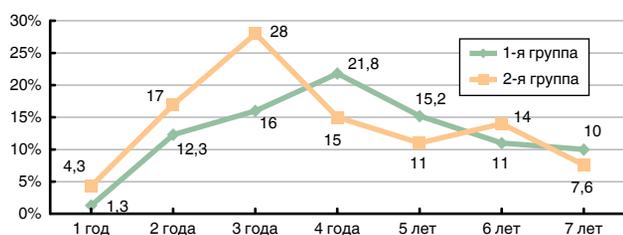


Рис. 1. Сроки первичного инфицирования у детей

Fig. 1. Time of primary infection in the children

При анализе реакции на туберкулин в динамике установлено, что длительность ПВА у детей в группах составляла от 1 до 7 лет (табл. 2). Продолжительность ПВА в течение 3 лет определялась у каждого пятого: у $21,4 \pm 1,7\%$ – в 1-й и у $23,4 \pm 3,12\%$ – во 2-й группе (табл. 2). Более 4 лет ПВА отмечалась почти у каждого третьего пациента из здорового окружения ($28,8 \pm 1,8\%$) и у каждого восьмого ($16,5 \pm 2,7\%$) из контакта с больными туберкулезом ($p < 0,05$). У 10 детей ($1,6 \pm 0,5\%$)

2-й группе их доля была достоверно больше, чем в 1-й ($96,8 \pm 1,3$ и $87,4 \pm 1,3\%$ соответственно; $p < 0,05$), что указывает на роль экзогенного инфицирования МБТ. Вираж туберкулиновых проб регистрировали по переходу отрицательной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в положительную у детей из здорового окружения чаще, чем у лиц из контакта с больными туберкулезом ($57,0 \pm 2,1$ и $46,1 \pm 3,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы чаще наблюдали нарастание чувствительности к туберкулину на фоне ПВА ($53,9 \pm 3,7$ и $43 \pm 2,1\%$ соответственно, $p < 0,05$). Трудности дифференциальной диагностики ПВА и инфекционной аллергии встречаются чаще всего при нарастании чувствительности к туберкулину на фоне ПВА.

Сопоставили сроки первичного инфицирования МБТ и длительность ПВА у детей 1-й группы (рис. 2) и 2-й группы (рис. 3). Так, у детей из здорового окружения пик ПВА приходится на возраст 3 года, затем идет постепенное снижение, а пик виражей туберкулиновых проб регистрируется в возрасте 4 лет.

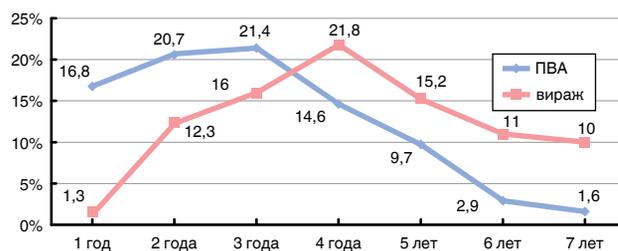


Рис. 2. Длительность ПВА и сроки первичного инфицирования в 1-й группе

Fig. 2. Duration of post-vaccinal allergy and time of primary infection in Group 1

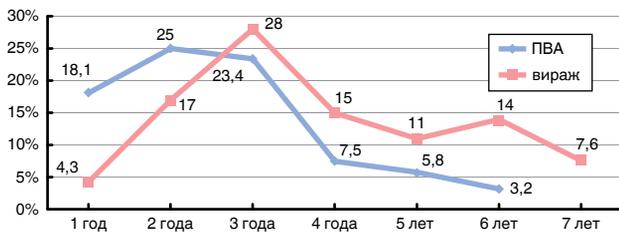


Рис. 3. Длительность ПВА и сроки первичного инфицирования во 2-й группе

Fig. 3. Duration of post-vaccinal allergy and time of primary infection in Group 2

У детей из контакта с больными туберкулезом пик ПВА приходится на возраст 2 года с последующим снижением, а пик виражей туберкулиновых проб – 3 года, что указывает на диагностическую роль эпидемического фактора в окружении ребенка при проведении дифференциальной диагностики ПВА и инфекционной аллергии. При анализе реакций на туберкулин у наблюдавшихся детей отмечено, что у лиц 2-й группы чаще, чем у пациентов 1-й группы, регистрировали выраженные ($18,7 \pm 3,0$ и $9,6 \pm 1,3\%$ соответственно) и гиперергические реакции ($3,0 \pm 0,7$ и $9,9 \pm 2,2\%$ соответственно; $p < 0,05$).

При регистрации изменения чувствительности к туберкулину по пробе Манту для уточнения характера аллергии использовали пробу с АТР. У детей

с виражом туберкулиновых проб на АТР реакция была отрицательной у большинства пациентов 1-й группы ($83,5 \pm 1,6\%$) и только у $\frac{1}{3}$ – 2-й группы ($30,8 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$). Положительные и сомнительные реакции чаще регистрировались у детей из контакта с больными туберкулезом, чем у лиц из здорового окружения ($69,2 \pm 3,4$ и $16,5 \pm 1,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, установлено, что во 2-й группе достоверно чаще определялись гиперергические реакции на пробу с АТР ($30,9 \pm 4,1$ и $7,9 \pm 2,9\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Выводы

1. Определение ПВА, регистрируемой после вакцинации БЦЖ, имеет тесную связь с наличием рубчика и его размером. Длительность ее зависит от качества проведения прививки и от эпидемических условий проживания ребенка.

2. У детей из контакта с больными туберкулезом вираж туберкулиновых проб диагностируется чаще по нарастанию размера папулы.

3. При первичном инфицировании МБТ реакция на пробу с АТР может быть отрицательной, что наблюдается чаще у детей из здорового окружения.

4. При установлении виража туберкулиновых проб необходимы углубленное изучение эпидемического анамнеза, проведение пробы с АТР.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Литвинов В. И. Иммунологические основы противотуберкулезной вакцинации. – М.: Медицина, 1970. – 211 с.
2. Аксенова В. А. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 7-8.
3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
4. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Фомина Е. В. и др. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 10-16.
5. Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
6. Митинская Л. А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туб. – 2001. – № 3. – С. 51-53.
7. Митинская Л. А. Иммунопатологические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М // Пробл. туб. – 2003. – № 3. – С. 22-23.
8. Мордык А. В. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 92-95.
9. Поддубная Л. В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 13-16.

REFERENCES

1. Averbakh M.M., Litvinov V.I. *Immunologicheskie osnovy protivotuberkuleznoy vaksinatсии*. [Immunological basics of anti-tuberculosis vaccination]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 211 p.
2. Aksenova V.A. et al. Actual issues of screening for tuberculosis among children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 3, pp. 7-8. (In Russ.)
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Meditsinsky Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
4. Aksenova V.A., Levi D.T., Fonina E.V. et al. Vaccine prevention of tuberculosis: meaning and problems. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 10-16. (In Russ.)
5. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 49.
6. Mitinskaya L.A. 80 years of using BCG vaccine. *Probl. Tub.*, 2001, no. 3, pp. 51-53. (In Russ.)
7. Mitinskaya L.A. Immune pathological actions of the vaccines of BCG and BCG-M. *Probl. Tub.*, 2003, no. 3, pp. 22-23. (In Russ.)
8. Mordyk A.V. et al. Risk factors of active tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92-95. (In Russ.)
9. Poddubnaya L.V. BCG vaccination and its efficiency in children. *Probl. Tub.*, 2006, no. 1, pp. 13-16. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 8 (383) 222-32-04.

Шилова Елена Петровна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Поддубная Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: podd@ngs.ru

Егошина Инна Юрьевна

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер»,
главный детский фтизиатр Новосибирской области,
заведующая детским отделением.
630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 9/1.
Тел./факс: 8 (383) 271-44-36.
E-mail: optd@mail.ru

Павленок Ирина Викторовна

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
врач-методист научно-методического отдела.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-85-92.
E-mail: nfo@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: +7 (383) 222-32-04.

Elena P. Shilova

Assistant of Phthiopulmonology Department.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Ludmila V. Poddubnaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiopulmonology Department.
E-mail: podd@ngs.ru

Inna Yu. Egoshina

Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia
Chief Pediatric Phthiologist of Novosibirsk Region,
Head of Children Department.
9/1, Aleksandra Nevskogo St.,
Novosibirsk, 630075
Phone/Fax: +7 (383) 271-44-36.
E-mail: optd@mail.ru

Irina V. Pavlenok

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Research and Statistics Department.
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-85-92.
E-mail: nfo@nsk-niit.ru

Поступила 04.05.2017

Submitted as of 04.05.2017

ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВО ФТИЗИОПЕДИАТРИИ

Д. Н. АДЖАБЛАЕВА

Самаркандский медицинский институт, г. Самарканд, Узбекистан

Цель: анализ исходного уровня качества жизни у детей и подростков при использовании различных методов выявления туберкулеза.

Материалы и методы. При помощи опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) проведена оценка качества жизни 90 подростков в возрасте 13-17 лет.

Результаты. Влияние хронического заболевания на качество жизни детей и подростков имело гендерную специфику: у мальчиков страдало, в первую очередь, физическое благополучие, в то время как для девочек более актуальными оказались эмоциональные проблемы. Подростки 15-17 лет оценивают качество своей жизни намного ниже, чем дети 13-14 лет. В группе детей, выявленных по обращаемости за медицинской помощью, показатели качества жизни ниже, чем в среднем среди всех обследованных. У детей и подростков, выявленных с помощью пробы с диаскинтестом и цифровой флюорографии, в большей степени были нарушены такие аспекты, как школьное и физическое функционирование. В то же время дети, выявленные по обращаемости, ниже всего оценили эмоциональные и психосоциальные виды благополучия, причем в последнем случае резкое снижение данных параметров наблюдалось у подростков с распространенными и деструктивным туберкулезом. Чем обширнее и инвазивнее методы обследования, тем более выражено снижение качества жизни. Соответственно, приоритетным является диагностика на основе пробы с диаскинтестом в сравнении с диагностикой при клинической обращаемости.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, качество жизни

Для цитирования: Аджаблаева Д. Н. Показатель качества жизни во фтизиопедиатрии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 32-35. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-32-35

LIFE QUALITY ASSESSMENT IN PHTHISIOPEDIATRICS

D. N. ADZHABLAEVA

Samarkand Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

Objective: to analyze the initial life quality in children and adolescents when using various methods of tuberculosis detection.

Subjects and methods. Using the questionnaire of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) life quality was assessed in 90 adolescents in the age from 13 to 17 years old.

Results. The impact of a chronic disease on the life quality of children and adolescents had some relevance to gender: boys' sufferings were mostly physical while girls had rather emotional problems. Adolescents at the age of 15-17 years old reported much low life quality compared to the children of 13-14 years old. Groups of children detected by self-referral for medical care had lower life quality rates compared to the average ones in all examined children. Such aspects as school and physical functioning were compromised the most in children and adolescents detected through diaskintest and digital fluorography. While the children detected by self-referral reported their emotional and psycho-social well-being to be the worst one, and the latter had the abrupt reduction of those parameters in adolescents with disseminated and destructive forms of tuberculosis. The wider and more invasive testing methods were, the more severe reduction of life quality was observed. Thus the priority is to be given to diagnostics with diaskintest versus diagnostics by self-referral.

Key words: children, adolescents, tuberculosis, life quality

For citations: Adzhblava D.N. Life quality assessment in phtthisiopediatics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 32-35. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-32-35

В последние годы расширяются направления изучения качества жизни детей как в клинической, так и в социальной педиатрии [3]. Поскольку довольно часто здоровье зависит от уровня доступности медицинской помощи, то обеспечение всеобщей доступности медицинской помощи приемлемого качества детям и подросткам рассматривается Всемирной организацией здравоохранения как обязательное требование на современном этапе развития общества. Традиционные критерии (физикальные, лабораторные, инструментальные) не охватывают всех аспектов туберкулезной инфекции и не позволяют всесторонне оценить состояние больного ребенка. При анализе оценки качества жизни имеется полная возможность определить влияние заболевания на физические, психологические и социальные аспекты функционирования организма [2]. Использо-

вание этого простого и надежного метода позволит улучшить качество медицинской помощи на разных этапах лечения детям с хроническими заболеваниями, в частности больным туберкулезом [1].

Цель: провести анализ исходного уровня качества жизни у детей и подростков при использовании различных методов выявления заболевания, оценить показатели качества жизни в зависимости от формы туберкулезного процесса.

Материалы и методы

В условиях детского отделения Самаркандского областного противотуберкулезного диспансера обследовано 90 детей и подростков в возрасте 13-17 лет. Туберкулез органов дыхания был впервые выявлен при помощи различных методик: во вре-

мя обследования групп риска с помощью пробы с диаскинтестом, цифрового флюорографического аппарата ProScan 2000, при обращаемости за медицинской помощью. Обследованные разделены на 3 соответствующие подгруппы по 30 детей и подростков.

В структуре клинических форм преобладали первичные формы туберкулеза у 50 (55,6%) больных: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 34 (37,8%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс – у 16 (17,8%). Вторичные формы туберкулеза встречались у 40 (44,4%) опрошенных: туберкулезный плеврит – у 3 (3,3%), диссеминированный туберкулез – у 12 (13,3%), инфильтративный туберкулез – у 25 (27,8%) пациентов. По данному признаку больные были разделены на 2 подгруппы. Во всех подгруппах проводили анализ исходного уровня качества жизни. Для исследования качества жизни в педиатрической практике хорошо зарекомендовал себя опросник Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL [4]. Опросник PedsQL 4.0 включает 23 вопроса, объединенные в 4 шкалы. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответов: «нет», «почти никогда», «иногда», «часто» и «почти всегда», из которых нужно выбрать один, наиболее подходящий к

ситуации. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007. Количественные признаки представлены в виде средняя арифметическая \pm стандартная ошибка.

Результаты исследования

Анализ качества жизни пациентов, при выявлении у них туберкулеза разными методами представлен в табл. 1, рис.

Показатель качества жизни значительно отличался при различных методах выявления туберкулеза органов дыхания. Средний уровень качества жизни (суммарная шкала) оказался наиболее низким при выявлении по обращаемости ($52,5 \pm 3,1$), наиболее высоким – у детей при проведении пробы с диаскинтестом и цифровой флюорографии в группах повышенного риска ($68,0 \pm 3,7$ и $65,1 \pm 3,1$; $p < 0,001$). Общий показатель среди всего контингента обследованных был в среднем $61,9 \pm 3,3$ балла.

Нарушение разных аспектов качества жизни также имело особенности. Так, у детей и подростков, выявленных с помощью пробы с диаскинтестом и цифровой флюорографии, в большей степени были нарушены такие аспекты, как школьное и физиче-

Таблица 1. Показатели качества жизни пациентов в зависимости метода выявления (в баллах)

Table 1. Life quality rates in the patients depending on the method of detection (in scores)

Аспекты КЖ	Диаскинтест	Цифровая флюорография	По обращаемости	Все
Физическое функционирование	$65,4 \pm 3,7$	$60,9 \pm 2,2$	$55,1 \pm 3,1$	$60,5 \pm 3,4$
Эмоциональное функционирование	$68,1 \pm 2,8$	$65,1 \pm 3,9$	$47,2 \pm 3,1$	$60,1 \pm 3,7$
Социальное функционирование	$71,4 \pm 4,7$	$70,5 \pm 3,2$	$54,9 \pm 3,3$	$65,6 \pm 3,1$
Школьное функционирование	$64,8 \pm 2,5$	$60,7 \pm 1,5$	$54,7 \pm 2,9$	$60,1 \pm 3,6$
Психосоциальное функционирование	$70,1 \pm 4,4$	$68,4 \pm 2,6$	$50,7 \pm 2,8$	$63,1 \pm 2,8$
Суммарная шкала	$68 \pm 3,7$	$65,1 \pm 3,1$	$52,5 \pm 3,1$	$61,9 \pm 3,3$

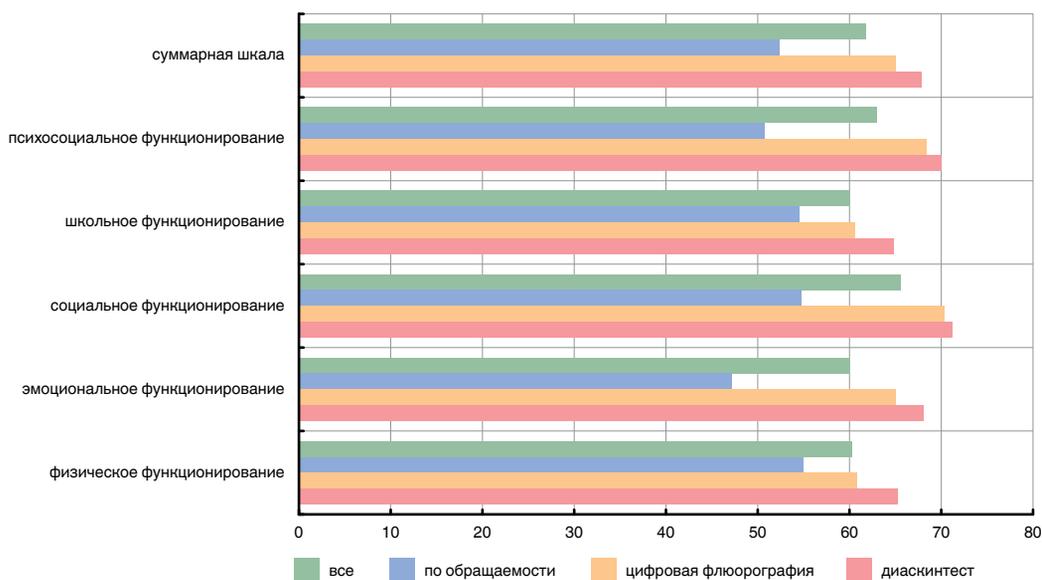


Рис. Анализ качества жизни больных в зависимости от метода выявления туберкулеза (в баллах)

Fig. Life quality rates in the patients depending on the method of tuberculosis detection (in scores)

ское функционирование. В то же время выявленные по обращаемости ниже всего оценили эмоциональные и психосоциальные виды благополучия, причем в последнем случае резкое снижение данных параметров наблюдалось у подростков с распространенным и деструктивным туберкулезом. Это может быть связано с осознанием ребенком своего тяжелого хронического заболевания, перспективой дальнейшего продолжительного лечения в стационаре и длительного пребывания вне семьи, ограничением в общении со сверстниками.

Показатели качества жизни в группах пациентов в зависимости формы заболевания представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели качества жизни пациентов в зависимости формы заболевания (в баллах)

Table 2. Life quality rates in the patients depending on the form of the disease (in scores)

Аспекты КЖ	Первичные формы <i>n</i> = 50 (M ± σ)	Вторичные формы <i>n</i> = 40 (M ± σ)
Физическое функционирование	67,5 ± 2,1	58,2 ± 3,4
Эмоциональное функционирование	63,2 ± 3,7	64,8 ± 3,7
Социальное функционирование	64,7 ± 2,8	51,9 ± 2,4
Школьное функционирование	51,7 ± 2,9	53,8 ± 1,8
Психосоциальное функционирование	64,2 ± 2,6	56,3 ± 2,1
Суммарная шкала	63,7 ± 2,8	59,9 ± 2,7

Сравнительный анализ исходного уровня качества жизни отдельно по формам заболевания выявил незначительные различия по суммарной шкале. Однако субъективные показатели физического функционирования у больных с первичными формами были значительно выше, чем во второй подгруппе (67,5 ± 2,1 и 58,2 ± 3,4; $p < 0,001$). Установлено, что чем обширнее воспалительный процесс в органах дыхания, тем сложнее больным справляться с физическими нагрузками в виде бега, длительной ходьбы, они чаще отмечали слабость и трудность в выполнении повседневных домашних обязанностей. Также у детей и подростков со вторичными формами туберкулеза отмечено снижение числа и объема физических упражнений. Ограниченное участие в

спортивных играх, вероятно, связано с необходимостью в сдержанности при нагрузках.

Во второй подгруппе больных показатели эмоционального и социального функционирования значительно ниже, чем в первой (эмоциональное функционирование – 63,2 ± 3,7 и 64,8 ± 3,7; $p < 0,001$; социальное функционирование – 64,7 ± 2,8 и 51,9 ± 2,4; $p < 0,001$), что также отражается на суммарной шкале психосоциального функционирования (64,2 ± 2,6 и 56,3 ± 2,1; $p < 0,001$). Это объясняется наличием многочисленных и малоэффективных курсов лечения в анамнезе, тревоги и страха, неуверенности в своем будущем. Дети и подростки второй подгруппы имеют большую степень сознательности и информированности о своей хронической патологии, осознают необходимость длительного приема лекарственных препаратов в условиях стационара. Это приводит к более низким показателям качества их жизни по сравнению с пациентами первой подгруппы.

По шкале школьного функционирования достоверных отличий не установлено: 51,7 ± 2,9 и 53,8 ± 1,8. Пациенты как первой, так и второй подгруппы одинаково испытывают затруднения при выполнении заданий в школе, пропускают занятия из-за плохого самочувствия или необходимости посещения врача.

Выводы

1. В группе детей, выявленных по обращаемости за медицинской помощью, показатели качества жизни ниже, чем в среднем среди всех обследованных.
2. Чем обширнее и инвазивнее методы обследования, тем более выражено снижение качества жизни. Соответственно, приоритетным является диагностика на основе пробы с диаскинтестом в сравнении с диагностикой при клинической обращаемости.
3. У пациентов, имеющих вторичные формы туберкулеза, распространенный процесс, деструктивные изменения снижены показатели физического и социального функционирования, что отражается на суммарных шкалах.
4. При разных клинических формах туберкулеза органов дыхания у детей и подростков достоверно не изменяются показатели эмоционального и школьного функционирования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова М. А., Лозовская М. Э., Суслова Г. А. Качество жизни у детей, инфицированных и больных туберкулезом, на этапе санаторной реабилитации // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, вып. 3–5. – С. 844-848.
2. Солохина Л. В., Дьяченко О. А., Яринчук Е. И. Изучение качества жизни детей, больных туберкулезом // Дальневосточный мед. журнал. – 2010. – № 1. – С. 134-137.
3. Юрьев В. К., Сайфулин М. Х. Оценка динамики качества жизни детей как критерий эффективности стационарного лечения // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 7-11.
4. Varni J. W., Sherman S. A., Burwinkle T. M. The PedsQL™ Family impact model: Preliminary reliability and validity // Health Qual. Life Outcomes. – 2004. – № 2. – P. 55.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Аджаблаева Динара Намазовна

Самаркандский медицинский институт,
аспирант кафедры фтизиатрии,
140100, Узбекистан, Самаркандская область, г. Самарканд,
ул. Амира Темура, д. 18.
Телефон: +998907433084.
E-mail: dinarasammi@mail.ru

Поступила 26.05.2017

REFERENCES

1. Osipova M.A., Lozovskaya M.E., Suslova G.A. Life quality of children infected and ill with tuberculosis at the stage of sanatorium rehabilitation. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*, 2015, vol. 17, iss. 3-5. pp. 844-848. (In Russ.)
2. Solokhina L.V., Dyachenko O.A., Yarinchuk E.I. Investigating the life quality of children ill with tuberculosis. *Dalnevostochny Med. Journal*, 2010, no. 1, pp. 134-137. (In Russ.)
3. Yuriev V.K., Sayfulin M.Kh. Evaluation of changes in the life quality of children as a criterion of in-patient treatment efficiency. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2009, vol. 8, no. 6, pp. 7-11. (In Russ.)
4. Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M. The PedsQL™ Family impact model: Preliminary reliability and validity. *Health Qual. Life Outcomes*, 2004, no. 2, pp. 55.

FOR CORRESPONDENCE:

Dinara N. Adzhablaeva

Samarkand Medical Institute,
Post Graduate Student of Phthisiology Department,
18, Amira Temura St., Samarkand, Samarkand Region,
Uzbekistan, 140100
Phone: +998907433084.
E-mail: dinarasammi@mail.ru

Submitted as of 26.05.2017

БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ

М. А. РОМАНОВА¹, А. В. МОРДЫК¹, О. Г. ИВАНОВА¹, А. А. ТУРИЦА¹, Е. А. МЕРКО²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, Россия

²КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», г. Омск, Россия

Цель: оценка структуры клинических форм туберкулеза и особенностей другой сопутствующей патологии у детей с заболеваниями мочеполовой системы для совершенствования тактики ведения таких пациентов. В исследование включено 1 165 детей в возрасте от 0 до 14 лет, в 1-ю группу вошли дети, имевшие болезни мочеполовой системы ($n = 157$), во 2-ю группу – дети, не имевшие болезней мочеполовой системы ($n = 1 008$). В 1-й группе в 20,4% случаев зарегистрированы инфекции мочевыводящей системы, в 31,8% – пиелонефрит, в 3,8% – дисметаболическая нефропатия, в 3,2% – киста почки, в 2,5% – гломерулонефрит, в 12,7% – аномалии почек, в 5,7% – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в 0,6% – рахитоподобное заболевание, в 5,7% – вульвовагинит, в 15,3% – фимоз, в 3,8% – синехии, в 1,3% – варикоцеле, в 0,6% – монорхизм и в 0,6% – киста яичника, в 1,9% – нарушение менструаций. У детей 1-й группы реже имел место туберкулез органов дыхания (70,1 и 89,2%; $\chi^2 = 40,545$, $p = 0,000$), чаще внелегочный туберкулез (17,8 и 5,5%; $\chi^2 = 29,612$, $p = 0,000$). Сопутствующая патология, кроме болезней мочеполовой системы, встречалась одинаково часто среди детей 1-й (80,3%) и 2-й (80,6%) групп ($\chi^2 = 0,000$, $p = 0,984$). Достоверно чаще болезни мочеполовой системы сочетались с болезнями системы кровообращения и эндокринной патологией. Таким образом, для детей с заболеваниями мочеполовой системы характерно развитие внелегочных форм туберкулеза или сочетание легочных и внелегочных его локализаций. Болезни мочеполовой системы у больных туберкулезом детей часто сочетаются с заболеваниями системы кровообращения, а также эндокринной системы.

Ключевые слова: туберкулез, дети, сопутствующая патология, болезни мочеполовой системы

Для цитирования: Романова М. А., Мордык А. В., Иванова О. Г., Турица А. А., Мерко Е. А. Болезни мочеполовой системы у больных туберкулезом детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 36-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-36-40

UROGENITAL DISORDERS IN CHILDREN ILL WITH TUBERCULOSIS

M. A. ROMANOVA¹, A. V. MORDYK¹, O. G. IVANOVA¹, A. A. TURITSA¹, E. A. MERKO²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Specialized Children Tuberculosis Clinical Hospital, Omsk, Russia

Objective: to evaluate the structure of clinical forms of tuberculosis and other concurrent conditions in children with urogenital disorders in order to improve the management tactics for such patients. 1165 children in the age from 0 to 14 years old were enrolled into the study, Group 1 included children with urogenital disorders ($n = 157$), and Group 2 included children with no urogenital disorders ($n = 1,008$). In Group 1, urogenital infections were documented in 20.4% of children, pyelonephritis in 31.8%, dysmetabolic nephropathy in 3.8%; renal cyst in 3.2%; glomerulonephritis in 2.5%; renal abnormality in 12.7%, vesicoureteral reflux in 5.7%, rickets-like diseases in 0.6%, vulvovaginitis in 5.7%, phimosis in 15.3%, synechia in 3.8%, varicocele in 1.3%, monorchia in 0.6%, ovarian cyst in 0.6%, and menstrual disorders in 1.9%. Respiratory tuberculosis was less common among the children from Group 1 (70.1 and 89.2%; $\chi^2 = 40.545$, $p = 0.000$), while extrapulmonary tuberculosis prevailed (17.8 and 5.5%; $\chi^2 = 29.612$, $p = 0.000$). Except urogenital disorders, the concurrent conditions were equally frequent among the children from Groups 1 (80.3%) and 2 (80.6%) ($\chi^2 = 0.000$, $p = 0.984$). Urogenital disorders were confidently more often combined with blood circulation disorders and endocrine pathologies. Thus, children with urogenital disorders more often developed extrapulmonary forms of tuberculosis or combinations of pulmonary and extrapulmonary forms. Urogenital disorders in children ill with tuberculosis were more often combined with blood circulation disorders and endocrine pathology.

Key words: tuberculosis, children, concurrent conditions, urogenital disorders

For citations: Romanova M.A., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Turitsa A.A., Merko E.A. Urogenital disorders in children ill with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 36-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-36-40

Выявление внелегочного туберкулеза имеет ряд диагностических трудностей [3, 4, 7]. Одной из них является малосимптомное течение заболевания на ранних этапах его развития [5, 8]. Соответственно, важной составляющей выявления таких больных является анализ данных анамнеза с определением вклада сопутствующих заболеваний в формирование специфической патологии [1, 4, 6]. Болезни мочеполовой системы могут предрасполагать к развитию мочеполового туберкулеза [2, 6, 9]. Представляется актуальным оценить на большой выборке больных туберкулезом детей, с какими формами туберкулеза сочетаются заболевания мочеполовой сферы у детей, какие варианты со-

четаний соматических заболеваний для них характерны.

Цель исследования: оценить структуру клинических форм туберкулеза и особенности другой сопутствующей патологии у детей с заболеваниями мочеполовой системы для совершенствования тактики ведения таких пациентов.

Материалы и методы

На территории Омской области с 2001 по 2015 г. стационарное лечение по поводу активного туберкулеза получили 1 165 детей в возрасте от 0 до 14 лет. Данные этих детей ретроспективно собраны

и проанализированы путем деления на 1-ю группу (основную) – дети, имевшие болезни мочеполовой системы ($n = 157$), и 2-ю группу (сравнения) – дети, не имевшие болезней мочеполовой системы ($n = 1\ 008$).

Среди детей 1-й группы 32 (20,4%) ребенка имели инфекции мочевыводящей системы, 50 (31,8%) – пиелонефрит, 6 (3,8%) – дисметаболическую нефропатию, 5 (3,2%) – кисту почки, 4 (2,5%) – гломерулонефрит, 20 (12,7%) – аномалии почек, 9 (5,7%) – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, 1 (0,6%) – рахитоподобное заболевание, 9 (5,7%) – вульвовагинит, 24 (15,3%) – фимоз, 6 (3,8%) – синехии, 2 (1,3%) – варикоцеле, 1 (0,6%) – монорхизм, 1 (0,6%) – кисту яичника, 3 (1,9%) – нарушение менструаций.

Дети 1-й группы чаще проживали в городе (90 детей – 57,3%), дети 2-й группы – реже (431 ребенок – 42,8%) ($\chi^2 = 11,078$, $p = 0,000$), соответственно среди детей, не имевших болезней мочеполовой системы, преобладали сельские жители. Обнаружены гендерные различия в группах. Так, в 1-й группе наблюдали 63 (40,1%), а во 2-й группе – 541 мальчика (53,7%) ($\chi^2 = 9,907$, $p = 0,002$). Возрастной состав детей оценен согласно периодам детства (табл. 1). Детей раннего возраста было достоверно меньше в группе детей с патологией мочеполовой системы. Патология мочеполовой системы чаще встречалась у детей старших возрастных групп.

Для проведения статистической обработки использовали программу «Биостат». Применяли ме-

тод прямой стандартизации для оценки достоверности статистических показателей по критерию χ^2 .

Данная работа подготовлена в рамках гранта РФФИ, региональный конкурс «Российское могущество прирастает будет Сибирью и Ледовитым океаном» по теме «Оценка роли социального риска и наличия соматической и инфекционной патологии у детей в развитии и течении туберкулеза» № 16-16-55012 а(р).

Результаты исследования

Туберкулез органов дыхания диагностирован у 110 (70,1%) детей 1-й группы и 898 (89,2%) детей 2-й группы ($\chi^2 = 40,545$, $p = 0,000$) (табл. 2). Генерализованный туберкулез выявлен у 19 (12,1%) детей 1-й группы и у 54 (5,4%) детей 2-й группы ($\chi^2 = 0,51$, $p = 0,475$). Внегочечная локализация туберкулеза выявлена у 28 (17,8%) детей 1-й группы и у 55 (5,5%) детей 2-й группы ($\chi^2 = 29,612$, $p = 0,000$). Таким образом, для детей с патологией мочеполовой системы более характерны развитие внегочечных форм туберкулеза и генерализация туберкулезного процесса.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания представлена в табл. 2. В структуре туберкулеза органов дыхания преобладали первичные формы туберкулеза у детей обеих сравниваемых групп: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 54,1 и 63,6% ($p = 0,029$) и первичный туберкулезный комплекс – 11,5 и 18,2% ($\chi^2 = 3,803$, $p = 0,051$). Инфильтративный туберкулез лег-

Таблица 1. Распределение детей в сравниваемых группах по возрасту

Table 1. Age breakdown of children in the compared groups

Возрастные периоды	Группа	1-я группа ($n = 157$), наличие болезней мочеполовой системы, n (%)	2-я группа ($n = 1\ 008$), отсутствие болезней мочеполовой системы, n (%)	χ^2	p
0-3 года		23 (14,6)	218 (21,6)	3,617	0,057
4-6 лет		41 (26,1)	265 (26,3)	0,003	0,959
7-11 лет		53 (33,8)	308 (30,6)	0,51	0,475
12-14 лет		40 (25,5)	217 (21,5)	1,014	0,314

Таблица 2. Структура туберкулеза органов дыхания у детей в сравниваемых группах

Table 2. Structure of respiratory tuberculosis in children from the compared groups

Форма туберкулеза	Группа	1-я группа ($n = 157$), наличие болезней мочеполовой системы, n (%)	2-я группа ($n = 1\ 008$), отсутствие болезней мочеполовой системы, n (%)	χ^2	p
ТВГЛУ		85 (54,1)	641 (63,6)	4,773	0,029
ПТК		18 (11,5)	183 (18,2)	3,803	0,051
Очаговая		-	17 (1,7)	1,642	0,2
Инфильтративная		6 (3,8)	49 (4,9)	0,136	0,712
Назеозная пневмония		-	1 (0,1)	1,145	0,285
Туберкулема легких		1 (0,6)	3 (0,3)	0,003	0,954
Туберкулезный плеврит		-	14 (1,4)	1,188	0,276
ТОД		110 (70,1)	898 (89,2)	40,545	0,000

ких диагностирован у 3,8 и 4,9% детей в группах ($p = 0,712$). Только у детей из 2-й группы выявлены случаи очагового туберкулеза (1,7%), экссудативного плеврита (1,4%), казеозной пневмонии (0,1%). Туберкулема диагностировалась крайне редко – у одного 1-й группы и у 3 детей 2-й группы ($p = 0,954$). Бактериовыделение в 1-й группе лабораторно подтверждено у 16 (10,2%) детей, во 2-й – у 75 (7,4%) детей ($\chi^2 = 1,071, p = 0,301$). Осложненное течение туберкулеза имели 12 (7,6%) детей 1-й группы и 85 детей (7,4%) 2-й группы ($\chi^2 = 0,032, p = 0,859$).

Среди вариантов внелегочной локализации туберкулеза чаще выявлялось поражение мочевыделительной системы как в 1-й (25 детей – 15,9%), так и во 2-й (22 ребенка – 2,2%) группе, с преобладанием в 1-й ($\chi^2 = 62,748, p = 0,000$). Абдоминальный туберкулез выявлен только у 2 (1,3%) детей в 1-й группе и 4 (0,4%) – во 2-й ($\chi^2 = 0,687, p = 0,407$), туберкулез периферических лимфатических узлов – у 1 (0,6%) ребенка в 1-й группе и у 7 детей (0,7%) во 2-й ($\chi^2 = 0,192, p = 0,661$). Специфическое поражение костей и суставов (11 детей – 7%), кожи (1 ребенок – 0,1%) диагностировано только у детей 2-й группы.

Из 19 детей с генерализованным туберкулезом в 1-й группе 18 детей имели сочетание легочной и внелегочной локализации и 1 ребенок – диссеминированный туберкулез легких. Во 2-й группе 5 детей имели менингит туберкулезной этиологии, 5 – диссеминированный туберкулез легких, остальные 44 – сочетание легочной и внелегочной локализации специфического процесса.

Другая сопутствующая патология (табл. 3), кроме болезней мочеполовой системы, была распространена как среди детей 1-й (126 детей – 80,3%), так и 2-й (812 детей – 80,6%) группы ($\chi^2 = 0,000, p = 0,984$). Достоверно чаще болезни мочеполовой системы сочетались с болезнями системы кровообращения и эндокринной патологией.

Так как достоверно чаще дети 1-й группы имели сочетание болезней мочеполовой системы с болез-

нями системы кровообращения и эндокринной системы, проанализировали спектр нозологических форм данных классов болезней.

Среди болезней системы кровообращения более были распространены вторичные миокардиодистрофии и малые аномалии сердца. Так, вторичные миокардиодистрофии в 1-й группе диагностированы у 24 (15,3%) детей, а во 2-й – у 97 (9,6%) детей ($\chi^2 = 176,367, p = 0,000$). Малые аномалии сердца в 1-й группе выявлены у 26 (16,6%) детей, во 2-й группе – у 92 (9,1%) ($\chi^2 = 7,45, p = 0,006$). Синдром вегетативных дисфункций имели 11 (7%) детей в 1-й группе и 49 (4,9%) детей во 2-й группе ($\chi^2 = 0,878, p = 0,349$). Врожденные пороки сердца зафиксированы у 6 (3,8%) детей 1-й группы и у 20 (2%) детей 2-й группы ($\chi^2 = 1,344, p = 0,246$). Нарушение ритма отмечено у 6 (3,8%) детей 1-й группы и у 24 (2,4%) детей 2-й группы (2,4%) ($\chi^2 = 0,623, p = 0,430$). Миокардиодистрофия зарегистрирована у 2 детей только во 2-й группе. Артериальную гипертензию имели по 1 ребенку в 1-й и 2-й группах, 0,6 и 0,1% соответственно ($\chi^2 = 0,228, p = 0,633$).

Болезни эндокринной системы были представлены нарушениями со стороны щитовидной железы у 10 (6,4%) детей в 1-й группе и у 17 (1,7%) детей во 2-й ($\chi^2 = 11,171, p = 0,000$), ожирение было у 9 (5,7%) детей 1-й группы и у 19 (1,9%) детей 2-й группы ($\chi^2 = 7,011, p = 0,008$). Нарушение полового созревания диагностировано у 2 (1,3%) детей в 1-й группе и у 7 (0,7%) детей во 2-й группе ($\chi^2 = 0,079, p = 0,778$). Только во 2-й группе зарегистрированы сахарный диабет (3 ребенка – 0,3%), нарушение роста (1 ребенок – 0,1%), надпочечниковая недостаточность (1 ребенок – 0,1%).

Заключение

Среди больных активным туберкулезом детей наличие болезней мочеполовой системы более характерно для девочек, что соответствует тенденциям

Таблица 3. Сопутствующая патология у больных туберкулезом детей в сравниваемых группах

Table 3. Concurrent conditions in children ill with tuberculosis in the compared groups

Класс болезней	Группа	1-я группа (n = 157), наличие болезней мочеполовой системы, n (%)	2-я группа (n = 1 008), отсутствие болезней мочеполовой системы, n (%)	χ^2	p
Болезни системы кровообращения		59 (37,6)	238 (23,6)	13,229	0,000
Болезни ЖКТ		13 (8,3)	66 (6,5)	0,4	0,527
Болезни дыхательной системы		9 (5,7)	55 (5,5)	0,002	0,962
Анемии		10 (6,4)	95 (9,4)	1,196	0,274
Болезни нервной системы и психические расстройства		26 (16,6)	215 (21,3)	1,603	0,205
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани		45 (28,7)	271 (26,9)	0,137	0,712
Болезни кожи		9 (5,7)	52 (5,2)	0,012	0,914
Онкологические заболевания		-	8 (0,8)	0,361	0,548
Болезни эндокринной системы		18 (11,5)	46 (4,6)	11,169	0,000
Болезни глаз		22 (14)	111 (11)	0,931	0,335
Инфекционные и паразитарные болезни		39 (24,8)	304 (30,2)	1,602	0,206
Болезни уха		-	16 (1,6)	1,491	0,222

в общей популяции детей. У детей с заболеваниями мочеполовой системы чаще регистрируются внелегочные и генерализованные формы туберкулеза, что характеризуется сочетанием неспецифического и специфического поражения мочеполовой системы. Соответственно, группа детей с патологией моче-

половой системы действительно является группой риска по развитию генерализованного и внелегочного туберкулеза. Болезни мочеполовой системы у больных туберкулезом детей часто сочетаются с заболеваниями системы кровообращения, а также эндокринной системы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Лозовская М. Э. Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Педиатр. – Т. 4, № 2. – С. 89-96.
2. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Лозовская М. Э. Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией (обзор литературы) // Нефрология. – 2013 – Т. 17, № 6. – С. 55-69.
3. Кульчавеня Е. В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 59-63.
4. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Мордык А. В. Альманах внелегочного туберкулеза. – Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Десенко А. С., Русанова Н. Н. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009-2012 гг. // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – С. 10.
6. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Подкопаева Т. Г., Пузырева Л. В., Турица А. А. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 92-95.
7. Мордык А. В., Яковлева А. А., Николаева И. Н., Леонтьев В. В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3 (61). – С. 19-21.
8. Пузырева Л. В., Сафонов А. Д., Лебедев О. И., Мордык А. В. Туберкулез глаз // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 3. – С. 103-107.
9. Турица А. А., Величко К. А., Барышникова Д. В., Иванова О. Г., Мордык А. В. Патология почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 140.

REFERENCES

1. Grigorieva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E. Specific course of renal pathology in children infected with tuberculosis. *Pediatr*, vol. 4, no. 2, pp. 89-96. (In Russ.)
2. Grigorieva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E. Renal pathology in the children infected with tuberculosis (literature review). *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 55-69. (In Russ.)
3. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
4. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. *Almanakh vnelegochnogo tuberkuleza*. [Almanac of extrapulmonary tuberculosis]. Novosibirsk, Sibprint Publ., 2015, 247 p.
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Desenko A.S., Rusanova N.N. Tuberculosis of central nervous system and meninges in Omsk Region for 2009-2012. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2013, no. 5, pp. 10. (In Russ.)
6. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Podkopaeva T.G., Puzyryova L.V., Turitsa A.A. Risk factors of active tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92-95. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Yakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leontyev V.V. Criticality of extrapulmonary tuberculosis issue under current epidemiological conditions. *Tikhookeansky Meditsinsky Journal*, 2015, no. 3 (61), pp. 19-21. (In Russ.)
8. Puzyreva L.V., Safonov A.D., Lebedev O.I., Mordyk A.V. Ocular tuberculosis. *Vestnik Oftalmologii*, 2016, vol. 132, no. 3, pp. 103-107. (In Russ.)
9. Turitsa A.A., Velichko K.A., Baryshnikova D.V., Ivanova O.G., Mordyk A.V. Renal pathology in children infected with tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 140 (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Омский государственный медицинский университет,
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8А.
Тел.: 8 (3812) 95-68-24.

Романова Мария Алексеевна

ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: rmari1@mail.ru

Мордык Анна Владимировна

заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: amordik@mail.ru

Иванова Ольга Георгиевна

доцент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University,
8A, Khimikov St., Omsk, 644050
Phone: +7 (3812) 95-68-24.

Maria A. Romanova

Assistant of Phthysiology and Phthiosisurgery Department.
E-mail: rmari1@mail.ru

Anna V. Mordyk

Head of Phthysiology and Phthiosisurgery Department.
E-mail: amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova

Associate Professor of Phthysiology and Phthiosisurgery Department.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Турица Анна Анатольевна

доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом
поликлинической педиатрии.
E-mail: turi8282@mail.ru

Мерко Елена Александровна

КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная
клиническая больница»,
заведующая организационно-методическим кабинетом.
644050, г. Омск, ул. Крыловская, д. 52.

Anna A. Turitsa

Associate Professor of Department for Propaedeutics of
Children Diseases with Training Course of Polyclinic Pediatrics.
E-mail: turi8282@mail.ru

Elena A. Merko

Specialized Children Tuberculosis Clinical Hospital,
Head of Statistics and Reporting Unit.
52, Krylovskaya St.,
Omsk, 644050

Поступила 04.10.2017

Submitted as of 04.10.2017

ВЫЯВЛЕНИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МАРИЙ ЭЛ

Л. В. ПЕТРОВА¹, Е. И. МЕЛЬНИКОВА¹, Ю. А. СОЛОВЬЕВ¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА², Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА²

¹ТБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Йошкар-Ола, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

С 2015 по 2016 г. в Республике Марий Эл было выделено 85 культур нетуберкулезных микобактерий от 65 пациентов. Из них 15 (23,1%) пациентов были с установленным диагнозом туберкулеза и проходили лечение от туберкулеза. В остальных случаях (76,9%) нетуберкулезные микобактерии выявляли у пациентов с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и жалобами респираторного характера. Анализ возрастно-половой структуры выделителей нетуберкулезных микобактерий показал, что большинство из них являлись лицами пожилого возраста (от 55 до 64 лет).

Преобладающим видом нетуберкулезных микобактерий в случае их неоднократного выделения у пациентов и подозрения на диагноз микобактериоза оказались культуры вида *M. intracellulare*. В случаях однократного выделения преобладающим видом был *M. gordonae*, что могло быть расценено как носительство либо контаминация.

Диагноз микобактериоза был поставлен 22 из 65 пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии (33,8%). Возбудителями микобактериозов являлись следующие виды: *M. intracellulare* (77,3%), *M. avium* (18,2%), *M. kansasii* (4,5%).

Ключевые слова: туберкулез, нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз

Для цитирования: Петрова Л. В., Мельникова Е. И., Соловьев Ю. А., Ларионова Е. Е., Севастьянова Э. В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 41-46. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46

DETECTION OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN MARI EL REPUBLIC

L. V. PETROVA¹, E. I. MELNIKOVA¹, YU. A. SOLOVIEV¹, E. E. LARIONOVA², E. V. SEVASTYANOVA²

¹Republican TB Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia

²Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

From 2016 to 2016, 85 cultures of non-tuberculous bacteria were isolated in 65 patients in Mari El Republic. Of them, 15 (23.1%) were diagnosed with tuberculosis and received the relevant treatment. In all other cases (76.9%), non-tuberculous mycobacteria were detected in the patients suffering from non-specific respiratory diseases and presenting respiratory complaints.

The analysis of age and gender structure of those in whom non-tuberculous mycobacteria were detected showed that elderly people prevailed (from 55 to 64 years old).

Cultures of *M. intracellulare* were the most prevalent among non-tuberculous mycobacteria if they were detected repeatedly in the patients in whom mycobacteriosis was suspected. *M. gordonae* was prevalent among those in whom mycobacteria were detected only once which could be regarded as carriage or contamination.

Mycobacteriosis was diagnosed in 22 out of 65 patients, in whom non-tuberculous mycobacteria were isolated (33.8%). Mycobacterioses were caused by the following species: *M. intracellulare* (77.3%), *M. avium* (18.2%), *M. kansasii* (4.5%).

Key words: tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis

For citations: Petrova L.V., Melnikova E.I., Soloviev Yu.A., Larionova E.E., Sevastyanova E.V. Detection of non-tuberculous mycobacteria in Mari El Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 41-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46

Республика Марий Эл (РМЭ) располагается на территории Приволжского федерального округа в 870 км к востоку от г. Москвы. Население республики на 01.01.2016 г. составило 685 865 человек, на 01.01.2017 г. – 684 684 человека.

В последние годы заболеваемость туберкулезом в РМЭ снижается. В 2015 г. она составила 52,7 на 100 тыс. населения, а в 2016 г. – 51,9 (по сравнению с 83,2 в 2010 г.).

В 2015 г. в РМЭ было зарегистрировано 362 впервые выявленных больных туберкулезом, а в 2016 г. – 356. Однако в последние годы все более актуальной становится проблема диагностики и лечения микобактериозов.

Выявление микобактерий (МБ) осуществляет бактериологическая лаборатория (БЛ) Респу-

бликанского противотуберкулезного диспансера (РПТД), которая является единственной в РМЭ лабораторией, выполняющей микробиологические и молекулярно-генетические исследования для диагностики туберкулеза и микобактериозов.

В последние годы отмечается рост числа штаммов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделяемых из диагностического материала пациентов различных групп.

Цель: анализ результатов выполненных в БЛ РПТД исследований по выявлению НТМБ, характеристика пациентов, выделявших НТМБ, оценка видового разнообразия и частоты выделения у обследуемых пациентов различных видов НТМБ, а также выявление их корреляции с клинической картиной заболевания и установленным диагнозом.

Материалы и методы

Выявление МБ из различных видов диагностического материала, полученного от пациентов, обследуемых с целью диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза и микобактериозов, проводили с использованием следующих методов: люминесцентной микроскопии; культурального на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена и Финна II; культурального на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960; полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), (Синтол, Россия).

При выполнении метода ПЦР-РВ использованы амплификатор IQTM CFX 96 Multicolor Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD Laboratories, США) и набор реагентов «АмплиТуб-РВ» для обнаружения и количественного определения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Первичную идентификацию выделенных культур МБ проводили с использованием иммунохроматографического теста (ID-test TB Ag MPT64 Rapid; Standard Diagnostics, Корея и ID-test BD MGIT™ TBc Identification Test, США) и с помощью микроскопического исследования препаратов культур с окраской по Цилю – Нильсену.

Видовую идентификацию МБ осуществляли с использованием молекулярного метода, основанного на множественной обратной гибридизации с ДНК-зондами: тест-системы для идентификации НТМБ GenoType® *Mycobacterium* CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Результаты исследования

До 2015 г. видовую идентификацию НТМБ в БЛ РПТД РМЭ проводили культуральным методом с помощью традиционных биохимических тестов, которые в силу объективных причин не позволяли достоверно идентифицировать выделяемые культуры НТМБ до вида [1].

С 1993 по 2014 г. в БЛ РПТД было обследовано 60 пациентов, у которых наблюдалось неоднократное выделение культур НТМБ с одинаковыми биохимическими свойствами. Для определения вида выделенных на протяжении нескольких лет культур НТМБ некоторые из них были направлены в вышестоящую курирующую лабораторию ЦНИИТ, которая с 2015 г. имеет статус центра передового опыта сети супранациональных референс-лабораторий Всемирной организации здравоохранения.

В отделе микробиологии ЦНИИТ был выполнен анализ полученных из БЛ РПТД 3 культур от 3 пациентов, которые в течение нескольких лет выделяли культуры с идентичными биохимическими свойствами. В результате было установлено, что выделенные НТМБ являлись культурами вида *M. intracellulare*.

Начиная с 2015 г., после внедрения в практику работы БЛ РПТД современных молекулярно-генетических методов исследования, в лаборатории начали самостоятельно осуществлять видовую идентификацию культур НТМБ, выделяемых из диагностического материала обследуемых пациентов.

С целью проверки правильности выполнения в БЛ РПТД тестов на идентификацию НТМБ в 2015 г. в отдел микробиологии ЦНИИТ были направлены 16 выделенных в РМЭ культур. Результаты повторного анализа, проведенного в ЦНИИТ, показали полное совпадение для 15 культур. Только в одном случае наблюдалось расхождение результатов. Культура, определенная в БЛ РПТД как *M. xenopi*, оказалась в итоге культурой вида *M. avium*. Полученное расхождение может быть объяснено недостатком опыта, имевшегося у специалистов БЛ РПТД в ходе наработки навыков по анализу результатов исследования.

Таким образом, проведенный контроль качества определения видовой принадлежности культур НТМБ подтвердил правильность выполнения указанного теста в БЛ РПТД, в связи с чем получаемые в этой лаборатории результаты данного исследования могут расцениваться как достоверные.

За последние годы в РМЭ наблюдается неуклонный рост числа НТМБ, выделяемых из диагностического материала обследуемых пациентов, что, по-видимому, во многом обусловлено совершенствованием лабораторных методов диагностики и внедрением их в рутинную практику. Так, в 2015 г. в БЛ РПТД было исследовано 14 302 образца диагностического материала и выделено 1 385 культур МБ. Из них 1 345 культур относились к *Mycobacterium tuberculosis* complex, а 40 культур – к НТМБ, что составило 2,9% от общего числа выделенных культур МБ (рис. 1). В 2016 г. из 14 234 образцов выделили 1 436 культур МБ, из которых 1 391 была культурой МБТ, а 45 – культурами НТМБ (3,1% соответственно).

Таким образом, с 2015 по 2016 г. в БЛ РПТД было выделено 85 культур НТМБ от 65 пациентов, при-

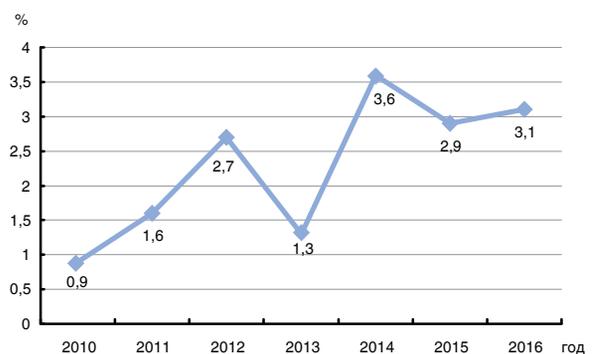


Рис. 1. Доля (в %) культур нетуберкулезных микобактерий среди всех выделенных в Республике Марий Эл в 2010-2016 гг. культур микобактерий
Fig. 1. The part (in %) of cultures of non-tuberculous mycobacteria among all cultures isolated in Mari El Republic in 2010-2016

чем у 23 (35,4%) из них культуры выделяли неоднократно.

Следует отметить, что в целом от этих 65 пациентов было выделено в общей сложности 183 культуры (с учетом культур, выделенных у них до внедрения в 2015 г. в практику работы БЛ молекулярно-генетических методов). Распределение этих пациентов по кратности выделения ими культур НТМБ представлено в табл. 1. Показано, что из 23 пациентов, неоднократно выделявших НТМБ, у 12 (52%) было отмечено их двукратное выделение, однако у отдельных пациентов было зафиксировано выделение очень большого количества культур НТМБ.

Установлено, что из 65 пациентов, выделявших НТМБ, 37 (56,9%) пациентов были обследованы в БЛ с целью верификации диагноза туберкулеза, а 28 (43,1%) пациентов были обследованы в связи с наличием у них симптомов неспецифических заболеваний. На рис. 2 представлены показания, на основании которых указанным 65 пациентам были назначены микробиологические исследования на наличие МБТ, в результате проведения которых у этих пациентов были обнаружены НТМБ. Чаще всего обследования проводили по поводу наличия длительного кашля – 15 (23,1%) человек, инфильтративного туберкулеза – 15 (23,1%) человек, очагового туберкулеза – 9 (13,8%) человек и при плановой диспансеризации лиц, состоящих на учете по туберкулезу – 11 (16,9%) человек.

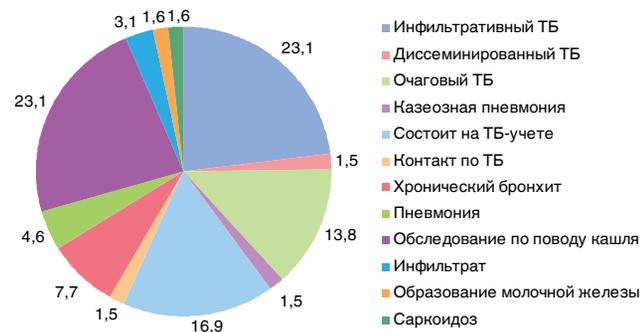


Рис. 2. Распределение 65 пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии, по группам в зависимости от оснований для назначения им микробиологических исследований на наличие микобактерий (в %)

Fig. 2. Distribution of 65 patients in whom non-tuberculous mycobacteria were detected, as per groups depending on the grounds for microbiological tests aimed to detect mycobacteria (%)

Таблица 1. Распределение 65 пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии, по кратности выделения ими культур нетуберкулезных микобактерий

Table 1. Distribution of 65 patients in whom non-tuberculous mycobacteria were detected, as per the frequency of isolation of non-tuberculous mycobacterial cultures

Показатели	Распределение пациентов по показателям кратности											Итого
	1	2	3	4	5	6	8	10	15	18	34	
Число культур НТМБ, выделенных от одного пациента	42	12	1	1	1	2	2	1	1	1	1	183
Число пациентов с указанной кратностью выделения НТМБ	42	12	1	1	1	2	2	1	1	1	1	65

Проведен анализ возрастно-половой структуры выделителей НТМБ. На рис. 3 представлена возрастная структура лиц, выделявших НТМБ, в сравнении с впервые выявленными больными туберкулезом легких (ТБЛ) (данные за 2015-2016 гг.).

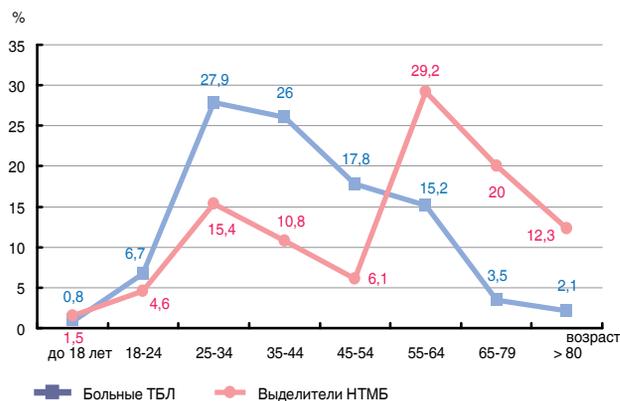


Рис. 3. Распределение (в %) по возрастным группам пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии, в сравнении с впервые выявленными больными туберкулезом легких (данные 2015-2016 гг.)

Fig. 3. Age distribution (in %) of patients in whom non-tuberculous mycobacteria were detected versus new pulmonary tuberculosis patients (data for 2015-2016)

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что в отличие от впервые выявленных больных ТБЛ, среди которых преобладали лица молодого возраста (от 25 до 34 лет), выделители НТМБ – это лица пожилого возраста (от 55 до 64 лет). Дальнейший детальный анализ возраста лиц, выделявших НТМБ неоднократно, также показал картину, аналогичную для выделителей НТМБ в целом (рис. 4).

На рис. 5 представлены сравнительные данные распределения по полу для лиц, выделявших НТМБ, и впервые выявленных больных ТБЛ (данные за 2015-2016 гг.). Из полученных данных следует, что, если среди больных ТБЛ преобладали мужчины, то для лиц, выделявших НТМБ, четкого различия по полу не отмечено.

При проведении в БЛ РПТД в 2015-2016 гг. микробиологических исследований для указанных 65 пациентов, выделявших НТМБ, получены следующие результаты. У всех 65 пациентов результаты анализа ПЦР-РВ на наличие в диагностическом материале ДНК МБТ были отрицательными (ДНК МБТ не

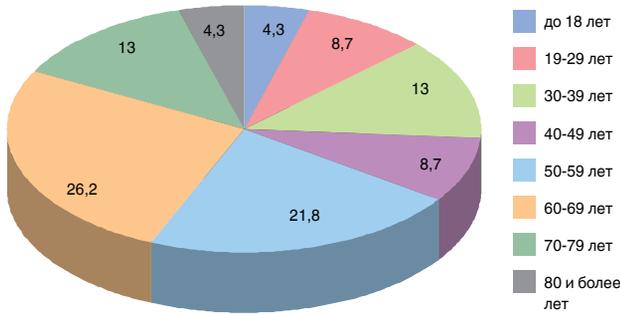


Рис. 4. Распределение (в %) по возрастным группам пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии неоднократно (данные 2015-2016 гг.)

Fig. 4. Age distribution (in %) of patients in whom non-tuberculous mycobacteria were repeatedly detected (data for 2015-2016)

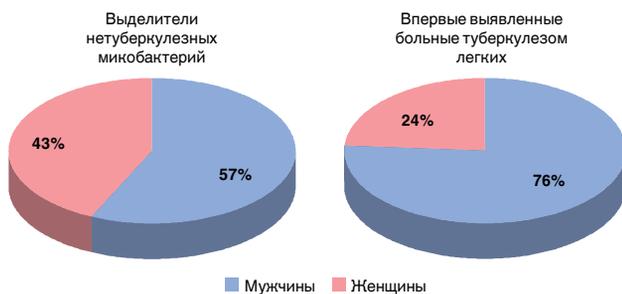


Рис. 5. Распределение (в %) по полу пациентов, выделявших нетуберкулезные микобактерии, в сравнении с впервые выявленными больными туберкулезом легких (данные 2015-2016 гг.)

Fig. 5. Gender distribution (in %) of patients in whom non-tuberculous mycobacteria were detected versus new pulmonary tuberculosis patients (data for 2015-2016)

выявлена). Однако у 20 пациентов (что составило 30,8%) по результатам микроскопического исследования диагностического материала были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Это могло указывать на наличие у них НТМБ.

Дальнейшие культуральные исследования диагностического материала от указанных 65 пациентов позволили получить 85 культур МБ, которые были подвергнуты идентификации до вида.

Виды выделенных из диагностического материала культур НТМБ и частота выделения НТМБ различных видов (число пациентов, у которых выделяли тот или иной вид МБ) представлены в табл. 2. Всего было выделено 12 видов НТМБ, среди которых преобладали в основном медленно растущие НТМБ, выявленные у 51 (78,5%) пациента. Быстрорастущие НТМБ встречались значительно реже и были выявлены только у 11 (16,9%) пациентов. Выявленное разнообразие видов соотносится с результатами, полученными в других регионах РФ [4].

Преобладающим видом НТМБ в случае их неоднократного выделения у пациентов и подозрения на диагноз микобактериоза оказались культуры вида *M. intracellulare* (у 17 пациентов из 23, выделяв-

ших данный вид НТМБ). Неоднократно выделяли *M. avium* 3 пациента (из них 2 – ВИЧ-инфицированные).

В случаях однократного выделения культур НТМБ преобладающим видом НТМБ были *M. gordonae*. По данным литературы, выделение данного вида НТМБ чаще расценивается как носительство, хотя в последнее время это мнение подлежит пересмотру [2, 3]. Достаточно часто при однократном выделении встречались также НТМБ комплекса *M. avium – intracellulare*.

У одного пациента последовательно выделено 2 вида НТМБ – сначала *M. avium*, затем *M. kansasii*.

Анализ медицинской документации показал, что из 65 лиц, выделявших НТМБ, у 15 (23,1%) пациентов культуры НТМБ были выделены в процессе лечения ТБЛ.

У 5 пациентов из этих 15, проходивших лечение от ТБЛ (7,7% от общего числа пациентов, выделявших НТМБ), культуры НТМБ выделили одновременно с культурами МБТ.

У 10 из 15 больных, лечившихся по поводу ТБЛ, культуры НТМБ были выделены после прекращения выделения у них МБТ. Из них 2 больных ТБЛ были прооперированы, и впоследствии на фоне продолжающейся противотуберкулезной терапии из образцов мокроты были выделены НТМБ. Еще одному больному был поставлен диагноз казеозной пневмонии, но при этом в мокроте методом микроскопии неоднократно выявляли КУМ, при отрицательных результатах теста ПЦР-РВ на наличие ДНК МБТ и культуральных исследований (за исключением однократного выделения *M. fortuitum*).

Что касается остальных 50 пациентов из 65, выделявших НТМБ, 45 из них были направлены на консультацию фтизиатра для уточнения диагноза.

На основании полученных лабораторных результатов и клинико-рентгенологических данных диагноз микобактериоза был поставлен 22 из 65 пациентов, выделявших НТМБ, что составило 33,8%.

Из этих 22 пациентов с микобактериозом 17 (77,3%) являлись выделителями НТМБ вида *M. intracellulare*. При этом 15 человек выделяли данный вид МБ неоднократно и 2 – однократно.

Еще 4 пациента с диагнозом микобактериоза (18,2%) выделяли *M. avium*, из них 3 пациента неоднократно и 1 – однократно.

Одному (4,5%) пациенту диагноз микобактериоза был поставлен при многократном выделении (5 культур) *M. kansasii*.

Следует отметить, что в случаях однократного выделения НТМБ (при исследовании нескольких образцов диагностического материала от одного пациента) диагноз микобактериоза ставили как с учетом лабораторных данных, так и респираторных жалоб пациентов, изменений на рентгенограмме, симптомов интоксикации и объективных данных осмотра.

Таблица 2. Частота выделения различных видов нетуберкулезных микобактерий у пациентов, обследованных в 2015-2016 гг.**Table 2. Frequency of detection of various species of non-tuberculous mycobacteria in the patients examined in 2015-2016**

Вид НТМБ	Число пациентов, выделявших различные виды НТМБ					
	многократно		однократно		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медленнорастущие	21	91,3	30	71,4	51	78,5
<i>M. intracellulare</i>	17	73,9	6	14,3	23	35,4
<i>M. avium</i>	3	13,0	8	19,0	11	16,9
<i>M. gordonae</i>	—	—	12	28,6	12	18,5
<i>M. kansasii</i>	1	4,3	1	2,4	2	3,1
<i>M. xenopi</i>	—	—	1	2,4	1	1,5
<i>M. scrofulaceum</i>	—	—	1	2,4	1	1,5
<i>M. celatum</i>	—	—	1	2,4	1	1,5
Быстрорастущие	2	8,7	9	21,4	11	16,9
<i>M. fortuitum</i>	—	—	4	9,5	4	6,2
<i>M. peregrinum</i>	1	4,3	3	7,1	4	6,2
<i>M. phlei</i>	1	4,3	—	—	1	1,5
<i>M. abscessus</i>	—	—	1	2,4	1	1,5
<i>M. smegmatis</i>	—	—	1	2,4	1	1,5
Вид не определен	—	—	3	7,1	3	4,6
Всего	23	100	42	100	65	100

Таким образом, из 23 лиц, выделивших *M. intracellulare*, 17 (73,9%) пациентов были больны микобактериозом.

Из 11 человек, выделивших *M. avium*, диагноз микобактериоза был поставлен 4 (36,4% от всех лиц, выделивших *M. avium*).

Из 2 пациентов, выделивших *M. kansasii*, диагноз микобактериоза был поставлен одному (50%).

Во всех остальных случаях выделение НТМБ, по-видимому, являлось признаком носительства либо контаминации.

Заключение

С 2015 по 2016 г. в БЛ РПТД РМЭ было выделено 85 культур НТМБ от 65 пациентов. При этом 15 (23,1%) пациентов имели верифицированный диагноз туберкулеза и проходили лечение от туберкулеза. У 5 из них НТМБ выявили одновременно с МБТ, а у остальных 10 после прекращения выделения МБТ обнаружили НТМБ на фоне остаточных посттуберкулезных изменений. Во всех остальных случаях (76,9%) НТМБ выявляли у пациентов с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и жалобами респираторного характера.

Анализ возрастнo-половой структуры выделителей НТМБ показал отсутствие четких различий по половому признаку. Однако было отмечено, что большинство выделителей НТМБ – это лица пожилого возраста (от 55 до 64 лет).

Отмечено, что медленнорастущие виды НТМБ преобладали (78,5% случаев) и были представлены 7 видами (*M. intracellulare*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*). Быстрорастущие НТМБ встречались значительно реже (16,9% случаев) и были представлены 5 видами (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. phlei*, *M. abscessus*, *M. smegmatis*).

Преобладающим видом НТМБ в случае их неоднократного выделения у пациентов и подозрения на диагноз микобактериоза оказались культуры вида *M. intracellulare* (из 23 выделителей НТМБ данного вида 17 выделяли его неоднократно). В случаях однократного выделения НТМБ от пациента преобладающим видом был *M. gordonae*, что могло быть расценено как носительство либо контаминация.

Диагноз микобактериоза был поставлен 22 из 65 пациентов, выделявших НТМБ (33,8%). Возбудителями микобактериозов в РМЭ являлись следующие виды НТМБ: *M. intracellulare* (77,3%), *M. avium* (18,2%), *M. kansasii* (4,5%).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза: Уч. пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В. В. Ерохина. – М. – Тверь: Триада, 2008. – 208 с.
2. Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В. В. Ерохина. – М.: П. Валент, 2012. – С. 58-61.
3. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – С. 32-36.
4. Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видовой разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifesciences, Германия) // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54-59.

REFERENCES

1. *Kulturalnye metody diagnostiki tuberkuleza: Uch. posobie dlya provedeniya bazovogo kursa obucheniya spetsialistov bakteriologicheskikh laboratoriy uchrezhdeniy protivotuberkuleznoy sluzhby.* [Cultural methods for diagnostics of tuberculosis. Handbook for basic training of specialists of bacteriological laboratories of TB units]. V.V. Yerokhin (eds.), Moscow, Tver, Triada Publ., 2008. 208 p.
2. *Laboratornaya diagnostika tuberkuleza. Metodicheskie materialy k provedeniyu tsikla tematicheskogo usovershenstvovaniya.* [Laboratory diagnostics of tuberculosis. Education materials for special training]. V.V. Yerokhin (eds.), Moscow, pp. Valent Publ., 2012, pp. 58-61.
3. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. *Netuberkulyoznye mikobakterii.* [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow, MNPTSBT Publ., 2008, pp. 32-36. (In Russ.)
4. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54-59. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»,
424037, Республика Марий Эл,
г. Йошкар-Ола, ул. Больничная, д. 22.

Петрова Людмила Витальевна

заведующая бактериологической лабораторией.
Тел.: 8 (8362) 45-88-64.
E-mail: lvps@bk.ru

Мельникова Екатерина Ивановна

врач-фтизиатр.
E-mail: katysha_17_1993@mail.ru

Соловьев Юрий Александрович

главный врач.
Тел.: 8 (8362) 42-05-39.
E-mail: y.soloviyev@yandex.ru

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией микробиологической диагностики туберкулеза, старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Севастьянова Элина Викторовна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: elinasev@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Republican TB Dispensary,
22, Bolnichnaya St.,
Yoshkar-Ola,
Mary-El Republic, 424037

Lyudmila V. Petrova

Head of Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (8362) 45-88-64.
E-mail: lvps@bk.ru

Ekaterina I. Melnikova

Phthisiologist.
E-mail: katysha_17_1993@mail.ru

Yury A. Soloviev

Chief Doctor.
Phone: +7 (8362) 42-05-39.
E-mail: y.soloviyev@yandex.ru

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory for Microbiological Diagnostics of Tuberculosis, Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Elina V. Sevostyanova

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of Microbiology Department.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Поступила 23.09.2017

Submitted as of 23.09.2017

ОТМЕНИТЬ ИЛИ ПОДОЖДАТЬ?: ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

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

Цель исследования: определение показаний к отмене препарата-виновника нежелательных реакций (НР) при химиотерапии у больных туберкулезом. Проведен анализ частоты, тяжести и исходов НР с отменой и без отмены противотуберкулезных препаратов (ПТП) при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом. Степень тяжести НР оценивали с помощью модифицированных критериев NCI CTCAE version 4.0 и DMID.

У 69,2% пациентов (95%-ный ДИ 64,7-73,3%) НР сопровождалась отменой как минимум одного ПТП, что ассоциировалось со значимым увеличением сроков интенсивной фазы. Тяжелые НР (3-4-й степени тяжести) отмечены у 54,3% (95%-ный ДИ 49,6-58,9%) больных. В 17,0% случаев НР отмены препарата можно было избежать; в 20,9% случаев она была необходима в связи с риском осложнений и необратимого повреждения органов при соответствии симптомам 2-й степени тяжести по критериям токсичности. Продолжение приема ПТП при НР 3-4-й степени тяжести сопровождалось неблагоприятной динамикой в 20 случаях из 62 (32,2%).

Показаниями к отмене ПТП в интенсивной фазе лечения являются 3-4-я степень тяжести реакции, риск необратимого поражения органа и жизнеугрожающих осложнений. Отмена препарата может обсуждаться при менее тяжелых реакциях в случае неэффективности всех доступных консервативных мероприятий.

Ключевые слова: нежелательные реакции, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, степень тяжести

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

TO DISCONTINUE OR TO WAIT?: INDICATIONS FOR DISCONTINUATION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS DUE TO ADVERSE EVENTS

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

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

The objective of the study: to define indications for discontinuation of a drug causing adverse reactions during chemotherapy in tuberculosis patients. The frequency, severity, and outcomes of adverse reactions with anti-tuberculosis drugs discontinued and not were analyzed in 435 new tuberculosis patients. The severity of AE was assessed using modified criteria of NCI CTCAE version 4.0 and DMID.

In 69.2% of patients (95% CI 64.7-73.3%) AE resulted in the discontinuation of at least one drug and it was associated with the significant increase of the intensive phase duration. Severe AE (severity grades 3-4) were observed in 54.3% of patients (95% CI 49.6-58.9%). In 17.0% of cases, the discontinuation of drugs could have been avoided, in 20.9% the drug had to be discontinued due to the risk of complications and irreversible damage of organs as per the signs of grade 2 of severity. The continued in-take of anti-tuberculosis drugs in case of AE of severity grade 3-4 was associated with negative changes in 20 out of 62 cases (32.2%).

Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs in the intensive phase of treatment include grades 3-4 of severity, the risk of irreversible damage of an organ and life-threatening conditions. Discontinuation of the drug can be discussed in case of some moderate adverse events should all available conservative measures fail.

Key words: adverse events, treatment of tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, degree of severity

For citations: Ivanova D. A., Borisov S. E. To discontinue or to wait?: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 47-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

Ключевым методом лечения туберкулеза на современном этапе остается поликомпонентная противотуберкулезная химиотерапия (ПТХ). По данным когортного анализа (данные 2015 г.), курс химиотерапии может быть расценен как эффективный только у 74,3% впервые выявленных больных туберкулезом легких (у 64,0% впервые выявленных бактериовыделителей); клиническое излечение констатируют только у 35,6% больных [5]. Одной из главных причин недостаточной эффективности лечения, наряду с нарастающей лекарственной устойчивостью возбудителя и низкой комплаентностью

больных, является высокая частота нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП). По данным ряда исследователей, развитие НР ассоциируется со снижением шансов абациллирования и закрытия полостей, увеличением сроков интенсивной фазы и повышением летальности [3, 13, 18] преимущественно вследствие отмены ПТП и нарушения принципа непрерывности ПТХ.

Отмена противотуберкулезных препаратов в связи с НР производится у 20-91% больных туберкулезом [3, 13, 14]. Столь высокая вариабельность обусловлена разными подходами к определению

показаний для отмены препаратов. Фактически в каждом случае развития НР при проведении ПТХ лечащему врачу приходится сталкиваться с дилеммой: отменять ПТП, рискуя эффективностью лечения, или продолжать их прием, рискуя прогрессированием лекарственных осложнений.

Решение этой дилеммы опирается на оценку тяжести НР и возможностей ее устранения. Принято считать, что «тяжелые» и «неустранимые» реакции требуют отмены препарата – предполагаемого виновника НР или же всей химиотерапии; в случае легких и среднетяжелых НР с отменой можно как минимум повременить, применив консервативные методы коррекции. Однако понятие «тяжелые НР» и степень их «устраимости» для разных стран, систем фтизиатрической помощи, лечебных учреждений и отдельных специалистов имеет весьма произвольную трактовку. Отсутствует единый подход к устранению НР, что ведет, с одной стороны, к игнорированию ятрогенных осложнений, с другой – к необоснованно частой отмене препаратов и риску неудачи лечения.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения по лечению туберкулеза (2011 г.) предпринята попытка унифицировать показания к отмене ПТП по тяжести НР: приведен перечень «больших» («major») НР, требующих обязательной отмены как минимум одного из ПТП (кожная сыпь, снижение слуха, вестибулярные расстройства, желтуха и гепатит, спутанность сознания, нарушение зрения, шок, пурпура, острая почечная недостаточность) [2]. При «малых» («minor») или слабовыраженных НР возможна медикаментозная коррекция симптомов при сохранении химиотерапии в прежнем объеме. К сожалению, оба перечня не охватывают весь спектр НР, наблюдаемых при лечении туберкулеза.

Альтернативным подходом может стать использование объективных критериев тяжести, оценивающих степень выраженности клинико-лабораторных нарушений в каждом случае НР. Так, при оценке безопасности противоопухолевой химиотерапии успешно применяют критерии токсичности Национального института рака (США) – NCI CTCAE [7]. Аналогичные критерии разработаны отделением микробиологии и инфекционных болезней Национальных институтов здравоохранения США (Division of Microbiology and Infectious Diseases, DMID) для оценки тяжести НР на противомикробные препараты [9]; эти критерии более приближены к задачам мониторинга переносимости ПТП. В соответствии с критериями DMID и NCI CTCAE для каждого случая НР определяют степень тяжести симптомов (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие НР) по специальной таблице. Развитие НР 3-4-й степени тяжести по этим критериям может являться показанием к отмене препарата-виновника [12]. Сведений о применении стандартизированных кри-

териев токсичности для оценки тяжести и риска НР во фтизиатрической практике нет. Существуют разрозненные рекомендации по отмене ПТП при отдельных типах НР (например, при лекарственном поражении печени (ЛПП) [17], аллергических реакциях [11]).

Представляется необходимой конкретизация перечня показаний к отмене ПТП, вызвавшего НР, в рамках единой стратегии ведения пациентов с НР, на основе комплексного анализа отечественных и международных рекомендаций, изучения исходов НР у больных туберкулезом в зависимости от степени тяжести реакции по критериям токсичности и факта отмены ПТП.

Цель исследования: определение показаний к отмене препарата-виновника НР при химиотерапии у больных туберкулезом.

Материалы и методы

В проспективное обсервационное исследование включено 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2010-2015 гг. Критериями включения являлись впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и более; критериями невключения – диссеминированный туберкулез легких, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, беременность и лактация, прием любого ПТП длительностью более недели на протяжении последнего месяца. Критерием исключения служил срок пребывания в стационаре менее 60 дней.

Основные характеристики больных представлены в табл. 1. У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I режиму, у 112 (25,7%) – по IIb режиму, у 29 (6,7%) – по IV или индивидуальному режиму. В дальнейшем коррекцию схемы проводили у 348 (80,0%) больных; у 316 больных (60,7; 75,3% всех случаев коррекции) – в связи с развитием НР. ПТП резервного ряда получали 311 (71,5%) больных.

Частоту, характер и сроки возникновения НР оценивали с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ. Тяжесть НР оценивали с помощью модифицированных критериев токсичности DMID (2007) [9] и NCI CTCAE, версия 4.0 [7]. Критерии токсичности DMID являлись основным инструментом оценки и выделения НР 3-4-й степени тяжести как разработанные на модели токсического действия антибактериальных препаратов, наиболее близкой к фтизиатрической практике. При отсутствии признака в критериях DMID использовали более подробные критерии NCI CTCAE. Модификация критериев предусматривала введение и ранжирование по степени тяжести показателя эозинофилии (отсутствующего в обоих источниках).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study

Показатель	Значение		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Мужской пол	215	49,4	44,7-54,1
Возраст, лет (медиана, интерквартильный размах)	30,0 (23,0-45,0)		
Лица европеоидной расы	396	91,0	87,9-93,4
Инфильтративный туберкулез	299	68,7	64,2-72,9
Наличие деструкции легочной ткани, в т.ч. полость распада > 3 см в диаметре	189 71	43,4 16,3	38,9-48,1 13,1-20,1
Поражение обоих легких	84	19,3	15,9-23,3
Бактериовыделение (любыми методами)	242	55,6	50,9-60,2
Лекарственная устойчивость, в т.ч. множественная	89 37	20,5 8,5	16,9-24,5 6,2-11,5
Наличие симптомов интоксикации	259	59,6	54,9-64,0
Дефицит питания ¹	151	34,7	30,4-39,3
Избыточное потребление алкоголя ²	63	14,5	11,5-18,1
Нурение	171	39,9	34,8-43,9
Сопутствующие заболевания	362	83,2	79,4-86,4
Заболевания печени, в т.ч. вирусные гепатиты	64 35	14,7 8,0	11,7-18,4 5,8-11,0
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40	9,2	6,8-12,3
Аллергические реакции в анамнезе	110	25,3	21,4-29,6

Примечание: ¹ – критерии дефицита питания: индекс массы тела < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела ≥ 5% от исходной за последние 3 мес.,

² – избыточным считали потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года

Легкой считали эозинофилию до 10% (500 клеток в мкл), умеренной – 10-20% (500-1 500 клеток в мкл), выраженной (тяжелой) – 20% и более (≥ 1 500 клеток в мкл) [15, 19]. Оценивали частоту отмены ПТП в связи с НР. Причинно-следственную связь НР с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы Наранжо [1] и экспертной оценки. Тактику ПТХ в каждом случае НР определял лечащий врач (при необходимости врачебный консилиум). Ретроспективно оценивали исходы НР по состоянию на конец интенсивной фазы лечения. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах 111-201 день.

Результаты исследования

Частота учтенных НР составила 93,3% (406 больных, 95%-ный ДИ 90,6-95,4%); всего зарегистрировано 1 079 ННР (1-6 на каждого пациента, 2,91 на 100 пациенто-дней интенсивной фазы лечения). В общем спектре НР лидировали гепатотоксические реакции (ЛПП) – у 258 человек (59,3%, 95%-ный ДИ 54,6-63,8%); гиперурикемия – у 268 человек (61,6%, 95%-ный ДИ 57,0-66,1%); аллергические – у 220 человек (50,6%, 95%-ный ДИ 45,9-55,2%) и гастроинтестинальные реакции – у 139 (32,0%, 95%-ный ДИ 27,7-36,5%) пациентов. Данные типы реакций составляли 74,9% спектра НР.

НР 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE отмечены у 236 из 435 больных (54,3%, 95%-ный ДИ 49,6-58,9%), всего 334 случая НР (30,9% всех зарегистрированных НР). В спектре тяжелых НР преобладали ЛПП (29,8%), гиперурикемия и артропатии (26,5%), аллергические реакции (20,8%).

Частота НР, повлекших за собой отмену как минимум одного ПТП, составила 69,2% (95%-ный ДИ 64,7-73,3%). Всего отмечено 534 таких НР (48,6% всех реакций, 95%-ный ДИ 45,6-51,5%). В их спектре также преобладали гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные НР, гиперурикемия (рис. 1).

Факт отмены ПТП (в 54,7% случаев – рифампицина и пиперазида) в течение интенсивной фазы ассоциировался со значимым увеличением сроков интенсивной фазы и длительности пребывания в стационаре (в среднем на 34,1 дня, табл. 2).

Частота прекращения бактериовыделения в группах пациентов с НР 3-4-й степени тяжести и без таковых составила соответственно 86,4 и 88,1% ($p = 0,846$ по критерию χ^2); при НР с отменой препаратов и без таковых – 89,8 и 84,9% ($p = 0,328$).

При сопоставлении факта отмены ПТП и тяжести НР по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE (рис. 2) выяснено, что НР легкой и средней степени тяжести вели без отмены ПТП менее чем в половине случаев (336 (46,1%) из 745 НР). В то же

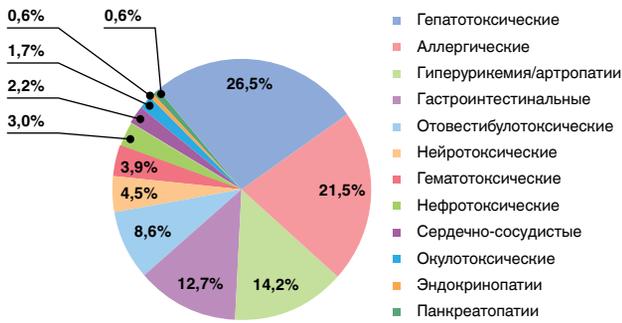


Рис. 1. Спектр нежелательных реакций, потребовавших отмены одного противотуберкулезного препарата и более. Частота каждого типа реакций представлена в % от всех случаев отмены препарата в связи с нежелательной реакцией

Fig. 1. The patterns of adverse events resulting in discontinuation of one and more drugs

The frequency of each type of the event is given in % of all cases of drug cancellation due to an adverse event

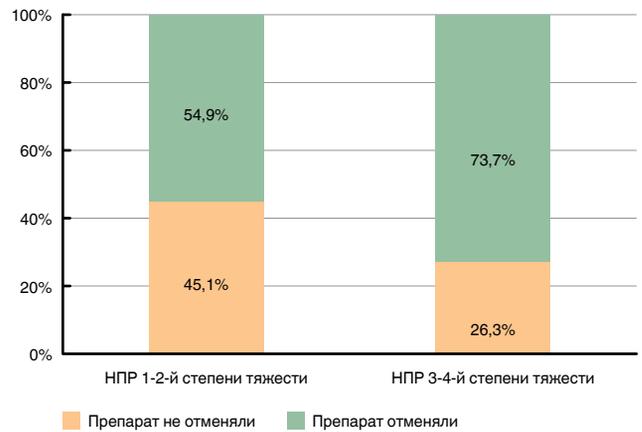


Рис. 2. Частота отмены препаратов в группах пациентов с нежелательными реакциями различной степени тяжести, в % от общего числа случаев НР в группе

Fig. 2. The frequency of drug discontinuation in the groups of patients with various degree of adverse event severity, in % out of total number of AE in the group

время у 62 (26,3%) из 236 пациентов с тяжелыми НР препарат-виновник также не был отменен.

Сделали предположение, что столь значительное число пациентов в каждой из этих групп обусловлено: а) отсутствием единых показаний к отмене препаратов; б) несовершенством использования формальных критериев токсичности для оценки тяжести НР в реальной фтизиатрической практике. Подробно проанализированы симптомы, исходы НР и показания к отмене ПТП в каждой из групп.

В группе легких и среднетяжелых НР, сопровождавшихся отменой ПТП (409 НР, рис. 3), исходом в 100% случаев было купирование симптомов, в спектре лидировали гастроинтестинальные реакции (70 из 336 случаев, 20,8%). Выделены случаи (183 НР, 17,0% всех зарегистрированных), при которых отмены препарата можно было избежать – с учетом документированной выраженности симптомов, динамики их появления и нарастания, рекомендуемой тактики ведения по данным отечественных и международных рекомендаций [2, 6, 8, 11, 16]. Доля таких случаев была максимальной для гастроинтестиналь-

ных реакций: только в 6 из 70 случаев (8,5%) нарастание симптомов, несмотря на все консервативные мероприятия, стало достаточно веским основанием для отмены препаратов. При остальных попытках консервативной тактики не предпринимали. Аналогичная ситуация отмечена в отношении сердечно-сосудистых, нефротоксических, гематологических НР. К случаям необоснованной отмены ПТП отнесены, соответственно, повышение артериального давления, синусовая тахикардия, минимальное удлинение интервала QT; реакции с воспалительными изменениями мочевого осадка или изолированным мочевым синдромом в единственном анализе мочи; случаи умеренной миелосупрессии (гемоглобин выше 100 г/л, лейкоциты выше 3 000/мкл крови). Отмена препарата при легких и среднетяжелых нейротоксических НР была обусловлена труднопереносимыми явлениями тревоги, депрессии, нарушениями сна, головными болями. Совершенствование симптоматической психотропной коррекции и психологической помощи будет способствовать сокращению числа таких случаев с повышением эффективности ПТХ и качества жизни больных.

Таблица 2. Длительность стационарного этапа противотуберкулезной химиотерапии в зависимости от наличия значимых нежелательных реакций

Table 2. The duration of in-patient stage of chemotherapy depending on the development of significant adverse events

Критерий тяжести НР	Длительность пребывания в стационаре, дни*		P**
	При наличии НР	При отсутствии НР	
НР 3-4-й степени тяжести	155 (123-213) 172,6±78,6	134,5 (98,3-180,2) 143,4±55,3	< 0,001
НР, потребовавшие отмены препарата (-ов)	154 (119-209) 169,9±74,2	132 (94,7-164,8) 135,8±54,4	< 0,001

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, среднего и среднеквадратичного отклонения.

** – по критерию Манна – Уитни. НР – нежелательная реакция

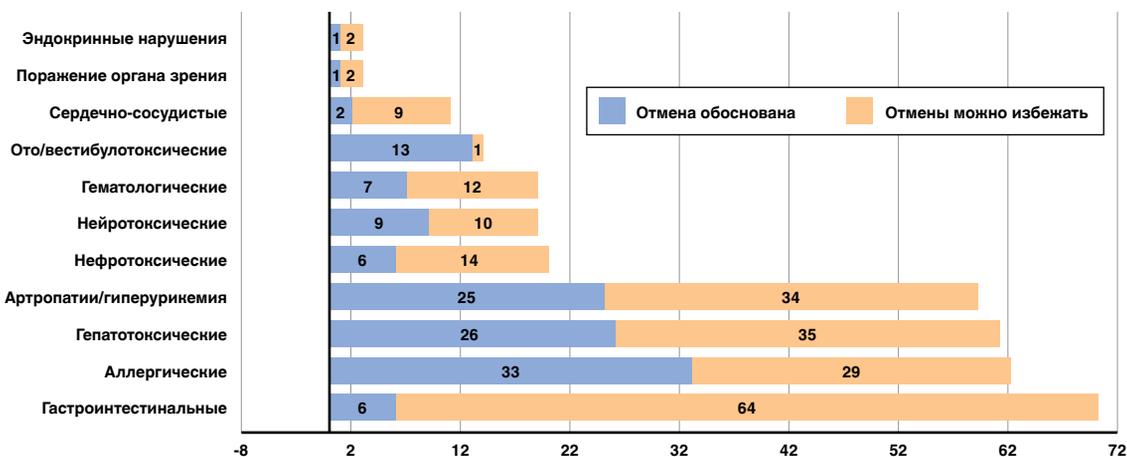


Рис. 3. Спектр нежелательных реакций 1-2-й степени тяжести по критериям токсичности (NCI CTCAE, DMID), послуживших поводом к отмене противотуберкулезного препарата (-ов). Комментарии в тексте
Fig. 3. The variety of adverse events of severity grade 1-2 as per toxicity criteria (NCI CTCAE, DMID) which were the cause for the drug discontinuation. Comments in the text

С учетом специфики осложнений, частой тенденции к прогрессированию, специализированных рекомендаций [4, 10, 17] отмену препарата считали обоснованной в 226 случаях (20,9% всех НР) при показателях, соответствующих 2-й степени тяжести по критериям токсичности:

- в случае ото- и вестибулотоксических НР – при появлении заложенности, звона и шума в ухе, до получения результатов аудиометрии, головокружения и явлений атаксии;
- при гепатотоксических реакциях – в случаях повышения уровня трансаминаз до 3-5 N при условии наличия клинических симптомов и/или гипербилирубинемии, быстрого нарастания уровня трансаминаз (с приближением к порогу 5 N);
- при аллергических НР – в случаях крапивницы, затруднения дыхания, лекарственной лихорадки и сыпей, покрывающих 30-50% поверхности тела,

- при тендинопатиях на фоне лечения фторхинолонами – в случае умеренного болевого синдрома с тенденцией к прогрессированию;
- при поражении органа зрения – при снижении остроты зрения на фоне ПТХ.

При анализе подгруппы НР 3-4-й степени тяжести без отмены препарата-виновника в 20 случаях из 62 (32,2%) констатированы сохранение и прогрессирование выявленных нарушений (табл. 3).

Лидировали случаи высокой бессимптомной гиперурикемии; при мониторинге 15 из 36 случаев (41,7%) имела место неблагоприятная динамика – сохранение или нарастание гиперурикемии, присоединение болевого синдрома и поражения почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 39 мл/мин (3 случая). У остальных пациентов (21 из 36 НР, 58,3%) отмечено постепенное снижение уровня МК на фоне уменьшения дозы пиразинамида.

Таблица 3. Характер и исходы нежелательных реакций 3-4-й степени тяжести в условиях продолжающегося приема препарата-виновника (62 случая)

Table 3. Types and outcomes of adverse events of severity grade 3-4 when the in-take of culprit drug was continued (62 cases)

Описание симптомов	Число случаев	Исход реакции
Гиперурикемия > 720 мкмоль/л (12 мг%) без клинических симптомов	50	21 – уменьшение 8 – нет динамики 7 – нарастание 14 – исход не прослежен
Лекарственное поражение печени, в том числе: Повышение трансаминаз до 6-7 N, минимальные симптомы диспепсии Повышение трансаминаз до 6-10 N без симптомов Повышение трансаминаз до 10 N без симптомов	6	2 – Выздоровление (нормализация трансаминаз в течение 1-1,5 мес) 3 – Повышение трансаминаз (до 2 N0 и билирубина до конца наблюдения) 1 – Без динамики до конца интенсивной фазы, дальнейший исход неизвестен
Другие реакции, в том числе: Стойкое повышение артериального давления 180-200/100 мм рт. ст. Тромбоз глубоких вен голени Гиперпролактинемия (уровень пролактина более 10 N), галакторея Интенсивные боли в нижних отделах живота Дебют сахарного диабета (гликемия натощак 14 ммоль/л) Ангионевротический отек	6	1 – Снижение на фоне подобранной антигипертензивной терапии 1 – Восстановление кровотока на фоне антикоагулянтной терапии 1 – Незначительное улучшение на фоне малых доз бромокриптина 1 – Улучшение на фоне консервативной терапии (спазмолитики) 1 – Частичное улучшение на фоне терапии, целевой уровень HbA1c не достигнут 1 – Нулирование после отмены альтернативного виновника - пиридоксина

Все случаи лекарственного поражения печени без отмены ПТП характеризовались умеренным (до 10 N) повышением уровня трансаминаз, отсутствием нарушений синтетической функции печени, желтухи и выраженных клинических симптомов. У 4 из 6 пациентов стойкий синдром цитолиза позволял предполагать высокий риск хронизации некровоспалительных изменений и прогрессирования фиброза. Указанные случаи подтверждают целесообразность рекомендаций Американского торакального общества по отмене ПТП при повышении уровня трансаминаз более 5 N при отсутствии клинических симптомов или более 3 N – при их наличии, во избежание риска негативных последствий [17].

Купирование других случаев тяжелых НР потребовало усилий с привлечением специалистов, переводом пациентов в профильные отделения. Заслуживает внимания случай отека Квинке в ответ на парентеральное введение пиридоксина. Подобные реакции могут служить поводом для необоснованной отмены ПТП, в то время как их настоящим виновником является один из компонентов терапии сопровождения.

На основе результатов исследования, анализа отечественных и международных рекомендаций сформирован перечень показаний к отмене ПТП при разных типах НР (табл. 4). Следует отметить приоритетную роль усилий по сохранению полноценного режима ПТХ в каждом случае НР.

Таблица 4. Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при развитии нежелательной реакции

Table 4. Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events

Тип реакции	Показания к отмене препарата
Гепатотоксические	АЛТ $\geq 3N$ при наличии любого клинического симптома поражения печени ¹ и/или гипербилирубинемии $\geq 2N$; АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов
Аллергические	Анафилактический шок, бронхоспазм, отек Квинке, крапивница Сыпь > 30% поверхности тела, и/или на слизистых оболочках, и/или с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса; распространенный кожный зуд, с нарушением сна и повседневной активности Эозинофилия периферической крови $\geq 20\%$, Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ при исключении инфекционной причины, Системная аллергическая реакция (сыпь, лихорадка, поражение внутренних органов)
Гастроинтестинальные	«Симптомы тревоги»: лихорадка, лейкоцитоз, кровь в стуле или рвотных массах; Тошнота с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, Рвота 6 раз в сутки и более; ацидоз на фоне тошноты и рвоты, Водянистый стул 7 раз в сутки и более, с признаками обезвоживания, ортостатической гипотензии, электролитного дисбаланса Выраженная боль в животе; положительные перитонеальные симптомы Тошнота, рвота, боль в животе в сочетании с повышением уровня панкреатических ферментов (амилазы, липазы) в крови Неэффективность консервативных мероприятий при менее выраженных нарушениях
Гиперурикемия и артропатии	Бессимптомная гиперурикемия ≥ 900 мкмоль/л Выраженные артралгии, не купируемые на фоне приема НПВП и снижения дозы препарата, моноартрит с выраженной болью, отеком и гиперемией сустава, болезненность и отек в проекции сухожилий
Нейротоксические	Периферическая невралгия с болевым синдромом, рефрактерным к консервативной терапии; прогрессирующая полиневралгия на фоне приема линезолида Суицидальные идеи; тяжелая депрессия ² , рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания Острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в т.ч. агрессивное поведение, дезориентация) Любой впервые возникший приступ судорог Выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению Тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению Выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности
Гематологические	Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром, включая пурпуру, при любом снижении тромбоцитов Лейкопения $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин < 80 г/л
Нефротоксические	Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч, или повышение креатинина сыворотки на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, или в ≥ 2 раза по сравнению с исходным уровнем ³ ; Протеинурия $\geq 3,5$ г/л (3+ и более в повторном анализе утренней порции мочи по данным экспресс-теста), отсутствующая в анализах до начала химиотерапии, макрогематурия
Кардиотоксические	Удлинение интервала QTc ≥ 500 мс, желудочковая аритмия, повторные синкопе на фоне удлинения интервала QTc Острый коронарный синдром
Ото- и вестибулотоксические	Головокружение, неустойчивость при ходьбе, атаксия, нистагм Шум (звон, ощущение заложенности) в ушах Снижение слуха по сравнению с исходным, подтвержденное при аудиометрии ⁴
Поражение органа зрения	Снижение остроты зрения Скотомы, нарушение полей зрения Нарушение цветовосприятия Боль в глазу в сочетании с нечеткостью зрения Признаки неврита зрительного нерва, увеита по данным офтальмологического исследования

Примечание: ¹ – Тошнота, рвота, немотивированная слабость, абдоминальный дискомфорт, желтуха.

² – Согласно Международной Классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

³ – Критерии острого почечного повреждения KDIGO, 2012 [95, 270], рекомендации Curly TB Center [216].

⁴ – Снижение звуковосприятия на 20 дБ и более на одной частоте, или на 10 дБ и более на двух смежных частотах, или любое снижение на трех последовательных частотах, на которых ранее получали хороший ответ (American Speech-Language Hearing Association Guidelines, 1994 [140])

АЛТ – аланиновая трансаминаза, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Заклучение

Таким образом, при развитии НР абсолютными показаниями к отмене ПТП в интенсивной фазе лечения являются 3-4-я степень тяжести реакции по критериям токсичности DMID/NCI CTCAE, в случаях гепатотоксических, аллергических, ото- и вестибулотоксических реакций, поражения органа зрения и тендинопатий – 2-я степень тяжести по данным критериям, с учетом риска необратимого

поражения органа и жизнеопасных осложнений. Отмена препарата (-ов) может обсуждаться при менее тяжелых реакциях в случае неэффективности всех доступных консервативных мероприятий.

Для исключения необоснованной отмены противотуберкулезных препаратов необходимо совершенствование симптоматической коррекции гастроинтестинальных, гепатотоксических, аллергических и нейротоксических реакций, гиперурикемии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. – 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 255 с.
2. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ: Европейское Региональное бюро ВОЗ, 2011. – 183 с.
3. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
4. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
5. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Кучерявая Д. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 54 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.; Тверь: «Триада», 2014. – 72 с. 3. – 28 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (дата обращения 23.03.2011)
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (дата обращения 14.04.2016)
9. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT// Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf (дата обращения 12.02.2012)
10. Fausti S. A. American Speech-Language Hearing Association (1994) Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy // Am. Speech-Lang Hear Assoc. – Vol. 36. – P. 11-19.
11. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. – 3rd ed. – 2016. [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition (дата обращения 15.09.2016 г.)
12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety – M4S (R2): current Step 4 version 2002 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf (дата обращения 12.01.11)

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Leкарства: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control.] 5th ed., Moscow, RUDN Publ., 2008, 255 p.
2. *Lecheniye tuberkuleza: rekomendatsii*. [Guidelines for treatment of tuberculosis]. 4th ed., WHO, Regional Office for Europe, 2011, 183 p.
3. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh. et al. National recommendations. Acute renal injury: main diagnostic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrologiya*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 79-104. (In Russ.)
5. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Kucheryavaya D.A. et al. *Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2015-2016 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2015-2016. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2017, 54 p.
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Iver, Triada Publ., 2014, 72 p. 3. 28 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 / National Cancer Institute, 2009. Available at: www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed as of 23.03.2011)
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, WHO, 2014. Available at: apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (Accessed as of 14.04.2016)
9. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT. Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available at: www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf (Accessed as of 12.02.2012)
10. Fausti S.A. American Speech-Language Hearing Association (1994) Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *Am. Speech-Lang Hear. Assoc.*, vol. 36, pp. 11-19.
11. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. 3rd ed., 2016. Available at: www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition. (Accessed as of 15.09.2016)
12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety – M4S (R2): current Step 4 version 2002. Available at: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf (Accessed as of 12.01.11)

13. Nahid P, Jarlsberg L. C., Rudoy I. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – № 11 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1 (дата обращения 09.09.2016 г.).
14. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 11. – P. 1382-1384.
15. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level // *Allergology Int.* – 2016. – Vol. 65. – P. 112-114.
16. PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners In Health. – 2nd ed. – Boston: Partners In Health, 2013 [Электронный ресурс] – Режим доступа: drtnetwork.org/91-general-considerations (дата обращения 15.10.2016 г.)
17. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer, R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – №8. – P. 935-952.
18. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J. G. W. et al. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 11 [Электронный ресурс] – Режим доступа: doi.org/10.1371/journal.pone.0166030
19. Weller P. F., Klion A. D. Approach to the patient with unexplained // *UpToDate*, 2016 [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia (дата обращения 16.05.2017 г.).
13. Nahid P, Jarlsberg L.C., Rudoy I. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11. Available at: www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1 (Accessed as of 09.09.2016).
14. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 11, pp. 1382-1384.
15. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level. *Allergology Int.*, 2016, vol. 65, pp. 112-114.
16. PIH Guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis / Partners In Health. 2nd ed., Boston, Partners In Health, 2013. Available at: drtnetwork.org/91-general-considerations (Accessed as of 15.10.2016)
17. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer, R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.
18. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N., Daskapan A., Kosterink J.G.W. et al. Predictors of prolonged TB treatment in a Dutch outpatient setting. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 11 Available at doi.org/10.1371/journal.pone.0166030
19. Weller P.F., Klion A.D. Approach to the patient with unexplained. *UpToDate*, 2016, Available at: www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia (Accessed as of 16.05.2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Московский научно-практический центр
борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения
города Москвы,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10; 8 (499) 785-20-82.

Иванова Диана Александровна

кандидат медицинских наук, ученый секретарь.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-лечебной работе.
E-mail: barsik@online.ru

Поступила 23.12.2017

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
10, Stronymka St.,
Moscow, 107014
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82.

Diana A. Ivanova

Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Therapy.
E-mail: barsik@online.ru

Submitted as of 23.12.2017

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МЛУ/ШЛУ МБТ У ПОДРОСТКОВ

Л. В. ПАНОВА¹, Е. С. ОВСЯНКИНА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА², С. С. САДОВНИКОВА¹, Е. А. ВИЕЧЕЛЛИ¹, А. Ю. ХИТЕВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

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

Представлены 3 случая лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков, которые демонстрируют варианты индивидуальных подходов в лечении туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Для улучшения результатов лечения использованы бронхологические методы получения материала для бактериологического исследования, своевременная коррекция химиотерапии, у одной пациентки для ускорения закрытия полости распада в легком применена клапанная бронхоблокация (установка эндобронхиального клапана), у другой пациентки при формировании множественных крупных очагов выполнена VATS-резекция верхней доли левого легкого. В результате у этих пациентов удалось использовать укороченные схемы химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью, дети, клапанная бронхоблокация, резекция легкого

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Виечелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63

INDIVIDUAL TREATMENT OF PULMONARY MDR/XDR TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS

L. V. PANOVA¹, E. S. OVSYANKINA¹, O. V. LOVACHEVA², S. S. SADOVNIKOVA¹, E. A. VIECHELLI¹, A. YU. KHITEVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

The article presents 3 clinical cases of treatment of drug resistant tuberculosis in children and adolescents, illustrating the variants of the individual approach to treatment of tuberculosis with multiple/extensive drug resistance. In order to improve treatment outcomes, bronchologic methods were used for the collection of specimens for bacteriological tests, chemotherapy regimens were adjusted in a timely manner, valve bronchial block (implantation of endobronchial valve) was used in one the patients to promote the cavity healing, the other patient underwent VATS resection of the upper lobe of the left lung due to numerous large foci. As a result, it was possible to use a short course treatment in those patients.

Key words: pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance, children, valve bronchial block, lung resection

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 55-63. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжается кризис лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Показатель успешного лечения впервые выявленного туберкулеза легких составляет 83% (когорта 2014 г.), снижаясь до 52% при наличии МЛУ МБТ (когорта 2013 г.) и до 28% при ШЛУ МБТ [1, 2]. Данные об эффективности лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражены.

В соответствии с действующими в настоящее время руководящими принципами ВОЗ по схемам лечения туберкулеза с МЛУ МБТ для большинства пациентов, в том числе детей и подростков, рекомендуется интенсивная фаза лечения продолжительностью 8 мес. при общей продолжительности химиотерапии (ХТ) 20 мес. [6, 7].

Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» дли-

тельность интенсивной фазы ХТ должна составлять 8 мес. и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом 1 мес., длительность фазы продолжения ХТ – не менее 12 мес. Общая длительность ХТ туберкулеза с МЛУ МБТ – 18-24 мес., с ШЛУ МБТ – не менее 24 мес. [5]. Клинических рекомендаций по лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков нет. Помимо ХТ, при наличии деструктивных изменений рекомендуется применение коллапсотерапии (пневмоперитонеум, бронхоблокация), хирургическое лечение [3, 4]. Следует отметить, что «Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений» также ориентированы на взрослых больных [5].

В последние годы появились сообщения о возможности применения укороченных схем ХТ туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ. Позиция ВОЗ заключается в том, что схемы лечения, значительно отличающиеся от схем, которые являются сегодняшней нормой и были рассмотрены в процессе GRADE, должны использоваться только в контек-

сте научных исследований и под пристальным мониторингом на протяжении по меньшей мере 12 мес. после окончания лечения. Наблюдение после завершения лечения направлено на раннее выявление пациентов, которые могут подвергаться высокому риску рецидива болезни и приобретения лекарственной устойчивости возбудителя [2, 8].

Детско-подростковая клиника института обладает большим опытом лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. Клинические наблюдения демонстрируют варианты индивидуальных подходов к лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Наблюдение 1

Пациентка А., 16 лет.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больной туберкулезом матерью, у которой заболевание выявлено в феврале 2016 г. (Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+). Лекарственная устойчивость МБТ к R).

Анамнез заболевания. При первом обследовании по контакту в феврале 2016 г. (компьютерная томография органов грудной клетки – КТ ОГК) выявлены изменения в верхних отделах левого легкого инфильтративного характера. Для лечения направлена в ФГБНУ «ЦНИИТ».

При поступлении жалобы: на слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Симптомы интоксикации выражены слабо. Кожные покровы бледные, чистые. Тургор тканей снижен. В легких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. По другим органам без патологии.

Лабораторные исследования. Клинический анализ крови, биохимическое исследование функции печени, общий анализ мочи – в пределах нормы. При трехкратном исследовании диагностического материала (смыв с ротоглотки) ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии не обнаружены, рост микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) в системе Bactec MGIT 960 не выявлен.

Рентгенологическое исследование. На КТ ОГК в $S_{1,2}$ слева определяется группа очагов с мелким распадом до 5 мм, ниже визуализируется лобулярный инфильтрат и в S_6 справа определяется уплотнение с размытыми контурами (рис. 1).

Инструментальные исследования. Функция внешнего дыхания (ФВД) – вентиляционная способность легких в норме, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 3,37 л (100,1% д. в.), электрокардиограмма (ЭКГ) – в пределах нормы, газы крови, кислотно-щелочное состояние (КЩС) и насыщение кислородом крови – в норме.

Учитывая отсутствие ДНК МБТ в смывах с ротоглотки, проведена бронхоскопия с забором диагно-

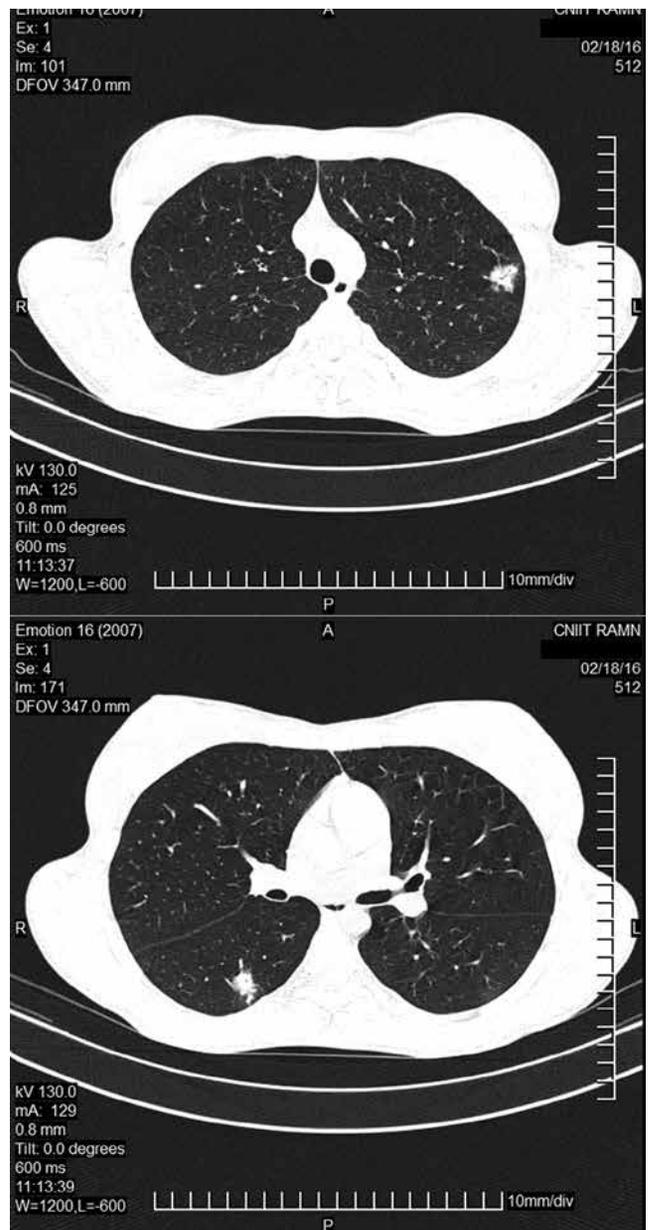


Рис. 1. Пациентка А. Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении: в $S_{1,2}$ левого легкого определяется группа акиновых, акиново-нодозальных очагов с мелким распадом до 5 мм; в субплевральной зоне S_6 правого легкого определяется уплотнение с размытыми контурами

Fig. 1. Female patient A. Axial sections of chest CT by the admission: In $S_{1,2}$ of the left lung, the group of acinous and acinus-nodular foci with minor cavities up to 5 mm are visualized; an induration with blurred outline is visualized in the subpleural area of S_6 of the right lung

стического материала из зоны поражения в легких: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и браш-биопсия для микробиологического и цитологического исследования.

При цитологическом исследовании материала БАЛ и браш-биопсии в препарате отмечаются пласты бронхиального эпителия с наличием лимфоидно-макрофагальной инфильтрации. КУМ не найдены. Цитологическая картина хронического воспаления.

При микробиологическом исследовании материала БАЛ и браш-биопсии ДНК МБТ, КУМ не обнаружены, рост МБТК в системе Bactec MGIT 960 не выявлен. У пациентки на следующий день после проведения бронхоскопии отмечалось появление кашля с мокротой. Мокрота направлена на микробиологическое исследование: обнаружена ДНК МБТ (количества ДНК недостаточно для определения лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами), получен рост МБТК в системе Bactec MGIT 960.

Через 46 дней от момента проведения бронхоскопии получен результат исследования лекарственной чувствительности МБТ в системе Bactec MGIT 960 – МБТ устойчивы к HR. Лекарственная чувствительность МБТ сохранена к EZEtoAmCmLfx.

Клинический диагноз. Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, С₆ правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). МЛУ МБТ (HR).

С учетом наличия контакта в анамнезе и данных о лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции до получения результатов микробиологического исследования пациентке была назначена стартовая ХТ по индивидуальному режиму: интенсивная фаза (60 доз): изониазид (H), пиразинамид (Z), этамбутол (E), амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2 мес. от начала лечения) ХТ изменена на IV режим (120 доз): ZEAmLfxPtoPAS. Переносимость ХТ удовлетворительная.

Динамика туберкулезного процесса:

- исчезновение симптомов интоксикации через 2 мес.,
- закрытие полости распада в С_{1,2} слева через 2 мес.

Рентгенологическое исследование через 6 мес. ХТ: отмечена положительная динамика в виде частичного рассасывания тяжистых участков уплотнения легочной ткани в субплевральной области С₃ левого легкого с признаками преобладания пневмофиброза, очагового уплотнения в С₆ правого легкого и группы очагов в С_{1,2} левого легкого с уменьшением их максимального размера с 7 до 5,3 мм.

Учитывая выраженную положительную клиническую и рентгенологическую динамику, пациентка через 6 мес. переведена на фазу продолжения IV режима (210 доз): ZEPtoPAS.

На КТ ОГК (через 13 мес. от начала лечения) отмечалась дальнейшая положительная динамика процесса в виде практически полного рассасывания очагового уплотнения в С₆ и очагов в С_{1,2} слева, полное рассасывание лобулярного инфильтрата в С₃ слева (рис. 2).

Клинический диагноз при выписке: очаговый туберкулез верхней доли левого легкого, С₆ правого легкого в фазе уплотнения, МБТ (-); МЛУ МБТ (HR).



Рис. 2. Пациентка А. КТ ОГК через 13 мес. лечения: полное закрытие полости распада в С_{1,2} левого легкого; в субплевральной зоне С₆ правого легкого отмечается полное рассасывание крупного очага, ранее определявшаяся полость распада не визуализируется

Fig. 2. Female patient A. Chest CT after 13 months of treatment: complete healing of cavities in S_{1,2} of the left lung; in the subpleural area of S₆ of the right lung the large focus is fully resolved, the cavity is no longer visualized

В представленном наблюдении у пациентки с деструктивным туберкулезом легких отсутствовало бактериовыделение, в таких случаях показаны проведение бронхоскопии с целью забора диагностического материала и микробиологического, молекулярно-генетического исследований и определение лекарственной чувствительности возбудителя. Стартовая ХТ была назначена с учетом лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции и в

последующем изменена в соответствии с результатами теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ пациентки. Отсутствие бактериовыделения, выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика процесса позволили сократить основной курс ХТ у больной с МЛУ МБТ до 13 мес. вместо рекомендованных 18-24 мес.

Наблюдение 2

Пациентка М., 16 лет.

Эпидемиологический анамнез. С октября 2009 г. (в возрасте 10 лет) девочка взята на диспансерный учет по контакту (у матери инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+). ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmCsLfx).

Анамнез заболевания. По контакту с матерью с 2009 г. ежегодно обследовалась в противотуберкулезном диспансере (ПТД) (на обзорной рентгенограмме ОГК патологии не обнаружено). Получала амбулаторно превентивный курс ХТ (изониазид 0,3 г, пиразинамид 0,75 г) 3 мес. В 2013 г. отказ от очередного курса превентивной ХТ. Изменения в легких впервые выявлены в октябре 2015 г. при очередном плановом обследовании в ПТД: на обзорной рентгенограмме от 07.10.2015 г. – инфильтративные изменения в верхних отделах левого легкого. Девочка была госпитализирована в стационар ПТД по месту жительства, где находилась на лечении 7 мес. При микробиологическом исследовании мокроты трехкратно при поступлении: ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена, КУМ обнаружены однократно (8 в поле зрения), рост МБТК в системе Bactec MGIT 960 не выявлен. Получены результаты лекарственной устойчивости МБТ к R на анализаторе GeneXpert. Назначена ХТ: ZAmSfxPtoPASCs. На фоне проводимого в течение 7 мес. лечения рентгенологической динамики процесса не отмечено – на обзорной рентгенограмме в $S_{1,2}$ слева фокус до 2 см в диаметре, в связи с чем направлена в ФГБНУ «ЦНИИТ».

При поступлении жалобы: на периодический кашель с выделением мокроты бело-желтого цвета, слабость.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Симптомы интоксикации выражены слабо. Кожные покровы бледные, чистые. В легких аускультативно дыхание везикулярное, определяются единичные хрипы в верхних отделах слева. По остальным органам без патологии.

Лабораторные исследования. Клинический анализ крови, биохимическое исследование функции печени, общий анализ мочи – в пределах нормы.

При трехкратном исследовании мокроты при поступлении ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена, КУМ при люминесцентной микроскопии не обнаружены, выявлен рост МБТК в системе Bactec MGIT 960. Получены данные об устойчивости МБТ в системе Bactec MGIT 960 к HRZEEtoAmCmCsLfx.

Инструментальные исследования. ФВД – вентиляционная способность легких в норме, ЖЕЛ – 3,78 л (113,3% д. в.), ЭКГ – в пределах нормы, газы крови – умеренная гипоксемия, КЩС и насыщение кислородом крови – в норме.

Рентгенологическое исследование. На КТ ОГК в $S_{1,2}$ слева определяется фокус размером 26×16 мм, в структуре которого визуализируются две полости общим размером до 11 мм (рис. 3).

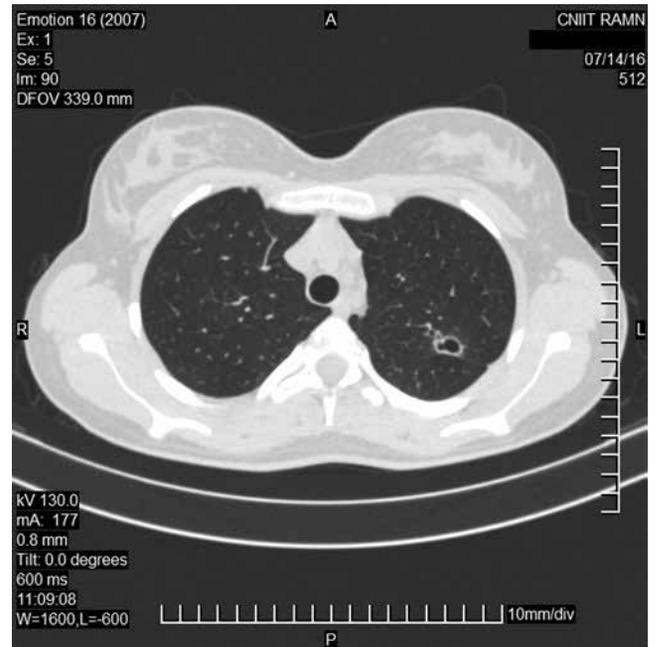


Рис. 3. Пациентка М. Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении: в $S_{1,2}$ левого легкого определяется фокус размером 26×16 мм с тяжем, идущим к апикальной плевре. В структуре фокуса две полости общим размером до 11 мм с наличием дренажного бронха

Fig. 3. Female patient M. Axial sections of chest CT by the admission: In $S_{1,2}$ of the left lung, the focus of 26×16 mm is visualized, it has fibrotic fold reaching apical pleura. There are two cavities of the total size up to 11 mm with the draining bronchus in the structure of the focus

Клинический диагноз. Инфильтративный туберкулез $S_{1,2}$ левого легкого в фазе распада, МБТ (+). ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmCsLfx). Очаг Гопа в S_9 правого легкого.

Лечение назначено по V режиму ХТ, интенсивная фаза (329 доз): ZCsPtoCmMfxLzd. Переносимость ХТ удовлетворительная.

На КТ ОГК через 2 мес. лечения в ЦНИИТ отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров полостей в структуре фокуса $S_{1,2}$ левого легкого с 11 до 8 мм.

В связи с сохранением полости распада в $S_{1,2}$ левого легкого (при общем сроке лечения 9 мес., из них 7 мес. лечения по месту жительства) и торпидным течением процесса была проведена установка эндобронхиального клапана (ЭК) в устье верхнезонального бронха левого легкого. Установка ЭК проведена во время фибробронхоскопии под

кратковременным наркозом при самостоятельном дыхании. ХТ продолжена по интенсивной фазе V режима.

На КТ ОГК через 8 мес. после установки ЭК (10 мес. лечения в ЦНИИТ) – полости распада в $S_{1,2}$ не визуализируются. ЭК из устья верхнезонального бронха левого легкого удален при фибробронхоскопии под кратковременным наркозом при самостоятельном дыхании.

На КТ ОГК через 3 мес. после удаления ЭК (11 мес. лечения) отмечается дальнейшая положительная динамика процесса в виде уплотнения посттуберкулезного фиброза с нарастанием кальцинации в $S_{1,2}$ слева. В S_9 справа визуализируется обызвествленный очаг около 2,5 мм.

Учитывая дальнейшую положительную динамику после удаления ЭК, пациентка переведена на фазу продолжения V режима ХТ (90 доз): ZCsPtoMfx.

На КТ ОГК через 3 мес. после удаления ЭК (13 мес. лечения в ЦНИИТ по V режиму ХТ) отмечается стабильная картина: тяжистый участок консолидации в $S_{1,2}$ слева с наличием нескольких мелких кальцинатов (рис. 4).

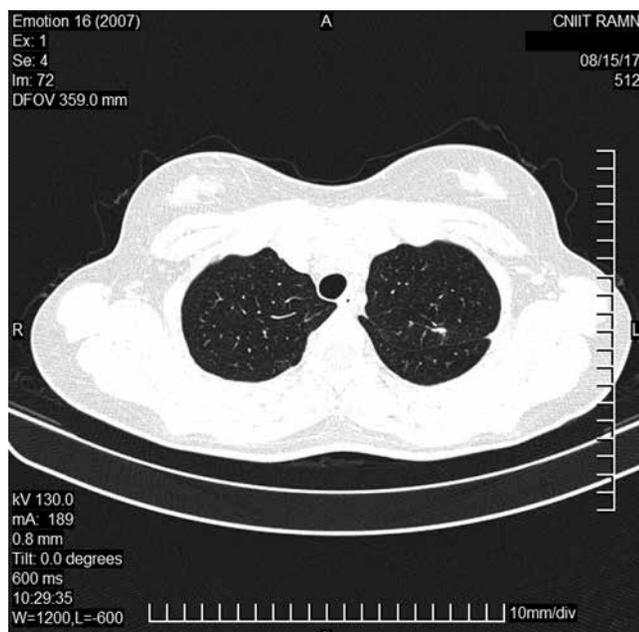


Рис. 4. Пациентка М. Аксиальные срезы КТ ОГК через 13 мес. лечения и через 3 мес. после удаления эндобронхиального клапана: отмечается стабильная рентгенологическая картина в виде тяжистого участка консолидации в $S_{1,2}$ левого легкого. Полости распада не визуализируются

Fig. 4. Female patient M. Axial sections of chest CT after 13 months of treatment and in 3 months after removal of the endobronchial valve: the X-ray signs are stable, fibrotic consolidation in $S_{1,2}$ of the left lung is visualized. No cavity is visualized

Динамика за время лечения в ЦНИИТ:

- исчезновение симптомов интоксикации через 2 мес.,
- прекращение бактериовыделения через 1 мес.,

– значительное рассасывание инфильтративных изменений в легких,

– закрытие полости распада в $S_{1,2}$ слева через 11 мес. лечения (8 мес. после установки ЭК).

Клинический диагноз при выписке. Очаговый туберкулез легких (S_6 правого, $S_{1,2}$ левого) в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ (–). ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmCsLfx). Пневмофиброз $S_{1,2}$ левого легкого. Очаг Гопа в S_9 правого легкого.

Представленный случай демонстрирует комплексный подход в лечении пациентки с деструктивным туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. Назначение ХТ с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и применение клапанной бронхоблокации позволили достичь выраженной положительной динамики у пациентки с ранее неэффективным лечением и завершить основной курс ХТ через 13 мес. при рекомендуемом курсе 24 мес.

Наблюдение 3

Пациентка Т., 15 лет.

Эпидемиологический анамнез. Подросток из семейного контакта: у отца в 2013 г. выявлен туберкулез легких с бактериовыделением. Сведений о диагнозе и лекарственной устойчивости МБТ у источника не представлено. По контакту на учете не состояла, соответственно, плановые обследования и превентивную ХТ не проводили.

Анамнез заболевания. Девочка вакцинирована БЦЖ в роддоме. Поствакцинальный рубчик 2 мм. Туберкулинодиагностика проводилась нерегулярно, сведения представлены с 2010 г. (с возраста 10 лет). Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 2010-2011 г. – 12-мм папула, в 2013 г. – 22-мм папула. По результатам пробы в 2013 г. взята на учет в ПТД по месту жительства по VIB группе, регулярные обследования не проводили. Заболевание выявлено при флюорографии ОГК в июле 2013 г., когда она обратилась за медицинской помощью с жалобами на кашель, слабость, потерю массы тела. На флюорограмме от июля 2013 г. визуализировались инфильтративные изменения в левом легком (снимки при поступлении не представлены). По результатам исследования заподозрен туберкулез, осуществлена госпитализация в стационар ПТД по месту жительства с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада, МБТ (+). Получала лечение препаратами первого и второго рядов: HRESZRbAmPAS, схемы и дозировки, а также данные о лекарственной чувствительности МБТ в представленной выписке не указаны. Учитывая сохранение через 2 мес. лечения бактериовыделения и полости распада в верхней доле левого легкого, направлена в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: на плохой аппетит, кашель, общую слабость.

Объективно. Общее состояние средней степени тяжести. Температура – 37,1°C. Симптомы ту-

беркулезной интоксикации выражены умеренно. Дефицит массы тела – 5 кг. Кожные покровы бледные, сухие, тургор мягких тканей снижен. В легких аускультативно определялось жесткое дыхание, по всем легочным полям выслушивались множественные влажные разнокалиберные хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные, тахикардия – 98 ударов в 1 мин.

Лабораторные исследования. В гемограмме отмечалось повышение СОЭ (42 мм/ч). Биохимический анализ крови, общий анализ мочи – в пределах нормы.

В мокроте двукратно методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии выявлены КУМ (+). В системе Вастес MGIT 960 получен рост МБТК. В тест-системе СИНТОЛ определена МЛУ МБТ (HR), в тест-системе HAIN-GenoTypeDRsl – лекарственная чувствительность сохранена к EAmFq, в системе Вастес MGIT 960 определена устойчивость к HRZEAm.

Инструментальные исследования. ФВД – значительное снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу, ЖЕЛ – 1,6 л (43,6% д. в.). Газы крови – умеренная гипоксемия, снижение PO_2 . КЩС в норме.

ЭКГ – ритм синусовый, перегрузка правых отделов сердца.

Бронхоскопия – полный рубцовый стеноз верхнедолевого бронха слева с пигментацией, наиболее вероятно посттуберкулезный.

Рентгенологическое исследование. На КТ ОГК при поступлении (рис. 5) – в верхней доле левого легкого визуализируется крупный фокус инфильтрации размером 20×25 мм с неровными контурами и наличием в структуре полости распада до 4 мм в диаметре. В нижней доле левого легкого – фокусы инфильтрации с неровными контурами размером до 15 мм.

Клинический диагноз при поступлении. Инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада, МБТ (+). МЛУ (HRZEAm). Посттуберкулезный рубцовый стеноз верхнедолевого бронха слева.

Лечение. Учитывая полученные данные о лекарственной устойчивости МБТ (HR), ХТ была назначена по интенсивной фазе IV режима: ZECmLfxPasPto. Через 2 мес. после получения данных о ЛУ МБТ в системе Вастес MGIT 960 (HRZEAm) ХТ была скорректирована, лечение продолжено по схеме CmLfxPasPtoCs.

Рентгенологическое исследование. Через 3 мес. лечения отмечается закрытие полости распада в структуре крупного фокуса в верхней доле левого легкого.

После получения курса капреомицина (3 мес.), препарат был отменен, в схему ХТ включены амоксилав (Amx) и клацид (Kl). ХТ продолжена по интенсивной фазе IV режима по схеме: LfxPASPToCsAmxKl.

Рентгенологическое исследование. Через 6 мес. лечения (рис. 6) сформировались множественные ту-



Рис. 5. Пациентка Т. Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении: в верхней доле левого легкого крупный фокус инфильтрации с неровными контурами с наличием в его структуре полости распада до 4 мм в диаметре; в нижней доле левого легкого инфильтративные изменения

Fig. 5. Female patient T. Axial sections of chest CT by the admission: In the upper lobe of the left lung, a large infiltration focus with blurred outline is visualized, there is a cavity up to 4 mm in size in its structure. Infiltrate changes are visualized in the lower lobe of the left lung

беркулемы верхней доли левого легкого размером от $7,5 \times 8$ до $11,2 \times 9,2$ мм. В нижней доле левого легкого – частичное рассасывание фокусов инфильтрации.

Учитывая положительную клиническую, лабораторную (абациллирование через 1 мес.) и рентгенологическую динамику (закрытие полости распада через 3 мес.), через 6 мес. пациентка переведена на фазу продолжения IV режима: LfxPASPToCs.

В связи с формированием множественных туберкулем в верхней доле левого легкого проведена консультация торакального фтизиохирурга, рекомендовано оперативное лечение. В октябре 2014 г. (через 8 мес. консервативного лечения) проведена VATS-резекция верхней доли левого легкого.

При микробиологическом исследовании операционного материала методом люминесцентной микроскопии выявлены КУМ (+++), методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе HAIN-GenoTypeDRsl: сохранена чувствительность МБТ к фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам. Рост МБТК в системе Вастес MGIT 960 не выявлен. При патогистологическом исследовании операционного материала определена умеренная активность специфического процесса.

Учитывая объем операции (лобэктомия), отсутствие роста МБТК из операционного материала,

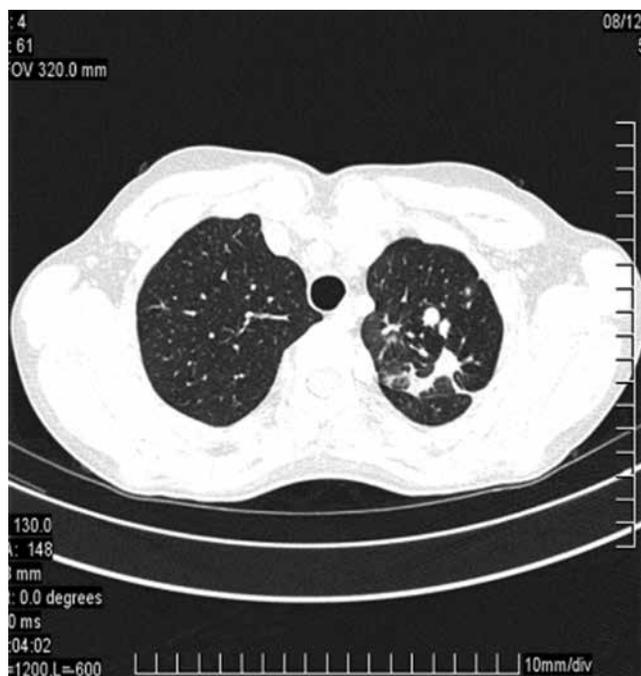


Рис. 6. Пациентка Т. Аксиальные срезы КТ ОГК через 6 мес. лечения: в верхней доле левого легкого множественные туберкулемы

Fig. 6. Female patient T. Axial sections of chest CT after 6 months of treatment: multiple tuberculomas are visualized in the upper lobe of the left lung

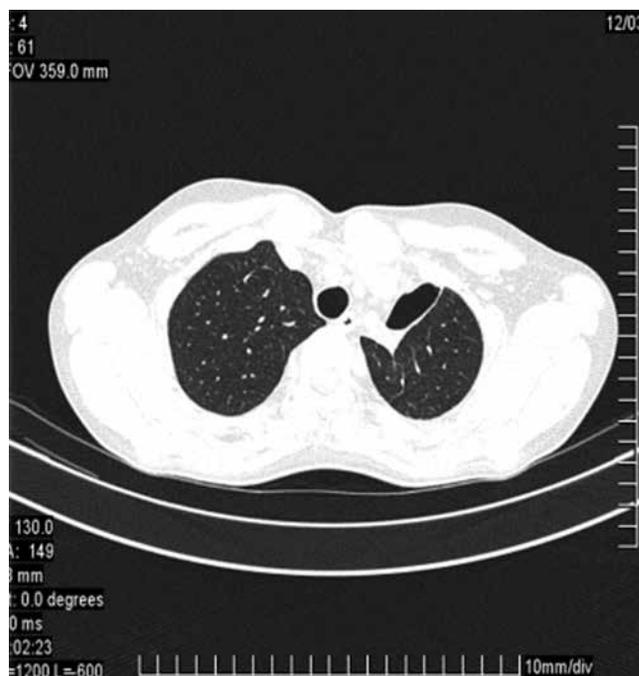


Рис. 7. Пациентка Т. Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 мес. после операции: в верхней половине левого гемиторакса определяется остаточная полость размером 33 × 15 мм

Fig. 7. Female patient T. Axial sections of chest CT in 2 months after surgery: the residual cavity of 33 x 15 mm in size is visualized in the upper part of left hemithorax

умеренную активность специфического процесса, лечение было продолжено до 6 мес. после операции по прежней схеме: LfxPasPtoCs.

Рентгенологическое исследование. Через 2 мес. после операции – в верхней части левого гемиторакса сформировалась остаточная полость размером 33 × 15 мм (рис. 7).

Проведена консультация хирургов, рекомендована отсроченная торакопластика для уменьшения гемиторакса. Операция проведена в декабре 2014 г. (через 2 мес. после лобэктомии).

В связи с осложненным послеоперационным периодом и необходимостью проведения повторного хирургического вмешательства лечение было продолжено до 12 мес. (после первой операции) по схеме: LfxPASPtoCs.

Рентгенологическое исследование. Через 8 мес. после второй операции (рис. 8) оставшаяся нижняя доля левого легкого выполняет весь объем уменьшенного торакопластикой гемиторакса, остаточной полости нет. В левом легком визуализируются очаги гомогенной структуры в фазе уплотнения.

Динамика за время лечения:

- исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации через 1 мес.;
- прекращение бактериовыделения через 1 мес.;
- прекращение кашля через 1 мес.;
- нормализация аускультативной картины в легких – через 1 мес.;
- нормализация гемограммы – через 3 мес.;

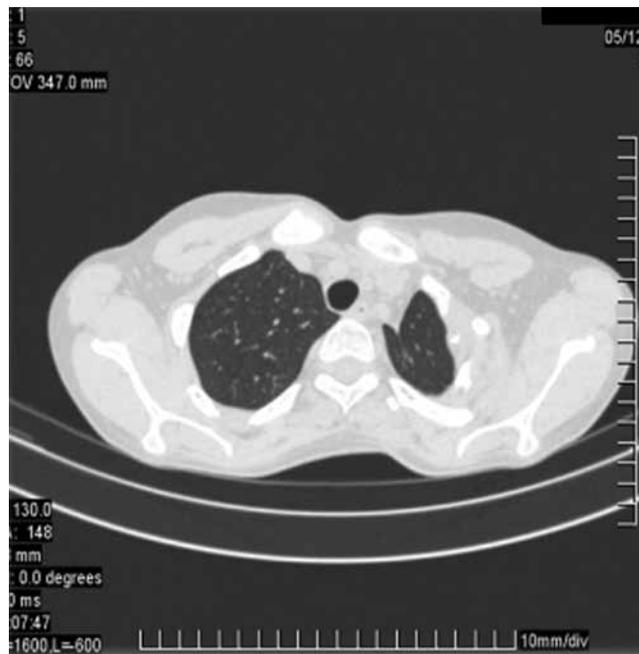


Рис. 8. Пациентка Т. Аксиальные срезы КТ ОГК через 8 мес. после операции: уменьшение левого гемиторакса после проведения торакопластики, ликвидирована остаточная полость

Fig. 8. Female patient T. Axial sections of chest CT in 8 months after surgery: the reduction of the left hemithorax after thoracoplasty, the residual cavity has been removed

– рентгенологическая динамика – закрытие полости распада в структуре крупного фокуса в верхней доле левого легкого через 3 мес.

Клинический диагноз при выписке. Очаговый туберкулез нижней доли левого легкого в фазе уплотнения, МБТ (–). Состояние после ВАТС-резекции верхней доли левого легкого по поводу множественных туберкулем и трехреберной торакопластики по поводу остаточной полости левого гемиторакса.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует персонафицированный подход в лечении пациентки с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. Своевременная коррекция ХТ с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и применение хирургических методов позволили достичь благоприятного исхода заболевания.

Заключение

Данные клинические примеры демонстрируют возможность использования у подростков с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ укороченных схем

ХТ при наличии четкого обоснования сокращения сроков лечения на каждом этапе. Такой опыт возможен в условиях федеральных центров с анализом отдаленных результатов лечения не менее 3 лет наблюдения после выписки из стационара. Внедрение в практическое здравоохранение возможно после проведения научных исследований с использованием приемов доказательной медицины при получении благоприятных результатов. Наряду с ХТ, для сокращения ее сроков в показанных случаях целесообразно применение патогенетических методов, способствующих усилению процессов репарации (клапанная бронхоблокация). В ряде случаев (при позднем выявлении заболевания, ранее неэффективном лечении) развиваются распространенные процессы, а также осложнения, требующие хирургического вмешательства. Показания к операции, как правило, обсуждаются при туберкулемах, распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе, эмпиеме плевры. Таким образом, эффективность лечения туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков обеспечивает персонафицированный комплексный подход.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом 2016 г. http://who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. Использование краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
3. Панова Л. В. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 48 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. – 2015. – 68 с. <http://roftb.ru/structure/>
5. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М., 2015. – 23 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, World Health Organization. 2011.
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second Edition. – WHO. – 2014. – 125 p.
8. Van Deun A., Maug A. K., Salim M. A., Das PK, Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 684-692.

REFERENCES

1. *Doklad o global'noy bor'be s tuberkulezom, 2016 g. Osnovnye polozeniya.* [Global tuberculosis report, 2016. Main provisions]. http://who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. *Ispolzovanie kratkosrochnykh skhem lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivostyu.* [Short course treatment of multiple drug resistant tuberculosis]. http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
3. Panova O.V. *Kompleksnoe lechenie destruktivnogo tuberkuleza legkikh u detej i podrostkov. Autoref. diss. dokt. med. nauk.* [Comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis in children and adolescents. Doct. Diss.]. Moscow, 2013, 48 p.
4. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustojchivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd Edition. 2015, 68 p. <http://roftb.ru/structure/>
5. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy.* [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, 2015, 23 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, World Health Organization. 2011.
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second Edition. WHO, 2014, 125 p.
8. Van Deun A., Maug A.K., Salim M.A., Das PK, Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 5, pp. 684-692.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний».
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Садовникова Светлана Сергеевна

доктор медицинских наук,
заведующая 1-м хирургическим отделением.
E-mail: sadovnikova.sv@mail.ru

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Виечелли Евгения Александровна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief researcher of National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases.
4, Dostoyevsky st.,
Moscow, 127473
E-mail: lovoll@yandex.ru

Svetlana S. Sadovnikova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Surgery Department no.1.
E-mail: sadovnikova.sv@mail.ru

Antonina Yu. Khiteva

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Evgeny A. Viechelli

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Поступила 12.09.2017

Submitted as of 12.09.2017

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

www.tibl-journal.com

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

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

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

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

Научно-практический журнал
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 96, №2, 2018

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

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

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

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

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 96, no.2, 2018

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Типография PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. A. Perunova

E-mail: Perunova@fiot.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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

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

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

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (499) 665-28-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**
Pharmaceutical

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

www.diaskintest.ru

1. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2011. - т. 15. – №2. – С. 11-21.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).
3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.