

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

**TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES**

Том 97

4
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskinest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семехина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Качетков Я.А., Семехина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97

4

2019

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Армении за 16 лет (2002-2017 гг.)
Николаян Л. Т. 5
- Распространенность мутаций в генах микобактерий туберкулеза, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом в разных возрастных группах
Салина Т. Ю., Морозова Т. И. 12
- Влияние употребления психоактивных веществ на развитие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов
Нулабухова Е. И., Зимина В. Н., Чернова И. П., Мурзанова Т. А., Беляева В. В., Кравченко А. В. 19
- Изменение состояния гемодинамики на фоне курса сурфактант-терапии у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой
Анулова Е. А., Степанова О. В., Ловачева О. В., Сейлиев А. А., Шаповалов Н. Г., Розенберг О. А. 25
- Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов
Старшинова А. А. 30
- Непосредственные результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом
Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большанова И. А. 36

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- Реализация программ повышения квалификации по фтизиатрии с применением образовательных дистанционных технологий в системе дополнительного профессионального образования
Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Калачева Т. П., Колоколова О. В., Кабанец Н. Н., Янова Г. В. 41

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Впервые диагностированный муковисцидоз у беременной женщины
Герасимова А. С., Челбаева Е. А., Демчук Е. А., Тарасеева Г. Н. 47
- Микобактериоз легких у пациентки с нормальным иммунным статусом
Фролова О. П., Бутыльченко О. В., Стаханов В. А., Северова Л. П. 52

ОБЗОР

- Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина
Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. 56

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

4
2019

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

ORIGINAL ARTICLES

- Tuberculosis situation in Armenia over a 16-year period (2002-2017)
Nikolayan L.T. 5
- Prevalence of mutations in Mycobacterium tuberculosis genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups
Salina T.Yu., Morozova T.I. 12
- The impact of substance abuse on the development of active tuberculosis in HIV positive patients depending on their CD4 count
Kulabukhova E.I., Zimina V.N., Chernova I.P., Murzakova T.A., Belyaeva V.V., Kravchenko A.V. 19
- Changes in hemodynamics during the course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent asthma
Akulova E.A., Stepanova O.V., Lovacheva O.V., Seyliev A.A., Shapovalov K.G., Rozenberg O.A. 25
- The efficacy of the combination drug of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate in the treatment of bronchial tuberculosis
Starshinova A.A. 30
- Immediate results of lung resections in patients with fibrous cavernous tuberculosis
Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A. 36

EDUCATIONAL ACTIVITY

- Implementation of professional development programs in phthysiology using the technology of distance training within additional professional education system
Filinyuk O.V., Buynova L.N., Kalacheva T.P., Kolokolova O.V., Kabanets N.N., Yanova G.V. ... 41

CLINICAL CASES

- Newly diagnosed cystic fibrosis in a pregnant woman
Gerasimova A.S., Chelbaeva E.A., Demchuk E.A., Taraseeva G.N. 47
- Pulmonary mycobacteriosis in a female patient with non-compromised immunity
Frolova O.P., Butylchenko O.V., Stakhanov V.A., Severova L.P. 52

REVIEW

- Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline
Mozhokina G.N., Samoylova A.G. 56



ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В АРМЕНИИ ЗА 16 ЛЕТ (2002-2017 гг.)

Л. Т. НИКОЛАЯН

Национальный центр по борьбе с туберкулезом, г. Абовян, Армения

Цель исследования: сравнение и анализ количественных и качественных эпидемиологических показателей по туберкулезу в двух временных периодах в Республике Армения (по 8 лет каждый) для оценки эффективности внедренных противотуберкулезных мероприятий.

Материалы и методы. Использованы данные модифицированных документов статистической отчетности противотуберкулезных диспансерных учреждений (форма 33 и форма 61б) за 2002-2017 гг. Показатели разбиты на два временных периода с промежутками 8 лет (I период – 2002-2009 гг., II период – 2010-2017 гг.).

Результаты. Анализ показал снижение во II периоде по сравнению с I периодом показателей заболеваемости и распространенности в 1,4, смертности – в 2,6, заболеваемости детей – в 2,3 раза, снижение доли больных с фибринозно-кавернозным туберкулезом легких среди впервые выявленных пациентов с легочными формами туберкулеза на 55,8%, а также доли бактериовыделителей на 54,8% среди всех выявленных больных.

Однако во II периоде по сравнению с I периодом увеличилась доля умерших в течение первого года болезни на 50,8%, были стабильны показатели: заболеваемости внелегочными формами туберкулеза (6,1 и 7,6 на 100 тыс. населения), ранних рецидивов туберкулеза (3,3 и 3,0 на 100 тыс. населения), заболеваемости среди контактов (1 414,8 и 1 220,7 на 100 тыс. среднегодового числа учтенных контактов).

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, распространенность, смертность, ВИЧ-инфекция, контакт с больным туберкулезом

Для цитирования: Николаян Л. Т. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Армении за 16 лет (2002-2017 гг.) // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-5-11>

TUBERCULOSIS SITUATION IN ARMENIA OVER A 16-YEAR PERIOD (2002-2017)

L. T. NIKOLAYAN

National Tuberculosis Control Center, Abovian, Armenia

The objective of the study: to compare and analyze of quantitative and qualitative tuberculosis epidemiological rates during two periods of time, 8 years each, in the Republic of Armenia, in order to assess the effectiveness of implemented TB control measures.

Subjects and methods. The data of the modified statistical reports of TB dispensaries (Form 33 and Form 61b) for 2002-2017 were used. The rates were broken down into two time periods of 8 years each (Period I – 2002-2009, Period II – 2010-2017).

Results. In Period II compared to Period I, the analysis showed the reduction of the following rates: tuberculosis incidence and prevalence by 1.4 times, mortality by 2.6 times, incidence in children by 2.3 times; the portion of those with fibrous cavernous tuberculosis among new pulmonary tuberculosis cases went down by 55.8% and those with bacillary excretion went down by 54.8% among all detected cases.

However, in Period II versus Period I, the portion of those died within the 1st year after detection of the disease increased by 50.8%, while the following rates remained stable: extrapulmonary tuberculosis incidence (6.1 and 7.6 per 100,000 population), early relapses of tuberculosis (3.3 and 3.0 per 100,000 population), and incidence among contacts (1,414.8 and 1,220.7 per 100,000 of average annual number of notified contacts).

Key words: tuberculosis, morbidity, prevalence, mortality, HIV infection, contact with tuberculosis patient

For citations: Nikolayan L.T. Tuberculosis situation in Armenia over a 16-year period (2002-2017). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 5-11. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-5-11>

Основными разделами глобальных отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) являются данные эпидемиологического надзора за туберкулезом, включающие оценку так называемого «бремени туберкулеза» в виде расчетных значений заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза [1]. Глобальная эпидемия туберкулеза может быть ликвидирована только при условии активной работы всех стран, которые одобрили стратегию ВОЗ по ликвидации туберкулеза и ее амбициозные цели [8, 9].

Материалы и методы

В основу настоящего аналитического обзора легли данные модифицированных документов

статистической отчетности противотуберкулезных учреждений, принятые в Республике Армения (форма 33 и форма 61б) за 2002-2017 гг. Показатели разбиты на два последовательных временных периода по 8 лет каждый (I период – 2002-2009 гг., II период – 2010-2017 гг.). Во II временном периоде начали действовать принятые правительством республики нормативные документы, регулирующие планирование и проведение противотуберкулезных мероприятий в Армении, внедрены в практику новые противотуберкулезные препараты, диагностические методы и оборудование, направленные на раннее выявление туберкулеза. Для оценки достоверности разности средних величин использован двусторонний вариант критерия Стьюдента.

Цель исследования: сравнение и анализ количественных и качественных эпидемиологических показателей по туберкулезу в двух временных периодах в Республике Армения (по 8 лет каждый) для оценки эффективности внедренных противотуберкулезных мероприятий.

Результаты исследования

На рис. 1 представлена динамика показателя заболеваемости туберкулезом (новые случаи и рецидивы) на 100 тыс. всего населения за 16 лет, а также заболеваемость детей на 100 тыс. детского населения и доля (%) детей среди заболевших туберкулезом.

Как видно из рис. 1, за I период (2002-2009 гг.) заболеваемость туберкулезом всех форм возросла в 1,2 раза – с 37,6 до 45,5; пик заболеваемости отмечен в 2005 г. – 61,3 (на 100 тыс. населения). Постепенное постоянное снижение данного показателя началось с 2006 г. и происходило на фоне активизации противотуберкулезной работы по раннему выявлению и профилактике туберкулеза: дали результат закупка и внедрение цифровых флюорографов, двух- и четырехмодульных GeneXpert приборов в лабораториях, усовершенствование программы социальной помощи больным туберкулезом. В результате среднегодовой показатель заболеваемости туберкулезом во II периоде ($33,31 \pm 2,24$) по сравнению с I ($47,65 \pm 2,32$) снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Показатель заболеваемости детей за I период (2002-2009 гг.) возрос с 8,9 до 11,0 (максимальный уровень зарегистрирован в 2006 г. – 19,1) (на 100 тыс. детского населения), тогда как в течение II периода (2010-2017 гг.) отмечено постепенное

снижение показателя с 10,2 до 3,2 на 100 тыс. детского населения, всего в 3,2 раза. Отмечается статистически значимое снижение между среднегодовыми показателями I ($13,65 \pm 1,16$) и II ($5,94 \pm 0,89$) периодов ($p < 0,05$). Доля детей среди всех случаев заболевания туберкулезом снизилась более чем в 2 раза (среднегодовые показатели соответственно I и II периодам составили $7,31 \pm 0,53$ и $3,29 \pm 0,27\%$, $p < 0,05$). Определенное значение при этом мог иметь пересмотр численности (уменьшение) детского населения в связи с миграционными процессами и уменьшением рождаемости.

На рис. 2 представлены заболеваемость внелегочными формами туберкулеза и доля таких пациентов среди всех выявленных больных. Как видно из рис. 2, заболеваемость внелегочным туберкулезом остается на низких цифрах, но несколько увеличилась ($6,08 \pm 1,08$ и $7,56 \pm 0,64$ в I и II периоды соответственно, $p > 0,05$), что связано с трудностями при диагностике и низкой настороженностью специалистов различных профилей в отношении туберкулеза. Подобные явления имеют место в РФ и в других странах СНГ [5, 6]. Между I и II периодами в Армении зафиксировано увеличение доли внелегочных форм с $12,84 \pm 2,4$ до $23,01 \pm 0,92\%$ соответственно ($p < 0,05$) среди всех выявленных больных туберкулезом. Это следствие того, что в 2007 г. в список внелегочного туберкулеза включен экссудативный плеврит, который по 2006 г. включительно входил в раздел «Туберкулез органов дыхания».

Среднегодовой показатель заболеваемости легочным туберкулезом с бактериовыделением на 100 тыс. населения (рис. 3) значительно снизился – с $17,26 \pm 0,87$ до $9,06 \pm 0,63$ (соответственно в I и II периодах, $p < 0,05$). Доля бактериовыделителей среди всех выявленных больных туберкуле-

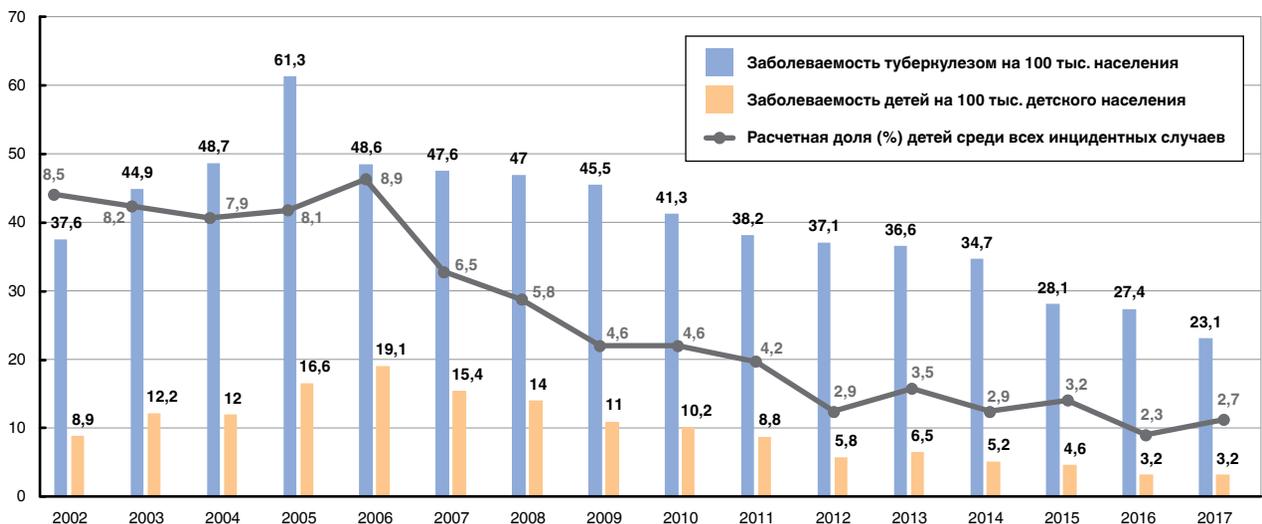


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом (инцидентные случаи – новые случаи + рецидивы) на 100 тыс. населения по годам и заболеваемость детей на 100 тыс. детского населения. Расчетная доля (%) детей среди всех инцидентных случаев

Fig. 1. Tuberculosis incidence (incident cases – new cases + relapses) per 100,000 population by years and the incidence in children per 100,000 children. Estimated proportion (%) of children among all incident cases

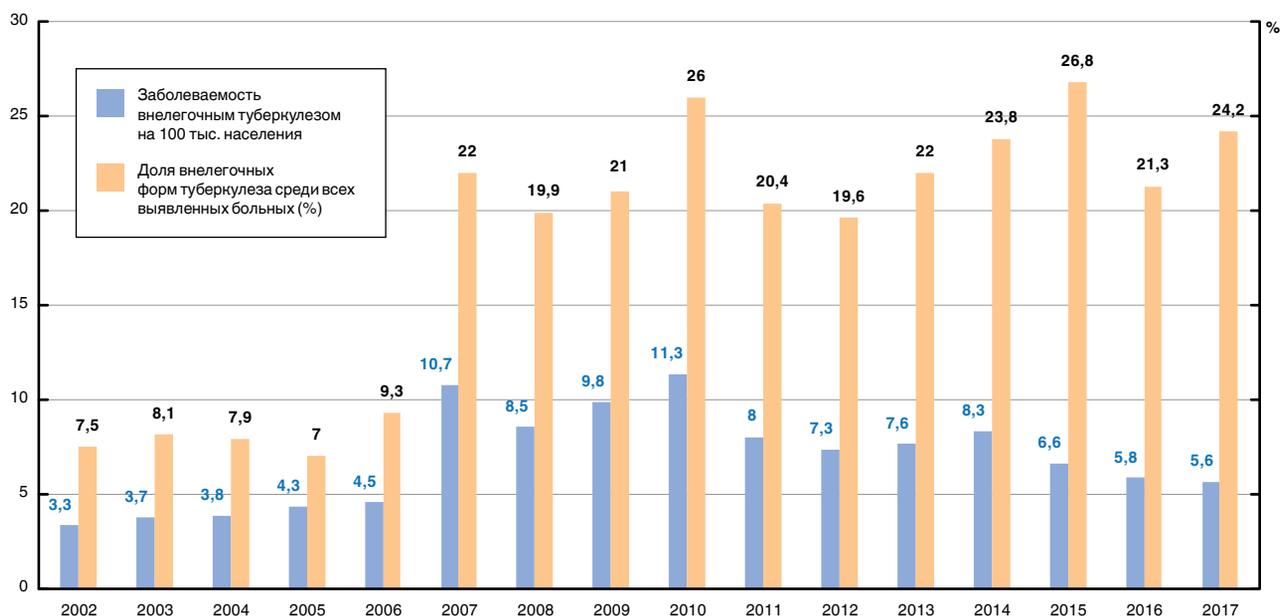


Рис. 2. Заболееваемость внелегочными формами туберкулеза по годам и доля таких больных среди всех выявленных больных туберкулезом

Fig. 2. Extrapulmonary tuberculosis incidence by years and the proportion of such patients among all detected tuberculosis patients

зом органов дыхания снизилась с $41,08 \pm 0,95$ до $35,3 \pm 0,78\%$ (среднегодовые показатели соответственно в I и II периодах, $p < 0,05$).

О своевременности выявления легочного туберкулеза свидетельствует доля больных с деструкцией легочной ткани, в том числе фиброзно-кавернозной формой среди всех выявленных больных легочным

туберкулезом. Как видно из данных рис. 3, среднегодовой показатель больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких на 100 тыс. населения во II периоде сократился до $0,5 \pm 0,1$ с $1,65 \pm 0,13$ в I периоде ($p < 0,05$), что отчетливо видно по доле фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ($1,9 \pm 0,22$ и $4,16 \pm 0,25\%$ соответственно во II и в I периодах,

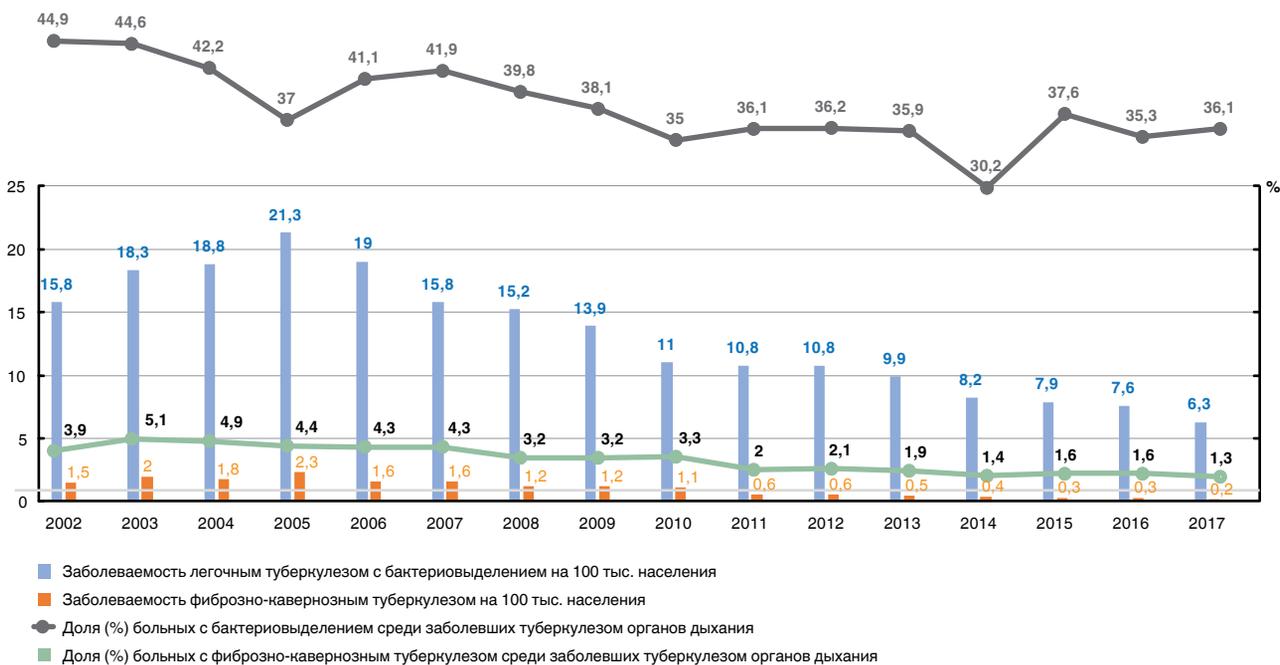


Рис. 3. Среднегодовой показатель заболееваемости легочным туберкулезом с бактериовыделением, с фиброзно-кавернозной клинической формой на 100 тыс. населения и доля (%) таких больных среди всех заболевших туберкулезом органов дыхания

Fig. 3. The average annual incidence of pulmonary tuberculosis with bacterial excretion, fibrous cavernous form per 100,000 population and the proportion (%) of such patients among all cases of respiratory tuberculosis

$p < 0,05$) и свидетельствует об улучшении работ по активному выявлению туберкулеза легких. Это связано в определенной степени с активным привлечением лиц из групп риска к периодическим флюорографическим исследованиям, от которых в Армении отказались с середины 90-х годов прошлого столетия, которые сохранились лишь для лиц из контакта, работников противотуберкулезных учреждений, призывников, военнослужащих и контингента исправительных учреждений.

Важным показателем качества работы в очагах туберкулеза является заболеваемость контактных лиц (рис. 4), которая в республике высока. За рассматриваемые два периода этот показатель не претерпел значительных изменений ($1\,414,8 \pm 221,08$ и $1\,220,69 \pm 149,33$ среднегодовые показатели ($p > 0,05$) на 100 тыс. населения соответственно в I и II периоды). Начиная с относительно низкого уровня в начале I периода, этот показатель постепенно достиг $2\,261,6$ и во II периоде сохранял высокие позиции, за исключением 2015 г. ($422,8$). Во многих семьях наблюдаются случаи одновременного заболевания нескольких (по 2-3) членов семьи, что объясняется в основном поздним выявлением источника инфекции (чаще всего это отец детей, трудовой мигрант). Показатель среднегодовой заболеваемости контактных лиц превышает показатель среди всего населения в 29,7 и 36,7 раза соответственно периодам наблюдения. Однако доля контактных лиц среди всех заболевших небольшая. Наименьший показатель наблюдался в 2002 г. – 2,3%, наибольший отмечен в 2016 г. – 5,4%. Среднегодовые показатели по I и II периодам статистически значимо не отличаются ($4,00 \pm 0,51$ и $3,74 \pm 0,42\%$; $p > 0,05$).

Смертность от туберкулеза в последнее десятилетие вновь стала одним из основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [2, 6]. При этом важное значение придается анализу струк-

туры смертности: умершие в течение первого года болезни, посмертно диагностированные, больные туберкулезом, умершие от других причин. На рис. 5 представлена динамика некоторых из перечисленных показателей в республике за 16 лет. Показатель смертности от туберкулеза существенно изменился и в среднем составил в I периоде $4,59 \pm 0,19$ на 100 тыс. населения, во II – статистически значимо более низкий – $1,80 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). Доля умерших в течение первого года после регистрации туберкулеза (табл.) повысилась в 2 раза, что можно объяснить ростом заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с $0,34 \pm 0,08$ в I периоде до $1,93 \pm 0,26$ – во II периоде на 100 тыс. населения ($p < 0,05$) (рис. 5). Доля таких больных среди умерших за последние годы выросла: с 82,6% в 2014 г. до 89,5% в 2017 г. ($p > 0,05$).

Отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса при туберкулезе отмечают и другие исследователи [3, 7, 9]. Анализ среднего показателя летальности впервые выявленных больных показал его стабильность – $55,75 \pm 2,99$ и $55,22 \pm 4,83\%$ соответственно в I и II периоды ($p > 0,05$).

Показатель распространенности туберкулеза, рассчитываемый на основании данных системы регистрации случаев туберкулеза, имеет высокий уровень неопределенности. Однако ВОЗ настоятельно рекомендует проведение популяционных исследований по изучению распространенности туберкулеза, что необходимо для измерения реального бремени туберкулеза в каждой стране.

За 16 лет показатель распространенности туберкулеза снизился на 26,6% (с $162,13 \pm 13,59$ до $119,89 \pm 2,48$ среднегодовые показатели на 100 тыс. населения соответственно в I и II периодах, $p < 0,05$). Соотношение между показателем заболеваемости и распространенности почти одинаковое и составило 1:3,4 в I периоде и 1:3,6 во II периоде.

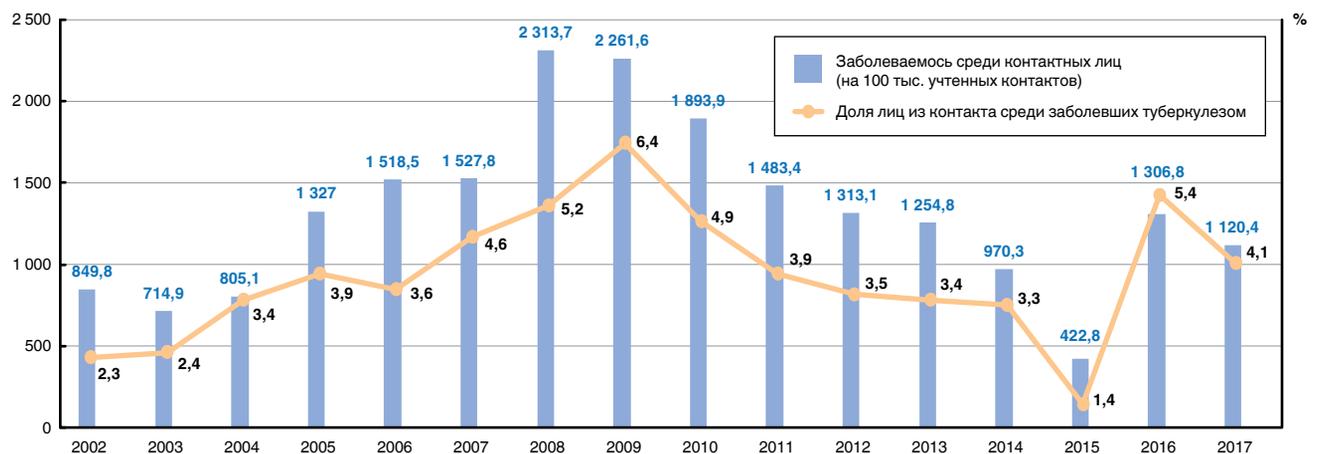


Рис. 4. Заболеваемость контактов (всех возрастов) на 100 тыс. установленных контактов по годам и доля лиц из контакта среди всех заболевших

Fig. 4. The incidence among contacts (all ages) per 100,000 of detected contacts by years and the proportion of those exposed to TB among all patients

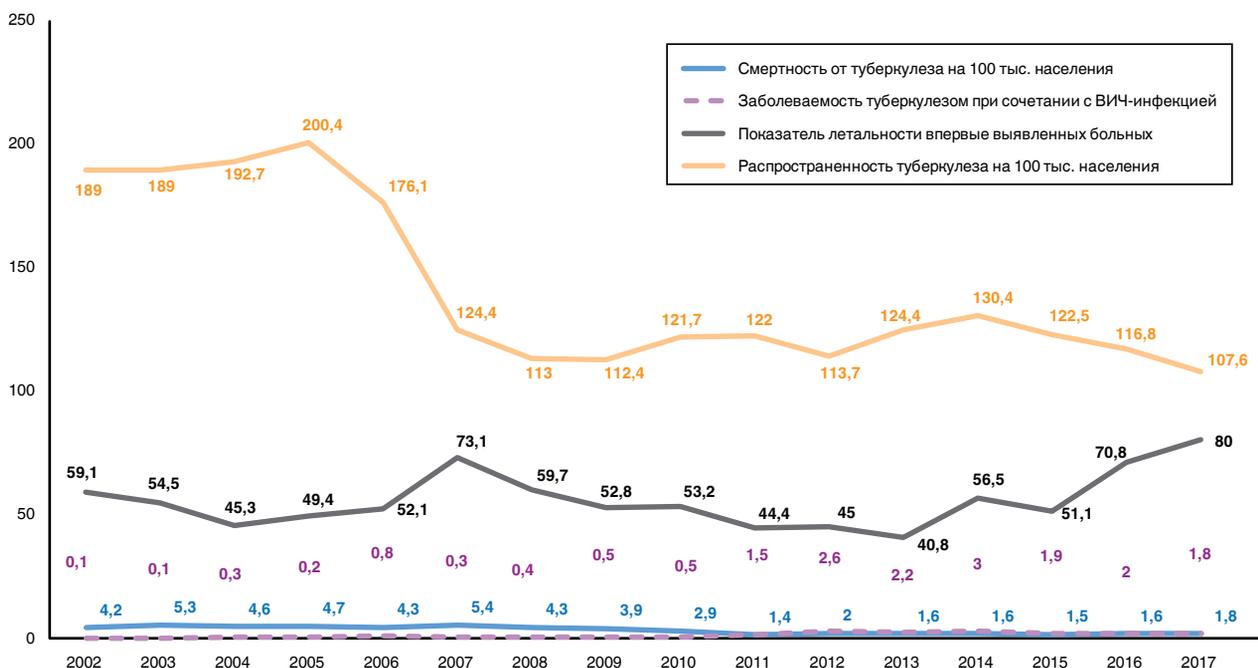


Рис. 5. Показатели по годам наблюдения: смертность от туберкулеза на 100 тыс. населения, заболеваемость туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения, доля (%) больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди умерших, распространенность туберкулеза на 100 тыс. населения
Fig. 5. Rates by years of follow-up: tuberculosis mortality per 100,000 population, tuberculosis incidence with concurrent HIV infection per 100,000 population, percentage (%) of patients with TB/HIV co-infection among those died, and tuberculosis prevalence per 100,000 population

Приведенные данные свидетельствуют о накоплении «резервуара» больных с хроническим течением туберкулеза и необходимостью сокращения сроков наблюдения больных с деструкцией легочной ткани при прекращении бактериовыделения, что позволит уменьшить число наблюдаемых в противотуберкулезных учреждениях лиц с потерей активности туберкулезного процесса.

Как видно из рис. 6, за 16 лет среднегодовой показатель прекращения бактериовыделения повысился с $71,65 \pm 0,86$ до $76,93 \pm 1,46\%$ соответственно временным периодам ($p < 0,05$). По данным литерату-

ры, на территории РФ этот показатель варьирует в пределах 43,15 до 84,2% [3, 4].

Из рис. 7 следует, что среднегодовые показатели ранних рецидивов туберкулеза в исследуемых I и II периодах почти не изменились – $3,29 \pm 1,33$ и $3,04 \pm 0,53$ на 100 тыс. населения ($p > 0,05$), но если в I периоде отмечались резкие скачки от 0,7 в 2002 г. до 9,8 в 2007 г., то во II периоде с 2011 по 2015 г. – сохранялась закономерная и последовательная тенденция к снижению. Стабильно высокий уровень рецидивов в 2016 и 2017 г. после проведенных курсов химиотерапии косвенно отражает ее недостаточную эффективность.

Таблица. Динамика доли умерших в течение первого года после регистрации туберкулеза

Table. Changes in the proportion of those died within 1 year after notification of tuberculosis

Показатели	I период – 2002-2009 гг.									II период – 2010-2017 гг.							Средние значения по периодам
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Всего умерших больных туберкулезом (абс.)	149	165	139	156	140	175	139	127	94	45	60	49	46	47	48	55	$M_1=148,75\pm5,5$ $M_2=267,71\pm5,78$ $p < 0,05$
Умершие в течение первого года после регистрации туберкулеза (абс./%)	36	52	50	47	49	54	46	63	37	27	37	40	36	32	34	47	$M_1=49,63\pm2,71$ $M_2=36,25\pm2,07$ $p < 0,05$ $M_1=33,8\pm2,59$ $M_2=68,18\pm5,22$ $p < 0,05$
	24,2	31,5	36	30,1	35	30,9	33,1	49,6	39,4	60	61,7	81,6	78,3	68,1	70,8	85,5	

Примечание: M_1 – среднегодовой показатель I периода, M_2 – среднегодовой показатель II периода

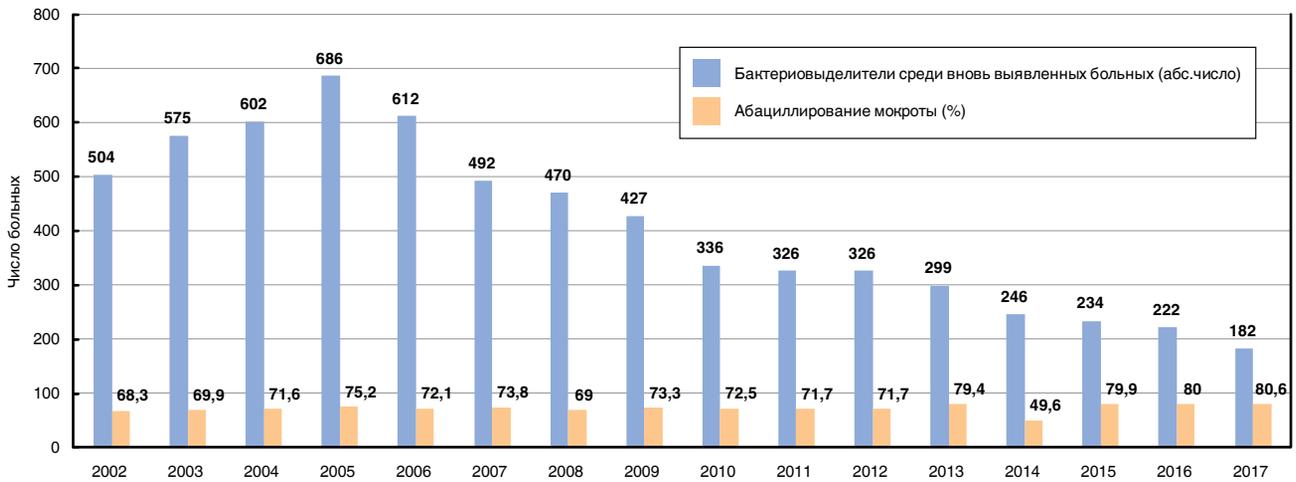


Рис. 6. Число больных с бактериовыделением среди впервые выявленных больных туберкулезом по годам и доля (%) прекращения бактериовыделения (по мокроте) у них в процессе лечения

Fig. 6. Number of patients with bacterial excretion among newly diagnosed tuberculosis patients by years and the proportion (%) of sputum conversion in them while being on treatment

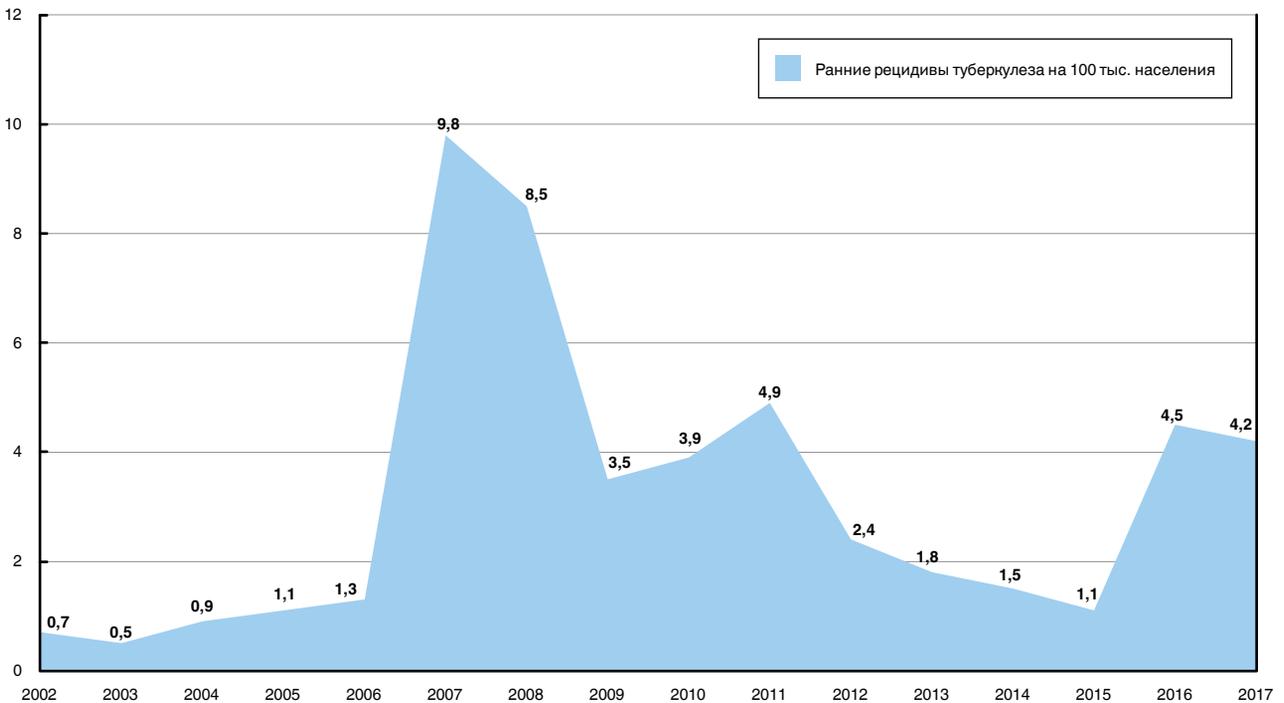


Рис. 7. Динамика ранних рецидивов туберкулеза по годам

Fig. 7. Changes in early relapses of tuberculosis by years

Заключение

Анализ эпидемической ситуации и эффективности противотуберкулезных мероприятий в Армении за 16 лет (2002-2017 гг.) проведен по годам и периодам: I период 2002-2009 гг. и II период 2010-2017 гг. Анализ показал, что во II периоде по сравнению с I периодом произошло снижение заболеваемости (с $47,65 \pm 2,32$ до $33,31 \pm 2,24$) и распространенности ($162,13 \pm 13,59$ до $119,89 \pm 2,48$) в 1,4 раза, а также смертности в 2,6 раза ($4,59 \pm 0,19$ до $1,80 \pm 0,17$) на 100 тыс. населения.

Отмечалось также улучшение качественных показателей: снижение числа больных с фибризно-кавернозным туберкулезом легких как среди населения (с $1,65 \pm 0,13$ до $0,5 \pm 0,1$ на 100 тыс. населения), так и среди впервые выявленных пациентов с легочными формами (с $4,16 \pm 0,25$ до $1,90 \pm 0,22\%$), бактериовыделителей (с $41,08 \pm 0,95$ до $35,3 \pm 0,78\%$), заболеваемости детей (с $13,65 \pm 1,16$ до $5,94 \pm 0,89$ на 100 тыс. детского населения) с уменьшением их доли среди всех выявленных больных (с $7,31 \pm 0,53$ и $3,29 \pm 0,27\%$).

Наряду с этим, во II периоде по сравнению с I периодом отмечено некоторое увеличение доли умерших в течение первого года регистрации болезни (с $33,80 \pm 2,59$ до $68,18 \pm 5,22\%$) среди всех умерших больных, незначительное снижение ранних рецидивов туберкулеза ($3,29 \pm 1,33$ и $3,04 \pm 0,53$ на 100 тыс. населения), летальности ($55,75 \pm 2,99$ и $55,22 \pm 4,83\%$), заболеваемости среди контактов ($1\ 414,8 \pm 221,08$ и $1\ 220,69 \pm 149,33$ на 100 тыс. на-

селения) и их доли среди вновь выявленных больных ($4,00 \pm 0,51$ и $3,74 \pm 0,42\%$). Отмечено незначительное увеличение заболеваемости внелегочными формами туберкулеза ($6,08 \pm 1,08$ и $7,56 \pm 0,64$ на 100 тыс. населения).

Из критериев эффективности лечения отмечается во II периоде повышение показателя прекращения бактериовыделения до $76,93 \pm 1,46\%$ по сравнению с I периодом – $71,65 \pm 0,86\%$.

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. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 5. - С. 7-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16>.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 7. - С. 8-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16>.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 9. - С. 8-18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.
4. Ершова Е. С., Павлова М. В., Владимиров А. В., Ревакин Е. А. Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза в Ханты-Мансийском автономном округе // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 4. - С. 5-11. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-4-5-11>.
5. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Баранчукова А. А., Чердниченко А. Г., Климова И. П. Алгоритм диагностики туберкулеза предстательной железы // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 5. - С. 10-15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-5-10-15>.
6. Мамедбеков Э. Н., Кадымова З. Ш., Ахундова И. М., Бадалова Х. С., Мамедова И. К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Азербайджанской республике за 2011-2015 гг. // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 11. - С. 17-20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-17-20>.
7. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 13-19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19>.
8. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 11. - С. 7-15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
9. Global Tuberculosis Report 2017. WHO/H T M/T B /2016.13. Geneva: World Health Organization, 2017. - P. 250.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Николаян Любовь Татуловна

Национальный центр по борьбе с туберкулезом,
кандидат медицинских наук, доцент,
советник директора по науке.
E-mail: lnikolayan@mail.ru

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16>.
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in the WHO regions, throughout the world and in the Russian Federation. Part 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 7, pp. 8-16. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16>.
3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.
4. Ershova E.S., Pavlova M.V., Vladimirov A.V., Revyakin E.A. Epidemic situation and treatment prospects of multiple resistant tuberculosis in Khanty-Mansiysky Autonomous Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 4, pp. 5-11. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-4-5-11>.
5. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Baranchukova A.A., Cherednichenko A.G., Klimova I.P. Procedure for diagnostics of prostate tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 10-15. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-5-10-15>.
6. Mamedbekov E.N., Kadymova Z.Sh., Akhundova I.M., Badalova Kh.S., Mamedova I.K. Tuberculosis situation in Azerbaijan Republic in 2011-2015. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 17-20. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-17-20>.
7. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19>.
8. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>.
9. Global Tuberculosis Report 2017. WHO/H T M/T B /2016.13. Geneva, World Health Organization, 2017, pp. 250.

FOR CORRESPONDENCE:

Lyubov T. Nikolayan

National Tuberculosis Control Center,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Director's Expert Adviser for Research
Email: lnikolayan@mail.ru



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, КОДИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К ИЗОНИАЗИДУ И РИФАМПИЦИНУ, У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

Цель: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, кодирующих лекарственную устойчивость (ЛУ) к изониазиду, и в гене *rpoB*, кодирующем ЛУ к рифампицину, у больных туберкулезом легких разного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 253 пациента, которые в зависимости от возраста разделены на 3 группы (группа 1 – от 18 до 30 лет, группа 2 – от 31 года до 60 лет, группа 3 – от 61 года до 80 лет). Исследования проводили на биологических микрочипах с применением набора реагентов «ТВ-Биочип» (Россия).

Результаты. В группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 достоверно чаще регистрировали мутации одновременно в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и в гене *rpoB*, то есть чаще наблюдалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) (32,4 и 36,1% против 13,2% соответственно). Мутации в гене *katG* в целом (включая МЛУ + изолированную устойчивость к изониазиду) также достоверно чаще встречались в группах 1 и 2 (30,9 и 32,7%) по сравнению с группой 3 (10,5%). Аналогичные изменения выявлены и в отношении распространенности неблагоприятного вида мутации *ser 315->Thr* гена *katG*, которая зарегистрирована в 23,5% случаев в группе 1, в 21,8% случаев – в группе 2 и в 7,9% – в группе 3. В группе 3 реже регистрировали мутации в гене *rpoB* (включая МЛУ) – 26,5% против 45,5% в группе 1 и 46,9% в группе 2. Достоверных различий в спектре мутаций в гене *rpoB* между обследуемыми группами пациентов не получено. Таким образом, установлен достоверно более низкий уровень ЛУ к изониазиду и рифампицину у больных туберкулезом пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, регистрируемый на уровне генетических мутаций.

Ключевые слова: туберкулез, мутации в генах, резистентность, изониазид, рифампицин

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность мутаций в генах микобактерий туберкулеза, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом в разных возрастных группах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 12-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18>

PREVALENCE OF MUTATIONS IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS GENES CODING RESISTANCE TO ISONIAZID AND RIFAMPICIN IN TUBERCULOSIS PATIENTS FROM DIFFERENT AGE GROUPS

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

The objective: to study the prevalence and ranges of mutations in *katG*, *inhA*, and *ahpC* genes coding resistance to isoniazid, and in *rpoB* gene coding resistance to rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis from different age groups.

Subjects and methods. 253 patients were examined; based on their age they were divided into 3 groups (Group 1 – from 18 to 30 years, Group 2 – from 31 to 60 years, group 3 – from 61 to 80 years). Biological microchips with TB-Biochip reagent kit (Russia) were used.

Results. In Groups 1 and 2, compared to Group 3, mutations were recorded more often simultaneously in *katG*, *inhA*, *ahpC* genes and *rpoB* genes which meant that multiple drug resistance (MDR) prevailed (32.4 and 36.1% against 13.2%, respectively). In general, mutations in *katG* gene (including MDR + isolated isoniazid resistance) were also confidently more frequent in Groups 1 and 2 (30.9 and 32.7%) versus Group 3 (10.5%). Similar changes were found in the prevalence of the adverse type of *ser 315->Thr* mutation of *katG* gene, which was registered in 23.5% of cases in Group 1, in 21.8% of cases in Group 2, and in 7.9% – in Group 3. In Group 3, mutations in *rpoB* gene (including MDR) were less frequently recorded and made 26.5% versus 45.5% in Group 1 and 46.9% in Group 2. There were no confident differences in ranges of mutations in *rpoB* gene between the examined groups of patients. Thus, a significantly lower level of resistance to isoniazid and rifampicin in elderly and senile tuberculosis patients was found compared to young and middle-aged patients, which was registered at the level of genetic mutations.

Key words: tuberculosis, gene mutations, resistance, isoniazid, rifampicin

For citations: Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence of mutations in Mycobacterium tuberculosis genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 12-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18>

Важнейшей проблемой современной фтизиатрии, вышедшей в настоящее время на одно из первых мест, является значительное распространение микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) [7, 6]. Россия входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ

(МЛУ-туберкулеза) [1, 2, 6]. МЛУ-туберкулез представляет большую эпидемическую опасность, значительно снижает эффективность лечения и приводит к большим экономическим затратам [7].

Для эффективной борьбы с распространением МЛУ-туберкулеза необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на формирование лекар-

ственной устойчивости (ЛУ). Многочисленными молекулярно-генетическими исследованиями [3, 7, 8, 10, 13, 14] доказано, что в основе формирования ЛУ МБТ лежит развитие хромосомных мутаций в генах, возникающих в основном в результате неадекватного и прерванного лечения. Однако анализ большого числа научных публикаций показывает, что только этих факторов недостаточно для объяснения эволюции ЛУ туберкулеза, так как лекарственно-устойчивые штаммы МБТ развиваются и в странах с хорошо финансируемыми системами здравоохранения и налаженным строго контролируемым лечением [7]. Предполагаем, что возраст может являться фактором, влияющим на формирование ЛУ МБТ в силу особенностей физиологических процессов у лиц разных возрастных категорий.

Цель исследования: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и в гене *rpoB*, кодирующих ЛУ к изониазиду (INH) и рифампицину (RIF) в штаммах МБТ, выделенных от больных туберкулезом разного возраста.

Материалы и методы

Проведен молекулярно-генетический анализ клинических изолятов МБТ, полученных из мокроты 253 больных туберкулезом легких (впервые выявленные – 241 (95,3%), рецидивы – 12 (4,8%) человек), находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2006 по 2015 г., из них мужчин было 167 (66%), женщин – 86 (34%). Возраст обследованных – от 18 до 80 лет. В зависимости от возраста пациенты распределены на 3 группы. Группу 1 составили 68 молодых больных в возрасте от 18 до 30 лет, группу 2 – 147 пациентов в возрасте от 31 года до 60 лет; группу 3 – 38 больных пожилого и старческого возраста (от 61 года до 80 лет). Среди клинических форм туберкулеза у обследованных пациентов преобладал инфильтративный туберкулез легких – 191 (75,5%). Другие формы туберку-

леза (диссеминированная, очаговая, туберкулема, кавернозная и фиброзно-кавернозная) встречались гораздо реже. Распределение больных по клиническим формам в анализируемых группах было сопоставимо и достоверно не различалось (табл. 1).

У всех пациентов выделение ДНК микобактерий туберкулезного комплекса и определение спектра генетических мутаций МБТ, кодирующих ЛУ к INH и RIF, проводили в образцах мокроты до начала антибактериальной терапии. Использовали метод биологических микрочипов с применением набора реагентов «ТВ-БИОЧИП» (ООО «Биочип-ИМБ», г. Москва). Результаты реакции регистрировали на портативном анализаторе биочипов «Чипдетектор-01» с соответствующим программным обеспечением Imageware (Россия). В случае обнаружения мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* штаммы МБТ относили к устойчивым к INH, при наличии мутаций в гене *rpoB* – к устойчивым к RIF, при наличии одновременно мутаций в одном или нескольких генах *katG*, *inhA*, *ahpC* в сочетании с мутациями в гене *rpoB* – к множественно-лекарственно-устойчивым.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий в двух группах использовали χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

Результаты исследования

Анализ распространенности мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и *rpoB*, кодирующих ЛУ к INH и RIF, у больных туберкулезом разных возрастных групп представлен в табл. 2. МЛУ наиболее часто встречалась среди пациентов групп 1 и 2 и составила 22/68 (32,4%) и 53/147 (36,1%) соответственно, что было достоверно больше по сравнению с группой 3 – 5/38 (13,2%), $p_{1-3} = 0,0262$ и $p_{2-3} = 0,0070$. Достоверных различий в отношении распростра-

Таблица 1. Распределение больных в группах по клиническим формам в зависимости от возраста

Table 1. Distribution of patients as per clinical forms and age

Клиническая форма туберкулеза	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративная	47	69,1	118	80,3	29	76,3	1-2 = 0,0782 2-3 = 0,5889
Очаговая	3	4,4	1	0,68	1	2,6	1-2 = 0,5771 2-3 = 0,7791
Диссеминированная	9	13,2	12	8,2	3	7,9	1-2 = 0,2480 2-3 –
Туберкулема	1	1,5	7	4,8	4	10,5	1-2 = 0,3345 2-3 = 0,1743
Генерализованная	1	1,5	2	1,4	0	0	–
Кавернозная и фиброзно-кавернозная	7	10,3	7	4,8	1	2,6	1-2 = 0,1706 2-3 = 0,6001

Таблица 2. Распространенность мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом разных возрастных групп

Table 2. Prevalence of mutations in *katG*, *inhA*, *ahpC*, and *rpoB* genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups

Мутации в генах	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
МЛУ (мутации одновременно в генах <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i> и <i>rpoB</i>)	22	32,4	53	36,1	5	13,2	1-2 = 0,6686 1-3 = 0,0262 2-3 = 0,0070
Изолированная устойчивость к изониазиду (мутации только в генах <i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>ahpC</i>)	16	23,5	23	15,6	6	15,8	1-2 = 0,1618 1-3 = 0,1618 2-3 = 1,0000
Изолированная устойчивость к рифампицину (мутации только в гене <i>rpoB</i>)	9	13,2	16	10,9	5	13,2	1-2 = 0,6710 2-3 = 0,7300 1-3 = 1,0000

нения изолированной устойчивости к ИНH во всех трех группах не получено. Мономутации в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* чаще регистрировались в группе 1 – 16/68 (23,5%) против 6/38 (15,8%) в группе 3, но различия не достоверны. Также не выявлено различий по распространению мутаций изолированно в гене *rpoB* во всех трех группах. Частота встречаемости изолированных мутаций в гене *rpoB* в группе 1

составила 9/68 (13,2%), в группе 2 – 16/147 (10,9%) и группе 3 – 5/38 (13,2%).

Спектр наиболее часто встречающихся мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, кодирующих ЛУ к ИНH, у пациентов разных возрастных групп представлен в табл. 3. Мутации в генах, кодирующие ЛУ к ИНH в целом, включая МЛУ, обнаружены в 38/68 (56%) клинических изолятах, полученных от пациентов

Таблица 3. Спектр наиболее часто встречающихся мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду, включая МЛУ, у пациентов разных возрастных групп

Table 3. Ranges of the most frequent mutation in *katG*, *inhA*, and *ahpC* genes coding resistance to isoniazid, including MDR in the patients from different age groups

Мутации в генах, кодирующих ЛУ к изониазиду (INH)	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1. <i>katG</i>	21	30,9	48	32,7	4	10,5	1-2 = 0,7710 1-3 = 0,0224 2-3 = 0,0081
1.1 ser 315->Thr1	16	23,5	32	21,8	3	7,9	1-2 = 0,7448 1-3 = 0,0434 2-3 = 0,0520
1.2 ser 315->Arg	4	5,9	6	4,1	1	2,6	1-2 = 0,5458 1-3 = 0,4952 2-3 = 0,7740
1.3 ser 315->Gly	1	1,5	6	4,1	0	0	1-2 = 0,4505
1.4 ser 315->Asn	0	0	1	0,68	0	0	-
1.5 ser 315->Gly+ ser 315->Asn	0	0	3	2,1	0	0	-
2. <i>inhA</i>	5	7,4	9	6,1	4	10,5	1-2 = 0,5843 1-3 = 0,8432 2-3 = 0,3118
2.1 <i>inhA</i> -G16	1	1,5	2	1,4	0	0	-
2.2 <i>inhA</i> -G8	1	1,5	1	0,68	0	0	1-2 = 0,5503
2.3. <i>inhA</i> -A8	1	1,5	1	0,68	1	2,6	1-2 = 0,5553 1-3 = 0,7456 2-3 = 0,3811
2.4. <i>inhA</i> -T15	2	3,0	5	3,4	2	5,3	1-2 = 0,7177 1-3 = 0,6028 2-3 = 0,5852
2.5. <i>inhA</i> -T15+ <i>inhA</i> -A8	0	0	0	0	1	2,6	-
3. <i>katG</i> + <i>inhA</i>	7	10,3	17	11,6	3	7,9	1-2 = 0,6679 1-3 = 0,7343 2-3 = 0,4863
3.1 ser315->Thr1+ <i>inhA</i> -A8	2	2,9	2	1,4	1	2,6	1-2 = 0,6508 1-3 = 0,9285 2-3 = 0,5008

Окончание таблицы 3

Мутации в генах, кодирующих ЛУ к изониазиду (INH)	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
3.3 ser315->Thr1->Gly	2	2,9	5	3,4	0	0	1-2 = 0,7177
4.katG+inhA+ahpC	2	2,94	2	1,4	0	0	1-2 = 0,7177
5. ahpC	3	4,4	0	0	0	0	-
Всего	38	56,0	76	51,8	11	28,9	1-2 = 0,5852 1-3 = 0,0087 2-3 = 0,0122

группы 1, в 76/147 (51,8%) – группы 2, что было достоверно больше по сравнению с группой 3 – 11/38 (28,9%), $p_{1-2} = 0,5852$, $p_{1-3} = 0,0087$, $p_{2-3} = 0,0122$.

INH проникает в организм в виде пролекарства и только после процесса его активации и окисления ферментом каталазой-пероксидазой превращается в активное производное, способное ингибировать синтез миколовой кислоты МБТ. Мутации в гене *katG* нарушают способность каталазы окислять INH, что приводит к формированию к нему ЛУ [5, 10, 11]. Мутации в гене *katG* являются основными и, как правило, ассоциируются с высоким уровнем ЛУ [3]. В нашем исследовании число мутаций в гене *katG* в группе 1 составило 21/68 (30,9%), в группе 2 – 48/147 (32,7%), что было достоверно больше по сравнению с группой 3 – 4/38 (10,5%), $p_{1-2} = 0,7710$, $p_{1-3} = 0,0224$, $p_{2-3} = 0,0081$. Наибольшее число мутаций во всех трех группах в гене *katG* наблюдалось в 315-м кодоне (табл. 3).

По данным литературы [4, 11, 15], мутация ser 315->Thr встречается наиболее часто и является неблагоприятной, так как INH-устойчивые штаммы МБТ с этой мутацией сохраняют полную вирулентность, обуславливают высокий уровень ЛУ, а также обладают наибольшим потенциалом широкого распространения в качестве изолятов МЛУ [13]. Мутация ser 315->Thr встречалась в большинстве клинических изолятов и составила 16/68 (23,5%) в группе 1, 32/147 (21,8%) – в группе 2, 3/38 (7,9%) – в группе 3, $p_{1-2} = 0,7448$, $p_{1-3} = 0,0434$, $p_{2-3} = 0,0520$. Кроме того, данный вид мутаций наблюдался в комбинации с мутациями в генах *inhA* (двойные мутации): 7/68 (10,3%) – в группе 1, 17/147 (11,6%) – в группе 2 и 3/38 (7,9%) – в группе 3. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что мутации в гене *katG* и мутация ser 315->Thr достоверно чаще встречались у лиц молодого и среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста (табл. 3).

В возникновении ЛУ к INH определенное значение имеют мутации на уровне гена *inhA* или его участка промотора [16], а также гена *ahpC* [5, 12]. В результате мутации в гене *inhA* наблюдается повышение содержания еноил-кислой фосфатредуктазы, а в гене *ahpC* – повышение фермента алкил-гидропероксидредуктазы, которые подавляют ингибирующее действие INH на микробную клетку, участвуя в процессе детоксикации его активного

промежуточного продукта [3, 5]. Однако эти мутации наблюдаются значительно реже и, как правило, ассоциируются с низким уровнем устойчивости к INH [8]. В нашем исследовании не получено достоверных различий в частоте встречаемости этих мутаций как в виде мутаций, так и их сочетаний с мутациями в гене *katG* в трех группах наблюдения (табл. 3).

По данным литературы [14], ЛУ к RIF в 95% случаев обусловлена мутациями в коротком фрагменте (81 пара нуклеотидов) гена *rpoB*, кодирующем β -субъединицу РНК-полимеразы. В нашем исследовании наибольшее число мутаций в гене *rpoB* (включая МЛУ) обнаружено в группе 1 – 31/68 (45,6%) и в группе 2 – 69/147 (46,9%). Значительно меньше их выявлено в группе 3 – 10/38 (26,3%), $p_{1-2} = 0,8914$, $p_{1-3} = 0,0453$, $p_{2-3} = 0,207$ (табл. 4). Мутации были обнаружены в 531, 533, 511, 526, 515, 516, 512, 513-м кодонах гена *rpoB*. По данным литературы [9], мутации в 513, 526, 531-м кодонах ассоциированы с высокой степенью ЛУ к RIF, минимально ингибирующая концентрация (МИК) > 50 мкг/мл, что справедливо и для 516-го кодона (МИК > 64 мкг/мл). В нашем исследовании мутации в 531-м кодоне встречались значительно чаще других и были зарегистрированы во всех трех группах, но несколько в большем проценте случаев в группах 1 и 2 (21/68 (31%) и 51/147 (35%) соответственно) против группы 3 – 8/38 (21,1%), однако различия не достигали достоверных величин (табл. 4). Наиболее часто встречающейся мутацией была Ser531->Leu, которая также в большем проценте случаев регистрировалась в группах 1 и 2 – 12/68 (17,7%) и 37/147 (25,2%) соответственно по сравнению с группой 3 – 5/38 (13,2%) (табл. 5). Данный вид мутации имеет большое значение, так как не только обуславливает ЛУ к RIF высокого уровня [5], но и способствует повышенному риску возникновения ЛУ к другим препаратам первого ряда.

Мутации в 513-м и 526-м кодонах зарегистрированы в единичных случаях только у пациентов групп 1 и 2. Мутация Leu533->Pro ассоциируется с МИК > 32 мкг/мл [3], в нашем исследовании также встречалась в небольшом проценте случаев и только у пациентов групп 1 и 2 (табл. 5). Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов группы 3 преобладает эндогенная реактивация туберкулезного процесса, на что косвенно указывает

Таблица 4. Частота встречаемости мутаций в гене *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость к рифампицину, включая МЛУ, у пациентов разных возрастных групп**Table 4.** Frequency of mutations in *rpoB* genecoding resistance to rifampicin including MDR in the patients from different age groups

Нодоны гена <i>rpoB</i>	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
531	21	30,9	51	34,7	8	21,1	1-2 = 0,5646 1-3 = 0,2709 2-3 = 0,1012
533	3	4,4	3	2,1	0	0	1-2 = 0,2279
511	1	1,5	9	6,1	1	2,6	1-2 = 0,2005 1-3 = 0,6912 2-3 = 0,4661
526	1	1,5	4	2,7	0	0	1-2 = 0,6735
515	0	-	0	-	1	2,6	-
516	2	3	0	-	0	-	-
512	2	3	2	1,36	0	-	1-2 = 0,2831
513	1	1,5	0	-	0	-	
Всего	31	45,6	69	46,9	10	26,3	1-2 = 0,8914 1-3 = 0,0453 2-3 = 0,0207

Таблица 5. Спектр наиболее часто встречающихся мутаций в гене *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость к рифампицину, у пациентов разных возрастных групп**Table 5.** Ranges of the most frequent mutation in *rpoB* gene coding resistance to rifampicin in the patients from different age groups

Нодоны гена <i>rpoB</i>	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 147)		Группа 3 (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ser531->Leu	12	17,7	37	25,2	5	13,2	1-2 = 0,1995 1-3 = 0,5044 2-3 = 0,1162
Leu533->Pro	3	4,4	3	2,1	0	-	1-2 = 0,5044
Ser531->Gln	5	7,4	5	3,4	1	2,6	1-2 = 0,2279 1-3 = 0,2665 2-3 = 0,7740
Ser531->Trp	3	4,4	9	6,1	2	5,3	1-2 = 0,7687 1-3 = 0,8345 2-3 = 0,8143
Ser531->Cys	1	1,5	0	-	0	-	-
Leu511->Arg	1	1,5	4	2,7	1	2,6	1-2 = 0,6735
His526->Leu	1	1,5	4	2,7	0	-	1-2 = 0,6735
Leu511->Pro	0	-	5	3,4	0	-	-
Met515->Ile	0	-	0	-	1	2,6	-
Ser512->Arg	1	1,5	1	0,7	0	-	-
Asp516->Val	2	2,9	0	-	0	-	-
Ser512->Thr	1	1,5	0	-	0	-	-
Gln513->Gly	1	1,5	0	-	1	2,6	-
Всего	31	45,6	69	46,9	10	26,3	1-2 = 0,8914 1-3 = 0,0453 2-3 = 0,0207

выявленная у пациентов данной категории более низкая степень ЛУ к INH и RIF, регистрируемая на уровне генетических мутаций.

Выводы

1. У лиц молодого и среднего возраста по сравнению с пожилыми пациентами достоверно чаще

регистрируются мутации одновременно в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и в гене *rpoB*, что является основой для развития у них МЛУ (32,4 и 36,1% против 13,2% соответственно).

2. Мутации в гене *katG* являются основными во всех трех группах, но статистически значимо чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста по сравнению с пациентами пожилыми

го и старческого возраста (30,9 и 32,7% против 10,5%).

3. Распространенность мутации *ser 315->Thr* гена *katG* также в большинстве случаев встречается в клинических изолятах, полученных от больных молодого и среднего возраста по сравнению с пожилыми (23,5 и 21,8% против 7,9% соответственно).

4. У пациентов пожилого и старческого возраста реже по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста регистрируются мутации в гене *rpoB* (26,5% в группе 3 против 45,5% в группе 1 и 46,9% в группе 2). Статистически значимых различий нет в спектре мутаций в гене *rpoB*, кодирующих ЛУ к RIF, между обследуемыми группами пациентов.

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. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
2. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласаянц Г. С., Яблонский П. К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5-12.
3. Дымова М. А., Ширшова А. Н., Храпов Е. А., Кожамкулов У. А., Петренко Т. И., Чередищенко А. Г., Филипенко М. Л. Молекулярные основы возникновения лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* // Вестник НГУ. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 243-249.
4. Исакова Ж. Т. Частота встречаемости и типы мутации в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду у штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2008. – № 4. – С. 36-38.
5. Степаншин Ю. Г., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 4. – С. 39-43.
6. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018,WHO/CDS/TB/2018.20.
7. Gygli S. M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives // FEMS Microbiol Rev. – 2017. – Vol. 1, № 41 (3). – P. 354-373.
8. Hazbon M. H., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M., Cavatore M., Guerrero M. I., Varma-Basil M., Billman-Jacobe H., Lavender C., Fyfe J., Garcia-Garcia L. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50, № 8. – P. 2640-2649.
9. Ohno H., Koga H., Kohno S., Tashiro T., Hara K. Relationship between Rifampin MICs for and *RpoB* Mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan // Antimicrob. Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40, № 4. – P. 1053-1056.
10. Pym A. S., Domenech P., Honore N., Song J., Deretic V., Cole S. T. Regulation of catalase-peroxidase expression, isoniazid sensitivity and virulence by *furA* of *Mycobacterium tuberculosis* // Molecular Microbiology. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 879-889.
11. Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M., Johnsson K., Alzari P. M., Cole S. T. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/peroxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem J. – 1999. – Vol. 338. – P. 753-760.
12. Streevatsan S., Pan X., Zhang Y., Deretic V., Musser J. M. Analysis of the *oxyR-ahpC* region in isoniazid-resistant and susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – Vol. 41, № 3. – P. 600-606.
13. Taniguchi H. Molecular mechanisms of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J. UOEH. – 2000. – Vol. 1, № 22 (3). – P. 269-282.
14. Telenti A., Imboden P., Marchesi F., Lowrie D., Cole S., Colston M. J., Matter L., Schopfer K., Bodmer T. Detection of rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 647-650.
15. Wengenack N. L., Uhl J. R., Saint-Amand A. L., Tomlinson A. J., Benson L. M., Naylor S., Kline B. C., Cockerill F. R., Rusnak F. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* *Kat G* (S315T) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward Isoniazid // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176, № 3. – P. 722-727.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.)
2. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasayants G.S., Yablonskiy P.K. Changes in the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 5-12. (In Russ.)
3. Dymova M.A., Shirshova A.N., Khrapov E.A., Kozhamkulov U.A., Petrenko T.I., Cherednichenko A.G., Filipenko M.L. Basic molecular mechanisms of drug resistance development in *Mycobacterium tuberculosis*. *Vestnik NGU*, 2012, vol. 10, no. 2, pp. 243-249. (In Russ.)
4. Isakova Zh.T. Frequency and types of mutations in *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahpC* genes associated with rifampicin and isoniazid resistance in *M. tuberculosis*, circulating in Kyrgyzstan Republic. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2008, no. 4, pp. 36-38. (In Russ.)
5. Stepanshin Yu.G., Stepanshina V.N., Shemyakin I.G. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 1999, no. 4, pp. 39-43. (In Russ.)
6. Global tuberculosis report 2018. Geneva, World Health Organization, 2018,WHO/CDS/TB/2018.20.
7. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev.*, 2017, vol. 1, no. 41/3, pp. 354-373.
8. Hazbon M.H., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M., Cavatore M., Guerrero M.I., Varma-Basil M., Billman-Jacobe H., Lavender C., Fyfe J., Garcia-Garcia L. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 8, pp. 2640-2649.
9. Ohno H., Koga H., Kohno S., Tashiro T., Hara K. Relationship between Rifampin MICs for and *RpoB* Mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, vol. 40, no. 4, pp. 1053-1056.
10. Pym A.S., Domenech P., Honore N., Song J., Deretic V., Cole S.T. Regulation of catalase-peroxidase expression, isoniazid sensitivity and virulence by *furA* of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology*, 2001, vol. 40, no. 4, pp. 879-889.
11. Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M., Johnsson K., Alzari P.M., Cole S.T. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/peroxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem J.*, 1999, vol. 338, pp. 753-760.
12. Streevatsan S., Pan X., Zhang Y., Deretic V., Musser J.M. Analysis of the *oxyR-ahpC* region in isoniazid-resistant and susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, vol. 41, no. 3, pp. 600-606.
13. Taniguchi H. Molecular mechanisms of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. UOEH*, 2000, vol. 1, no. 22 (3), pp. 269-282.
14. Telenti A., Imboden P., Marchesi F., Lowrie D., Cole S., Colston M.J., Matter L., Schopfer K., Bodmer T. Detection of rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*, 1993, vol. 341, pp. 647-650.
15. Wengenack N.L., Uhl J.R., Saint-Amand A.L., Tomlinson A.J., Benson L.M., Naylor S., Kline B.C., Cockerill F.R., Rusnak F. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* *Kat G* (S315T) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward Isoniazid. *J. Infect. Dis.*, 1997, vol. 176, no. 3, pp. 722-727.

16. Wilson T. M., de Lisle G. W., Collins D. M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis* // *Molecular Microbiology*. – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 1009-1015.
16. Wilson T.M., de Lisle G.W., Collins D.M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Molecular Microbiology*, 1995, vol. 15, no. 6, pp. 1009-1015.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского»
МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фтизиатрии.
Тел.: 8 (8452) 51-40-65.
E-mail: SalinaTU@rambler.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
112, B. Kazachya St.,
Saratov, 410012
Email: meduniv@sgmu.ru

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Phthisiology Department.
Phone: +7 (8452) 51-40-65.
Email: SalinaTU@rambler.ru

Tatiana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Поступила 25.11.2018

Submitted as of 25.11.2018



ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАЗВИТИЕ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА CD4-ЛИМФОЦИТОВ

Е. И. КУЛАБУХОВА^{1,2}, В. Н. ЗИМИНА², И. П. ЧЕРНОВА³, Т. А. МУРЗАКОВА³, В. В. БЕЛЯЕВА¹, А. В. КРАВЧЕНКО¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, РФ

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ

³ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Московская область, РФ

Цель исследования: оценить риск развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих опыт употребления психоактивных веществ, с учетом количества CD4-лимфоцитов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование по типу случай-контроль, в котором принял участие 171 человек: 85 – в группе ВИЧ-и, 86 – в группе ВИЧ-и/ТБ. Для скрининга на наличие хронической алкогольной/наркотической интоксикации использовался опросник CAGE, наличие табачной зависимости устанавливалось согласно критериями Всемирной организации здравоохранения. Количество CD4-лимфоцитов было получено при ретроспективном анализе медицинской документации. Влияние изучаемых факторов риска на развитие туберкулеза оценивалось с помощью расчета отношения шансов с расчетом 95%-ного доверительного интервала.

Результаты. Статистически значимая ассоциация с развитием активного туберкулеза была получена для всех исследуемых факторов (табакокурение: ОШ = 8,7, 95%-ный ДИ 3,6-21,6, $p = 0,01$; хроническая алкогольная и наркотическая интоксикация: ОШ = 3,5, 95%-ный ДИ 1,8-6,5, $p = 0,001$ и ОШ = 2,5, 95%-ный ДИ 1,1-5,4, $p = 0,026$ соответственно). В группе больных с количеством CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл сохранилось достоверное влияние табакокурения и клинически значимого злоупотребления наркотиками на риск развития активного туберкулеза, а сила их влияния увеличилась: для табакокурения ОШ = 12, 95%-ный ДИ 1,5-98,7, $p = 0,012$; для злоупотребления наркотиками ОШ = 4,8, 95% ДИ 1,7-13,4, $p = 0,002$. Тенденция влияния хронической алкогольной интоксикации на риск развития туберкулеза у больных с количеством CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл сохранилась, однако статистически достоверной связи при расчете отношения шансов не получено: ОШ = 3,1, 95%-ный ДИ 3,1-9,6, $p = 0,082$. Полученные данные позволяют рассматривать лиц, живущих с ВИЧ, имеющих опыт употребления психоактивных веществ, как группу больных с повышенным риском развития туберкулеза, нуждающихся в пристальном внимании с точки зрения профилактики туберкулеза.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ-и/ТБ, психоактивные вещества, табакокурение, хроническая алкогольная интоксикация, хроническая наркотическая интоксикация

Для цитирования: Кулабухова Е. И., Зиминова В. Н., Чернова И. П., Мурзакова Т. А., Беляева В. В., Кравченко А. В. Влияние употребления психоактивных веществ на развитие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 19-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-19-24>

THE IMPACT OF SUBSTANCE ABUSE ON THE DEVELOPMENT OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE PATIENTS DEPENDING ON THEIR CD4 COUNT

E. I. KULABUKHOVA^{1,2}, V. N. ZIMINA², I. P. CHERNOVA³, T. A. MURZAKOVA³, V. V. BELYAEVA¹, A. V. KRAVCHENKO¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow Region, Russia

The objective of the study: to assess the risk to develop active tuberculosis in HIV infected patients with history of substance abuse taking into account their CD4 count.

Subjects and methods. A retrospective case-control study was conducted with enrollment of 171 patients: HIV Group included 85 persons, while TB/HIV Group – 86 persons. For screening for chronic alcohol/narcotic intoxication, the CAGE questionnaire was used, and tobacco dependence was detected according to the criteria of World Health Organization. CD4 counts were obtained by the retrospective analysis of medical records. The impact of the studied risk factors on the development of tuberculosis was estimated by calculating the odds ratio with the calculation of the 95% confidence interval.

Results. Statistically significant association with the development of active tuberculosis was obtained for all factors studied (tobacco smoking: OR = 8.7, 95% CI 3.6-21.6, $p = 0.01$; chronic alcohol and narcotic intoxication: OR = 3.5, 95% CI 1.8-6.5, $p = 0.001$ and OR = 2.5, 95% CI 1.1-5.4, $p = 0.026$, respectively). In the group of patients with CD4 count above 200 cells/ μ L, there was a confident effect of smoking and clinically significant substance abuse on the risk to develop active tuberculosis, and the power of their effect increased: for tobacco smoking OR = 12; 95% CI 1.5-98.7, $p = 0.012$; for drug abuse, OR = 4.8, 95% CI 1.7-13.4, $p = 0.002$. The tendency of chronic alcohol intoxication providing impact on the risk to develop tuberculosis in patients with CD4 count above 200 cells/ μ L persisted, but there was no statistically significant relationship in calculating the odds ratio OR = 3.1, 95% CI 3.1-9.6, $p = 0.082$. The obtained data allow considering people living with HIV and possessing history of substance abuse as a group facing the high risk to develop tuberculosis in need close follow-up aimed to prevent tuberculosis.

Key words: HIV/TB co-infection, psychoactive drugs, tobacco-smoking, chronic alcoholic intoxication, chronic narcotic intoxication

For citations: Kulabukhova E.I., Zimina V.N., Chernova I.P., Murzakova T.A., Belyaeva V.V., Kravchenko A.V. The impact of substance abuse on the development of active tuberculosis in HIV positive patients depending on their CD4 count. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 19-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-19-24>

Согласно данным, опубликованным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г., проблема туберкулеза продолжает оставаться серьезной: в 2017 г. в мире зарегистрировано около 10 млн новых случаев туберкулеза, при этом 87% из них приходится на 30 стран с высоким бременем туберкулеза, в число которых входит Российская Федерация [12-15]. Отдельно эксперты ВОЗ выделяют проблему распространения коинфекции ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ-и/ТБ), которая актуальна и для нашей страны в связи с продолжающимся развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и высоким уровнем заболеваемости туберкулезом среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). По данным Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза, заболеваемость пациентов с ВИЧ-и/ТБ с 2009 по 2016 г. выросла на 73,7% и в 2017 г. составляла 1 779,6 на 100 тыс. населения [5]. Для больных ВИЧ-инфекцией повышенный риск возникновения туберкулеза связан с изменением иммунного статуса, развивающимся при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ): к примеру, снижение количества CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией увеличивает риск развития туберкулеза [7], способствует более тяжелому течению и высокой летальности от данного заболевания [2].

Отдельно необходимо выделить проблему распространения ВИЧ-и/ТБ среди лиц, употребляющих психоактивные вещества. К наиболее часто употребляемым среди ЛЖВ психоактивным веществам относятся разные виды наркотиков, алкоголь и табак. По данным литературы, от 68 до 76% ЛЖВ имели опыт употребления наркотиков; от 27,9 до 32% ЛЖВ, наблюдающихся в центрах СПИДа, злоупотребляют алкоголем, 55,4% больных курят сигареты [4]. Пациенты с алкогольной или наркотической зависимостью имеют отличительные особенности, усугубляющие течение ВИЧ-инфекции и туберкулеза: отсутствие регулярного диспансерного наблюдения, низкая приверженность АРВТ и противотуберкулезной терапии (ПТТ), что снижает эффективность лечения, способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции и в конечном итоге приводит к высокой летальности от туберкулеза. Пребывание в местах лишения свободы, прерывание курсов ПТТ, характерные для больных этой категории, усугубляют другую глобальную проблему – распространение штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [1, 7]. В свою очередь табакокурение называют второй глобальной эпидемией, идущей рука об руку с туберкулезом, так как оно усугубляет течение туберкулеза, снижает эффективность лечения, содействует про-

должительному бактериовыделению и способствует возникновению рецидивов туберкулеза [11]. Доказано иммуносупрессивное действие никотина, проявляющееся в угнетении Т-клеточного иммунного ответа [9], что приводит к снижению количества CD4-лимфоцитов и повышению репликации ВИЧ, а также к замедлению прироста CD4-лимфоцитов у лиц, получающих АРВТ [8]. В общей популяции хорошо изучено влияние употребления психоактивных веществ на развитие и течение туберкулеза, однако степень их влияния на риск развития туберкулеза среди ЛЖВ с учетом количества CD4-лимфоцитов не изучалась.

Цель исследования: оценить риск развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих опыт употребления психоактивных веществ, с учетом количества CD4-лимфоцитов.

Материалы и методы

Исследование являлось ретроспективным, проводилось по типу случай-контроль. Общее число пациентов, принявших участие в исследовании, составило 171 человек. Все пациенты разделены на две группы: основная группа – 86 пациентов с ВИЧ-и/ТБ, группа сравнения – 85 пациентов с ВИЧ-и. С пациентами обеих групп проводилось структурированное интервью для получения данных об алкогольном, наркотическом анамнезе и статусе курения.

Скрининг на наличие хронической алкогольной/наркотической интоксикации проводили с использованием опросника SAGE-AID. Опросник SAGE рекомендован экспертами ВОЗ для общемедицинской практики и широко применяется в Российской Федерации для экспресс-диагностики хронической алкогольной интоксикации [2, 4]. Дополненный опросник SAGE-AID, помимо вопросов об употреблении алкоголя, включает аналогичные вопросы об употреблении наркотиков. Положительные ответы на 2 вопроса и более предполагают систематическое употребление или наличие алкогольной/наркотической зависимости [6].

Наличие табачной зависимости устанавливалось по критериям ВОЗ: употребление табака расценивалось как табачная зависимость при наличии по крайней мере 3 из 7 критериев, если они присутствовали одновременно, в течение последних 12 мес. Учитывались следующие факторы: сильное желание курить, затруднения в контроле количества потребляемого табака, наличие симптомов отмены при сокращении или прекращении потребления табака, продолжение потребления, несмотря на очевидные вредные последствия, приоритет курения по отношению к другим видам деятельности, высокая то-

лерантность, присутствие физических симптомов отмены табака [10].

Для оценки интенсивности курения рассчитывали индекс курения (ИК), равный количеству сигарет в день, помноженному на стаж курения в годах и деленный на 20. Значение индекса курения, равное 10, выбрано как пороговое в оценке интенсивности курения, так как доказано, что значение ИК, равное 10 и более, ассоциируется с повышенным риском респираторной патологии [9].

Информация о количестве CD4-лимфоцитов получена при ретроспективном анализе медицинской документации. Для пациентов группы сравнения в анализ включен минимальный показатель CD4-лимфоцитов за весь период их наблюдения, для пациентов основной группы – уровень лимфоцитов, зарегистрированный на момент постановки диагноза «туберкулез». В период последующего наблюдения, составивший не менее одного года, ни у одного из пациентов группы сравнения туберкулез не диагностирован. В исследование включены пациенты, не получавшие химиопрофилактику туберкулеза. Большая часть пациентов (94%) не получала АРВТ на момент включения в исследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты ознакомились и подписали информированное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Office Excel 2007 для Windows 8 и IBM SPSS Statistics v19, рассчитывали показатели медианы, среднего, отношения шансов, доверительного интервала, для оценки достоверности различий между группами использовали крите-

рий χ^2 Пирсона с одной степенью свободы и точный критерий Фишера.

Результаты исследования

Группы сопоставимы по полу и возрасту пациентов, в обеих группах преобладали больные в возрасте 30-39 лет мужского пола (табл. 1).

В основной группе туберкулез был представлен следующими клиническими формами: диссеминированный туберкулез легких – 26 человек, инфильтративный туберкулез легких – 19 человек, туберкулез внутригрудных лимфоузлов – 16 человек, генерализованный туберкулез – 12 человек, очаговый туберкулез легких – 5 человек, туберкулез периферических лимфоузлов – 3 человека, кавернозный и цирротический туберкулез легких – 2 человека, туберкулез гортани – 1 человек.

Медиана количества CD4-лимфоцитов в основной группе составила 150 кл/мкл, в группе сравнения – 223 кл/мкл.

Когда-либо потребляли наркотики 78 (46%) пациентов, 75 из них употребляли наркотики инъекционным путем. В табл. 2 представлено распределение больных, имевших опыт употребления наркотиков, по данным анамнеза в двух исследуемых группах: основная группа характеризовалась достоверно большим числом больных, имевших опыт употребления наркотиков (60 и 31% соответственно) и меньшей продолжительностью ремиссии (4 и 9,5 года) при сопоставлении с группой сравнения.

По данным анамнеза, клинически значимое злоупотребление алкоголем имело у 11 (13%) пациентов в группе сравнения и у 27 (30%) – в основной

Таблица 1. Демографическая характеристика исследуемых групп

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups

Возраст	ВИЧ-и/ТБ (n = 86)		ВИЧ-и (n = 85)	
	абс.	%	абс.	%
19-29 лет	6	7%	14	16,5%
30-39 лет	57	66%	55	65%
40-49 лет	18	21%	14	16,5%
50-59 лет	4	5%	2	2%
60 лет и старше	1	1%	0	0%
Пол				
Мужской	57	67%	55	65%
Женский	29	33%	30	35%

Таблица 2. Опыт употребления наркотиков в исследуемых группах

Table 2. History of substance abuse in the studied groups

Употребления наркотиков	ВИЧ-и (n = 85), абс (%)	ВИЧ-и/ТБ (n = 86), абс (%)	p value
Имели опыт употребления наркотиков	26 (31%)	52 (60%)	< 0,05
Активные потребители*	2 (2%)	11 (13%)	< 0,05
Больные в ремиссии	24 (28%)	41 (48%)	< 0,05

Примечание: * – последняя инъекция менее 6 мес. назад

группе, сочетание наркотической и алкогольной зависимости – у 9 (11%) больных в группе сравнения и у 15 (17%) – в основной группе.

Результаты скрининга с использованием опросника CAGE показали, что в вопросах, касающихся алкоголя и наркотиков, оценка 3 балла и более, указывающая на наличие хронической алкогольной или наркотической интоксикации, в сумме достоверно чаще регистрировалась в основной группе (табл. 3).

Среди обследованных пациентов курили сигареты 128 (75%) человек, из них, в соответствии с критериями ВОЗ, привычку к курению имели 2 человека, остальные пациенты имели табачную зависимость. В основной группе курили сигареты 79 (91%) человек, в группе сравнения – 49 (58%). Значение индекса курения более 10 достоверно ассоциировалось с развитием туберкулеза у курящих больных (ОШ = 5,7, 95%-ный ДИ 2,32-17,11, $p < 0,001$).

В результате расчета отношения шансов для всей когорты пациентов, независимо от количества CD4-лимфоцитов, статистически значимая ассоциация с развитием активного туберкулеза была получена для всех исследуемых факторов. При этом наиболее выраженное влияние оказывало табакокурение (ОШ = 8,7, 95%-ный ДИ 3,6-21,6, $p = 0,01$), за ним следовали хронические наркотическая и алкогольная интоксикации (ОШ = 3,5, 95%-ный ДИ 1,8-6,5, $p = 0,001$ и ОШ = 2,5, 95%-ный ДИ 1,1-5,4, $p = 0,026$ соответственно).

Затем в исследуемых группах было проведено сравнение частоты развития туберкулеза в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (табл. 4). У больных с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл показана достоверная ассоциация с развитием активного туберкулеза, тогда как у больных с

сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) доля пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов более 200 кл/мкл была существенно меньше, чем среди больных ВИЧ-и (32,6 и 62,4% соответственно, $p < 0,001$).

Основываясь на этих данных, выделена группа больных с количеством CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл, составившая 81 человек, для оценки риска развития туберкулеза в отсутствие влияния такого фактора, как низкое количество CD4-лимфоцитов.

При расчете отношения шансов в группе больных с уровнем CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл сохранилось достоверное влияние табакокурения и наркотической зависимости на риск развития активного туберкулеза, а сила их влияния увеличилась: для табакокурения ОШ = 12, 95%-ный ДИ 1,5-98,7, $p = 0,012$; для наркотической зависимости ОШ = 4,8, 95%-ный ДИ 1,7-13,4, $p = 0,002$. Тенденция влияния алкогольной зависимости на риск развития туберкулеза у больных с иммунным статусом более 200 кл/мкл сохранилась, однако статистически достоверной связи при расчете отношения шансов не получено: ОШ = 3,1, 95%-ный ДИ 3,1-9,6, $p = 0,082$.

Выводы

1. Употребление психоактивных веществ достоверно увеличивает риск развития туберкулеза у ЛЖВ вне зависимости от уровня CD-лимфоцитов: в исследуемой когорте пациентов табакокурение увеличивало риск развития туберкулеза в 8,7 раза, клинически значимое злоупотребление наркотиками – в 3,5 раза, алкоголем – в 2,5 раза. Аналогичные риски сохраняются среди пациентов, не имеющих выраженной иммуносупрессии (с уровнем CD4-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Таблица 3. Результаты скрининга на наличие хронической алкогольной и наркотической интоксикации с использованием опросника CAGE

Table 3. Results of CAGE screening for chronic alcohol and narcotic intoxication

Количество баллов	Хроническая алкогольная интоксикация		<i>p</i> value	Хроническая наркотическая интоксикация		<i>p</i> value
	ВИЧ-и (<i>n</i> = 85), абс (%)	ВИЧ-и/ТБ (<i>n</i> = 86), абс (%)		ВИЧ-и (<i>n</i> = 85), абс (%)	ВИЧ-и/ТБ (<i>n</i> = 86), абс (%)	
0	43 (50%)	31 (36%)	0,055	60 (71%)	37 (43%)	< 0,01
1	15 (18%)	11 (13%)	0,377	1 (1%)	0 (0%)	–
2	15 (18%)	16 (19%)	0,871	1 (1%)	1 (1%)	–
3	2 (2%)	9 (10%)	< 0,01	0 (0%)	1 (1%)	< 0,01
4	10 (12%)	19 (22%)		23 (27%)	47 (55%)	

Таблица 4. Частота развития активного туберкулеза в зависимости от количества CD4-лимфоцитов

Table 4. Frequency of active tuberculosis development depending on CD4 count

Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	группа ВИЧ-и (<i>n</i> = 85), абс (%)	группа ВИЧ-и/ТБ (<i>n</i> = 86), абс (%)	<i>p</i> value
0-199	32 (38%)	58 (67%)	< 0,01
Более 200	53 (62%)	28 (33%)	< 0,01

2. У больных с уровнем CD4 более 200 кл/мкл наиболее значимыми факторами риска для развития туберкулеза являлись табачная и наркотическая зависимости.

3. Учитывая высокую распространенность табакокурения и его выраженное влияние на риск развития туберкулеза, важно информировать пациентов о рисках табакокурения и способствовать преодолению табачной зависимости.

4. Ввиду наличия достоверной ассоциации между наличием хронической алкогольной/наркотической интоксикации и развитием туберкулеза

наиболее актуальной становится дополнительная разработка мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактике употребления психоактивных веществ у больных ВИЧ-инфекцией; пациентам с положительными результатами скрининга на алкогольную/наркотическую интоксикацию необходимо предлагать консультацию врача-нарколога.

5. Необходимо рассматривать возможность назначения химиопрофилактики туберкулеза больным ВИЧ-и, имеющим в анамнезе употребление наркотиков и алкоголя, а также большой стаж курения, независимо от количества CD4-лимфоцитов.

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. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Трофимова Т. Н., Степанова Е. В., Пантелеев А. М., Леонова Н. О., Бузунова С. А., Коновалова Н. В., Миличкина А. М., Тотолян А. А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8, № 3. - С. 9-25.
2. Горный Б. Э., Калинина А. М., Бойцов С. А. Выявление лиц с риском пагубного употребления алкоголя в ходе диспансеризации: методологические аспекты // Профилактическая медицина. - 2015. - Т. 18, № 4. - С. 12-16.
3. Зимина В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В., Климов Г. В., Васильева И. А. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 12. - С. 35-41.
4. Методические рекомендации № 99/174 "Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля", утверждены Минздравом РФ 14.03.2000.
5. Покровская А. В., Козырина Н. В., Гушина Ю. Ш., Юрин О. Г., Суворова З. К., Покровский В. В. Социально-демографический портрет пациента, живущего с ВИЧ и посещающего центры СПИД в России // Терапевтический архив. - 2016. - №12. - С. 12-16.
6. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. - 52 с.
7. Яковлев А. А., Чайка Н. А., Джеффри Келли, Мусатов В. Б., Амирханян Ю. А. Злоупотребление алкоголем и ВИЧ-инфекция // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Т. 9, № 4. - С. 17-32.
8. Allen John P., Veronica B. Wilson. Assessing alcohol problems. A Guide for Clinicians and Researchers, second edition // National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. - 2003. - 667 p.
9. Martin-Echevarria E., Rodríguez-Zapata M., Torralba M., Fernández J. M. R., Moreno A., Casado J. L., Dronda F., Pérez-Eliás, Navas E., Moreno S. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients receiving HAART: interaction between TST and CD4 count // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2011. - Vol. 15, № 10. - P. 1347-1352.
10. Miguez-Burbano M. J., Burbano X., Ashkin D., Pitchenik A., Allan R., Pineda L., Rodriguez N., Shor-Posner G. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy // Addiction biology. - 2003. - Vol. 8, № 1. - P. 39-43.
11. Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K. O., Gratzou C., Jimenez-Ruiz C., Nardini S., Viegi G., Lazzaro C., Campell I. A., Dagli E., West R. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 29, № 2. - P. 390-417.
12. Van Zyl Smit R. N., Pai M., Yew W. W., Leung C. C., Zumla A., Bateman E. D., Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 35, № 1. - P. 27-33.
13. WHO. Methods for evaluating tobacco control policies // International agency for research on cancer. World Health Organization. - 2008. - Vol. 12. - 459 p.

REFERENCES

1. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova N.O., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolyan A.A. Co-morbid and severe forms of HIV infection in Russia. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssi*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 9-25. (In Russ.)
2. Gorniy B.E., Kalinina A.M., Boytsov S.A. Detection of those with the risk of fatal alcohol abuse during dispensary check-up: methodological aspects. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 12-16. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Batyrov F.A., Kravchenko A.V., Klimov G.V., Vasilyeva I.A. Clinical and X-ray specific manifestations of newly detected tuberculosis in HIV patients depending on the initial level of CD4 lymphocytes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 12, pp. 35-41. (In Russ.)
4. Recommendations no. 99/174 on express diagnostics (screening) of chronic alcohol intoxication in somatic patients, approved by the RF Ministry of Health as of 14.03.2000. (In Russ.)
5. Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Guschina Yu.Sh., Yurin O.G., Suvorova Z.K., Pokrovskiy V.V. Social demographic portrait of the patient living with HIV and attending AIDS Centers in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2016, no. 12, pp. 12-16. (In Russ.)
6. *TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobnosti klinicheskikh proyavleniy i rezulaty lecheniya*. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, specific clinical manifestations and treatment outcomes]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2017, 52 p.
7. Yakovlev A.A., Chayka N.A., Dzheffri Kelli, Musatov V.B., Amirkhanyan Yu.A. Alcohol abuse and HIV infection. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssi*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 17-32. (In Russ.)
8. Allen John P., Veronica B. Wilson. Assessing alcohol problems. A Guide for Clinicians and Researchers, second edition. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003, 667 p.
9. Martin-Echevarria E., Rodríguez-Zapata M., Torralba M., Fernández J.M.R., Moreno A., Casado J.L., Dronda F., Pérez-Eliás, Navas E., Moreno S. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients receiving HAART: interaction between TST and CD4 count. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 10, pp. 1347-1352.
10. Miguez-Burbano M.J., Burbano X., Ashkin D., Pitchenik A., Allan R., Pineda L., Rodriguez N., Shor-Posner G. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Addiction Biology*, 2003, vol. 8, no. 1, pp. 39-43.
11. Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O., Gratzou C., Jimenez-Ruiz C., Nardini S., Viegi G., Lazzaro C., Campell I.A., Dagli E., West R. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, no. 2, pp. 390-417.
12. Van Zyl Smit R.N., Pai M., Yew W.W., Leung C.C., Zumla A., Bateman E.D., Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, no. 1, pp. 27-33.
13. WHO. Methods for evaluating tobacco control policies. International agency for research on cancer. World Health Organization, 2008, vol. 12, 459 p.

14. WHO. The union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics // World Health Organization. - 2007. - 86 p.
15. WHO. Global Tuberculosis Report 2018 // World Health Organization. - 2018. - 265 p.
14. WHO. The union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. World Health Organization, 2007, 86 p.
15. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization, 2018, 265 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Центральный НИИ
эпидемиологии Роспотребнадзора,
105275, г. Москва, 8-я Улица Соколиной горы,
д. 15, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 366-05-18.

Кулабухова Екатерина Игоревна

врач-инфекционист.
E-mail: ekulabukhova@mail.ru

Беляева Валентина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: v.belyaeva@hiv-russia.ru

Кравченко Алексей Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: kravtchenko@hivrussia.net

Зими́на Вера Николаевна

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии Медицинского института.
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер».
141132, Московская область, Шелковский район,
дер. Сукманиха, влад. 1б.
Тел.: 8 (495) 255-80-28.

Чернова Ирина Павловна

заведующая 1-м отделением.
E-mail: iricat@inbox.ru

Мурзакова Татьяна Алексеевна

врач-фтизиатр.
E-mail: tatakazakova1311@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service
on Customers' Rights Protection and Human Well-being
Surveillance.
15, Build. 2, 8 Ulitsa Sokolinaya Gora St., Moscow, 105275.
Phone: +7 (495) 366-05-18.

Ekaterina I. Kulabukhova

Infection Disease Doctor.
Email: ekulabukhova@mail.ru

Valentina V. Belyaeva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher.
Email: v.belyaeva@hiv-russia.ru

Aleksey V. Kravchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher.
Email: kravtchenko@hivrussia.net

Vera N. Zimina

People's Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthysiology of the Medical Institute.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: vera-zim@yandex.ru

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,
1b, Village of Sukmanikha,
Schelkovsky Raion,
Moscow Region, 141132.
Phone: +7 (495) 255-80-28.

Irina P. Chernova

Head of the 1st Department.
Email: iricat@inbox.ru

Tatiana A. Murzakova

Phthysiolgist.
Email: tatakazakova1311@gmail.com

Поступила 12.11.2018

Submitted as of 12.11.2018



ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ КУРСА СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-ЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*

Е. А. АКУЛОВА¹, О. В. СТЕПАНОВА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА², А. А. СЕЙЛИЕВ³, К. Г. ШАПОВАЛОВ⁴, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» МЗ Забайкальского края, г. Чита, РФ

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

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, РФ

Одним из важных патофизиологических механизмов развития бронхиальной астмы является наличие «неспецифической» гиперреактивности слизистой оболочки дыхательных путей, которая характеризуется повышенным активным ответом эфферентной системы на действие раздражителей. При этом происходит повреждение сурфактанта альвеол, обеспечивающего состоятельность локального иммунитета ткани легкого. Хроническая дыхательная недостаточность индуцирует изменения состояния сердечно-сосудистой системы. Использование курса ингаляций препарата нативного сурфактанта уменьшает зависимость от приема ингаляционного кортикостероида.

Цель исследования: оценить влияние курса ингаляций препарата сурфактанта на состояние сердечно-сосудистой системы у больных гормонально-зависимой бронхиальной астмой.

Материалы и методы: 15 пациентов с бронхиальной астмой проходили 70-дневный курс ингаляций природного сурфактанта по схеме (доза 25 мг на ингаляцию, всего 21 ингаляция) дополнительно к базисной терапии (ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры). На 1-й и 70-й день курса сурфактант-терапии с помощью метода осциллометрии оценивали макрогемодинамические параметры.

Результаты. После курса лечения обнаружено увеличение пульсового давления на 26% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), сердечного индекса на 16% ($p < 0,05$) и возрастание линейной скорости кровотока на 20% ($p < 0,05$). Одновременно зарегистрировано снижение скорости пульсовой волны на 15% ($p < 0,05$), а также удельного сосудистого сопротивления на 24% ($p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что клиническая ремиссия на фоне сурфактант-терапии у пациентов с бронхиальной астмой сопровождается изменениями функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: легочный сурфактант, бронхиальная астма, сурфактант-терапия, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Акулова Е. А., Степанова О. В., Ловачева О. В., Сейлиев А. А., Шаповалов К. Г., Розенберг О. А. Изменение состояния гемодинамики на фоне курса сурфактант-терапии у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 25-29. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>

CHANGES IN HEMODYNAMICS DURING THE COURSE OF SURFACTANT THERAPY IN PATIENTS WITH HORMONE-DEPENDENT ASTHMA

E. A. AKULOVA¹, O. V. STEPANOVA¹, O. V. LOVACHEVA², A. A. SEYLIEV³, K. G. SHAPOVALOV⁴, O. A. ROZENBERG³

¹Regional Clinical Hospital no. 1 of the Ministry of Health of Zabaykalsky Kray, Chita, Russia

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

³A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russia

⁴Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Non-specific hyperresponsiveness of the respiratory tract mucosa makes one of the important pathophysiological mechanisms for asthma development; it is characterized by the increased active response of the efferent system to stimuli. When this occurs, it damages the alveoli surfactant which ensures the viability of local immunity of lung tissue. Chronic respiratory failure induces changes in the cardiovascular system. The course of inhalations with a native surfactant reduces the dependence on inhalation corticosteroid.

The objective of the study: to assess the effect of the course of inhalations with surfactant on the cardiovascular system in patients with hormone-dependent asthma.

Materials and methods: 15 patients with asthma underwent a 70-day course of inhalation with natural surfactant based on a certain regimen (25 mg per inhalation, 21 inhalations in total) in addition to the basic therapy (inhaled corticosteroids and bronchodilators). On the 1st and 70th days of the surfactant therapy course, oscillometry was performed in order to assess macrohemodynamic parameters.

Results. After the course of treatment, pulse pressure was found to increase by 26% compared to the initial level ($p < 0.05$), the cardiac index increased by 16% ($p < 0.05$) and the linear blood flow rate went up by 20% ($p < 0.05$). At the same time, the pulse wave velocity decreased by 15%

*Авторы выражают признательность за помощь в исследовании и обсуждении полученных результатов:

Лукьянову С. А. – к.м.н., доценту кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, главному внештатному пульмонологу МЗ Забайкальского края, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru;

Волчкову В. А. – д.м.н., e-mail: volchkov1944@mail.ru;

Громову П. В. – к.м.н., директору НУЗ «ДКБ на станции Чита-2».

($p < 0.05$), while specific vascular resistance went down by 24% ($p < 0.01$). This suggests that clinical remission during surfactant therapy in asthma patients is accompanied by changes in the functional state of the cardiovascular system.

Key words: pulmonary surfactant, asthma, surfactant therapy, cardiovascular system

For citations: Akulova E.A., Stepanova O.V., Lovacheva O.V., Seyliev A.A., Shapovalov K.G., Rozenberg O.A. Changes in hemodynamics during the course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 25-29. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>

Дефицит или качественные изменения в системе сурфактанта встречаются при многих заболеваниях легких, включая бронхиальную астму (БА) [6]. Известно, что легочный сурфактант обеспечивает молекулярные механизмы локального врожденного и приобретенного иммунитета и обладает противовоспалительной активностью [11]. В ряде работ обсуждаются роль нарушений в системе сурфактанта при БА и возможности использования препаратов сурфактанта в ее комплексной терапии [7, 8].

Показано, что длительное использование глюкокортикостероидов (ГКС) угнетает продукцию сурфактанта, а курс ингаляций препарата легочного сурфактанта стимулирует его эндогенный синтез и уменьшает зависимость от ГКС у пациентов с БА [9, 10].

В исследовании с ингаляцией препарата легочного сурфактанта пациентам с БА достигнуты стабильные показатели функции внешнего дыхания. Оказалось, что курс ингаляций легочного сурфактанта, как часть комбинированной терапии для пациентов с БА, приводит к значительному снижению клинических проявлений и позволяет уменьшить дозу ГКС в 2 раза [10].

Тяжелое течение БА подразумевает неизбежное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, а длительное применение ГКС оказывает влияние как на состояние сосудистой стенки, так и макрогемодинамику [4, 5]. Тесная взаимосвязь дыхательной и сердечно-сосудистой систем подразумевает изменение их статуса как на фоне прогрессирования функциональной недостаточности одной из них, так и в процессе ремиссии [1, 2].

Цель исследования: оценить влияние курса ингаляций препарата сурфактанта на состояние сердечно-сосудистой системы у больных гормонально-зависимой БА.

Материалы и методы

Исследование выполнено у 15 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с частично контролируемой и неконтролируемой БА, получающих кортикостероидную терапию по поводу БА, на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница г. Читы». Работу проводили на основе решения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ и утвержденных протоколов. Диагноз выставляли в соответствии с принятыми рекомендациями GINA 2016 г.

Исходно пациенты получали комплексную базовую терапию БА, включая антибактериальные препараты в периоды обострения, короткие курсы системных пероральных и/или парентеральных ГКС. После стабилизации течения БА больные переходили на ингаляционные формы ГКС и короткие/длительные бронходилататоры или комбинированные препараты и получали их длительно в течение от 12 мес. до 12 лет.

При включении в исследование пациентам проводили курс ингаляций препарата природного сурфактанта (препарат сурфактант-БЛ, Россия) в дозе 25 мг на ингаляцию один раз в сутки с помощью компрессорного небулайзера, имеющего экономайзер для управляемого процесса распыления. Ингаляции сурфактанта выполняли ежедневно первые 7 дней исследования, а затем на 10, 13, 16, 19, 22, 26, 30, 35, 41, 47, 54, 61, 68 и 70-й дни (в общей сложности 21 ингаляцию). Пациентам выполнялся контроль необходимых показателей в течение всего периода исследования в виде 9 визитов (V) в 1 (V1), 8 (V2), 15 (V3), 29 (V4), 41 (V5), 70 (V6), 160 (V7), 250 (V8) и 340 (V9) день наблюдения. Во время V1 и V7 проводили оценку макрогемодинамических показателей. Использовали аппаратно-программный комплекс для неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии КАП ЦГосм-«Глобус» (г. Белгород, РФ) [3].

Группу сравнения составили 15 человек, чей возраст соответствовал возрасту пациентов основной группы (15 человек), но у них не было патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Оценивали 3 группы макрогемодинамических параметров: артериальное давление, сердечная деятельность и сосудистые показатели. К первой группе относились данные систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (СрАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) артериального давления, а также скорость пульсового артериального давления (СКАДп). Вторую группу составляли показатели пульса, сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), а также объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) и расход энергии (РЭ) на 1 л сердечного выброса за минуту. Третья группа представлена скоростью линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (ПВ), податливостью сосудистой системы (ПСС), общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), удельным периферическим сосудистым сопротивлением

(УПСС), показателем функционального состояния (ФС).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica (v 6.0, StatSoft, США). Для оценки показателей применяли непараметрические методы, критерии Манна – Уитни и Уилкоксона. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что изменения регистрировались во всех трех группах показателей. При оценке артериального давления (табл. 1) выявлено изменение показателя АДуд, которое состоит из разности между конечным систолическим и боковым систолическим давлением. Также АДуд называют гемодинамическим ударом и определяют как инерционный момент движущейся массы крови, когда при определенных условиях кинетическая энергия движения переходит в энергию давления. Величина ударного давления отражает работу сердца и состояние сосудистых стенок.

Показатель АДуд после лечения регистрировался на 26% ($p < 0,05$) выше первоначального уровня. При этом значение СКАДп снижалось на 18% ($p < 0,01$) относительно контроля.

Анализ группы параметров сердечной деятельности выявляет увеличение показателя ударного индекса (УИ) после лечения на 16% выше первоначального значения ($p < 0,05$) (табл. 2).

При исследовании сосудистых параметров гемодинамики регистрируется максимальное число изменений. Установлено отклонение показателей линейной скорости кровотока, скорости пульсовой волны, податливости сосудистой стенки и удельного периферического сопротивления (табл. 3). У пациентов после курса сурфактант-терапии показатель СКлин возрастал на 20% от первоначального значения линейной скорости кровотока ($p_{2-3} < 0,05$) и превышал контроль на 16% ($p_{1-3} < 0,05$); показатель скорость пульсовой волны снижался на 15% ($p_{2-3} < 0,05$) относительно исходных данных и на 16% относительно группы сравнения ($p_{1-3} < 0,01$); показатель УПСС относительно уровня группы сравнения регистрировался ниже на 24% ($p_{1-3} < 0,01$).

Таблица 1. Изменение показателей артериального давления в группе сравнения и основной группе ($M \pm m$)

Table 1. Changes in arterial pressure in the control and main groups ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения ($n = 15$)	Основная группа ($n = 15$)	
		до СТ	после СТ
САД (мм рт. ст.)	121,90 \pm 10,89	121,10 \pm 3,61	130,00 \pm 3,06
ДАД (мм рт. ст.)	73,9 \pm 15,4	70,80 \pm 2,59	73,20 \pm 3,47
БАД (мм рт. ст.)	104,2 \pm 8,7	108,40 \pm 3,92	110,00 \pm 4,31
СрАД (мм рт. ст.)	86,90 \pm 13,25	88,60 \pm 3,06	84,20 \pm 3,04
АДп (мм рт. ст.)	50,4 \pm 3,2	49,50 \pm 2,23	56,00 \pm 4,46
АДуд (мм рт. ст.)	30,40 \pm 8,07	26,70 \pm 1,77	33,90 \pm 2,68*
СКАДп (см/с)	325,3 \pm 74,3	278,20 \pm 16,09	265,40 \pm 17,41#

Примечание: СТ – сурфактант-терапия;

* – различия с данными до СТ статистически значимы при $p < 0,05$;

– различия с группой сравнения статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 2. Изменение показателей сердечной деятельности в группе сравнения и основной группе ($M \pm m$)

Table 2. Changes in cardiac functions in the control and main groups ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения ($n = 15$)	Основная группа ($n = 15$)	
		до СТ	после СТ
СВ (%)	5,4 \pm 0,8	5,70 \pm 0,22	5,80 \pm 0,24
СИ (л/мин)	3,00 \pm 0,48	3,10 \pm 0,11	3,20 \pm 0,08
УО (л)	70,3 \pm 19,6	71,20 \pm 3,29	79,80 \pm 5,16
УИ (мл/кв.м)	39,00 \pm 7,34	38,3 \pm 1,8	44,6 \pm 1,7*
ОСВ (см ³ /с)	214,8 \pm 39,8	222,10 \pm 11,33	232,0 \pm 11,8
МСЛЖ (Вт)	2,5 \pm 0,7	2,60 \pm 0,20	2,60 \pm 0,18
РЭ (л)	11,80 \pm 2,01	11,80 \pm 0,38	11,20 \pm 0,43

Примечание: * – различия с основной группой «до СТ» статистически значимы, $p < 0,05$

Таблица 3. Изменение сосудистых показателей на фоне сурфактант-терапии (M ± m)**Table 3. Changes in vascular rates during surfactant therapy (M ± m)**

Показатель	Группа сравнения (n = 15)	Основная группа (n = 15)	
		до СТ	после СТ
	1	2	3
СКлин (см/с)	35,3 ± 7,1	34,60 ± 2,27	41,60 ± 1,98**
СПВ (см/с)	1 050,00 ± 126,13	1 059,0 ± 40,37	903,80 ± 32,69**
ПСС (мл/мм рт. ст.)	1,37 ± 0,14	1,30 ± 0,05	1,50 ± 0,07
ОПСС (дин × см ⁵)	1 303 ± 260	1 244,5 ± 38,09	1165,5 ± 43,33
УПСС (усл. ед.)	30,10 ± 7,49	28,9 ± 0,7	26,10 ± 0,64*
ФС (отн. ед.)	0,60 ± 0,17	0,40 ± 0,05	0,50 ± 0,05

Примечание: * – различия между 2-3 статистически значимы, $p < 0,05$;

– различия между 1-3 статистически значимы, $p < 0,05$

Заклучение

Представляется несомненным вывод, что курс ингаляций препарата сурфактанта, как часть комбинированной терапии, позволил получить у пациентов с БА, принимающих ГКС, не только клиническую ремиссию основного заболевания, но и компенсаторные сдвиги параметров сердечно-сосудистой системы: увеличение ударного артериального давления (на 26%), ударного сердечного индекса (на 16%), линейной скорости кровотока (на 20%), снижение скорости пульсовой волны (на 15% от исходного уровня).

В частности, увеличение ударного артериального давления, на наш взгляд, свидетельствует о повышении разности наибольшего давления в период систолы относительно давления, передаваемого на стенки кровеносных сосудов. Такая динамика обусловлена купированием тяжести и снижением частоты приступов удушья, увеличением мобильности пациентов.

Снижение удельного периферического сосудистого сопротивления с одновременным повышением скорости пульсового давления и скорости линейного кровотока можно связать с увеличением суммарной проходимости артериол, возрастанием эффективности сердечного выброса.

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. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови: Руководство для вузов. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Вузовская книга, 2004. – 296 с. – 500 экз. – ISBN 5-9502-0059-4.
2. Косовских А. А., Чурляев Ю. А., Кан С. Л., Лызлов А. Н., Кирсанов Т. В., Вартанян А. Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях // *Общая реаниматология*. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 18–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>.
3. Комплекс аппаратно-программный неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГ осм-«Глобус». Инструкция по применению. – Белгород: Глобус, 2004. – 51 с.
4. Мороз В. В., Тучина Л. М., Порошенко Г. Г. О механизмах защиты легких // *Общая реаниматология*. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 69–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-69-77>.
5. Bishot R., Bourke J. E., J-Hirst S., Meeuegen E., Kenneth J., Snibson J., Van Der Velden J. Measurement and Impact of remodeling in the lung. Airway neovascularisation in asthma // *Proceed. Am. Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 6. – P. 673–677.
6. Devendra G., Spragg R. G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease // *Respir. Res.* – 2002. – № 3. – P. 1930. <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588].
7. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease // *Eur. Respir. J.* – 1997. – № 10. – P. 482–491.

REFERENCES

1. Kuznik B.I. *Fiziologiya i patologiya sistemy krovi. Rukovodstvo dlya vuzov*. [Physiology and pathology of blood system. Handbook for universities]. 3rd ed., suppl. and amend., Moscow, Vuzovskaya Kniga Publ., 2004, 296 p.
2. Kosovskikh A. A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculatory flow in critical states. *Obschaya Reanimatologiya*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 18–22. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>.
3. *Kompleks apparatno-programmny neinvazivnogo issledovaniya tsentralnoy gemodinamiki metodom obemnoy kompressionnoy ostsilometrii KAP TSG osm-Globus. Instruksiya po primeneniyu*. [Hardware and software for invasive examination of central hemodynamics by volume compression oscillometry of KAP CG osm-Globus. Users' guidelines]. Belgorod, Globus Publ., 2004, 51 p.
4. Moroz V.V., Tuchina L.M., Poroshenko G.G. On mechanisms of pulmonary protection. *Obschaya Reanimatologiya*, 2005, vol. 1, no. 5, pp. 69–77. (In Russ.) Available: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-69-77>
5. Bishot R., Bourke J.E., J-Hirst S., Meeuegen E., Kenneth J., Snibson J., Van Der Velden J. Measurement and Impact of remodeling in the lung. Airway neovascularisation in asthma. *Proceed. Am. Thoracic Society*, 2014, vol. 6, pp. 673–677.
6. Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.*, 2002, no. 3, 1930. Available: <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588].
7. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.*, 1997, no. 10, pp. 482–491.

8. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactant: correlation between biophysical characteristics, composition, and therapeutic efficacy. In: Gregoriadis G., editor. *Liposome Technology*. New York: Informa Healthcare; 2006. - P. 317-345.
9. Rosenberg O. A., Lebedeva E. S., Loshakova L. V., Shulga A. Ed., Seiliev A. A., Volchkov V. A. Influence of long-term inhaled glucocorticoids on the lung surfactant phospholipid levels in rats // *Intern. J. Biomed.* - 2016. - Vol. 6, № 3. - P. 167-169.
10. Stepanova O. V., Akulova E. A., Kochneva A. A., Seiliev A. A., Shulga A. Ed., Lovacheva O. V., Lukyanov S. A., Shapovalov K. G., Volchkov V. A., Rosenberg O. A. Influence of natural lung surfactant inhalations on clinical symptoms and pulmonary function parameters in patients with bronchial asthma. *Communication 1 // Intern. J. Biomed.* - 2016. - Vol. 6, № 4. - P. 255-258.
11. van Iwaarden F. J., van Golde L. M. J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 75-84.
8. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactant: correlation between biophysical characteristics, composition, and therapeutic efficacy. In: Gregoriadis G., editor. *Liposome Technology*. New York, Informa Healthcare, 2006, pp. 317-345.
9. Rosenberg O.A., Lebedeva E.S., Loshakova L.V., Shulga A.Ed., Seiliev A.A., Volchkov V.A. Influence of long-term inhaled glucocorticoids on the lung surfactant phospholipid levels in rats. *Intern. J. Biomed.*, 2016, vol. 6, no. 3, pp. 167-169.
10. Stepanova O.V., Akulova E.A., Kochneva A.A., Seiliev A.A., Shulga A.Ed., Lovacheva O.V., Lukyanov S.A., Shapovalov K.G., Volchkov V.A., Rosenberg O.A. Influence of Natural Lung Surfactant Inhalations on Clinical Symptoms and Pulmonary Function Parameters in Patients with Bronchial Asthma. *Communication 1. Intern. J. Biomed.*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 255-258.
11. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. eds., *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84, New York, Marcel Dekker Inc, 1995, 75-84.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1»
МЗ Забайкальского края,
672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Коханского, д. 7.

Акулова Е. А.

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: aloynochka_akylova@mail.ru

Степанова О. В.

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: olgastepanova06.91@mail.ru

Ловачева О. В.

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
E-mail: Olga.Lovacheva@yandex.ru

ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ,
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
Ленинградская ул., д. 70.

Сейлиев А. А.

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории медицинской биотехнологии.

Розенберг О. А.

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории медицинской биотехнологии.
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

Шаповалов К. Г.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская
академия» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: shkg26@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Regional Clinical Hospital no. 1 of the Ministry of Health
of Zabaykalsky Krai,
7, Kokhanskogo St., Chita, Zabaykalskiy Krai, 672038

Akulova E.A.

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: aloynochka_akylova@mail.ru

Stepanova O.B.

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: olgastepanova06.91@mail.ru

Lovacheva O.V.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher.
Email: Olga.Lovacheva@yandex.ru

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology
and Surgical Technology,
70, Leningradskaya St., Settlement of Pesochny,
St. Petersburg, 197758.

Seyliev A.A.

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher
of Medical Biotechnological Laboratory.

Rozenberg O.A.

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Medical Biotechnological Laboratory.
Email: rozenberg@biosurf.ru

Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences,
Professor,
Head of Anesthesiology,
Critical and Intensive Care Department.
Email: shkg26@mail.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСАЛИНДИОКСИД + ИЗОНИАЗИД В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА БРОНХОВ*

А. А. СТАРШИНОВА

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизат в составе комплексной полихимиотерапии у больных с туберкулезом бронхов, осложняющим туберкулез легких.

Материалы и методы. Нежелательные явления комбинированного препарата изучены у 26 пациентов с туберкулезом бронхов и легких, принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизат.

Эффективность лечения туберкулеза бронхов сравнивали в I группе (24 пациента, получавших базовую терапию туберкулеза и ингаляции) и во II группе (34 пациента, получавших только базовую терапию).

Результаты исследования. Нежелательные явления возникли у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%), принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата по поводу туберкулеза бронхов, у 2/26 (7,7% 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) потребовалась отмена препарата.

У пациентов I группы установлена статистически значимо более высокая эффективность лечения туберкулеза бронхов (по данным эндоскопии) по сравнению со II группой (через 1 мес. лечения 20/24 (83,3%) и 14/34 (41,2%) соответственно; $p = 0,001$ ТТФ; через 6 мес. – 23/24 (95,8%) и 26/34 (76,5%) соответственно; $p = 0,041$ ТТФ).

Ключевые слова: туберкулез бронхов, изониазид, гидроксиметилхиноксалиндиоксид, хиксозид, ингаляции

Для цитирования: Старшинова А. А. Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 30-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34>

THE EFFICACY OF THE COMBINATION DRUG OF HYDROXYMETHYLQUINOXALINEDIOXIDE + ISONIAZID LYOPHILISATE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL TUBERCULOSIS

A. A. STARSHINOVA

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

The objective of the study: to evaluate the safety and efficacy of the combination drug of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate within chemotherapy of patients with bronchial tuberculosis complicating pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. Adverse effects of the combination drug were studied in 26 patients with bronchial and pulmonary tuberculosis who had inhalations with hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate.

The treatment efficacy of bronchial tuberculosis was compared in Group I (24 patients who received basic therapy for tuberculosis and inhalation) versus Group II (34 patients who received basic therapy only).

Results. Adverse events occurred in 4/26 patients (15.4%, 95% CI 5.5-34.2%) who had inhalations with a solution of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate due to bronchial tuberculosis, 2/26 (7.7% 95% CI 1.0-25.3%) had to have the drug discontinued.

Treatment efficacy of bronchial tuberculosis was statistically significantly higher in patients from Group I (based on endoscopy data) compared to Group II (after 1 month of treatment, 20/24 (83.3%) and 14/34 (41.2%), respectively; $p = 0.001$ Fischer's Exact test; after 6 months 23/24 (95.8%) and 26/34 (76.5%), respectively; $p = 0.041$ Fischer's Exact test).

Key words: bronchial tuberculosis, isoniazid, hydroxymethylquinoxalinedioxide, hixozide

For citations: Starshinova A.A. The efficacy of the combination drug of hydroxymethylquinoxalinedioxide + isoniazid lyophilisate in the treatment of bronchial tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 30-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34>

Ингаляционная терапия (ИТ) при наличии туберкулезного поражения бронхов становится одним из важных компонентов лечения больного туберкулезом органов дыхания [2]. ИТ в этом случае обеспечивает доставку лекарственных препаратов, минуя большой круг кровообращения, непосредственно в зону туберкулезного воспаления в стенках бронхов, что необходимо для получения достаточной концентрации препаратов с бактерицидным эффектом [1, 4].

Препарат гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в виде лиофилизата (хиксозид) представляет собой комбинацию из антибактериального средства 2,3-бисгидроксиметилхиноксалин-1,4-диоксид (диоксидин) и противотуберкулезного препарата первого ряда – изониазида. Изониазид не влияет на биодоступность гидроксиметилхиноксалиндиоксида, а гидроксиметилхиноксалиндиоксид при совместном применении повышает биодоступность изониазида, при этом

* Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Медикал лизинг-консалтинг».

содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого проникновения его в ткани [4].

Механизм действия диоксидина связан с ингибированием синтеза ДНК в микробной клетке (при отсутствии влияния на синтез РНК и белка). Этим эффектом обусловлено и его отрицательное биологическое свойство – мутагенная активность, что ограничивает его назначение. Кроме того, диоксидин оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие, а в токсических дозах – избирательно повреждающее действие на надпочечники. Несмотря на указанные отрицательные свойства, высокая антибактериальная активность данного препарата при правильном применении позволяет получить хороший терапевтический эффект.

При тестировании противотуберкулезного действия препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид определяли его воздействие на штаммы микобактерий туберкулеза, чувствительные и устойчивые к изониазиду, в концентрациях, близких к критической концентрации изониазида (0,1 мкг/мл). Концентрацию комбинированного препарата определяли в пересчете на изониазид в его составе [3].

Критическая концентрация, установленная для противотуберкулезных препаратов, имеет клиническое значение, так как отражает воздействие терапевтических доз препарата на микобактерии туберкулеза в условиях макроорганизма. Однако необходимо учитывать, что эта концентрация справедлива в случае перорального приема препарата. Следует принимать во внимание, что хиксозид вводится непосредственно в очаг туберкулеза и, следовательно, концентрация его там оказывается существенно выше [5].

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид для ингаляций в составе комплексной полихимиотерапии у больных с туберкулезом бронхов, осложняющим туберкулез легких.

Материалы и методы

Данное ретроспективно-проспективное исследование проведено в 2014-2016 гг. с включением 60 пациентов, получавших лечение в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», в возрасте от 18 до 60 лет с туберкулезом органов дыхания, осложненным туберкулезом бронхов, с наличием бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий.

Согласно дизайну исследования, в него включены пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18-75 лет с бактериовыделением (выявление умеренного или значительного количества микобактерий 2+ или 3+ по шкале градаций результатов микроскопического исследования мокроты пациента),

с туберкулезом легких и специфическим поражением одного или нескольких бронхов 2-5-го порядка (главные – субсегментарные бронхи).

Критерии исключения: патология печени, почек, надпочечников, психические расстройства, ВИЧ-инфекция, наркотическая и алкогольная зависимость, период беременности и кормления грудью.

Выведены из исследования 2 пациента в связи с нежелательными явлениями (НЯ) на ингаляционное введение раствора лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид.

Полностью завершили исследование 58 пациентов. Среди них мужчины и женщины составляли 33 (56,9%) и 25 (43,1%) соответственно. Большинство пациентов – 41 (70,7%) – были в возрасте до 30 лет.

Все 58 пациентов, полностью завершивших исследование, получили лечение туберкулеза препаратами 1-го ряда согласно Федеральным клиническим рекомендациям [6]. Из них 24 пациента (I группа) дополнительно ингаляционно получали раствор лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид (в виде препарата хиксозид), остальные 34 пациента (II группа) этот препарат не получали. В I группе всем пациентам во время ингаляционного лечения в составе схемы противотуберкулезной терапии по 1-му режиму обязательно назначали дополнительно изониазид внутрь в суточной дозе 10 мг/кг.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и клиническим формам туберкулеза легких и туберкулеза бронхов.

Приготовление раствора лиофилизата гидроксиметилхиноксалиндиоксида + изониазид для ингаляций проводили согласно инструкции фирмы производителя хиксозида. Содержимое флакона растворяли в воде для инъекций (10 мл). Для ингалирования использовали компрессорный ингалятор (BOREAL F400, Флаем Нуова, Италия), пациенты с массой тела 30-40 кг получали 5 мл раствора, 40-50 кг – 8 мл, 60 кг и более – 10 мл ежедневно, 1 раз в сутки, до приема пищи. Всего 21 ингаляция на курс.

Структура клинических форм туберкулеза легких в группах представлена в табл. 1. В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез, остальное – диссеминированные процессы, разница по группам статистически не значима $p > 0,05$.

У пациентов определялось наличие симптомов интоксикации в виде повышенной утомляемости, слабости и потливости. Статистически значимых различий по частоте между группами не выявлено (15/24 (62,5%) – в I группе и 25/34 (73,5%) – во II группе, $p > 0,05$; ТТФ). Пациентов чаще всего беспокоили боли в грудной клетке, повышение температуры, у всех пациентов были жалобы на кашель.

Сопутствующая патология зарегистрирована у 11/24 (45,8%) в I и у 15/34 (44,1%) – во II группе): заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет в стадии компенсации.

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза легких в группах наблюдения

Table 1. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in the Groups

Клинические формы туберкулеза легких	Группы больных			
	I группа (n = 24)		II группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
Инfiltrативный туберкулез	17	70,8	25	73,5
Диссеминированный туберкулез	7	29,2	9	26,5

Средняя масса тела больных перед включением в исследование составляла $65,7 \pm 13,4$ кг (медиана 64 кг, интерквартильный размах 53-78 кг).

При эндоскопическом исследовании у всех пациентов выявлено туберкулезное поражение бронхов. Эндоскопическая картина характеризовалась наличием инфильтрации устья бронха(ов), гиперемии и изменения рельефа слизистой оболочки бронхов (неровность, отек, стертый рельеф хрящевых колец в зоне поражения), контактной кровоточивости, эрозий, также отмечался воспалительный стеноз пораженного бронха 1-3-й степени. Специфический характер воспалительных изменений подтверждался результатами цитологического исследования материала браш-биопсии из зоны поражения в бронхах: наличие лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, гигантских клеток Пирогова – Лангханса, казеозного некроза, кислотоустойчивых микобактерий. Эти изменения были расценены как инфильтративный туберкулез бронха (у 14/24 (58,3%) в I группе и у 22/34 (64,7%) – во II группе) и инфильтративно-язвенный туберкулез бронха (у 10/24 (41,7%) и у 12/34 (35,3%) по группам соответственно). Все пациенты были бактериовыделителями с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Обследование включало физикальные, лучевые и лабораторные методы, а также проведение фибробронхоскопии.

Лучевой комплекс обследования включал мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки перед началом исследования и при динамическом наблюдении. Лабораторные исследования мокроты проводили с использованием люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетического метода (Gene Xpert) для быстрого определения лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину, посева на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960. Бронхоскопию выполняли до включения пациента в исследование, затем после 1 мес. терапии и после 6 мес. основного курса лечения. Только при первой бронхоскопии выполняли биопсию из очага поражения в бронхах для уточнения этиологии процесса. Далее проводили только визуальную оценку состояния стенок пораженного бронха с фиксацией динамики по отношению к предыдущему исследованию.

Мониторинг и оценку нежелательных реакций на препараты осуществляли по шкале «Критерии оцен-

ки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – СТСАЕ).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При оценке различий в группах применяли точный тест Фишера (ТТФ), статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$, 95%-ный доверительный интервал вычисляли по откорректированному методу Вальда.

Результаты исследования

При оценке НЯ на ингаляционное введение раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата на фоне химиотерапии по 1-му режиму (сумарная доза изониазида не более 10 мг/кг массы тела) отмечено, что у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%) имели место НЯ, которые возникли в течение 1-й нед. применения препарата и характеризовались гипертермией. У 2/26 (7,7%, 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) из них НЯ расценены как 3-я степень тяжести – кроме гипертермии (39°C и выше), отмечалось затруднение дыхания, а у 1 – еще и появление кровохарканья, поэтому проведена отмена ИТ и пациенты выведены из исследования. У остальных 24 больных, составивших I группу исследования, лечение с применением ингаляций с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата (хиксозид) было завершено.

Динамика уменьшения и исчезновения клинических проявлений туберкулеза (потливость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела) статистически значимых отличий в группах не имела. У всех пациентов обеих групп до начала лечения был кашель – основное клиническое проявление туберкулеза бронхов, к окончанию 1-го мес. лечения у пациентов I группы (завершение курса ИТ) кашель исчез у всех 22/24 (91,7%) пациентов, а во II группе – у 24/34 (70,5%).

Оценка эффективности лечения туберкулеза бронхов в группах по данным эндоскопического исследования представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, через 30 дней от начала лечения при контрольном эндоскопическом обследовании у больных I группы (у которых был закончен

Таблица 2. Излечение туберкулеза бронхов в группах наблюдения по данным эндоскопического обследования
Table 2. The cure of bronchial tuberculosis in the Groups based on endoscopy results

Форма туберкулеза бронхов		Излечение туберкулеза бронхов (исчезновение визуальных проявлений)		
		I группа (n = 24)	ТТФ*	II группа (n = 34)
Инфильтративный туберкулез бронхов	1 мес.	12/14 (85,7%)	$p = 0,008$ $p = 0,124$	9/22 (40,9%)
	6 мес.	14/14 (100,0%)		18/22 (81,8%)
Инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов	1 мес.	8/10 (80,0%)	$p = 0,071$ $p = 0,188$	5/12 (41,7%)
	6 мес.	9/10 (90,0%)		8/12 (66,7%)
Всего	1 мес.	20/24 (83,3%)	$p = 0,001$ $p = 0,041$	14/34 (41,2%)
	6 мес.	23/24 (95,8%)		26/34 (76,5%)

Примечание: * – при $p < 0,05$ ТТФ – разница статистически значима между группами

21-дневный курс ИТ) исчезновение визуальных признаков поражения при инфильтративном туберкулезе бронхов отмечалось статистически значимо чаще, чем во II группе (12/14 (85,7%) против 9/22 (40,9%); $p = 0,008$ ТТФ). При инфильтративно-язвенном туберкулезе бронхов эффективность лечения была в I группе значительно выше, но не достигла статистически значимой разницы, вероятно, из-за малого числа наблюдений. После 6 мес. химиотерапии разница в эффективности лечения инфильтративного и инфильтративно-язвенного туберкулеза бронхов стала менее выраженной между группами и статистически незначимой.

При анализе эндоскопических результатов в группах без разделения на формы туберкулеза бронхов получена статистически значимая разница лучшей эффективности лечения туберкулеза бронхов в I группе (использовали ИТ) по сравнению со II группой (не применяли ИТ) (табл. 2).

Пример излечения инфильтративно-язвенного туберкулеза левого верхнедолевого бронха у пациента I группы с диссеминированным туберкулезом после месяца лечения с использованием ИТ представлен на рис.

Заключение

НЯ возникли у 4/26 больных (15,4%, 95%-ный ДИ 5,5-34,2%), принимавших ингаляции с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата на фоне химиотерапии по 1-му режиму по поводу туберкулеза легких и бронхов. У 2/26 (7,7%, 95%-ный ДИ 1,0-25,3%) из них НЯ были 3-й степени тяжести, поэтому проведена отмена ИТ и пациенты выведены из исследования.

У пациентов I группы, получивших полный курс ингаляционного введения раствора гидроксиме-

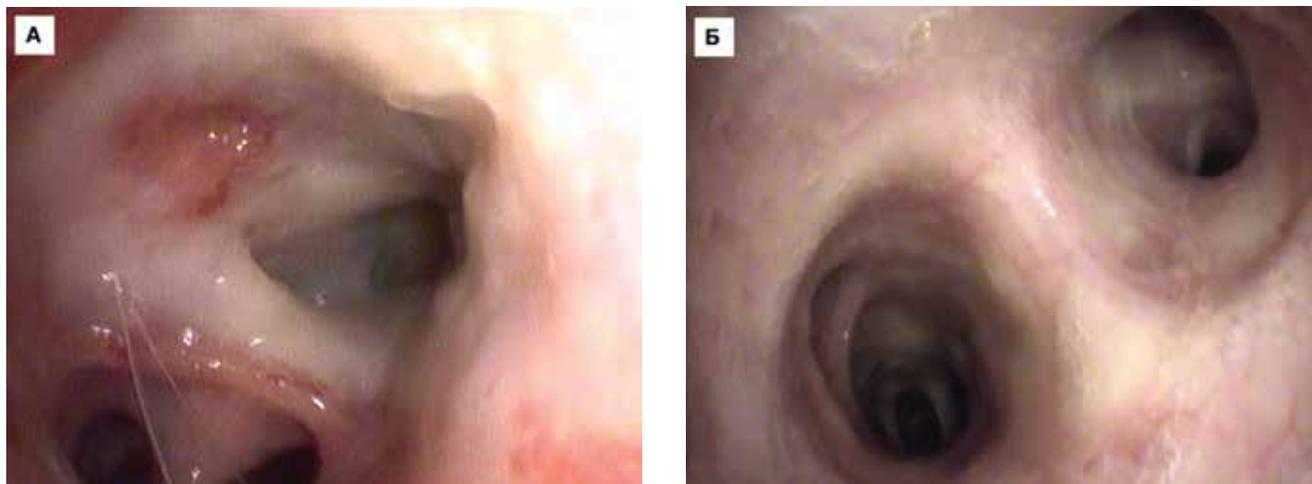


Рис. Эндофото бронхов пациента К. с инфильтративно-язвенным туберкулезом левого верхнедолевого бронха: А – до лечения, Б – после 1 мес. химиотерапии по 1-му режиму, дополненной ингаляциями раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата (всего 21 ингаляция). Исчезновение инфильтрата и язвы, полное восстановление слизистой бронха

Fig. Endophoto of the bronchi of patient K. with infiltrative-ulcerative tuberculosis of the left upper lobe bronchus A – before treatment, Б – after 1 month of chemotherapy with regimen 1 supplemented with inhalations of a solution of hydroxymethylquinolinedioxide + isoniazid lyophilisate (total 21 inhalations). Resolution of infiltration and ulcers, the complete healing of the bronchial mucosa

тилхиноксалиндиоксид + изониазид лиофилизата, установлена статистически значимо более высокая эффективность лечения туберкулеза бронхов (по данным эндоскопии) по сравнению со II груп-

пой пациентов, не получавших ИТ (через 1 мес. лечения 20/24 (83,3%) и 14/34 (41,2%); $p = 0,001$ ТТФ; через 6 мес. 23/24 (95,8%) и 26/34 (76,5%); $p = 0,041$ ТТФ соответственно).

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. Глушков М. И. и др. Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства, представляющие собой композицию производных хиноксалин-1,4-диоксида с известными противотуберкулезными препаратами: патент 2209067 РФ / – Оpubл. 27.07.2003 Бюл. № 21.
2. Глушков Р. Г. и др. Новый подход к химиотерапии туберкулеза. Оригинальное комбинированное противотуберкулезное средство Диоксазид // Пробл. туб. – 2007. – № 3. – С. 20-25.
3. Глушков Р. Г., Соколова Г. Б. Новый комбинированный противотуберкулезный препарат Хиксозид // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 5-6. – С. 11-13.
4. Кирьянова В. В., Левашов А. Н. Физиотерапия больных туберкулезом органов дыхания // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 1. – С. 37-48.
5. Логунова И. В., Богомолова Н. С., Чистяков В. В. Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.: Триада, 2014. – С. 55.

REFERENCES

1. Glushkov M.I. et al. *Kombinirovannye protivotuberkuleznye lekarstvennye sredstva, predstavlyayushchie soboy kompozitsiyu proizvodnykh khinoksalin-1,4-dioksida s izvestnymi protivotuberkuleznymi preparatami.* [Combination anti-tuberculosis drugs consisting of quinoxalin-1,4-dioxide with known anti-tuberculosis drugs]. RF Patent no. 2209067, published as of 27.07.2003, Bull. no. 21.
2. Glushkov R.G. et al. New approaches to chemotherapy of tuberculosis. The original combination anti-tuberculosis drug of Dioxazid. *Probl. Tub.*, 2007, no. 3, pp. 20-25. (In Russ.)
3. Glushkov R.G., Sokolova G.B. The new combination anti-tuberculosis drug of Khixozid. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2008, no. 5-6, pp. 11-13. (In Russ.)
4. Kiryanova V.V., Levashov A.N. Physiotherapy for respiratory tuberculosis patients *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya*, 2010, no. 1, pp. 37-48. (In Russ.)
5. Logunova I.V., Bogomolova N.S., Chistyakov V.V. Experimental study of bioavailability of the combination drug of Dioxazid. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2012, no. 1, pp. 29-32. (In Russ.)
6. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya.* [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Triada Publ., 2014. pp. 55.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Поступила 17.09.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Anna A. Starshinova

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.
Email: starshinova777@mail.ru

Submitted as of 17.09.2018



Хиксозид

Изониазид-Гидроксиметилхиноксалиндиоксид



WWW.MEDCON.RU

Применяется у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, бронхиальными свищами, туберкулезной эмпиемой



Новый комбинированный противотуберкулезный препарат

- Противотуберкулезная активность превосходит активность изониазида в среднем в 5 раз, как в отношении чувствительных, так и устойчивых к противотуберкулезным препаратам микобактерий туберкулеза.
- Без серьезных побочных эффектов.
- Доза Хиксозида значительно ниже доз обоих, входящих в комбинацию препаратов, используемых в монотерапии.
- Отмечены высокая способность к очищению стенок плевральной полости от гнойных наложений и положительное влияние на процесс репарации в виде грануляций.
- При ингаляционном введении отмечено повышение эффективности лечения у больных с лекарственно-резистентным распространенным туберкулезом, осложненным тяжелой эндобронхиальной патологией.
- При ингаляционном введении Хиксозида необходим небулайзер.

Здоровье в ваших руках

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР
ООО «МЕДИКАЛ ЛИЗИНГ-КОНСАЛТИНГ»

125284, МОСКВА, ЛЕНИНГРАДСКИЙ ПРОСПЕКТ, Д. 31А, СТР. 1

ТЕЛЕФОН/ФАКС: +7 495 232 01 40 (МНОГОКАНАЛЬНЫЙ)

E-MAIL: INFO@MEDCON.ru



НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. Е. ОМЕЛЬЧУК^{1,2}, Д. В. КРАСНОВ^{3,4}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{3,4}, И. А. БОЛЬШАКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

²КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, РФ

³ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Цель исследования: оценить результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ резекций легкого у 722 больных по поводу распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Результаты. Эффективность резекций легкого в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом высокая и достигла полного клинического эффекта (прекращение бактериовыделения и удаление всех полостей распада) у 82,2% из 722 больных (при госпитальной летальности среди них 30 (4,2%) пациентов). Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 272/720 (37,8%) больных (2 пациента умерли во время операции от кровотечения). Эмпиема плевральной полости (первичная и вторичная) осложнила течение послеоперационного периода у 68/720 (9,44%) пациентов, из них у 44 человек эмпиема предшествовала несостоятельности культи бронха. Обострение туберкулезного процесса в 6-месячный период после операции зафиксировано у 22/720 (3,1%) пациентов.

Ключевые слова: хирургическое лечение, резекция легкого, фиброзно-кавернозный туберкулез легких

Для цитирования: Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большакова И. А. Непосредственные результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 36-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-36-40>

IMMEDIATE RESULTS OF LUNG RESECTIONS IN PATIENTS WITH FIBROUS CAVERNOUS TUBERCULOSIS

D. E. OMELCHUK^{1,2}, D. V. KRASNOV^{3,4}, T. I. PETRENKO^{3,4}, I. A. BOLSHAKOVA¹

¹V. F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Clinical TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, Russia

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The objective of the study: to evaluate the results of lung resections in patients with fibrous cavernous tuberculosis.

Subjects and methods. A retrospective analysis was performed in 722 patients who underwent lung resections due to disseminated fibrous cavernous tuberculosis.

Results. The efficacy of lung resections as a part of comprehensive treatment of patients with disseminated fibrous cavernous tuberculosis was high and provided achievement of a complete clinical effect (sputum conversion and removal of all cavities) in 82.2% of 722 patients (30 (4.2%) patients with hospital mortality). 272/720 (37.8%) patients suffered from complications in the postoperative period (2 patients died of bleeding during surgery). Pleural empyema (primary and secondary) complicated the postoperative course in 68/720 (9.44%) patients, of them 44 people had a failure of the bronchus stump prior to the development of empyema. Within the 6-month period after the surgery, 22/720 (3.1%) patients had their tuberculosis exacerbated.

Key words: surgical treatment, lung resection, pulmonary fibrous cavernous tuberculosis

For citations: Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A. Immediate results of lung resections in patients with fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 36-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-36-40>

Несмотря на то что в Российской Федерации с 2009 г. наступила устойчивая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом, он все еще представляет серьезную угрозу для здоровья людей и остается одной из первоочередных проблем здравоохранения России, особенно в Сибирском федеральном округе, где заболеваемость превышает среднероссийскую в 1,7 раза и в 2017 г. составила 83,5 случаев на 100 тыс. населения [2-4].

Одним из факторов улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу является его успешное лечение, но по тем или иным причинам излечить всех вновь выявленных больных туберкулезом органов дыхания не удастся. В результате неэффективного лечения у части из них формируется фиброзно-кавернозный туберкулез, который характеризуется неблагоприятным исходом для больного и высокой эпидемической опасностью для окружающих [5, 7].

Химиотерапия фиброзно-кавернозного туберкулеза является недостаточно эффективной: частота закрытия каверн колеблется от 0,5 до 8%, а прекращение бактериовыделения отмечается менее чем у 40% пациентов [2]. Хирургические методы – один из путей излечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, при этом доминирующей операцией остается резекция легкого [1, 6, 8-10].

Цель исследования: оценить результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование включено 722 пациента, которым в условиях Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 (ККПТД № 1) выполнены радикальные операции по поводу одностороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в период с 1990 по 2010 г. Операции проведены в плановом порядке, после проведения предоперационного курса химиотерапии. Непосредственные результаты операции оценивали после окончания послеоперационного курса интенсивной фазы химиотерапии или ликвидации послеоперационных осложнений – в среднем через 3-6 мес. после операции. Источником информации служили истории болезни стационарного больного (форма № 003).

Результаты исследования

Возраст 722 включенных в исследование больных, которым в ККПТД № 1 с 1990 по 2010 г. выполнены радикальные операции по поводу одностороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, колебался от 16 до 67 лет (650 (90%) пациентов были в возрасте от 20 до 50 лет). Диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза во всех случаях после операции подтвержден гистологическим исследованием. Среди оперированных пациентов преобладали мужчины – 552/722 (76,5%) человека.

Длительность существования заболевания до 24 мес. была у 397 (55,0%) больных, 24-60 мес. – у 198 (27,4%), свыше 60 мес. – у 127 (17,6%) пациентов. До включения в данное исследование уже прооперированы по поводу туберкулеза органов дыхания 78/722 (10,8%) человек.

По распространенности туберкулезного процесса на стороне поражения больные распределились следующим образом: в пределах одной анатомической доли – 274 (38,0%) больных, субтотальное поражение легкого (поражение двух долей легкого) у 222 (30,7%) и тотальное у 226 (31,3%). Каверны малых размеров (до 2 см в диаметре) были у 130 (18,0%) оперированных, средних (2-4 см) – у 281 (38,9%), больших (4-6 см) – у 204 (28,3%) и гигантских (свыше 6 см) – у 107 (14,8%). Полика-

вернозный процесс (2 каверны и более) сформировался у 142 (19,7%) человек. В контралатеральном легком патология в виде очагового обсеменения и мелких туберкулем при рентгеномографическом обследовании выявлена у 387 (53,6%) пациентов. По протяженности преобладало обсеменение в пределах двух сегментов – 250 больных, в пределах анатомической доли – 91, субтотальное – 32, тотальное – 14.

При поступлении в стационар бактериовыделение выявлено у 511 (70,8%) больных. Лекарственная устойчивость определена у 342 (47,4%) человек, из них у 182 (25,2%) – множественная лекарственная устойчивость.

Несмотря на проводимое лечение у 367 (50,8%) больных перед операцией сохранялось бактериовыделение, причем у 187 (25,9%) – массивное, а у 220 пациентов были клинические признаки активности туберкулезного процесса в виде симптомов интоксикации и повышения СОЭ более 30 мм/ч.

Нарушение вентиляции легких II и III степени определено у 295 (40,9%) человек. При бронхоскопии преобладал эндобронхит 1-й степени воспаления, который определялся у 84% больных, у 26,2% отмечена деформация бронхиального дерева.

Сопутствующие заболевания диагностированы у 156 (21,6%) пациентов, среди которых наиболее часто встречались вирусные гепатиты В и С (44 человека – 28,2%), заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (по 20 больных – 12,8% соответственно), сахарный диабет – у 13 (8,3%) человек. У 63,7% больных определялись изменения на ЭКГ различной степени выраженности (преобладали метаболические изменения в миокарде).

Таким образом, несмотря на проводимое лечение, туберкулезный процесс у большинства больных носил распространенный характер с сохраняющимися признаками активности воспалительного процесса.

Учитывая бесперспективность консервативной терапии у данных пациентов, им применено хирургическое лечение в виде резекции легкого или пневмонэктомии.

Всем 722 пациентам выполнены следующие по объему операции: бисегментарные резекции – 58 (8,0%; из них 50 с корригирующей торакопластикой); лоб- и билобэктомии – 332 операции (46,0%; из них 172 с корригирующей торакопластикой и 6 с пересадкой диафрагмы); комбинированные резекции до трех сегментов – 38 (5,3%; из них 21 с корригирующей торакопластикой); комбинированные резекции более четырех сегментов (типа верхняя доля и 6-й сегмент) – 76 (10,5% из них 59 с корригирующей торакопластикой); пневмонэктомии – 218 (30,2%). У 13 человек выполнена реверсия базальных сегментов. Всего коррекция объема плевральной полости проведена 309 больным (61,3% от всех резекций легкого): одномоментная эндоплевральная торакопластика – 244; одномоментная экстраплевральная

торакопластика – 18; одномоментная остеопластическая торакопластика – 41; пересадка диафрагмы – 6. По объему выполнены торакопластики: 2-реберная – 54; 3-реберная – 90; 4-реберная – 77; 5-реберная – 61; 6-реберная – 21. Бисегментарные резекции легких, как правило, выполняли атипично, при помощи ушивающих аппаратов УО-40 или УО-60. Резекции легких типа лоб-, билобэктомий и пневмонэктомий производили с отдельной обработкой элементов корня легкого. Культю бронха обрабатывали при помощи аппарата (УБ-25 или УО-40), и при пневмонэктомиях культю бронха дополнительно укрывали окружающими тканями.

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 66/722 (9,1%) больных. У 2/722 (0,28%) они привели к смерти на операционном столе, у 16/722 (2,2%) пациентов стали причиной тяжелых послеоперационных осложнений. Наиболее частое интраоперационное осложнение – множественные разрывы легкого (26/66 (39,4%) пациентов), у 1 пациента приведшее к развитию эмпиемы плевральной полости. Следующее по частоте осложнение – ранение каверны (21/66 (31,8%) пациент), у 11/21 (52,4%) последующее развитие эмпиемы плевральной полости. Особенно опасно ранение каверны при выполнении пневмонэктомии: из 14 таких случаев в 9 (64,3%) развилась эмпиема плевральной полости. Еще одним грозным осложнением, приведшим к возникновению эмпиемы плевральной полости, являлось ранение пищевода, которое произошло у 2 больных. В 1 случае ранение связано с техническими сложностями разделения сращений в области корня легкого при выполнении пневмонэктомии, во 2-м случае произошло ранение дивертикула пищевода, не диагностированного до операции. Ранение диафрагмы (5 случаев), бронха (2 случая) ликвидированы ушиванием и существенного влияния на течение послеоперационного периода не оказали. К наиболее опасным операционным осложнениям относятся ранения сосудов корня легкого и большого круга кровоснабжения. Ранение сосудов корня легкого было у 9 больных, у 7 из них при выполнении пневмонэктомии. Ранение сосудов большого круга кровоснабжения было у 10 пациентов. У 2 из них не удалось справиться с осложнением, что привело к летальному исходу на операционном столе (ранение легочной артерии при пневмонэктомии и подключичной артерии при выделении первого ребра). Еще у 2 больных в результате большой кровопотери во время операции в раннем послеоперационном периоде развился геморрагический шок, что явилось причиной их смерти.

Таким образом, операционные осложнения в 2 (0,28%) случаях привели к летальному исходу на операционном столе. Послужили причиной: в 2 (0,28%) случаях – геморрагического шока с летальным исходом в раннем послеоперационном периоде, в 14 (1,9%) случаях – развития эмпиемы плевральной полости.

Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 272/720 (37,8%) больных (у них наблюдалось 393 осложнения). Из них тяжелые осложнения были у 143/272 (52,6%) пациентов. Системные осложнения развились у 31 пациента. В результате лечения удалось ликвидировать осложнения у 193/272 (71,0%) больных, при этом была выполнена 51 операция: дренирование плевральной полости – 14; реторакотомия, удаление гематомы, гемостаз – 18; резекция легкого – 3; доудаление оставшейся части легкого – 4; ушивание, реампутация культи главного бронха – 7, трансстеральная трансперикардальная окклюзия главного бронха – 3; экстраплевральная торакопластика – 2.

Структура послеоперационных осложнений на 720 пациентов: ателектаз легкого – 66 (9,17%) случаев; внутриплевральное кровотечение – 43 (5,97%); геморрагический шок – 2 (0,28%) с летальным исходом; отек легких – 2 (0,28%); отек головного мозга – 1 (0,14%); острая коронарная недостаточность – 1 (0,14%); легочно-сердечная недостаточность – 22 (3,06%); послеоперационная пневмония – 17 (2,36%); пищеводный свищ – 2 (0,28%); первичная несостоятельность культи бронха – 7 (0,97%); вторичная несостоятельность культи бронха в сочетании с эмпиемой плевральной полости – 44 (6,11%); эмпиема плевральной полости – 24 (3,33%); эрозивное кровотечение из полости эмпиемы – 6 (0,83%); обострение туберкулеза – 32 (4,44%); замедленное расправление легкого – 37 (5,14%); остаточная полость – 21 (2,92%); травматический плексит – 25 (3,47%); нагноение послеоперационной раны – 38 (5,28%), алкогольный психоз – 1 (0,14%); кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – 1 (0,14%); перфорация язвы желудка, перитонит – 1 (0,14%).

Всего несостоятельность культи бронха (первичная и вторичная) наблюдалась у 51 (7,08%) больного, эмпиема плевральной полости (первичная и вторичная) осложнила течение послеоперационного периода у 68 (9,44%) пациентов, из них у 44 человек эмпиеме предшествовала несостоятельность культи бронха.

Осложнения не ликвидированы у 79/720 (10,97%) больных (у некоторых пациентов было несколько осложнений): эмпиема плевральной полости с бронхиальным свищом – 48 случаев, 5 из них с летальным исходом, обострение туберкулеза – 22. Системные осложнения не ликвидированы у 11 больных и привели к летальному исходу: геморрагический шок – 2; легочно-сердечная недостаточность – 7; отек головного мозга – 1; кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – 1.

Таким образом, послеоперационная летальность (до 30 дней) составила 16/720 (2,2%). Еще у 12 пациентов смерть наступила в сроки от 30 до 90 дней после операции: у 11 от эмпиемы плевральной полости, у 1 – от перитонита как следствие перфорации язвы желудка в раннем послеоперационном периоде. Таким образом от послеоперационных осложне-

ний за 90-дневный период умерло 28/720 человек (3,9%).

Непосредственные результаты операции (в среднем через 3-6 мес. после операции) с учетом послеоперационных осложнений, операционной, послеоперационной и госпитальной летальности были для 722 пациентов следующими:

1. Полный клинический эффект (прекращение бактериовыделения; ликвидация деструкций легочной ткани; излечение послеоперационных осложнений, без существенного функционального ущерба) достигнут у 598 (82,8%) человек.

2. Улучшение (прекращение бактериовыделения, сохраняется деструкция легочной ткани или образовалась остаточная полость или ликвидация послеоперационного осложнения нанесла функциональный ущерб) – 4 (0,5%) человека.

3. Без перемен (сохраняется бактериовыделение при стабильном туберкулезном процессе, послеоперационные осложнения отсутствуют) – 44 (6,1%) человека.

4. Ухудшение или неудовлетворительный результат (сохраняется бактериовыделение на фоне прогрессирования туберкулезного процесса или не ликвидировано тяжелое послеоперационное осложнение) – 46 (6,4%) человек.

5. Летальный исход (с учетом операционной, послеоперационной и госпитальной, до 90 дней, летальности) наступил у 30 (4,2%) человек.

До хирургического лечения среди 722 пациентов бактериовыделителями были 367 (50,8%) пациентов. Среди завершивших хирургическое лечение – 692 пациента (все, кроме летальных исходов) – число бактериовыделителей составило 90 (13,0%).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности резекции легкого в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом, о чем свидетельствует достижение полного клинического эффекта у 82,2% из 722 больных (при госпитальной летальности среди них 30 (4,2%) пациентов). Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 272/720 (37,8%) больных (2 пациента умерли во время операции от кровотечения). Эмпиема плевральной полости (первичная и вторичная) осложнила течение послеоперационного периода у 68/720 (9,44%) пациентов, из них у 44 человек эмпиеме предшествовала несостоятельность культуры бронха. Обострение туберкулезного процесса в 6-месячный период после операции зафиксировано у 22/720 (3,1%) пациентов. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являлись эмпиема плевральной полости с бронхиальным свищом и обострение туберкулезного процесса.

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. Грищенко Н. Г., Краснов Д. В., Алексеева Т. В., Авдиенко К. А., Скворцов Д. А., Рейхруд М. В. Анализ хирургической активности по поводу туберкулеза легких в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 41-48.
2. Краснов В. А., Ревякина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2018. – 95 с.
3. Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Краснов В. А., Грищенко Н. Г., Чернова М. В. Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 42-46.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
5. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И. Причины смерти от фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в Свердловской области // Пробл. туб. – 2006. – № 7. – С. 27-29.
6. Отс О. Н., Агкатев Т. В., Перельман М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 42-49.
7. Поркулевич Н. И., Мордык А. В., Гурова Я. В., Мартынова Г. Г. Анализ причин формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 154.
8. Яблонский П. К., Соколов Е. Г., Аветисян А. О. и др. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед. альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Grischenko N.G., Krasnov D.V., Alekseeva T.V., Avdienko K.A., Skvortsov D.A., Reykhud M.V. Analysis of surgeries performed due to pulmonary tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 41-48. (In Russ.)
2. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.A. *Osnovnyye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, IPTS NGMU Publ., 2018, 95 p.
3. Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Krasnov V.A., Grischenko N.G., Chernova M.V. Osteoplastic thoracoplasty with minimal access in the complex treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 42-46. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B., Skachkova E.I. Causes of lethal outcomes due to fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in Sverdlovsk Region. *Probl. Tub.*, 2006, no. 7, pp. 27-29. (In Russ.)
6. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perelman M.I. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 42-49. (In Russ.)
7. Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Gurova Ya.V., Martynova G.G. Analysis of reasons causing fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 154. (In Russ.)
8. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O. et al. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Med. Alyans*, 2014, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

9. Nelson K. G., Griffith D., Wallace R. J. Pulmonary Mycobacterial Disease. The Role of Surgical Resection // *Clin. Pulm. Med.* - 2004. - Vol. 11, № 6. - P. 355-362.
10. Pomerantz B. J., Cleveland J. C., Olson H. K., Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 121. - P. 448-453.
9. Nelson K.G., Griffith D., Wallace R. J. Pulmonary Mycobacterial Disease. The Role of Surgical Resection. *Clin. Pulm. Med.*, 2004, vol. 11, no. 6, pp. 355-362.
10. Pomerantz B.J., Cleveland J.C., Olson H.K., Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, vol. 121, pp. 448-453.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Тел.: 8 (391) 261-76-82.

Омельчук Данил Евгеньевич

кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

Большакова Ирина Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза с курсом ПО.
E-mail: Kras-kaftuber@mail.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза ФПК и ППВ.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ.
Тел.: 8 (383) 203-78-25.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.
Phone: +7 (391) 261-76-82.

Danil E. Omelchuk

Candidate of Medical Sciences, Head of Tuberculosis
Department with Professional Development Training.
Email: OmelchukDE@yandex.ru

Irina A. Bolshakova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Tuberculosis Department with Professional Development
Training.
Email: Kras-kaftuber@mail.ru

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091.

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at FPK
and PPV Tuberculosis Control Department.
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences,
Professor at FPK and PPS Tuberculosis Control Department.
Phone: +7 (383) 203-78-25.
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 12.06.2018

Submitted as of 12.06.2018



РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПО ФТИЗИАТРИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ДИСТАНЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

О. В. ФИЛИНЮК, Л. Н. БУЙНОВА, Т. П. КАЛАЧЕВА, О. В. КОЛОКОЛОВА, Н. Н. КАБАНЕЦ, Г. В. ЯНОВА

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

Представлен опыт создания, разработки и реализации электронных учебных курсов в области фтизиатрии для специалистов системы дополнительного профессионального образования на профильной кафедре медицинского вуза. Выделены организационные этапы обучения врачей-фтизиатров и других специальностей на циклах повышения квалификации с применением дистанционных образовательных технологий, определена востребованность созданных электронных учебных разработок в системе дистанционного обучения Moodle.

Ключевые слова: непрерывное медицинское и фармацевтическое образование, фтизиатрия, туберкулез, дистанционные образовательные технологии

Для цитирования: Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Калачева Т. П., Колоколова О. В., Кабанец Н. Н., Янова Г. В. Реализация программ повышения квалификации по фтизиатрии с применением образовательных дистанционных технологий в системе дополнительного профессионального образования // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 41-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-41-46>

IMPLEMENTATION OF PROFESSIONAL DEVELOPMENT PROGRAMS IN PHTHISIOLOGY USING THE TECHNOLOGY OF DISTANCE TRAINING WITHIN ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION SYSTEM

O. V. FILINYUK, L. N. BUYNova, T. P. KALACHEVA, O. V. KOLOKOLOVA, N. N. KABANETS, G. V. YANOVA

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The article describes the experience of development and implementation of e-learning courses in the field of phthysiology for specialists of the system of additional professional education at the relevant department of a medical university. It specifies the organizational stages for training of phthysiolgists and other specialties during professional development courses using distance learning technologies and assesses the demand for created electronic educational developments within the Moodle distance learning system.

Key words: on-going medical and pharmaceutical education, phthysiology, tuberculosis, distance learning technology

For citations: Filinyuk O.V., Buynova L.N., Kalacheva T.P., Kolokolova O.V., Kabanets N.N., Yanova G.V. Implementation of professional development programs in phthysiology using the technology of distance training within additional professional education system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 41-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-41-46>

Внедрение электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в учебный процесс подготовки и повышения квалификации специалистов имеет огромные перспективы дальнейшего развития, в том числе в рамках реализации и внедрения проекта непрерывного медицинского и фармацевтического образования [1, 3, 4].

В то же время вопрос о целесообразности и эффективности применения дистанционной формы обучения в медицинских образовательных организациях в настоящее время остается дискуссионным. Очевидно, что специфика медицины как науки и сферы профессиональной деятельности не позволяет организовать процесс получения медицинского образования (повышения квалификации специалиста) исключительно в дистанционном формате. Естественно, процесс формирования у медицинского специалиста практических навыков требует традиционного очного контакта обучающегося с преподавателем, но теоретическая подготовка и выполнение упражне-

ний по принятию решений могут осуществляться дистанционно [2, 3].

В июне 2015 г. при финансовой поддержке Центра кластерного развития Томской области в Сибирском государственном медицинском университете создан Центр цифрового медицинского и фармацевтического образования, который с сентября 2016 г. реорганизован в факультет дистанционного образования. Дистанционное обучение в Сибирском государственном медицинском университете реализовано на базе электронной информационно-образовательной среды Moodle версии 3.3, что позволяет в полной мере использовать все возможности функционала, гибкость, надежность и простоту данной системы, благодаря которой осуществляется полное управление обучением.

Основным направлением деятельности факультета дистанционного образования является создание организационных, методических и информационно-технологических условий для реализации образовательных программ с применением электрон-

ного обучения и дистанционных образовательных технологий. На основе действующей нормативной базы на факультете разработан ряд локальных правовых документов, наиболее значимым среди которых представляется Положение № 28 от 31.03.2015 г. «Об электронном обучении и дистанционных образовательных технологиях». Кроме того, разработан образовательный стандарт по созданию, публикации и сопровождению электронного учебного курса, позволяющий как преподавателям, так и обучающимся работать в электронной информационно-образовательной среде. Настоящий стандарт устанавливает единые требования к составу, структуре, организации и оформлению компонентов учебного контента, используемого в процессе подготовки специалистов различных специальностей (направлений подготовки), а также повышения квалификации, профессиональной переподготовки специалистов на базе университета. Весь профессорско-преподавательский состав прошел обучение на дистанционном курсе «Разработка и сопровождение электронного учебного курса в системе дистанционного обучения» (16 ч), созданном с целью повышения квалификации преподавателей университета в области информационно-коммуникационных технологий.

Одним из наиболее перспективных направлений с точки зрения внедрения дистанционных образовательных технологий на факультете дистанционного образования является разработка электронных учебных курсов для слушателей системы дополнительного профессионального образования. Активную позицию в плане разработки программ повышения квалификации заняла кафедра фтизиатрии и пульмонологии, которая успешно реализует их в дистанционном формате.

Цель исследования: проанализировать и определить востребованность циклов повышения квалификации с применением дистанционных образовательных технологий для слушателей системы дополнительного профессионального образования в образовательном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

Материалы и методы

В ходе исследования проведена оценка выбора врачами электронных учебных курсов по тематике оказания противотуберкулезной помощи населению за 2017 г. Проанализирована востребованность 6 краткосрочных курсов продолжительностью 36 и 72 ч, разработанных по программам дополнительного профессионального образования врачей среди специалистов различного профиля из разных регионов РФ и из-за рубежа. Обучение слушателей по программам повышения квалификации в области фтизиатрии осуществляется по модульному принципу. Одной из особенностей дистанционного обучения, в отличие от очного, является использование

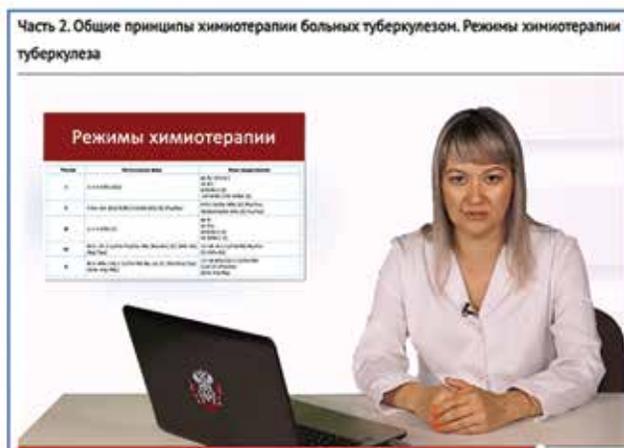
особых способов подачи материала, обеспечивающих эффективность самостоятельной деятельности обучающихся, что способствует повышению их познавательной активности. Содержание каждого дистанционного модуля включает общую информацию, теоретический блок (видео-, аудио-, текстовые лекции, текстовые лекции со встроенными вопросами, слайд-презентации), практикум удаленного доступа (клинические разборы, клинические примеры, ситуационные задачи, максимально приближенные к реальной клинической практике), а также контрольно-измерительные материалы (тестовые задания) (рис. 1). Для реализации обратной связи со слушателями применяются учебный и новостной форумы. Каждый электронный учебный курс сопровождает куратор (ассистент или доцент кафедры), имеющий доступ к учебным материалам всех модулей, а также к журналу оценок обучающихся. Кроме того, в его функции входит организация обратной связи со слушателями: консультирование и ответы на вопросы по материалам, размещенным в электронном учебном курсе.

Электронные учебные курсы, разработанные преподавателями кафедры с участием специалистов факультета дистанционного образования, проходят обязательную экспертизу, порядок проведения которой закреплен Положением № 85 от 25.09.2015 г. «О порядке регистрации, утверждения и проведения экспертизы электронных учебных курсов». Экспертная оценка осуществляется в два этапа: определение потребности в разработке и реализации электронного учебного курса на этапе подачи заявки и проведение технологического экспертного заключения электронного учебного курса на соответствие определенным критериям на этапе финальной подготовки курса, размещенного в электронной информационно-образовательной среде. В целях контроля качества образовательного контента содержательная часть курса оценивается специалистом соответствующей предметной области. Для оценки курса могут привлекаться внешние эксперты, которые вправе проводить независимую технологическую экспертизу разработанных электронных учебных курсов. В случае положительного экспертного заключения, полученного по итогам заседания Экспертной комиссии по электронному обучению, курс может быть использован в рамках организации учебного процесса, а также аккредитован на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (edu.rosminzdrav.ru).

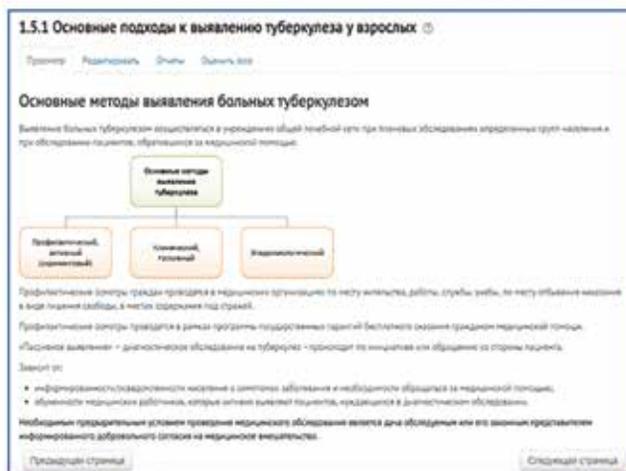
Результаты исследования

С 2008 г. кафедра фтизиатрии и пульмонологии осуществляет подготовку специалистов на бюджетной основе по 8 дополнительным профессиональным программам повышения квалификации, две из которых завершаются допуском к сдаче сертифика-

Видеолекция



Текстовая лекция



Слайд-лекция



Контрольные задания

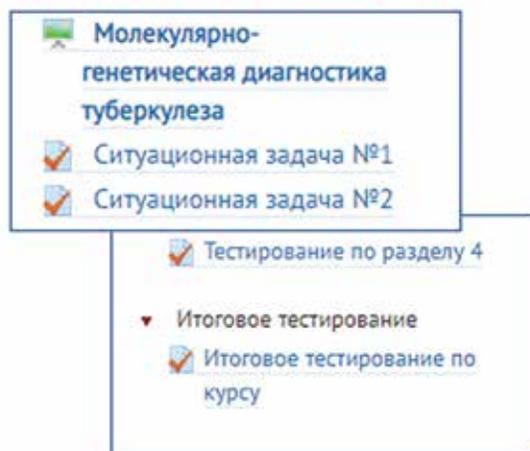


Рис. 1. Система дистанционного обучения Moodle для специалистов по фтизиатрии
 Fig. 1. The distance education system of Moodle for those specializing in phthisiology

ционного экзамена с выдачей сертификата специалиста при успешном его прохождении.

С 1 января 2016 г. внедрена новая процедура допуска к профессиональной деятельности – аккредитация специалиста, которая осуществляется в рамках системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования в виде формирования индивидуального пятилетнего цикла обучения по соответствующей специальности (далее – индивидуальный пятилетний цикл). В этой связи стали востребованными циклы повышения квалификации по дополнительным профессиональным программам продолжительностью 36 и 72 ч с применением дистанционных образовательных технологий. Кафедра фтизиатрии и пульмонологии разработала в 2017 г. 6 дополнительных профессиональных программ повышения квалификации продолжительностью 36-72 ч, реализуемых с применением дистанционных образовательных технологий, аккредитованных на портале непрерывного

медицинского и фармацевтического образования Минздрава России для 31 специальности.

Наиболее востребованным оказался цикл повышения квалификации по дополнительной профессиональной программе «Алгоритмы диагностики туберкулеза» продолжительностью 36 ч (рис. 2), в рамках которого обучено 47 врачей по следующим специальностям: фтизиатрия, акушерство и гинекология, инфекционные болезни, терапия, рентгенология, дерматовенерология, хирургия, торакальная хирургия, травматология и ортопедия, урология, стоматология общей практики, ревматология, нефрология, офтальмология, педиатрия, детская урология-андрология.

Фтизиатры России активно выбирали для обучения цикл повышения квалификации по дополнительной профессиональной программе «Избранные вопросы лечения туберкулеза» продолжительностью 36 ч. Кафедрой фтизиатрии и пульмонологии в 2017 г. проведено 5 циклов повышения квалифи-

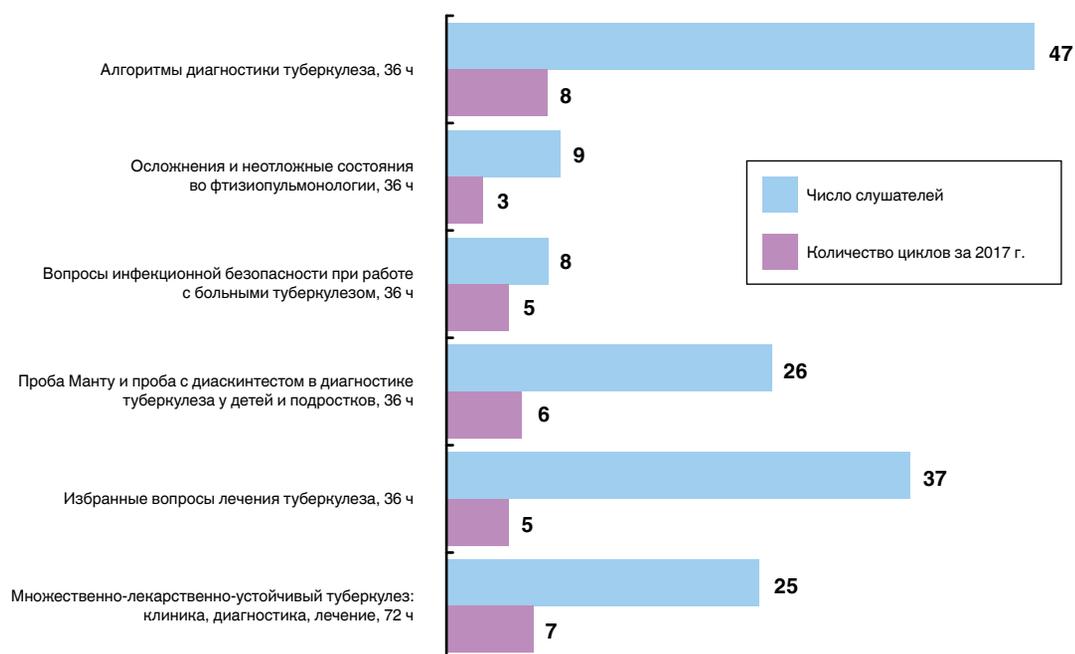


Рис. 2. Анализ востребованности циклов повышения квалификации по дополнительным профессиональным программам за 2017 г.

Fig. 2. Analysis of demand for professional development training as per additional professional programs for 2017

кации, по итогам реализации которых успешно завершили обучение 37 специалистов. Также среди фтизиатров оказался актуальным цикл повышения квалификации по дополнительной профессиональной программе «Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез: клиника, диагностика, лечение» (продолжительность 72 ч). Данную дополнительную профессиональную программу выбрали 25 специалистов, включив ее в индивидуальный пятилетний цикл обучения по специальности на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Особый интерес вызвал у врачей, оказывающих помощь детям и подросткам, цикл повышения квалификации по дополнительной профессиональной программе «Проба Манту и проба с диаскинтестом в диагностике туберкулеза у детей и подростков» продолжительностью 36 ч. Обучение прошли и успешно завершили 26 специалистов, вступивших в систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Применение дистанционных технологий в образовательной деятельности кафедры фтизиатрии и пульмонологии позволило значительно расширить географию обучающихся по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации специалистов: обучены врачи разных специальностей из 42 регионов России. Наибольшую заинтересованность к программам непрерывного образования трудоемкостью 36 академических часов, реализуемых в дистанционной форме кафедрой фтизиатрии и пульмонологии по актуальным вопросам фтизиатрии, проявили специалисты из г. Орла (21 человек), Республики Хакасия (11 че-

ловек), Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (9 человек). Проявили большой интерес к дополнительным профессиональным программам повышения квалификации специалисты из-за рубежа (Казахстан). Актуальность представленных на курсах материалов отметили подавляющее большинство специалистов, обучающихся по программам непрерывного образования, а дистанционный формат обучения без отрыва от производства признали удобным и комфортным.

Внедрение дистанционных образовательных технологий в образовательный процесс позволило кафедре фтизиатрии и пульмонологии эффективно осуществлять внебюджетную деятельность. В 2017 г. на внебюджетной основе по программам непрерывного образования (36 академических часов) обучено 152 специалиста.

Заключение

В настоящее время в Сибирском государственном медицинском университете созданы все условия для организации процесса получения качественного медицинского образования с применением дистанционных образовательных технологий, которые успешно внедряются в учебный процесс и используются в системе дополнительного профессионального образования в рамках реализации проекта непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Использование дистанционных краткосрочных курсов для реализации дополнительных профессиональных программ повышения квалификации показало высокую востребованность и позволило кафедре фтизиатрии и пульмонологии

существенно увеличить и расширить контингент специалистов, для которых вопросы диагностики и лечения туберкулеза являются актуальными в их

профессиональной деятельности, что, несомненно, будет способствовать решению в нашей стране такой медико-социальной проблемы, как туберкулез.

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. Богданов С. И. Дистанционное обучение врачей в рамках непрерывного медицинского образования по вопросам наркологии – непростой путь от теории к практике // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 124-131.
2. Глыбочко П. В. Концепция развития профессионального медицинского и фармацевтического образования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.movn.ru/profpodgotovka/kontsepsiya-razvitiya-professionalnogo-meditinskogo-i-farmatsevticheskogo-obrazovaniya.html> (дата обращения: 10.10.2018 г.).
3. Поддубный В. Н. Проблемы внедрения дистанционных образовательных технологий в систему повышения квалификации врачей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-1. – С. 247-250.
4. Чернышова Т. С. Инновационные технологии в последипломном медицинском образовании // Вестник университета. – 2015. – № 7. – С. 276-279.

REFERENCES

1. Bogdanov S.I. Distance training of doctors within on-going medical education in substance abuse – a difficult way from theory to practice. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 124-131. (In Russ.)
2. Glybochko P.V. *Kontsepsiya razvitiya professionalnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya*. [The concept for the development of professional medical and pharmaceutical education]. (Epub.), Available at: <http://www.movn.ru/profpodgotovka/kontsepsiya-razvitiya-professionalnogo-meditinskogo-i-farmatsevticheskogo-obrazovaniya.html> (Accessed: 10.10.2018).
3. Poddubny V.N. The problems of distance training introduction to the system of professional development of doctors. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2016, no. 4-1, pp. 247-250. (In Russ.)
4. Chernyshova T.S. Innovative technologies in post-graduate medical education. *Vestnik Universiteta*, 2015, no. 7, pp. 276-279. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Филинюк Ольга Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Буйнова Людмила Николаевна

кандидат медицинских наук, заместитель
декана факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки специалистов,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.

Калачева Татьяна Петровна

и. о. декана факультета дистанционного образования,
доцент кафедры общей врачебной практики
и поликлинической терапии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1684.
E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Колоколова Ольга Валентиновна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.
E-mail: olga.kokolova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk, 634050.

Olga V. Filinyuk

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

Ljudmila N. Buiyova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Dean
of Professional Development and Retraining Department,
Associate Professor of Phthiology and Pulmonology
Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1839.

Tatiana P. Kalacheva

Acting Dean of Distance Education Department, Associate
Professor of General Practice and Polyclinic Therapy
Department
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1684.
Email: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Olga V. Kolokolova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1839.
Email: olga.kokolova@mail.ru

Кабанец Надежда Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.
E-mail: nava-a4@mail2000.ru

Nadezhda N. Kabanets

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1839.
Email: nava-a4@mail2000.ru

Янова Галина Владимировна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.
E-mail: yanova.gala@mail.ru

Galina V. Yanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1839.
Email: yanova.gala@mail.ru

Поступила 10.12.2018

Submitted as of 10.12.2018



ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ МУКОВИСЦИДОЗ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

А. С. ГЕРАСИМОВА¹, Е. А. ЧЕЛБАЕВА¹, Е. А. ДЕМЧУК², Г. Н. ТАРАСЕЕВА²

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, РФ

²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», г. Пенза, РФ

Представлен сложный клинический случай выявления муковисцидоза у взрослой беременной пациентки, которая с детства наблюдалась по поводу частых бронхитов, в последующем длительное время лечилась по поводу неподтвержденного туберкулеза легких.

Ключевые слова: муковисцидоз, инфекция дыхательных путей, синегнойная палочка, потовый тест

Для цитирования: Герасимова А. С., Челбаева Е. А., Демчук Е. А., Тарасеева Г. Н. Впервые диагностированный муковисцидоз у беременной женщины // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 47-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-47-51>

NEWLY DIAGNOSED CYSTIC FIBROSIS IN A PREGNANT WOMAN

A. S. GERASIMOVA¹, E. A. CHELBAEVA¹, E. A. DEMCHUK², G. N. TARASEEVA²

¹Penza State University, Penza, Russia

²Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia

The article describes a difficult clinical case, when cystic fibrosis was detected in an adult pregnant patient, who had been followed since her childhood due to frequent bronchitis and consequently had a long-term treatment due to unconfirmed pulmonary tuberculosis.

Key words: cystic fibrosis, respiratory infection, *Ps. aeruginosa*, sweat test

For citations: Gerasimova A.S., Chelbaeva E.A., Demchuk E.A., Taraseeva G.N. Newly diagnosed cystic fibrosis in a pregnant woman. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 47-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-47-51>

Муковисцидоз (МВ) является распространенным наследственным заболеванием. Это заболевание обусловлено мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) и характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеет обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [2, 3]. Белок МВТР функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал, участвует в проведении воды и АТФ и выполняет ряд других важных функций [5]. Частота встречаемости среди европейцев – 1 : 1 600 новорожденных, частота носительства гена МВ – 1 : 20 [6]. Распространенность в России, по данным Всемирной организации здравоохранения, 1 : 4 900, зарегистрированы и получают лечение более 2 200 больных МВ [1], а предполагаемое число больных – около 12 тыс. [5]. В Пензенской области состоят на диспансерном учете 17 пациентов с подтвержденным МВ, из них 11 детей и 6 взрослых до 30 лет. Диагностика МВ, несмотря на существенные достижения, остается не на должном уровне. Примерно у 3% больных МВ остается недиагностированным и во взрослом возрасте [5]. Большинство пациентов умирают от тяжелой бронхолегочной инфекции и дыхательной недостаточности (ДН). Сведения о репродуктивной функции у больных МВ в доступной литературе редки. Известно, что МВ неблагоприятно влияет на течение беременности, родов и состояние здоровья ребенка [7]. Нередко беременность заканчивается прерыванием, преждевременными родами и рожде-

нием недоношенного ребенка. Поэтому вопросы ранней диагностики заболевания, правильного ведения больных, в том числе беременности и родов у женщин, страдающих МВ, являются актуальными.

В статье представлены описание случая впервые выявленного МВ у беременной женщины и его анализ.

Больная С. (23 года) поступила в ГБУЗ «ПОКБ им. Н. Н. Бурденко» г. Пензы с жалобами на кашель с трудноотделяемой очень вязкой мокротой гнойного характера до 200 мл за сутки, колющие боли в левой половине грудной клетки, выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, слабость.

Страдает бронхолегочной патологией с детства – беспокоили редкий сухой кашель, иногда с трудноотделяемой вязкой мокротой, который усиливался после переохлаждения, с обострениями до 3 раз в год, при физических нагрузках – одышка. С 2011 г. отмечается усиление кашля, он приобрел постоянный характер. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом «хронический бронхит». В конце 2011 г. при оформлении на работу на флюорограмме выявлен диссеминированный процесс в легких, в связи с чем с февраля по май 2012 г. лечилась в противотуберкулезном диспансере с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких», затем в течение 2 мес. в противотуберкулезном санатории. Однако при многократном исследовании мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) люминесцентной бактериоскопией и культуральным методом получены отрицательные результаты. Также отсутствовала положительная рентгенологическая динамика (рент-

генография органов грудной клетки – РГ ОГК). В 2013 г. пациентка повторно пролечена по поводу туберкулеза. Однако на РГ ОГК изменения в легких по прежнему сохранялись, что свидетельствовало о безуспешности лечения противотуберкулезными препаратами. До момента настоящего обследования состоит на диспансерном учете с диагнозом «клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких с наличием больших посттуберкулезных изменений в виде фиброза, плотных очагов. МБТ (-). 3-я ГДУ».

После переохлаждения 21.09.2015 г. появились катаральные явления носоглотки, повысилась температура тела до 38°C. Лечилась народными средствами в связи с беременностью (30 недель). В течение недели сохранялась фебрильная температура, усилился кашель, присоединилась одышка, 28.09.2015 г. обратилась к терапевту по месту жительства, РГ ОГК не выполняли по причине беременности. Получала ампициллин 500 мг 2 раза в сутки внутримышечно, эуфиллин ½ таблетки 2 раза в сутки, сироп алтея. С 30.09.2015 г. стала нарастать одышка, сохранялась высокая температура (до 38,3°C), 3.10.2015 г. ввиду прогрессирования одышки (в покое пациентка занимала вынужденное положение полусидя) бригадой скорой помощи доставлена в районную больницу, госпитализирована в терапевтическое отделение. Осмотрена терапевтом, акушером-гинекологом, выполнена РГ ОГК, выявлены изменения обоих легких, расцененные как посттуберкулезные, двусторонняя полисегментарная пневмония. Начата антимикробная и дезинтоксикационная терапия. В 02:00 4.10.2015 г. развилась угроза преждевременных родов на сроке 32 недели, в связи с чем переведена в перинатальный центр г. Пензы, где поставлен диагноз «беременность 32 недели. Головное предлежание. Первородящая. Недостаточный рост плода (ВЗРП 2-й ст.), асимметричная форма. Маловодие. Внебольничная пневмония». При обследовании в перинатальном центре в анализе крови лейкоцитоз ($10,6 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 40 мм/ч; в анализе мочи белок 0,15 г/л; при наружном и влагалищном осмотре гинеколога – влагалище узкое, наружный зев замкнут, выделения творожистые, воды целы, матка возбудима, сердцебиение плода до 140 в 1 мин; при кардиотокографии – выраженные нарушения состояния плода (показатель состояния плода 2,26, по Апгар 9,8 балла). Проводили антибактериальную терапию амоксициллином 1,2 г/с, профилактику синдрома дыхательных расстройств плода дексаметазоном 24 мг/сут и эуфиллином 2,4% 10,0 на физиологическом растворе внутривенно капельно, оксигенотерапию. После наблюдения в течение 6 ч консилиумом врачей решено, что показаний для экстренного родоразрешения нет, необходим перевод в соматический стационар для лечения пневмонии. В случае развития регулярной родовой деятельности рекомендован вызов врачебной бри-

гады по акушерству и неонатологии для оказания помощи на месте. По тяжести экстрагенитальной патологии 04.10.2015 г. в 10:40 переведена в ПОКБ им. Н. Н. Бурденко, госпитализирована в отделение реанимации.

В анамнезе: является третьим по счету ребенком в семье (всего 5 детей, все здоровые девочки, родились в срок). Со слов пациентки, в пятилетнем возрасте переболела пневмонией. Страдает частыми простудными заболеваниями, бронхитами. В 2012 г. выполнена полипэктомия по поводу хронического полипозного синусита, к лор-врачу больше не обращалась. Вредные привычки отрицает. Замужем, первая беременность закончилась выкидышем на сроке 5 недель, вторая беременность – настоящая, протекала с угрозой прерывания на сроках 12, 15-16 и 20 недель, по поводу чего находилась на сохранении. Наследственность – отец умер в возрасте 52 лет от рака поджелудочной железы. У младшей сестры – заболевание желудка (какое, не знает).

При поступлении состояние тяжелое (вынужденное сидячее положение), что обусловлено тяжелой ДН и интоксикационным синдромом. В сознании, контакту доступна. Астенического телосложения, пониженного питания (ИМТ = 15,7 кг/м²). Кожные покровы бледные, чистые, акроцианоз. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Грудная клетка астеническая, обе ее половины симметрично участвуют в акте дыхания, при пальпации безболезненная, в дыхании участвует вспомогательная мускулатура. ЧДД 36 в 1 мин. SpO₂ = 91%. При перкуссии притупление легочного звука по задней поверхности в нижнебазальных отделах с обеих сторон. При аускультации ослабленное везикулярное дыхание и влажные мелкопузырчатые хрипы в зоне притупления легочного звука. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС = 140 уд/мин. Границы сердца в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона над легочной артерией. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме. Периферических отеков нет.

Консилиумом врачей поставлен диагноз «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (возможно вирусно-бактериальная), тяжелое течение. ДН II степени. Синдром системного воспалительного ответа. Интоксикационный синдром. Двусторонний туберкулез легких, активная фаза? Беременность 32 недели. ВЗРП II степени, асимметричная форма. Маловодие». Было решено в интересах плода провести срочное родоразрешение путем операции кесарева сечения с последующей консультацией фтизиатра для определения активности туберкулеза легких и выработки дальнейшей тактики лечения. 05.10.2015 г. выполнена операция кесарева сечения, которая осложнилась респираторным дистресс-синдромом, в связи с чем больная переведена на искусственную вентиляцию легких

(ИВЛ) в режиме управления по давлению с концентрацией кислорода в ДС 50%. Ребенок родился жизнеспособным, без физических отклонений, переведен в перинатальный центр. ИВЛ проводилась у пациентки с 05.10.2015 г. (с 12.10.2015 г. через трахеостомическую трубку) по 30.10.2015 г. по причине неэффективности самостоятельного дыхания, осложнилась стенозом трахеи.

При обследовании выявлено: в общем анализе крови – гемоглобин 105 г/л, эритроциты $3,95 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 325×10^9 /л, лейкоциты $15,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 38%, сегментоядерные 40%, лимфоциты 13%, моноциты 9%, метамиелоциты 1-2%, токсическая зернистость нейтрофилов (+), СОЭ 64 мм/ч; в биохимическом анализе крови – общий белок 72 г/л, билирубин 9,1 мкмоль/л, глюкоза 7,6 ммоль/л, АЛТ 5,8 ед/л, АСТ 13,4 ед/л, α -амилаза 182 ед/л, креатинин 50 мкмоль/л, мочевины 6,3 ммоль/л, калий 3,8 ммоль/л, натрий 155 ммоль/л, СРБ 384,7 мг/л, прокальцитонин 0,5, ПТИ по Квику 109%, pO_2 72,6%, pCO_2 60,9%, FShunte 31,5; в анализе мочи – рН = 5,5, плотность 1025, белок 0,105 г/л, эпителий плоский 6-8 в поле зрения, лейкоциты 10-15 в поле зрения; в анализе мокроты выделено большое количество лейкоцитов, ассоциированная микрофлора (грамположительные и грамотрицательные кокки, синегнойная палочка), КУМ(-) трижды люминесцентная бактериоскопия. Проба Манту с 2 ТЕ и проба с диаскинтестом отрицательные (информации о ранее проводимой пробе Манту нет); мазок из носа и зева на вирусы гриппа методом ПЦР – РНК вирусов гриппа А и В не выявлены; анализ крови на гепатиты В и С (НВs-антиген и анти-НСV) отрицательный; при фибробронхоскопии выявлен гнойный эндобронхит; цитологическое исследование смыва из бронхов – эпителий бронхов в состоянии дистрофии на фоне большого количества нейтрофилов и детрита; посев смыва с бронхов – синегнойная палочка; на ЭКГ – атриовентрикулярная диссоциация, метаболические изменения в миокарде с удлинением интервала QT; УЗИ вен нижних конечностей – признаков тромбоза вен нижних конечностей не выявлено.

Рентгенография и КТ ОГК – по всем легочным полям диссеминированные мономорфные очаговоподобные тени, пятнисто-ячеистая деформация легочного рисунка на фоне диффузного пневмосклероза. Множественные двусторонние распространенные бронхоэктазы смешанного типа. Корни легких структурные, не расширены, тяжистые. Тень сердца не расширена (рис. 1 и 2).

По клинико-лабораторным данным туберкулезный процесс был исключен, заподозрен МВ. При обследовании потовый тест у пациентки положительный (содержание хлорида натрия 110 ммоль/л), у новорожденного ребенка отрицательный.

На фоне лечения (интенсивная антимикробная, противовирусная, бронхолитическая, муколити-



Рис. 1. Рентгенография ОГК

Fig. 1. Chest X-ray

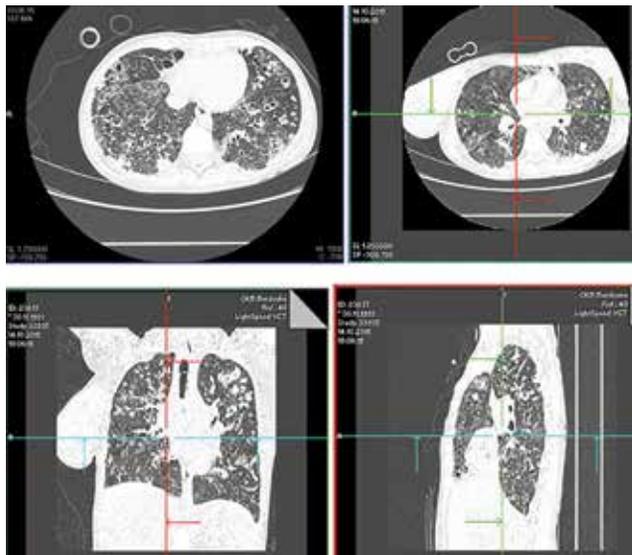


Рис. 2. КТ ОГК

Fig. 2. Chest computed tomography

ческая, отхаркивающая, длительная оксигенотерапия, санация трахеобронхиального дерева) состояние улучшилось, выписана с рекомендациями обследования в отделении МВ НИИ пульмонологии г. Москвы. В 2016 г. диагноз МВ подтвержден генетическим типированием. Выставлен диагноз «МВ (3849+10kbС T), смешанная форма, тяжелое течение. Хроническое инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*. Хронический полипозный риносинусит». С тех пор получает пульмозим 1 раз в день и беродуал ДАИ по 2 дозы 2 раза в день, находится под наблюдением пульмонолога. Последний осмотр пульмонолога в июне 2018 г.

Состояние стабильное, без отрицательной динамики.

Заключение

В данном случае поздняя диагностика обусловлена редкой встречаемостью данной патологии в Пензенской области (17 пациентов с верифицированным МВ), а значит, и отсутствием опыта у большинства практических врачей. Настороженность врачей в отношении туберкулеза оказалась более значимой, нежели по поводу МВ.

Очередное тяжелое обострение бронхолегочной инфекции на фоне беременности послужило поводом для перевода пациентки в специализированное отделение, где был впервые поставлен диагноз МВ.

Патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности при МВ. Именно во взрослом возрасте состояние здоровья и продолжительность жизни больных МВ связаны с возрастающей частотой бронхолегочных осложнений, что имеет место в нашем случае. С увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются синегнойная палочка и стафилококк, причем после 18 лет хроническая синегнойная инфекция выявляется у 80% больных МВ [4], что указывает на специфический характер ассоциации данного возбудителя и МВ. Выявление хронической синегнойной инфекции знаменует прогрессирование легочного процесса, которое наблюдается у 85-90% больных МВ, в том числе у представленной нами пациентки.

Обращает на себя внимание рецидивирующее течение инфекционно-воспалительного процесса на фоне стойких изменений в бронхолегочной системе с формированием бронхоэктазов, перибронхиальной инфильтрации, распространенного пневмофиброза и буллезной эмфиземы. Имеет место изме-

нение нутритивного статуса, а именно снижение массы тела. Нередко у больных старшего возраста выявляются пансинусит и полипоз носа. Все эти изменения наблюдаются у пациентки С.

У женщин, страдающих МВ, нередко бывает нарушение половой функции в виде расстройства менструального цикла и снижения фертильности. Беременность и роды у них всегда представляют опасность из-за возможного прогрессирования ДН и других осложнений со стороны легких, что произошло и с нашей больной.

Диагноз МВ базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста (содержание натрия и хлора > 60 ммоль/л), который является золотым стандартом прижизненной диагностики МВ. При этом достаточно сочетания любых двух из этих признаков для постановки диагноза.

Выраженный полиморфизм МВ определяет и варианты его течения. Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко обструктивного, бронхита. У небольшого числа больных, даже при поздней диагностике и отсутствии адекватной терапии, наблюдается более благоприятное течение МВ, что связано с легкими проявлениями и атипичными формами заболевания и позволяет им достичь взрослого состояния (в их числе и наша пациентка). Однако во всех случаях при отсутствии адекватного лечения заболевание прогрессирует и прогноз неблагоприятный.

Поздняя диагностика МВ связана с малой прогрессией клинических симптомов, что определяется мягкими мутациями, и такие больные имеют лучший прогноз. Примерно у 3% больных МВ остается недиагностированным и во взрослом возрасте [5]. И в то же время число выявленных случаев МВ у взрослых растет: у 13% больных, находящихся на учете в НИИ пульмонологии г. Москвы, диагноз был поставлен после 18 лет [1].

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. Амелина Е. Л., Черняк А. В., Чучалин А. Г. Муковисцидоз у взрослых: особенности ведения // Пульмонология. Приложение. - 2006. - С. 30-39.
2. Муковисцидоз. Методические рекомендации / Под ред Н. И. Капанова, Н. Ю. Каширской. М., 2011.
3. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. Издание третье переработанное и дополненное / Под ред. Н. И. Капанова, Н. Ю. Каширской. - М.: ООО «4TEArt», 2008.
4. Муковисцидоз в России. По материалам X Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». - Ярославль, 2011.
5. Толстова В. Д., Капанов Н. И., Каширская Н. Ю. и др. Диагностика муковисцидоза на современном этапе // Пульмонология. Приложение. - 2006. - С. 12-16.

REFERENCES

1. Amelina E.L., Chernyak A.V., Chuchalin A.G. Cystic fibrosis in adults: specific management aspects. *Pulmonologiya, Prilozeniye*, 2006, pp. 30-39. (In Russ.)
2. Mukovistsidoz. Metodicheskie rekomendatsii. [Cystic fibrosis. Guidelines]. N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya, eds., Moscow, 2011.
3. *Mukovistsidoz. Sovremennye dostizheniya i aktualnye problemy. Metodicheskie rekomendatsii. Izdanie tretye pererabotannoe i dopolnennoe.* [Cystic fibrosis. Contemporary achievements and topical issues. Guidelines. The third edition, revised and supplemented]. N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya, eds., Moscow, ООО 4TEArt Publ., 2008.
4. *Cystic fibrosis in Russia. Po materialam X Natsionalnogo kongressa Mukovistsidoz u detey i vzroslykh.* [Materials of the Xth National Congress on Cystic Fibrosis in Children and Adults]. Yaroslavl, 2011. (In Russ.)
5. Tolstova V.D., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. et al. Diagnostics of cystic fibrosis at the current stage. *Pulmonologiya, Prilozeniye*, 2006, pp. 12-16. (In Russ.)

6. Шугинин И. О., Амелина Е. Л., Туманова В. А. и др. Беременность и роды при муковисцидозе (клиническое наблюдение) // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - № 5. - С. 33.
7. Gilljam M., Antoniou M., Shin J. et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome // Chest. - 2000. - № 118 (1). - P. 85-91.
6. Shuginin I.O., Amelina E.L., Tumanova V.A. et al. Pregnancy and delivery in cystic fibrosis (a clinical case). *Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2007, no. 5, pp. 33. (In Russ.)
7. Gilljam M., Antoniou M., Shin J. et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*, 2000, no. 118 (1), pp. 85-91.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»,
440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40.

Герасимова Анастасия Сергеевна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры терапии Медицинского института.
E-mail: gerasimova.gas@yandex.ru

Челбаева Елена Анатольевна

ассистент кафедры терапии Медицинского института.
E-mail: elena-chelbaeva@rambler.ru

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница
им. Н. Н. Бурденко»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, д. 28.

Демчук Елена Анатольевна

врач отделения пульмонологии.
E-mail: elena2804demchuk@gmail.com

Тарасеева Галина Николаевна

заведующая отделением пульмонологии.
E-mail: burdenko@e-pen.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Penza State University,
40, Krasnaya St., Penza, 440026.

Anastasia S. Gerasimova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor of Therapy Department of Medical Institute.
Email: gerasimova.gas@yandex.ru

Elena A. Chelbaeva

Assistant of Therapy Department of Medical Institute.
Email: elena-chelbaeva@rambler.ru

Burdenko Penza Regional Clinical Hospital,
28, Lermontova St.,
Penza, 440026.

Elena A. Demchuk

Doctor of Pulmonology Department.
Email: elena2804demchuk@gmail.com

Galina N. Taraseeva

Head of Pulmonology Department.
Email: burdenko@e-pen.ru

Поступила 07.09.2018

Submitted as of 07.09.2018



МИКОБАКТЕРИОЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТКИ С НОРМАЛЬНЫМ ИММУННЫМ СТАТУСОМ

О. П. ФРОЛОВА^{1,2}, О. В. БУТЫЛЬЧЕНКО¹, В. А. СТАХАНОВ², Л. П. СЕВЕРОВА¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

²Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

Представлен случай инфильтративного микобактериоза S_{1,2,5} и S₆ правого легкого в фазе распада и обсеменения, вызванного *M. avium*, у пациентки 30 лет с нормальным иммунным статусом (нормальный уровень CD4-клеток).

Это свидетельствует о том, что нельзя рассматривать наличие микобактериоза как достаточное свидетельство глубокого иммунодефицита.

Выделенный в данном наблюдении возбудитель (*M. avium*) не имел чувствительности к кларитромицину и азитромицину, рекомендуемым для химиопрофилактики микобактериозов у больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: микобактериоз легких, *M. avium*, типирование микобактерий, терапия микобактериоза

Для цитирования: Фролова О. П., Бутыльченко О. В., Стаханов В. А., Северова Л. П. Микобактериоз легких у пациентки с нормальным иммунным статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 52-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-52-55>

PULMONARY MYCOBACTERIOSIS IN A FEMALE PATIENT WITH NON-COMPROMISED IMMUNITY

O. P. FROLOVA^{1,2}, O. V. BUTYLCHENKO¹, V. A. STAKHANOV², L. P. SEVEROVA¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of infiltrative mycobacteriosis of S_{1,2,5} and S₆ of the right lung with destruction and dissemination caused by *M. avium* in a 30-year-old female patient with non-compromised immunity (normal CD4 count).

This suggests that mycobacteriosis cannot be regarded as sufficient evidence of deep immunodeficiency.

M. avium isolated in this clinical case was resistant to clarithromycin and azithromycin which are recommended for preventive treatment of mycobacteriosis in HIV positive patients.

Key words: pulmonary mycobacteriosis, *M. avium*, mycobacteria typing, therapy of mycobacteriosis

For citations: Frolova O.P., Butylchenko O.V., Stakhanov V.A., Severova L.P. Pulmonary mycobacteriosis in a female patient with non-compromised immunity. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 52-55. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-52-55>

Проблема микобактериозов стала все чаще обсуждаться, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией [1]. В соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции Центров по контролю за заболеваниями США (CDC) от 2014 г. выявление микобактериоза у больного ВИЧ-инфекцией рекомендуется рассматривать как критерий глубокого иммунодефицита (стадия ВИЧ-инфекции 3). В «Национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» в РФ определены показания для химиопрофилактики микобактериозов. Ее рекомендуется проводить двумя препаратами: кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и азитромицином (по 1 250 мг 1 раз в неделю) [3].

Принимая во внимание данные рекомендации, приводим результаты наблюдения за больной микобактериозом без ВИЧ-инфекции.

Пациентка С. (30 лет) в августе 2017 г. в связи устройством на работу прошла флюорографическое исследование органов грудной клетки, при котором выявлена патология в правом легком, требующая исключения туберкулеза.

Из анамнеза известно, что в первые три года жизни у пациентки постоянно имели место заболевания

органов дыхания. В этот период семья проживала в полуподвальном помещении, на стенах которого были участки поражения грибами. После переезда в новую квартиру заболевания органов дыхания не беспокоили. О контакте с больными туберкулезом больная не знает.

В связи с отсутствием жалоб пациентка от госпитализации для дополнительного обследования отказалась. В амбулаторных условиях проведены бронхоскопия с взятием смыва из бронхов для бактериологического исследования и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). При микроскопии осадка смыва из бронхов выявлены кислотоустойчивые микобактерии. КТ ОГК от 21.09.2017 г. (рис. 1) выявила апикально-плевральные наслоения с обеих сторон, в сегменте S₅ правого легкого были рассеянные, местами сливного характера полиморфные очаги различной величины (от 2-6 мм в диаметре) и интенсивности. В сегменте S₆ правого легкого определялась полость до 18 мм в диаметре с неравномерно утолщенными стенками без признаков жидкого содержимого внутри. Генерации сегментарных бронхов B_{1,2,6} правого легкого деформированы, прослеживаются до подплеврального пространства. Лимфатические узлы



Рис. 1. Пациентка С. 30 лет. КТ ОГК от 21.09.2017 г. (описание в тексте)

Fig. 1. Female patient S., 30 years old. Chest computed tomography as of 21.09.2017 (described in the text)

бронхопульмональной, бифуркационной и паратрахеальной групп увеличены.

На основании этих результатов обследования пациентке установили диагноз «туберкулез легких», госпитализировали в противотуберкулезный стационар по месту жительства и начали проводить противотуберкулезную терапию по 1-му режиму.

Полученные позже результаты культурального исследования смыва с бронхов показали наличие только нетуберкулезных микобактерий. Их видовое типирование и определение чувствительности к лекарственным препаратам не проводили. Диагноз изменен на микобактериоз. В соответствии с действующими указаниями Минздрава России пациентка была выписана из противотуберкулезного учреждения с рекомендацией продолжить обследование и лечение в пульмонологическом стационаре. Запрет на лечение микобактериозов в противотуберкулезных учреждениях связан с высоким риском инфицирования пациента еще и микобактериями туберкулеза, передающимися воздушно-капельным путем. По данным Т. Ф. Оттен, 9% больных, получавших лечение микобактериоза в противотуберкулезном учреждении, позже заболели еще и туберкулезом [2].

В пульмонологическом стационаре по месту жительства пациентке отказали в лечении микобактериоза.

С октября 2017 г. пациентка прекратила принимать противотуберкулезные препараты. Для определения вида нетуберкулезных микобактерий, их чувствительности к лекарственным препаратам, а также тактики дальнейшего лечения в ноябре 2017 г. она обратилась в ПМГМУ им. И. М. Сеченова.

В этот период пациентка уже жаловалась на умеренный кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, больше по утрам, и периодически небольшой субфебрилитет.

КТ ОГК от 21.11.2017 г. не выявила динамических изменений по сравнению с предыдущим исследованием.

Видовое типирование микобактерий, полученных из мокроты на жидких средах, выявило микобактерии МАС-комплекса (*M. avium*). Позже было получено бактериологическое заключение о росте микобактерий и на твердых средах (также выявлены микобактерии МАС-комплекса, *M. avium*). Микобактерии туберкулеза не выявлены ни разу.

В общем анализе крови отклонений от нормы не было. Данных за снижение иммунитета не выявлено. Уровень CD4-лимфоцитов – 1 004 клетки в мкл, ВИЧ-негативна.

Чувствительность *M. avium* определялась к 27 препаратам (в их числе основные противотуберкулезные препараты, азитромицин и кларитромицин), наличие чувствительности установлено только к бисептолу, моксифлоксацину, рифабутину, этионамиду, изониазиду.

Пациентке С. установлен диагноз «инфильтративный микобактериоз правого легкого в фазе распада и обсеменения, НТМБ+ (*M. avium*)».

В связи с тем что пульмонологические стационары по месту жительства в госпитализации пациентке отказали, а в противотуберкулезные стационары по эпидемическим условиям госпитализация запрещена, начата терапия в амбулаторных условиях. В качестве этиологической терапии пациентке были назначены в стандартных дозировках: изониазид, бисептол, моксифлоксацин и патогенетическая терапия. Моксифлоксацин пациентка переносила очень плохо. После замены его рифабутином лечение переносилось удовлетворительно.

Через 2,5 мес. лечения при томографическом исследовании органов грудной клетки от 13.03.2018 г. (рис. 2) отмечена положительная динамика – значительно рассосались очаговые изменения в сегменте



Рис. 2. Пациентка С. 30 лет. КТ ОГК от 13.03.2018 г. (описание в тексте)

Fig. 2. Female patient S., 30 years old. Chest computed tomography as of 13.03.2018 (described in the text)

S₅ правого легкого, на фоне деформации легочного рисунка определяются бронхоэктазы. В S₆ правого легкого полость стала тонкостенной. Уменьшились в размере лимфатические узлы.

Микроскопия смыва с бронхов, полученного при бронхоскопии, не выявила кислотоустойчивых микобактерий, образцы отправлены и на культуральное исследование.

С учетом данных микроскопии и положительной динамики при КТ лечение продолжено двумя препаратами: изониазидом и бисептолом в сочетании с патогенетической терапией. От предложенного метода коллапсотерапии легкого для ускорения закрытия полости распада пациентка отказалась.

Через 7 мес. лечения при КТ ОГК от 23 июля 2018 г. (рис. 3) с обеих сторон апикально-плевральные наслоения. Справа в проекции сегмента S₅ отмечено полное рассасывание очагов, имеются деформация легочного рисунка и бронхоэктазы. В сегменте S₆ правого легкого субплеврально определяется тонкостенная кистоподобная полость размером 16 × 19 мм, без изменений в окружающей ткани. Левое легкое без патологических изменений. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены.



Рис. 3. Пациентка С. 30 лет. КТ ОГК от 23.07.2018 г. (описание в тексте)

Fig. 3. Female patient S., 30 years old. Chest computed tomography as of 23.07.2018 (described in the text)

Полученные к этому времени результаты повторного культурального исследования смыва из бронхов установили отсутствие роста микобактериальной флоры.

Таким образом, на фоне проводимого в течение 7 мес. лечения у больной получены выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика и прекращение бактериовыделения.

В связи с тем что до выявления описанной патологии в августе 2017 г. пациентке КТ не проводили, нельзя исключить, учитывая анамнез, существование порока развития легочной ткани или формирование бронхоэктазов на фоне частых воспалительных заболеваний органов дыхания в раннем детстве. Именно сформированные в тот период патологические изменения в легких могли создать условия для развития микобактериоза, что отмечала и Т. Ф. Оттен [2].

Пациентка от хирургических методов лечения отказалась, в ноябре 2018 г. завершила курс специфической терапии, ей рекомендовано продолжить диспансерное наблюдение, в том числе 2 раза в год проводить бактериологическое исследование мокроты и КТ ОГК.

Заключение

Динамическое наблюдение за больной микобактериозом показало отсутствие у нее отчетливых признаков иммунодефицита. Очевидно, нельзя только на основании наличия микобактериоза у пациентов полагать наличие глубокого иммунодефицита, что нередко рекомендуют при работе с больными ВИЧ-инфекцией.

Исследование *M. avium* из группы *MAC*, выделенных у пациентки, показало отсутствие их чувствительности к кларитромицину и азитромицину. Данный факт подтверждает целесообразность рекомендаций – проводить лечение микобактериозов только при установлении чувствительности их возбудителей к лекарственным препаратам [1], а также то, что по этой причине кларитромицин и азитромицин возможно не следует назначать в качестве химиопрофилактики микобактериозов больным ВИЧ-инфекцией.

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. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьёва И. П., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – № 3. – С. 39-50.
2. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 324 с.
3. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – 67 с.

REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovyeva I.P., Makarova M.V., Khachatryan E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, no. 3, pp. 39-50. (In Russ.)
2. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz*. [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, Meditsinskaya Pressa Publ., 2005, 324 p.
3. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. National recommendations for dispensary follow-up and treatment of HIV patients. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2016, no. 6, pp. 67. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
127473, г. Москва, ул. Достоевского,
д. 4, корп. 2.

Фролова Ольга Петровна

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Бутыльченко Ольга Викторовна

доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: olga16.53@list.ru

Северова Людмила Петровна

клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Стаханов Владимир Анатольевич

Российский научно-исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова,
заведующий кафедрой фтизиатрии.
117209, г. Москва, ул. Севастопольский пр., д. 26.
E-mail: starhanov03@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Build. 2, 4, Dostoevsky St., Moscow, 127473,

Olga P. Frolova

Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: opfrolova@yandex.ru

Olga V. Butylchenko

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: olga16.53@list.ru

Lyudmila P. Severova

Clinical Resident of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Vladimir A. Stakhanov

Pirogov Russian National Research Medical University,
Head of Phthiology Department.
26, Sevastopolskiy Drive,
Moscow, 117209
Email: starhanov03@rambler.ru

Поступила 01.12.2018

Submitted as of 01.12.2018



КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФТОРХИНОЛОНОВ И БЕДАКВИЛИНА

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА

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

В обзоре проанализированы данные литературы о влиянии фторхинолонов и бедаквилина на проводящую систему сердца. Представлена зависимость кардиотоксического действия фторхинолонов от их влияния на калиевые каналы кардиомиоцитов. Показана значимость сопутствующих факторов (уровня калия в крови, наличия заболевания сердца, генетически детерминированного количества HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующей медикаментозной терапии) в развитии кардиотоксического действия фторхинолонов и бедаквилина.

Ключевые слова: кардиотоксичность, интервал QT, фторхинолоны, бедаквилин

Для цитирования: Можожкина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>

CARDIAC TOXICITY OF FLUOROQUINOLONES AND BEDAQUILINE

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA

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

The review analyzes data on the impact of fluoroquinolones and bedaquiline on the cardiac conduction system. The dependence of the cardiotoxic effect of fluoroquinolones on their influence on the potassium channels of cardiomyocytes is presented. The article demonstrates the importance of concomitant factors (potassium level in the blood, concurrent heart disorders, a genetically determined amount of HERG receptors in the myocardium, concomitant drug therapy) in the development of the cardiac toxicity caused by fluoroquinolones and bedaquiline.

Key words: cardiac toxicity, QT interval, fluoroquinolones, bedaquiline

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>

В спектре нежелательных побочных реакций (НПР) при применении антимикробных препаратов одной из важных, и порой недооцененных, является их кардиотоксичность. В течение длительного времени считалось, что токсическое действие на проводящую систему сердца оказывают исключительно антиаритмические препараты IA и III классов (например, хинидин, соталол, амиодарон). Однако за последние 20 лет появилось множество свидетельств приобретенного изменения длительности интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) на фоне применения различных препаратов других фармакологических групп. Более 60% отзывов с фармацевтического рынка препаратов было связано с удлинением QT-интервала [3, 41, 52].

Интервал QT на ЭКГ характеризует длительность результирующей потенциалов действия кардиомиоцитов и отображает продолжительность электрической систолы сердца. В норме длительность интервала QT не является постоянной величиной и варьирует в зависимости от суточных ритмов. На длительность интервала QT влияют такие факторы, как пол, возраст, тонус вегетативной нервной системы [11, 13]. Длительность интервала QT в норме коррелирует с частотой сердечных сокращений (ЧСС), и поэтому при его оценке может использоваться коррекция [10]. Скорректированный QT (QTc) в норме для женщин составляет 340-450 мс, а для мужчин – 340-430 мс. QTc более 450 мс считается удлинённым.

Согласно регуляторным документам FDA (США), удлинение интервала QT на 10 мс имеет клиническое значение, на 20 мс – потенциальный проаритмогенный эффект, а в случаях превышения 500 мс (или удлинения интервала QT на > 60 мс по сравнению с исходным уровнем) настоятельно рекомендуется прекращение дальнейшего приема лекарственного препарата, «уличенного» в кардиотоксичности [29].

Существует два кардинально противоположных мнения о возможности развития негативных кардиологических событий у пациентов с удлинённым интервалом QT [3]. Большинство исследователей считают, что удлинение интервала QT на ЭКГ является причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе пируэтной – torsade de pointes (TdP), т. е. трепетания-мерцания (желудочков), выражающегося в удлинении интервала QTc на 40-100 мс и внезапной смерти пациента [12, 13, 24, 44].

Вторая группа исследователей [25-27] предполагает, что интервал QT не является чувствительным и специфическим предиктором негативных кардиологических событий, так как у большинства пациентов, получающих препараты, которые увеличивают интервал QT, не развиваются TdP, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

Однако, по данным исследования S. M. Straus et al. [48], включающем более 500 000 человек, за 8-летний период наблюдений выявлено 775 случаев внезапной смерти, в 320 случаях внезапная смерть

ассоциировалась с приемом лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

Удлинение интервала QT и развитие аритмии (TdP) встречаются на фоне применения фторхинолонов, макролидов, противогрибковых препаратов [36, 38].

В ряде публикаций [28, 50] удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как групповое свойство фторхинолонов. Из-за кардиотоксичности высокоэффективный препарат грепафлоксацин был отозван с фармацевтического рынка компанией-производителем. Основанием послужили три сообщения о развитии сердечной аритмии по типу TdP без летального исхода и семь сообщений о смертях вследствие сердечных нарушений, связь которых с препаратом расценивалась как возможная [15, 28]. В экспериментах на животных установлено, что при быстром внутривенном введении фторхинолоны вызывали удлинение интервала QT, однако данный эффект существенно отличается у разных представителей [16, 17]. Наиболее выраженный эффект на проводящую систему сердца оказывает спарфлоксацин [16]. Клинические проявления кардиотоксичности также регистрировали при применении левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, цiproфлоксацина.

Причиной кардиотоксичности фторхинолонов могут являться нарушения реполяризации калиевых каналов. Описаны различные механизмы, посредством которых препараты могут вызывать удлинение электрической систолы сердца. Большинство препаратов оказывает действие на продолжительность электрической систолы сердца посредством влияния на быстрые калиевые каналы (IKr). Эта субпопуляция ионных каналов осуществляет перенос ионов калия через мембрану кардиомиоцита из клетки в фазу поздней быстрой реполяризации. Известно, что блокада потенциал-зависимых калиевых каналов в сердце пролонгирует реполяризацию и повышает риск желудочковых аритмий. Одну из субъединиц калиевых каналов, участвующую в переносе ионов ионизированного калия в кардиомиоцит, контролирует ген, названный *human ether-a-go-go-related*, или HERG [42]. Мутации в этом гене, врожденные или индуцированные лекарственными препаратами, приводят к замедлению формирования субъединиц калиевых каналов и, как следствие, к нарушению перемещения калия внутрь клетки и увеличению периода реполяризации, что электрокардиографически выглядит как удлинение QT, а клинически может приводить к желудочковой аритмии [30]. Кроме того, на функционирование калиевых каналов оказывает влияние содержание ионизированного магния, кальция, полиаминов и различных медиаторов, в частности ацетилхолина [49]. Для фторхинолонов изменение содержания ионов в эукариотических клетках не характерно, а влияние на калиевые каналы они оказывают, вероятнее всего, за счет воздействия на HERG.

Механизмы кардиотоксичности фторхинолонов наиболее полно изучены на примере спарфлоксацина [43]. Влияние спарфлоксацина на HERG аналогично таковому для специфического фармакологического ингибитора этих рецепторов, но менее выражено. В результате уменьшается перенос ионов калия по специфическим каналам, что наглядно видно при оценке ингибирования в процентах различных вольтажных точек потенциала действия. Можно сказать, что фторхинолоны угнетают калиевый ток за счет влияния на специфический ген, обеспечивающий формирование калиевых каналов и беспрепятственное прохождение по ним ионизированного калия. Вследствие нарушения калиевых токов и возникает явление, которое на ЭКГ визуализируется как удлинение интервала QT. В целом снижение спарфлоксацином интенсивности переноса калия внутрь кардиомиоцита в диапазоне высоких концентраций в клетках культуры здорового миокарда происходит всего на 3-5%, что не является критичным для пациента, не страдающего заболеваниями сердца.

Различные представители фторхинолонов обладают неодинаковой активностью в отношении IKr-каналов. Для уточнения клинико-фармакологических позиций определены так называемые значения IC50 HERG-зависимых калиевых каналов, т. е. концентраций препаратов, в которых они вызывают ингибирование данных каналов на 50%, и отношение IC50 к максимальной концентрации препарата в плазме крови. Чем меньше эта величина, тем выше активность препарата в отношении калиевых каналов. Так, для офлоксацина эта величина составила 163, для цiproфлоксацина – 97, для левофлоксацина – 76, для моксифлоксацина – 22 [31]. Наименьшую активность в отношении калиевых токов в сердце имеет офлоксацин, наибольшую – моксифлоксацин.

В клинической практике велика роль влияния сопутствующих факторов: уровня калия в крови, наличия заболевания сердца, генетически детерминированного количества HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующей медикаментозной терапии, которая может вызвать изменения метаболизма лекарств [37]. Говоря о ятрогенном происхождении синдрома удлиненного интервала QT, следует упомянуть и возможные лекарственные взаимодействия, приводящие к созданию в плазме крови супратерапевтических концентраций препаратов, обладающих потенциальной кардиотоксичностью. Так, ингибиторы цитохрома P450 могут вызвать соответствующее замедление клиренса лекарственных субстанций, обладающих способностью удлинять интервал QT [22]. Риск возникновения фибрилляции желудочков возрастает при взаимодействии фторхинолонов с цитохромом P450 или сопутствующем лечении антиаритмическими препаратами Ia или III класса [36]. Среди фторхинолонов цiproфлоксацин является более мощным

ингибитором цитохрома P1A2 по сравнению с левофлоксацином и моксифлоксацином [45].

По данным авторов [19], увеличение интервала QT при применении моксифлоксацина возможно только при использовании больших доз препарата. В клиническом исследовании у здоровых добровольцев наблюдалось достоверное дозозависимое увеличение QT [21]. На основании результатов клинического исследования по изучению значения удлинения интервала QT при применении моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина в сравнении с плацебо Международный комитет по безопасности лекарственных препаратов сделал заключение, что увеличение интервала QT при лечении фторхинолонами не является основанием для прекращения антибактериальной терапии препаратами этой группы [34]. Аритмический синдром при применении моксифлоксацина не отмечался, но риск его возникновения существенно повышался при наличии следующих факторов: пожилой возраст, нарушение клиренса креатинина, диарея или интенсивная мочегонная терапия с утратой электролитов [47]. Данные предостережения распространяются на все фторхинолоны, несмотря на то что не установлено взаимосвязи между возникновением аритмий и химической структурой препаратов [20]. Также при использовании фторхинолонов отмечены дозозависимые (в диапазоне больших доз) изменения частоты сердечных сокращений (вначале – увеличение, затем – урежение, что потенцирует увеличение QT), снижение артериального давления, уменьшение инотропной функции миокарда [43]. Существуют опасения, что высокая пиковая концентрация в плазме, которая может быть достигнута при применении внутривенной формы моксифлоксацина, может явиться триггером фибрилляции желудочков или других сердечных событий [18], что диктует необходимость проведения длительной 60-минутной внутривенной инфузии при введении препарата.

Результаты применения фторхинолонов в клинической практике подтверждают низкую частоту проявлений кардиотоксичности в терапевтических дозах. По данным метаанализа 2006 г., из 13 578 пациентов, принимавших моксифлоксацин, различные нежелательные эффекты выявлены у 678 (5%) больных, но только в 25 случаях они были кардиологическими, причем фибрилляции желудочков не отмечалось [50]. По данным Росздравнадзора, среди 199 рапортов о НПР, поступивших за 2009 г., которые, по мнению врачей, были связаны с приемом фторхинолонов, не получено ни одного сообщения об их кардиотоксическом действии [2]. Тем не менее моксифлоксацин следует назначать с осторожностью пациентам с высоким риском возникновения аритмий, сопутствующей терапией антиаритмическими препаратами, пожилым женщинам с электролитными нарушениями, кардиологическими заболеваниями или наличием аритмий в анамнезе.

Рандомизированное исследование по изучению кардиотоксичности моксифлоксацина (400 мг) по сравнению с левофлоксацином (500 мг) при лечении внебольничной пневмонии у пожилых пациентов (старше 65 лет) путем ступенчатой терапии не показало статистически значимых различий между исследуемыми группами [14, 33]. Частота нарушений ЭКГ при холтеровском мониторинговании составила 8,3% в группе моксифлоксацина и 5,1% в группе левофлоксацина. При применении моксифлоксацина в 1 случае из 195 возникла суправентрикулярная тахикардия. При применении левофлоксацина в 1 из 199 случаев зарегистрирована фибрилляция желудочков и в 3 случаях – суправентрикулярная тахикардия. Однако нежелательные явления, требовавшие лечения, чаще возникали в группе моксифлоксацина (84,1% по сравнению с 73,3% в группе левофлоксацина; $p = 0,01$) и были связаны с наличием сопутствующих кардиологических заболеваний. К пациентам высокого риска возникновения НПР при применении фторхинолонов были отнесены лица пожилого возраста, женщины, пациенты с низкой фракцией выброса, гипертрофией левого желудочка, ишемией, низкой ЧСС, электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипوماгнемия.

Особое значение в плане риска развития TdP-тахикардии при применении фторхинолонов имеет сопутствующая медикаментозная терапия, которая может вызвать изменения метаболизма лекарств. Описано наблюдение из практики, когда при добавлении левофлоксацина к имипрамину и флуоксетину у больной появилась опасная для жизни желудочковая аритмия, связанная с увеличением длительности реполяризации [35]. Развитие приобретенного синдрома удлиненного интервала QT с возникновением рецидивирующей крупноволновой фибрилляции желудочков по типу “torsade-de-pointes”, которые были спровоцированы комбинированной антибиотической терапией моксифлоксацином с пентамидином у пациентки с пневмоцистной пневмонией, описано коллективом авторов [5]. В отличие от моксифлоксацина, пентамидин обладает иным механизмом действия на интервал QT: вызывает угнетение экспрессии гена hERG на поверхности кардиомиоцитов, что вызывает снижение численности популяции IKr-каналов на мембране клетки. Возможно, различные механизмы влияния на интервал QT каждого из препаратов способствовали потенцированию их побочного эффекта, что привело к угрожающим жизни нарушениям ритма сердца.

Особая ситуация складывается при лечении больных туберкулезом с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя, так как в схемы химиотерапии входят фторхинолоны в комбинации с препаратами, тоже обладающими кардиотоксическим действием. По данным литературы, развитие TdP-тахикардии

отмечалось на фоне использования линезолида, ко-тримоксазола, кларитромицина [46].

Для нового противотуберкулезного препарата бедаквилина, зарегистрированного в РФ в 2013 г. и включенного в Федеральные клинические рекомендации по лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в 2014 г., удлинению интервала QT относится к часто встречающимся НПР. В аналитическом отчете Gregory J. Fox и Dick Menzies [23] сообщается о результатах 2-й фазы клинических испытаний бедаквилина. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях установлено увеличение QTc в среднем на 15,4 мс у пациентов, принимавших бедаквилин в течение 24 мес., и на 7,7 мс среди пациентов с плацебо. У 9 (3,9%) из 233 пациентов увеличение QTc было более 60 мс. Для 22,5% пациентов, принимавших бедаквилин, интервал QTc составлял от 450 до 500 мс и у 1 пациента превышал 500 мс. Увеличение QTc обычно происходило в течение первых 8 нед., но стабилизировалось к 24-й нед. В сравнительном исследовании показано, что среднее увеличение QTc было больше у пациентов, принимавших бедаквилин и клофазимин (увеличение на 32 мс), чем у принимавших один бедаквилин (12,3 мс). Однако эпизодов Torsades de points (TdP) не наблюдалось ни в одном из этих исследований, хотя одна смерть в группе пациентов, получавших бедаквилин, была вызвана инфарктом миокарда.

В обзоре [40] приведены данные о безопасности применения бедаквилина при лечении в течение 6 мес. туберкулеза с МЛУ возбудителя. Из 537 случаев развития нежелательных реакций наиболее частыми были желудочно-кишечные (14,0%). У 20% пациентов наблюдались тяжелые нежелательные реакции, среди которых кардиальные составили 16,7%. Принимая во внимание сообщения о кардиотоксичности бедаквилина, у пациентов тщательно контролировали удлинение QT, используя измерение QTcF (с учетом коэффициента Фредеричи). Наибольшее удлинение QTcF выше 500 мс произошло у 24 (4,7%) пациентов. Около 47% пациентов имели увеличение QTcF до 30 мс от исходного; у 33,7% – от 30 до 60 мс, а у 14,8% – более чем на 60 мс. В связи с ограниченными данными о применении бедаквилина более 6 мес. авторы не дают прогноза о влиянии более длительного приема препарата на удлинение QT.

В исследованиях [1, 6] проанализированы частота и характер нежелательных явлений при применении схем терапии больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, включающих бедаквилин, в Узбекистане. Бедаквилин назначали 61 больному в первые 2 нед. ежедневно по 400 мг, в последующие 22 нед. 3 раза в неделю по 200 мг. На ЭКГ у 3 (4,9%) больных наблюдалось нарушение ритма в виде желудочковой экстрасистолии, 2 пациентам бедаквилин был отменен. У 25 (41%) больных зафиксированы на ЭКГ призна-

ки нарушения коронарного кровообращения верхушечной, перегородочной и задней стенки левого желудочка. Одна больная умерла на амбулаторном этапе лечения после выписки из стационара через 2 мес. от сердечного приступа, который расценили как осложнение от применения бедаквилина, так как кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приема еще 6 мес. (кумулятивный эффект). В связи с этим авторы рекомендуют проводить ЭКГ еженедельно на 1-м мес. его применения, 2 раза в месяц – на 2-м мес. и затем ежемесячно в течение всего срока применения препарата.

В клиническом наблюдении, описанном Е. М. Жуковой [4], больной туберкулезом с ШЛУ возбудителя получал лечение по V режиму: левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + пиразинамид + цикloserин + протионамид. Через 2 нед. лечения при проведении ЭКГ выявлены: единичная предсердная экстрасистола, эпизод миграции суправентрикулярного водителя ритма. На 3-6-й нед. лечения отметили синусовую аритмию с ЧСС 55-75 уд/мин, в последующем синусовый ритм восстановился. Изменения, регистрируемые на ЭКГ, не сопровождались клиническими проявлениями, жалобами больного. Однако удлинения интервала QT не было (диапазон показателя 0,40-0,42 мс).

В исследовании Л. Ю. Тихоновой [8] проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя в Амурской области. При этом бедаквилин продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, в том числе без проявления кардиотоксичности: отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы по ЭКГ не зафиксировано.

По опыту применения новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в Республике Беларусь [7] частые и очень частые нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы включали изменения деятельности сердца (удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, нарушения ритма сердца). Наблюдались единичные случаи инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой недостаточности. Частота удлинения интервала QTc встречалась у 47,8% пациентов, у большинства из них (87,9%) удлинение интервала QTc имело легкую степень тяжести (до 480 мс). Тяжелая степень (интервал больше 501 мс) была выявлена у 6,4% пациентов. У 2 пациентов развилось жизнеугрожающее состояние.

По результатам оценки соотношения пользы и риска применения фторхинолонов и бедаквилина экспертами Всемирной организации здравоохранения и Российского общества фтизиатров эти препараты признаны ключевыми для схем терапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и успешно используются в рутинной практике в ряде стран мира при соблюдении принципов мониторинга кардиотоксичности [9, 39].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Абулкасимов С. П., Пулатов Ж. А., Мухамедов Х. Х., Саидорипов К. А. Результаты применения бедаквилена в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью // Молодой ученый. - 2017. - № 5 (2). - С. 4-5. - URL <https://moluch.ru/archive/139/39857/>
- Буданов С. В. Нежелательные эффекты фторхинолонов в клинической практике (результаты мониторинга нежелательных побочных эффектов) // Московский хирургический журнал. - 2010. - № 3. - С. 17-19.
- Галеева Ж. А., Зырянов С. К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 262-266.
- Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилена и линезолида в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 10. - С. 62-66.
- Модел С. В., Кузьмина А. В., Галстян Г. М., Соколов А. Н., Троицкая В. В. Лечение пароксизмов желудочковой тахикардии "torsades-de-pointes" у больной с синдромом удлинненной электрической систолы, развившимся в результате антибактериальной терапии // Гематология и трансфузиология. - 2015. - Т. 60, № 2. - С. 44-51.
- Парпиева Н. Н., Абулкасимов С. П., Пулатов Ж. А., Мухторов Ш. Н., Айтжанова А. У. Побочные нежелательные явления при применении бедаквилена в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ // Молодой ученый. - 2018. - № 10 (1). - С. 31-33. - URL <https://moluch.ru/archive/196/49419/> (дата обращения: 02.10.2018).
- Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмикеева М. И. и др. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 8. - С. 5-15.
- Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М. и др. Опыт применения препарата бедаквилена у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - С. 14-28.
- Фурман Н. В., Шматова С. С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 311-315.
- Шилов А. М., Мельник М. В., Санодзе И. Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. Методические рекомендации. - М., 2001.
- Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R. et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest // *Circulation*. - 1991. - Vol. 83. - P. 1888-1894.
- Al-Khatib S. M., LaPointe N. M., Kramer J. M., Califf R. M. What clinicians should know about the QT interval // *J. Am. Med. Assoc.* 2003. - Vol. 289 (16). - P. 2120-2127.
- Anzueto A., Niederman M. S., Pearl J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy // *Clin. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 1. - P. 73-81.
- Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials // *Drug Saf.* - 1999. - Vol. 21. - P. 407-421.
- Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2000. - Vol. 45. - P. 557-559.
- Conder M. L., Lawrence J. H., Levesque P. C., Blonar M. A. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation (abstr.). Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000: 474.
- Dale K. M., Lertsburapa K., Kluger J et al. Moxifloxacin and torsade de pointes // *Ann. Pharmacother.* - 2007. - Vol. 41, № 2. - P. 336-340.
- Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhamedov Kh.Kh., Saidoripov K.A. Outcomes of treatment with bedaquiline within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Molodoy Ucheny*, 2017, no. 5 (2), pp. 4-5. (In Russ.) Available: <https://moluch.ru/archive/139/39857/>
- Budanov S.V. Adverse effects caused by fluoroquinolones in the clinical practice (results of adverse effects monitoring). *Moskovskiy Khirurgicheskiy Zhurnal*, 2010, no. 3, pp. 17-19. (In Russ.)
- Galeeva Zh.A., Zyryanov S.K. Cardiac toxicity of macrolide antibiotics. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 262-266. (In Russ.)
- Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhrud T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid within comprehensive treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 62-66. (In Russ.)
- Model S.V., Kuzmina A.V., Galstyan G.M., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. Management of ventricular tachycardia paroxysms of torsades-de-pointes in the female patient with the syndrome of extended electrical systole developed due to anti-bacterial therapy. *Gematologiya i Transfuziologiya*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 44-51. (In Russ.)
- Parpieva N.N., Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhtorov Sh.N., Aytzhanova A.U. Adverse events caused by bedaquiline in the treatment of XDR TB patients. *Molodoy Ucheny*, 2018, no. 10 (1), pp. 31-33. (In Russ.) Available: <https://moluch.ru/archive/196/49419/> (Accessed as of 02.10.2018).
- Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I. et al. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-15. (In Russ.)
- Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M. et al. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
- Federalnyye 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, 2015, pp. 14-28.
- Furman N.V., Shmatova S.S. Clinical value of QT and QTc intervals prolongation due to in-take drugs. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 311-315. (In Russ.)
- Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D. *Diagnostika, profilaktika i lechenie sindroma удлинениya QT интервала. Metodicheskie rekomendatsii*. [Diagnostics, prevention and management of QT interval prolongation. Guidelines]. Moscow, 2001.
- Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*, 1991, 83, pp. 1888-1894.
- Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. *J. Am. Med. Assoc.*, 2003, vol. 289 (16), pp. 2120-2127.
- Anzueto A., Niederman M.S., Pearl J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 1, pp. 73-81.
- Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf.*, 1999, vol. 21, pp. 407-421.
- Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, vol. 45, pp. 557-559.
- Conder M.L., Lawrence J.H., Levesque P.C., Blonar M.A. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation (abstr.). Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington DC, American Society for Microbiology, 2000, 474.
- Dale K.M., Lertsburapa K., Kluger J et al. Moxifloxacin and torsade de pointes. *Ann. Pharmacother.*, 2007, vol. 41, no. 2, pp. 336-340.

19. Demolis J. L., Kubitzka D., Tenneze L., Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2000. - Vol. 68, № 6. - P. 658-666.
20. Fenichel R., Malik M., Antzelevitch C. et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 475-495.
21. Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity - moxifloxacin in context. // 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin, 1999 / Ed. Mandell L. Springer-Verlag. - 2000. - P. 134-137.
22. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. 2011 // www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
23. Fox G. J., Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis // *Infect. Dis. Ther.* - 2013. - Vol. 2. - P. 123-144.
24. Hannibal G. B., Hasanien A. A., Pickham D. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval // *AACN Advanced Crit. Care.* - 2013. - Vol. 24, № 1. - P. 90-96.
25. Hondeghem L. M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2004-2013.
26. Hondeghem L. M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability) // *Novartis Found Symp.* - 2005. - Vol. 266. - P. 235-244.
27. Hondeghem L. M. Use and abuse of QT and TRIaD in cardiac safety research: importance of study design and conduct // *Eur. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 584. - P. 1-9.
28. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones // *BMJ.* - 2001. - Vol. 322. - P. 46.
29. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs // www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm.
30. Kang J., Wang L., Chen X.-L. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG // *Mol. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 59. - P. 122-126.
31. Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents // *Clin. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 28, № 2. - P. 352-364.
32. Mandell L. A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas // *Clin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 32, № 1. - P. 72-79.
33. Morganroth J., Dimar J. P., Anzueto A. et al., A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Chest.* - 2005. - Vol. 128, № 5. - P. 3398-3406.
34. Noel G. J., Natarajan J., Chien S. et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 73. - P. 292-303.
35. Nykamp D. L., Blackmon C. L., Schmidt P. E., Roberson A. G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine // *Ann. Pharmacother.* - 2005. - Vol. 39, № 3. - P. 543-546.
36. Owens R. C. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance // *Drugs.* - 2004. - Vol. 64, № 10. - P. 1091-1124.
37. Owens R. C. Jr., Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 41, № 2. - P. 144-157.
38. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., de Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System // *Drug. Saf.* - 2010. - Vol. 33, № 4. - P. 303-314.
39. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018, WHO // http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_en.pdf.
40. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report Prepared for: The World Health Organization MARCH 8, 2017.
41. Roden D. M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 11, № 8. - P. 938-940.
42. Sanguinetti M. C., Jiang C., Curran M. E., Keating M. T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel // *Cell.* - 1995. - Vol. 81. - P. 299-307.
19. Demolis J.L., Kubitzka D., Tenneze L., Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 68, no. 6, pp. 658-666.
20. Fenichel R., Malik M., Antzelevitch C. et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004, vol. 15, pp. 475-495.
21. Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity - moxifloxacin in context. 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin, 1999, Ed. Mandell L. Springer-Verlag. 2000, pp. 134-137.
22. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. 2011. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
23. Fox G.J., Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect. Dis. Ther.*, 2013, vol. 2, pp. 123-144.
24. Hannibal G.B., Hasanien A.A., Pickham D. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval. *AACN Advanced Crit. Care*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 90-96.
25. Hondeghem L.M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic. *Circulation*, 2001, vol. 103, pp. 2004-2013.
26. Hondeghem L.M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability). *Novartis Found Symp.*, 2005, vol. 266, pp. 235-244.
27. Hondeghem L.M. Use and abuse of QT and TRIaD in cardiac safety research: importance of study design and conduct. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 584, pp. 1-9.
28. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ*, 2001, vol. 322, pp. 46.
29. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm.
30. Kang J., Wang L., Chen X.-L. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol. Pharmacol.*, 2001, vol. 59, pp. 122-126.
31. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, vol. 28, no. 2, pp. 352-364.
32. Mandell L.A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, vol. 32, no. 1, pp. 72-79.
33. Morganroth J., Dimar J.P., Anzueto A. et al., A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 5, pp. 3398-3406.
34. Noel G.J., Natarajan J., Chien S. et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 73, pp. 292-303.
35. Nykamp D.L., Blackmon C.L., Schmidt P.E., Roberson A.G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann. Pharmacother.*, 2005, vol. 39, no. 3, pp. 543-546.
36. Owens R.C. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs*, 2004, vol. 64, no. 10, pp. 1091-1124.
37. Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 41, no. 2, pp. 144-157.
38. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., de Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 303-314.
39. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018, WHO. http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_en.pdf.
40. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report Prepared for: The World Health Organization MARCH 8, 2017.
41. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000, vol. 11, no. 8, pp. 938-940.
42. Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E., Keating M.T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 1995, vol. 81, pp. 299-307.

43. Satoh Y, Sugiyama A., Chiba K. et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 36, № 4. - P. 510-515.
44. Sauer A. J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk // *Circulation.* - 2012. - Vol. 125. - P. 1684-1694.
45. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2006. - Vol. 7, № 6. - P. 639-651.
46. Simkó J., Csilek A., Karázi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents // *Infection.* - 2008. - Vol. 36, № 3. - P. 194-206.
47. Stahlmann R., Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations // *Drugs. Aging.* - 2003. - Vol. 20, № 4. - P. 289-302.
48. Straus M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2007-2012.
49. Tristani-Firouzi M., Chen J., Mitcheson J. S., Sanguinetti M. C. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias // *Am. J. Med.* - 2001. - Vol. 110, № 1. - P. 50-59.
50. Veysier P., Voirot P., Begaud B. et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study) // *Med. Mal. Infect.* - 2006. - Vol. 36, № 10. - P. 505-512.
51. Waldo A. L., Camm A. J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol // *Lancet.* - 1996. - Vol. 348. - P. 7-12.
52. Zareba W. Drug induced QT prolongation // *Cardiol. J.* - 2007. - Vol. 14, № 6. - P. 523-533.
43. Satoh Y, Sugiyama A., Chiba K. et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, vol. 36, no. 4, pp. 510-515.
44. Sauer A.J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*, 2012, vol. 125, pp. 1684-1694.
45. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 639-651.
46. Simkó J., Csilek A., Karázi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*, 2008, vol. 36, no. 3, pp. 194-206.
47. Stahlmann R., Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 289-302.
48. Straus M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, pp. 2007-2012.
49. Tristani-Firouzi M., Chen J., Mitcheson J.S., Sanguinetti M.C. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.*, 2001, vol. 110, no. 1, pp. 50-59.
50. Veysier P., Voirot P., Begaud B. et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study). *Med. Mal. Infect.*, 2006, vol. 36, no. 10, pp. 505-512.
51. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996, vol. 348, pp. 7-12.
52. Zareba W. Drug induced QT prolongation. *Cardiol. J.*, 2007, vol. 14, no. 6, pp. 523-533.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Можокина Галина Николаевна

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

FOR CORRESPONDENCE:

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

Galina N. Mozhokina

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

Anastasiya G. Samoilo

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

Поступила 28.08.2018

Submitted as of 28.08.2018

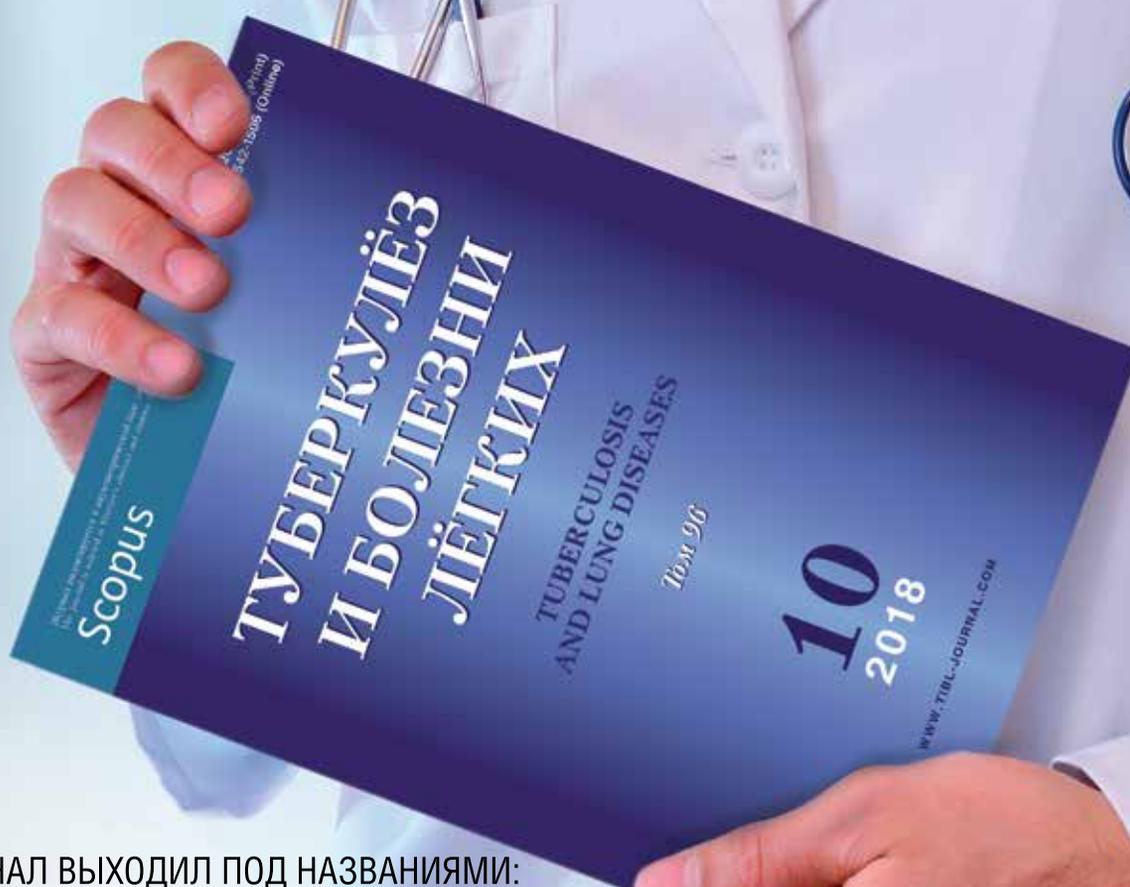
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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 97, №4, 2019

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,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

Цена свободная

Подписано в печать: 30 апреля 2019 г.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.

8,21 уч-изд. л. Тираж 3 000 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. В. Кулагина

E-mail: anna@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 97, no4, 2019

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

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,

4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

Signed to print: April 30, 2019

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. V. Kulagina

E-mail: anna@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.

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

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013