

Журнал индексируется в наукометрической базе данных
The journal is indexed in Elsevier's abstract and citation database

Scopus

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 96

6
2018

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

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

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (499) 665-28-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 96
6
2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н.**
Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью 7
- Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Полуэктова Ф. А., Хитева А. Ю., Вицелли Е. А.**
Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции 17
- Солонко И. И., Гуревич Г. Л., Скрыгина Е. М., Дюсьмикеева М. И.**
Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика 22
- Мешков И. О., Ревакина О. В., Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И.**
Применение методов многомерной статистической обработки данных для выявления закономерностей течения туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах 30
- Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В.**
Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания 39
- Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А.**
Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области 45

Экспериментальное исследование

- Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г.**
Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида 51

Клиническое наблюдение

- Каюкова С. И., Комиссарова О. Г., Карпина Н. Л., Романов В. В., Уварова Е. В., Лимарова И. В.**
Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациентки с лекарственно-устойчивым, деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения 58

Материалы

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» 31 мая – 1 июня 2018 г., Москва
- Варзарь А. М., Тудор Е. М., Суручану И., Владей Ю., Корлотяну А., Аксентий Е., Илиг Т.**
Ассоциация полиморфизма гена *TLR2* с туберкулезом легких в популяции Молдовы 65
- Мартынюк К. И., Писаренко С. В.**
Удлинение интервала QT на фоне химиотерапии туберкулеза легких 66
- Тюлькова Т. Е., Косарева О. В., Скорняков С. Н., Фадина О. В.**
Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей 67
- Шурыгин А. А., Фурина Е. В., Немятых С. М., Дружинина Е. А.**
Методы выявления туберкулеза у подростков 68
- Яворский К. М., Александру С. М., Болотникова В. А., Тудор Е. М., Брумариу А. Г., Московчук А. Ф., Наливайко Н. Н., Корлотяну А. А.**
Эпидемиология туберкулеза и консолидация усилий специалистов различных звеньев здравоохранения в борьбе с этим заболеванием в Республике Молдова ... 70

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96

6
2018

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and 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 Phthiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and 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 Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Original Articles

- Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Rudakova A. V., Lovacheva O. V., Glebov K. A., Chernousova L. N.**
Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance 7
- Ovsyankina E. S., Panova L. V., Poluektova F. A., Khiteva A. Yu., Viechelli E. A.**
Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. 17
- Solonko I. I., Gurevich G. L., Skryagina E. M., Dyusmikeeva M. I.**
Extrapulmonary tuberculosis: clinical epidemiological characteristics and diagnostics. 22
- Meshkov I. O., Revyakina O. V., Krasnov V. A., Shvarts Ya. Sh., Petrenko T. I.**
Methods of multidimensional statistic processing of data applied to find regularities in the course of tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. 30
- Kondakova M. N., Khabirov V. V., Zhemkov V. F., Shpakovskaya L. R., Daynovets A. V., Elkin A. V.**
Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. 39
- Tikhonova L. Yu., Sokolova V. V., Tarasyuk I. A., Ekimenko A. M., Cherenkova M. A., Kudlay D. A.**
Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region 45

Experimental study

- Usov K. I., Guskova T. A., Yushkov G. G.**
Role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance to the toxic action of isoniazid in animals 51

Clinical case

- Kayukova S. I., Komissarova O. G., Karpina N. L., Romanov V. V., Uvarova E. V., Limarova I. V.**
Management of pregnancy, delivery and post-natal period in the patient with drug resistant destructive pulmonary tuberculosis after several surgeries. 58

Materials

All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation
"An Actual Issues of TB Care in the Russian Federation:
Consolidation of Efforts for TB Control"
May 31 – June 1, 2018, Moscow

- Varzar A. M., Tudor E. M., Suruchanu I., Vladey Yu., Korlotyanu A., Aksentiy E., Illig T.**
Association of gene *TRL2* polymorphism with pulmonary tuberculosis in the population of Moldova 65
- Martynyuk K. I., Pisarenko S. V.**
Prolongation of QT interval during chemotherapy of pulmonary tuberculosis 66
- Tyulkova T. E., Kosareva O. V., Skornyakov S. N., Fadina O. V.**
Specific features of latent tuberculous infection diagnostics among children 67
- Shurygin A. A., Furina E. V., Nemyatykh S. M., Druzhinina E. A.**
Methods of tuberculosis detection in adolescents 68
- Yavorskiy K. M., Aleksandru S. M., Bolotnikova V. A., Tudor E. M., Brumaru A. G., Moskovchuk A. F., Nalivayko N. N., Korlotyanu A. A.**
Epidemiology of tuberculosis and consolidation of efforts on different levels of healthcare in order to control this disease in the Republic of Moldova 70



АМИЗОЛИД

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО КЛАССА - ОКСАЗОЛИДИНОВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200, 300, 400, 600 мг
Раствор для инфузий 2 мг/мл 100, 200, 300 мл

- ▶ Обладает высокой активностью в отношении чувствительных и резистентных штаммов *M. tuberculosis*, и синегризомом с существующими противотуберкулезными препаратами.
- ▶ Механизм действия отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов, поэтому перекрестной резистентности не существует.
- ▶ Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .
- ▶ Дозировки 200, 300, 400 мг позволяют обеспечить наиболее точный подбор препарата пациентам и уменьшить стоимость курсовой дозы до 3-х раз.
- ▶ Применение линезолида в дополнение к стандартной туберкулезной терапии может повысить ее эффективность и сократить длительность.



8 800 100 15 50

www.pharmasintez.com

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

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

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД

ФАРМАСИНТЕЗ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДН 616-002.5:579.873.21:615.281.873.21-065

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, А. В. РУДАКОВА², О. В. ЛОВАЧЕВА¹, К. А. ГЛЕБОВ¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Проведена оценка экономической целесообразности применения дорогостоящих препаратов в схемах лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. На основе исследования эффективности лечения 175 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) четырьмя различными схемами химиотерапии, с включением препаратов третьего ряда и без такового, исследован экономический эффект каждой схемы. Использовано два вида фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность» и анализ «влияния на бюджет» (Budget impact analysis).

Результат исследования. Несмотря на большие экономические затраты на схемы химиотерапии с включением моксифлоксацина, линезолида и бедаквилаина, коэффициент «затраты – эффективность» оказался наименьшим. При сравнении на моделях финансовых затрат и потерь за пятилетний период лечения больных ШЛУ-ТБ установлено, что значительное экономическое превосходство имеют схемы химиотерапии с включением моксифлоксацина, линезолида и бедаквилаина, требующие значительных инвестиций на начальных этапах внедрения, при этом позволяющие получить к концу периода экономию от 46,3 до 65,3% бюджета в сравнении с применением схемы химиотерапии без данных препаратов. Полученный результат свидетельствует, что применение схем химиотерапии, содержащих новые высокоэффективные препараты (моксифлоксацин, линезолид и бедаквиллин) в рациональных комбинациях с другими препаратами основного и резервного рядов, подобранных с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, сопряжено с выраженным экономическим эффектом.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, химиотерапия туберкулеза, анализ «затраты – эффективность», анализ «влияния на бюджет»

Для цитирования: Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14

ECONOMIC FEASIBILITY OF NEW CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE

I. A. VASILYEVA¹, A. G. SAMOYLOVA¹, A. V. RUDAKOVA², O. V. LOVACHEVA¹, K. A. GLEBOV¹, L. N. CHERNOUSOVA³

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents economic feasibility evaluation for using high-priced drugs in the regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance.

Subjects and Methods. Treatment efficiency was evaluated in 175 tuberculosis patients with extensive drug resistance, treated by four different regimens, including third line drugs and without them; the economic impact of each regimen was evaluated. Two types of pharmaco-economic analysis were used: costs – effectiveness and budget impact analysis.

Results of the study. Despite the significant costs of regimens containing moxifloxacin, linezolid, and bedaquiline, the co-efficient of costs – effectiveness turned out to be the lowest. When using models for comparing costs and losses over 5 year period of XDR TB patients treatment it was found out that regimens containing moxifloxacin, linezolid and bedaquiline possessed significant economic predominance which required major investment at the initial stages of introduction, and by the end providing savings from 46.3 to 65.3% of the budget compared to the regimens without these drugs. The obtained results provide the evidence that use of regimens containing new highly effective drugs (moxifloxacin, linezolid and bedaquiline) in rational combinations with basic and reserve drugs, prescribed with consideration of drug resistance profile allow achieving the significant economic effect.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, extensive drug resistance, tuberculosis chemotherapy, cost effectiveness analysis, budget impact analysis

For citations: Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 7-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14

Для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МЛУ/ШЛУ МБТ) применяются длительно дорогостоящие режимы химиотерапии (ХТ), которые требуют дополнительных организационных мероприятий, чтобы предотвратить амплификацию лекарственной устойчивости и добиться благоприятного результата [13, 16]. Эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в большинстве исследований показывает более низкие значения, чем у больных без дополнительной резистентности к фторхинолонам и инъекционным препаратам резервного ряда [14, 15, 17, 18].

Метаанализ эффективности лечения 6 724 больных с МЛУ МБТ из 26 медицинских центров показал, что успех лечения был выше у пациентов с туберкулезом, вызванным штаммами с МЛУ МБТ без дополнительной резистентности и составлял 64%, при дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам резервного ряда – 56% (45-66%), при дополнительной устойчивости к фторхинолонам – 48%, при дополнительной устойчивости одновременно к фторхинолонам и инъекционным препаратам резервного ряда (туберкулез с ШЛУ МБТ) – 40% [8, 12, 19]. При туберкулезе с ШЛУ МБТ чрезвычайно сложно сформировать схему терапии из действенных препаратов. Такие препараты, как амоксициллина клавуланат, кларитромицин, показали активность в отношении МБТ *in vitro* [9, 10]. Эти средства допустимо использовать в случаях ШЛУ МБТ при невозможности подбора адекватной схемы ХТ.

В связи с возможностью включения наиболее эффективных, но дорогостоящих лекарственных препаратов в ХТ больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) проведено изучение экономической целесообразности разных схем ХТ.

Цель исследования: обосновать экономическую целесообразность применения дорогостоящих препаратов в схемах лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ.

Материалы и методы

В исследование включено 175 больных ШЛУ-ТБ, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ», которые являлись бактериовыделителями на момент включения в него. Они получали ХТ, основанную на индивидуальной лекарственной чувствительности возбудителя, из 5-7 препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью [5].

Эти 175 пациентов разделены на четыре группы в зависимости от использования в назначенной им схеме ХТ исследуемых препаратов: моксифлоксацин (Mfx), линезолида (Lzd), бедаквилина (Bq), кларитромицина (Clr) и амоксициллина клавуланата (Amx):

- группа Ofx – 34 пациента, только в этой группе в схему ХТ входил офлоксацин (Ofx) и не входил ни один из исследуемых препаратов; схема ХТ выглядела следующим образом:

Z(E), Cm (Km/Am), Cs/Trd (Pto), (PAS) + Ofx;

- группа Mfx + Amx/Clr – 64 пациента, в схему ХТ включены моксифлоксацин и амоксициллина клавуланат или кларитромицин, схема ХТ выглядела следующим образом: Z(E), Cm (Km/Am), Cs/Trd (Pto), (PAS) + Mfx Amx/Clr;

- группа Mfx + Lzd – 56 пациентов, в схему ХТ включены моксифлоксацин и линезолид; схема ХТ выглядела следующим образом: Z(E), Cm (Km/Am), Cs/Trd (Pto), (PAS) + Mfx Lzd;

- группа Mfx + Lzd + Bq – 21 пациент, в схему ХТ включены моксифлоксацин, линезолид и бедаквилин, схема ХТ выглядела следующим образом: Z(E), Cm (Km/Am), Cs/Trd (Pto), (PAS) + Lfx/Mfx Lzd Bq. В период применения бедаквилина вместо моксифлоксацина назначали левофлоксацин в дозе 1,0 г.

Дозировки препаратов назначали с учетом массы тела пациента.

Во всех группах больных преобладали мужчины: в группе Ofx – 18/34 (52,9%) пациентов, в группе Mfx + Amx/Clr – 34/64 (53,1%), в группе Mfx + Lzd – 30/56 (53,6%), в группе Mfx + Lzd + Bq – 12/21 (57,1%), достоверной разницы между группами не было, $p > 0,05$.

Наибольшее число больных в группах исследования входило в возрастной диапазон 17-29 лет: в группе Ofx – 15/34 (44,1%) пациентов, в группе Mfx + Amx/Clr – 29/64 (45,3%), в группе Mfx + Lzd – 25/56 (44,6%), в группе Mfx + Lzd + Bq – 9/21 (42,9%), достоверной разницы между группами не было, $p > 0,05$.

Во всех группах преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез: в группе Ofx – 16/34 (47,1%) пациентов, в группе Mfx + Amx/Clr – 30/64 (46,9%), в группе Mfx + Lzd – 26/56 (46,4%), в группе Mfx + Lzd + Bq – 10/21 (47,7%), достоверной разницы между группами не было, $p > 0,05$.

Таким образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим формам туберкулеза у больных.

Эффективность ХТ оценивали через 12 мес. лечения по частоте прекращения бактериовыделения по культуральным методам. Для сравнения показателей использовали критерий χ^2 .

Для выделения наиболее эффективной с экономической точки зрения схемы ХТ использовали один из широко применяемых методов – анализ «затраты – эффективность» и анализ «влияния на бюджет» (Budget impact analysis, далее – BIA) [6, 7], включающие расчет коэффициента «затраты – эффективность» (CER), моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу в зависимости от эффективности применяемой схемы ХТ по прекращению бактериовыделения (метод посева) к 12 мес. лечения.

Коэффициент «затраты – эффективность» определялся по формуле

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где CER – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Ef – эффективность лечения (в процентах) [6].

Для определения ВИА проводили моделирование эпидемической ситуации при применении различных схем ХТ у 1 000 «условных» больных туберкулезом, расчет суммарных затрат на лечение больных по каждой методике (в том числе потерь государства). Расчет разницы затрат проводили с использованием формулы:

$$BIA = Cost_1 - Cost_2,$$

где $Cost_1$ – общая стоимость наиболее эффективного метода лечения (руб.); $Cost_2$ – общая стоимость сравниваемого метода лечения (руб.); ВИА (Budget Impact Analysis) – результат анализа «влияния на бюджет» (в руб.) [7].

Результаты исследования

Эффективность ХТ по прекращению бактериовыделения (посев) к году лечения в группах была различной. Наилучшие показатели наблюдались в группе Mfx + Lzd + Bq и группе Mfx + Lzd – 95,2% (20/21) и 89,3% (50/56) больных соответственно, $p > 0,05$. Несколько ниже этот показатель был в группе Mfx + Amx/Clr – 65,9% (42/64), разница достоверна с группой Mfx + Lzd + Bq, $p < 0,05$, а также группой Mfx + Lzd, $p < 0,05$. Самая низкая эффективность по прекращению бактериовыделения была в группе Ofx – всего 35,3% (12/34) и была достоверно ниже в сравнении с каждой из трех других групп, $p < 0,05$.

При анализе «затраты – эффективность» определены затраты на каждый препарат схемы ХТ за год (зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств стоимость одного грамма лекарственного препарата с 10%-ной надбавкой на НДС была умножена на суточную дозу и на 360 дней). Затраты на проведение 12-месячной ХТ одному пациенту по схемам, применяемым в группах, были следующими: группа Ofx – 154 948 руб., группа Mfx + Amx/Clr – 371 370 руб., группа Mfx + Lzd – 632 254 руб. и группа Mfx + Lzd +

Bq – 733 411 руб. Прямые медицинские затраты, помимо лекарственного обеспечения, включали стоимость обследования в соответствии с утвержденным алгоритмом. В связи с нахождением больного в стационаре во время лечения были учтены прямые медицинские затраты на «простые услуги» (сбор анамнеза, перкуссия, аускультация и т. д.), расходы на оплату труда персонала, расходы на медикаменты, рекомендованные для патогенетического лечения и терапии сопровождения при ХТ туберкулеза, питание, износ мягкого инвентаря, износ оборудования, накладные расходы. В соответствии с прейскурантом платных услуг в ФГБНУ «ЦНИИТ» стоимость одного койко-дня в общей палате (одно место) в день без стоимости параклинических услуг составляет 1 500,00 руб. Общие затраты включали также прямые немедицинские затраты государства и непрямые затраты.

Коэффициент «затраты – эффективность» (CER) на одного эффективно пролеченного пациента составил: в группе Ofx – 2 384,3 тыс. руб.; в группе Mfx + Amx/Clr – 1 605,6 тыс. руб.; в группе Mfx + Lzd – 1 477,0 тыс. руб. и группе Mfx + Lzd + Bq – 1 494,9 тыс. руб. соответственно. Это позволяет расценить схемы ХТ в группе Mfx + Lzd и в группе Mfx + Lzd + Bq как наиболее «экономически эффективные» (табл. 1).

Далее был проведен анализ «влияние на бюджет» с моделированием эпидемической ситуации. Исследовано влияние эффективности схем ХТ на эпидемическую ситуацию по ШЛУ-ТБ. Расчет проводили на 1 000 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, которые могут быть пролечены по одной из схем ХТ, реализованных в четырех представленных группах.

Год начала ХТ взят как «нулевой» («0»). В «нулевой» год на лечение было взято некоторое число («X») больных. Если учесть, что 1 больной-бактериовыделитель за год инфицирует МБТ 10 человек, то за 2 года их число составит 20 человек, 10% из которых заболеют туберкулезом. В результате в течение двух лет один больной инициирует болезнь у 2 человек, которые заболеют туберкулезом, при этом один из них будет бактериовыделителем (среди впервые выявленных больных туберкулезом частота бактериовыделения примерно 50%) [2, 18], т. е. в год один источник инфекции дает 0,5 нового источника. Таким образом, в случае отсутствия лечения число больных увеличивается линейно за

Таблица 1. Параметры анализа «затраты – эффективность» в разных группах

Table 1. Examples of cost effectiveness analysis in different groups

Параметры	Группа Ofx	Группа Mfx + Amx/Clr	Группа Mfx + Lzd	Группа Mfx + Lzd + Bq
Общие затраты (тыс. руб.) на 1 пролеченного пациента	841,656	1 058,078	1 318,962	1 420,119
В том числе на химиотерапию	154,948	371,370	632,254	733,411
Эффективность по абациллированию, %	35,3	65,9	89,3	95,2
Коэффициент «затраты – эффективность» (CER), тыс. руб./ на одного эффективно пролеченного пациента	2 384,3	1 605,6	1 477,0	1 494,9

один год согласно формуле: $X_1 = X_0 + 0,5X_0 = 1,5X_0$. Учитывая то, что больной человек до излечения все же заражает других, а излечение происходит при заданной эффективности («Э»), то получаем, что контингент больных сначала заразил новых лиц (увеличился в 1,5 раза), потом из них излечились «Э» больных. Итак, контингент больных на начало первого года составил:

$$X_1 = X_0 - \text{Э}X_0 + 0,5X_0 = X_0(1,5 - \text{Э})^{1-0}$$

С использованием метода математической индукции определили контингент больных (X_2) на начало второго года наблюдения:

$$X_2 = X_1 - \text{Э}X_1 + 0,5X_1 = X_1(1,5 - \text{Э})^{1-0} = X_0(1,5 - \text{Э})^{2-0},$$

и так далее по годам

$$X_n = X_0(1,5 - \text{Э})^{n-0},$$

n – год, на который составляется прогноз (целое число),

0 – год начала ХТ (нулевая точка при прогнозировании) (целое число).

Если стартовым годом считать 2017 г., то, согласно сделанному прогнозу, при эффективности ХТ 35,3% в год (как в группе Ofx) в 2022 г. начальное число больных, принятое как 1 000 пациентов, увеличится почти в 2 раза:

$$X_{2022} = X_{2017}(1,5 - 0,35)^{2022-2017} = 1\,000(1,5 - 0,35)^5 = 1\,985,3 \sim 1\,985 \text{ человек}$$

Это доказывает невозможность эффективного управления эпидемическим процессом при использовании схем ХТ группы Ofx (рис. 1).

более чем в 2 раза – с 1 000 (нулевой период) до 421 больного туберкулезом.

При применении схем ХТ группы Mfx + Lzd и группы Mfx + Lzd + Bq к 2022 г. будет значительно уменьшен «резервуар» туберкулезной инфекции в 12,2 и 20,4 раза соответственно, что обусловлено высокими показателями прекращения бактериовыделения в этих группах – 89,3 и 95,2% соответственно.

Вышеприведенные данные показывают, что при использовании самого эффективного режима ХТ группы Mfx + Lzd + Bq для всех показанных больных определенного региона возможно к концу 6-го года уменьшить на 95,1% число больных с ШЛУ-ТБ. Разумеется, в этом анализе не учтены разнообразные факторы, которые могут несколько изменить данный прогноз.

Как было отмечено выше, в процессе экономического анализа были рассчитаны стоимости каждой схемы ХТ и прогностические модели на 5-летний период при 1 000 пациентов в исходной точке.

Поскольку анализ «влияния на бюджет» предполагает всестороннюю оценку расходов, обусловленных внедрением в клиническую практику инновационной схемы терапии, в расчет были включены также выплаты по инвалидности и потери ВВП. Выплаты по инвалидности складываются из выплат социальной пенсии по инвалидности и ежемесячной денежной выплаты (ЕДВ). Данная сумма минимальных выплат, установленная на 2016 г., – 49 272 руб. в год на 1 больного [3, 4].

Потери ВВП от неработающего больного за год приняты 553 110 руб. (ВВП на душу населения в РФ по оценке МВФ в октябре 2015 г.). Затраты на госпитализацию пациентов рассчитывали исходя из норматива стоимости одного койко-дня в круглосуточном стационаре, а также суммарной стоимости медицинских услуг при осуществлении лечения, включая параклинические исследования, осмотры смежными специалистами, инструментальные и рентгенологические исследования. Расчет данных затрат осуществляли согласно прейскуранту цен на платные медицинские услуги ФГБНУ «ЦНИИТ» и усредненного показателя частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, оказание которых предусмотрено приказом Минздрава России № 951 и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя [1, 5].

Сравнительно низкая стоимость годового курса ХТ по схемам группы Ofx (составляющая всего 21,1% от стоимости курса в группе Mfx + Lzd + Bq), имеющей низкую эффективность прекращения бактериовыделения, на модели показала рост затрат бюджета в течение последующих лет с учетом нарастания «резервуара» инфекции. Так, затраты государства на лекарственное обеспечение ХТ в 5-й год прогностического периода практически удваиваются в сравнении с 1-м годом. Совокупный

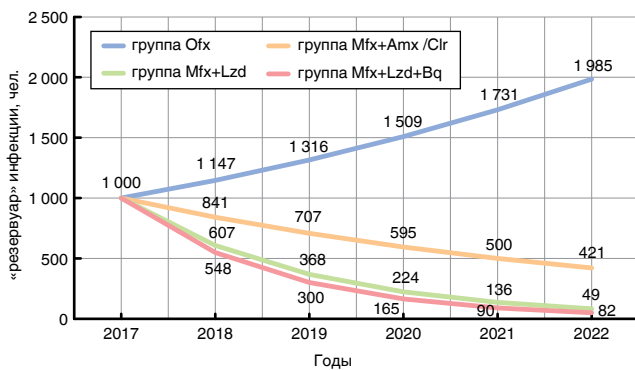


Рис. 1. Прогнозирование изменения за 5-летний период числа больных ШЛУ-ТБ при применении схем ХТ разных групп

Fig. 1. Prediction of changes over 5-year period in the number of XDR TB patients when using different chemotherapy regimens

Схемы химиотерапии, использованные в группе Mfx + Amx/Clr, группе Mfx + Lzd и группе Mfx + Lzd + Bq положительно влияют на эпидемический процесс (рис. 1), при этом линии тренда, соединяющие показатель «резервуара» инфекции по годам, демонстрируют снижение разной степени выраженности.

Так, использование схемы, применяемой в группе Mfx + Amx/Clr и имеющей эффективность по прекращению бактериовыделения в 65,9%, позволит снизить «резервуар» инфекции к 2022 г. немногим

бюджет в данном случае также показывает ежегодную тенденцию роста от 1 434,18 млн руб. в 1-м году до 2 824,15 млн рублей в 5-м году (рис. 2).

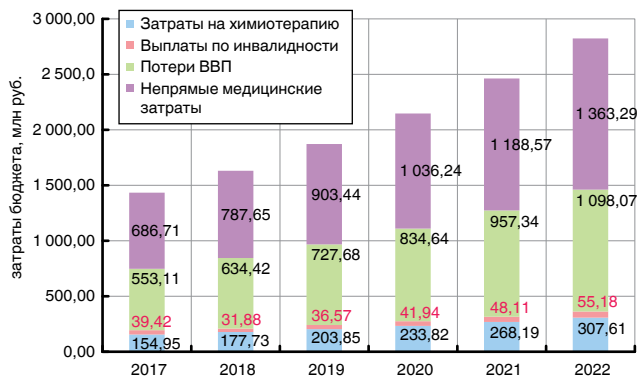


Рис. 2. Затраты на лечение (млн руб.) больных ШЛУ-ТБ на модели по группе *Ofx* (1 000 пациентов в исходной точке 2017 г.)

Fig. 2. Treatment costs (million RUR) for XDR TB patients, the model of *Ofx* group (1000 patients at the initial point of 2017)

Анализ применения схем ХТ, используемых в группе *Mfx + Amx/Clr*, группе *Mfx + Lzd* и группе *Mfx + Lzd + Vq*, выявил на моделях ежегодное снижение затрат бюджета, при этом темп снижения варьировал от весьма умеренного на модели по группе *Mfx + Amx/Clr* до резко выраженного на модели по группе *Mfx + Lzd + Vq*, показавшей наибольшую эффективность лечения по прекращению бактериовыделения (культуральным методом) к году лечения.

Так, на модели по группе *Mfx + Amx/Clr* бюджет 5-го года снизился на 41,6% и составил 686,24 млн руб. против 1 150,61 млн руб. в 1-м году (рис. 3).

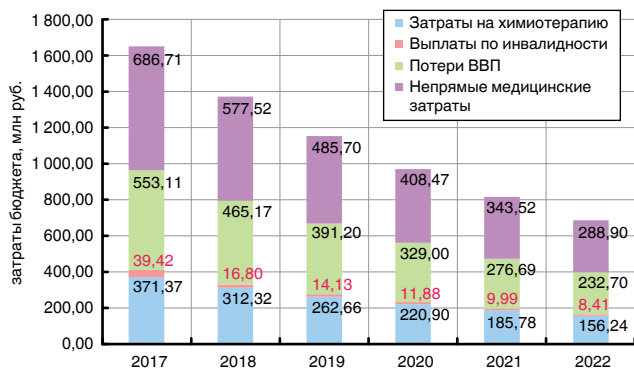


Рис. 3. Затраты на лечение (млн руб.) больных туберкулезом с ШЛУ МБТ на модели по группе *Mfx + Amx/Clr* (1 000 пациентов в исходной точке 2017 г.)

Fig. 3. Treatment costs (million RUR) for XDR TB patients, the model of *Mfx + Amx/Clr* group (1000 patients at the initial point of 2017)

На модели по группе *Mfx + Lzd* бюджет 2-го года снизился на 63,8% в сравнении с 1-м годом: с 1 911,49 млн руб. до 692,96 млн руб. (рис. 4).

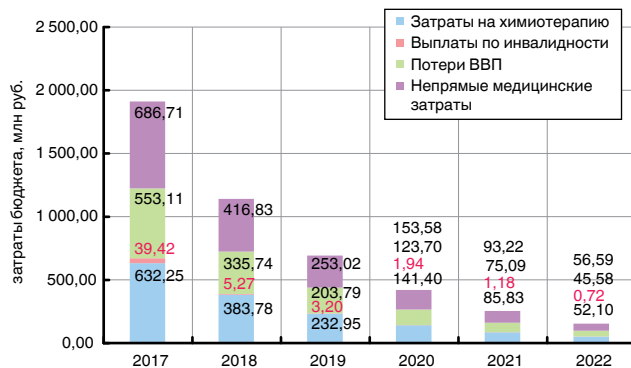


Рис. 4. Затраты на лечение (млн руб.) больных туберкулезом с ШЛУ МБТ на модели по группе *Mfx + Lzd* (1 000 пациентов в исходной точке 2017 г.)

Fig. 4. Treatment costs (million RUR) for XDR TB patients, the model of *Mfx + Lzd* group (1000 patients at the initial point of 2017)

На модели по группе *Mfx + Lzd + Vq* (самая высокая стоимость ХТ на 1 пациента и самая высокая эффективность прекращения бактериовыделения к году лечения) получено самое значительное позитивное влияние на бюджет. Так, общегодовой бюджет 5-го года составит лишь 4,9% от 1-го года, то есть снизится в 20,6 раза. Прогнозируется это за счет высокой эффективности прекращения бактериовыделения, что снизит к концу 1-го года «резервуар» инфекции с 1 000 до 548 больных, из них лишь 48 человек будут с неэффективным курсом терапии и 500 впервые выявленных. При этом, соответственно, снизятся выплаты по инвалидности до 2,37 млн руб. Потери ВВП также снизятся до 303,10 млн руб. (они напрямую связаны с величиной «резервуара» инфекции) и к 5-му году за счет снижения числа больных, значительно сократятся – до 27,33 млн руб., т. е. более чем в 20 раз (рис. 5).

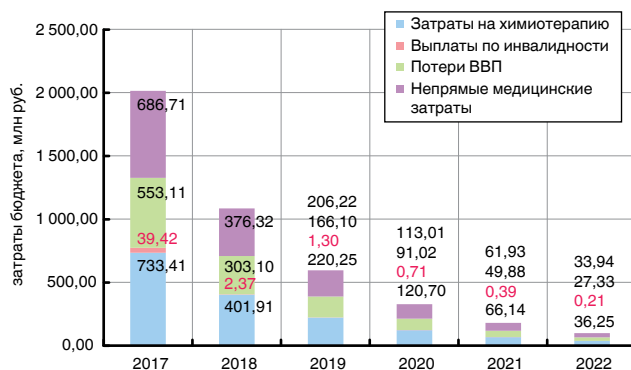


Рис. 5. Затраты на лечение (млн руб.) больных туберкулезом с ШЛУ МБТ на модели по группе *Mfx + Lzd + Vq* (1 000 пациентов в исходной точке 2017 г.)

Fig. 5. Treatment costs (million RUR) for XDR TB patients, the model of *Mfx + Lzd + Vq* group (1000 patients at the initial point of 2017)

При сравнении расчетных суммарных затрат бюджета за 5 лет установлено, что сумма затрат на приобретение препаратов для ХТ на модели по

группе Mfx + Amx/Clr (1 509,27 млн руб.) приближается к таковой на моделях по группе Mfx + Lzd и группе Mfx + Lzd + Bq (1 528,32 и 1 578,65 млн руб. соответственно) и незначительно отличается от модели по группе Ofx – 1 346,14 (табл. 2).

Итоговый результат анализа выражен в виде денежной суммы, которая составит экономию бюджета в конце моделируемого периода при прогнозировании программы по контролю за туберкулезом с ШЛУ МБТ.

Результат анализа «влияния на бюджет» (BIA), демонстрирует за 5-летний период экономию бюджета от 285,29 до 8 078,67 млн руб. при применении модели по группе Mfx + Lzd + Bq в сравнении с моделями по другим группам (табл. 2).

Заключение

При сравнении на моделях финансовых затрат и потерь за пятилетний период лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ установлено, что значительное экономическое превосходство имеет схема

ХТ группы Mfx + Lzd + Bq, которая, несмотря на необходимость больших инвестиций на начальных этапах внедрения, позволяет получить экономию в 65,3% бюджета в сравнении с применением схемы ХТ группы Ofx. При этом к концу моделируемого периода достигается максимальное сокращение «резервуара» туберкулезной инфекции за счет лиц, прошедших полный курс противотуберкулезной терапии. Оставшийся «резервуар» инфекции, составляющий 4,9% от имевшегося в нулевой точке, позволяет говорить об управляемом эпидемическом процессе при туберкулезе с ШЛУ возбудителя.

Полученный результат свидетельствует, что применение схем ХТ, содержащих новые высокоэффективные препараты (моксифлоксацин, линезолид и бедаквилин) в рациональных комбинациях с другими препаратами основного и резервного рядов, подобранных с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, сопряжено с выраженным экономическим эффектом, позволяющим рекомендовать их для широкого внедрения в клиническую практику.

Таблица 2. Анализ «влияния на бюджет» использования инновационных схем лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ на моделях по группам за 5-летний период

Table 2. Budget impact analysis of innovative treatment regimens for XDR TB patients using the models of groups over 5 year period

Затраты и потери за пять лет, в млн руб.	Модели по группам больных			
	группа Ofx	группа Mfx + Amx/Clr	группа Mfx + Lzd	группа Mfx + Lzd + Bq
Затраты на химиотерапию	1 346,14	1 509,27	1 528,32	1 578,65
Прочие прямые медицинские затраты	5 965,91	2 790,82	1 659,95	1 478,12
Выплаты по инвалидности	253,08	100,63	51,73	44,39
Потери ВВП	4 805,25	2 247,87	1 337,01	1 190,55
Итого	12 370,38	6 648,59	4 577,00	4 291,71
Экономия				
BIA*	-8 078,67	-2 356,88	-285,29	

Примечание: * – по сравнению с суммарными затратами при лечении больных группы Mfx + Lzd + Bq

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С., Богородская Е. М., Борисов С. Е., Валиев Р. Ш., Казенный Б. Я., Казимирова Н. Е., Краснов В. А., Ловачева О. В., Малиев Б. М., Марьяндышев А. О., Морозова Т. И., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Скорняков С. Н., Смердин С. В., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Российское общество физиотерапевтов. - 47 с.
2. Касаева Т. Ч., Габбасова Л. А., Москалев А. А. и др. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. - М.: Триада, 2015. - 311 с.
3. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации: [Федер. закон № 181-ФЗ: принят Гос. Думой 24 ноября 1995 г. (ред. от 19.12.2016 г.): по состоянию на 10 мар. 2017 г.]. - М.: Собрание законодательства РФ, 2016. - 24 с.
4. О трудовых пенсиях в Российской Федерации: [Федер. закон № 173-ФЗ: принят Гос. Думой 17 декабря 2001 г.: по состоянию на 10 мар. 2017 г.]. - М.: Собрание законодательства РФ, 2015. - 54 с.
5. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: [приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951н]. - М., 2014. - 47 с.
6. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты - эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 3-8.
7. Ягудина Р. И., Серпик В. Г., Угрехелидзе Д. Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т. 3, № 4. - С. 5-8.
8. Akiakir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis // Montreal. MSc Thesis McGill University. - 2010.
9. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2010. - № 10. - P. 621-629.
10. Cavalieri S. J., Biehle J. R., Sanders W. E. Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 1995. - № 39 (7). - P. 1542-1545.
11. Chambers H. F., Turner J., Schecter G. F. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - № 49 (7). - P. 2816-2821.
12. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B., Sotgiu G., Cox H. S., Holtz T. H., Hollm-Delgado M. G., Keshavjee S., DeRiemer K., Centis R., D'Ambrosio L., Lange C. G., Bauer M., Menzies D. Collaborative group for meta-analysis of individual patient data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // *Eur. Respir. J.* - 2013. - № 42 (1). - P. 156-168.
13. Kamolratanakul P., Hiransithikul N., Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand Southeast Asian // *J. Trop. Med. Public Health.* - 2002. - № 33. - P. 321-330.
14. Kim D. H., Kim H. J., Park S. K., Kong S. J., Kim Y. S., Kim T. H., Kim E. K., Lee K. M., Lee S. S., Park J. S., Koh W. J., Lee C. H., Shim T. S. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - № 182 (1). - P. 113-119.
15. Liu C. H., Li L., Chen Z., Wang Q., Hu Y. L., Zhu B., Woo P. C. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience // *PLoS One.* - 2011. - № 6 (4). - P. e19399.
16. Menzies D., Oxlade O., Lewis M. Costs for tuberculosis care in Canada - Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006.
17. Menzies R. Multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an Individual Patient Data (IPD) meta-analysis of 9153 patients // *PLoS Medicine.* - 2012.
18. Migliori G. B., Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34 (3). - P. 778-779.
19. Orenstein E. W., Basu S., Shah N. S., Andrews J. R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 9, № 3. - P. 153-161.
1. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Valiev R.Sh., Kazenny B.Ya., Kazimirova N.E., Krasnov V.A., Lovacheva O.V., Maliev B.M., Maryandyshv A.O., Morozova T.I., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Skorniyakov S.N., Smerdin S.V., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. et al. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Russian Phthisiologists' Society 47 p.
2. Kasaeva T.Ch., Gabbasova L.A., Moskaev A.A. et al. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, Triada Publ., 2015, 311 p.
3. On Social Care for the Disables in the Russian Federation. Federal Law no. 181-FZ, approved by State Duma as of November 24, 1995 (Revision as of 19.12.2016). Moscow, Sobraniye Zakonodatelstva RF Publ., 2016, 24 p. (In Russ.)
4. On Work Pensions in the Russian Federation. Federal Law no. 173-FZ, approved by State Duma as of November 17, 2001 (Revision as of 10.03.2017). Moscow, Sobraniye Zakonodatelstva RF Publ., 2015, 54 p. (In Russ.)
5. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014, 47 p. (In Russ.)
6. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methods of cost-effectiveness analysis in pharmaco-economic research. *Farmakoekonomika*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 3-8. (In Russ.)
7. Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrehelidze D.T. Methodological basics of budget impact analysis. *Farmakoekonomika: Teoriya i Praktika*, 2015, vol. 3, no. 4, pp. 5-8. (In Russ.)
8. Akiakir Y. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis. Montreal. MSc Thesis McGill University. 2010.
9. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, no. 10, pp. 621-629.
10. Cavalieri S.J., Biehle J.R., Sanders W.E.Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 1995, no. 39 (7), pp. 1542-1545.
11. Chambers H.F., Turner J., Schecter G.F. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, no. 49 (7), pp. 2816-2821.
12. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B., Sotgiu G., Cox H.S., Holtz T.H., Hollm-Delgado M.G., Keshavjee S., DeRiemer K., Centis R., D'Ambrosio L., Lange C.G., Bauer M., Menzies D. Collaborative group for meta-analysis of individual patient data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2013, no. 42 (1), pp. 156-168.
13. Kamolratanakul P., Hiransithikul N., Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand Southeast Asian. *J. Trop. Med. Public Health*, 2002, no. 33, pp. 321-330.
14. Kim D.H., Kim H.J., Park S.K., Kong S.J., Kim Y.S., Kim T.H., Kim E.K., Lee K.M., Lee S.S., Park J.S., Koh W.J., Lee C.H., Shim T.S. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, no. 182 (1), pp. 113-119.
15. Liu C.H., Li L., Chen Z., Wang Q., Hu Y.L., Zhu B., Woo P.C. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. *PLoS One*, 2011, no. 6 (4), pp. e19399.
16. Menzies D., Oxlade O., Lewis M. Costs for tuberculosis care in Canada - Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006.
17. Menzies R. Multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an Individual Patient Data (IPD) meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Medicine*, 2012.
18. Migliori G.B., Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34 (3), pp. 778-779.
19. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S., Andrews J.R. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 153-161.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.

Васильева Ирина Анатольевна

директор.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

заместитель директора по научной части.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Ловачева Ольга Викторовна

главный научный сотрудник.

Глебов Константин Александрович

научный сотрудник.
E-mail: kostya54@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ,
профессор кафедры управления и экономики фармации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14.
Тел.: 8 (812) 234-62-14.
E-mail: rudakova_a@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
заведующая отделом.
109204, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research
Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevsky St., Moscow.

Irina A. Vasilyeva

Director.
Phone: +7 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Anastasiya G. Samoylova

Deputy Director for Research.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru;

Olga V. Lovacheva

Chief Researcher.

Konstantin A. Glebov

Researcher.
E-mail: kostya54@mail.ru

Alla V. Rudakova

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy,
Professor of Department for Pharmacy Management and
Economics.
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376.
Phone: +7 (812) 234-62-14.
E-mail: rudakova_a@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Central Tuberculosis Research Institute,
Researcher.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 109204.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Поступила 29.11.2017

Submitted as of 29.11.2017

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I и III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

Список литературы

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зубев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зубев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джуря П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.



**Изокомб® , Фтизоэтам® В6 и Фтизопирам® В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики**

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб®, Фтизопирам® В6, Фтизоэтам® В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016

3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е. С. ОВСЯНКИНА, Л. В. ПАНОВА, Ф. А. ПОЛУЭКТОВА, А. Ю. ХИТЕВА, Е. А. ВИЕЧЕЛЛИ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Дана характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков из контакта с больным туберкулезом. Наибольшее значение для развития заболевания имеет контакт в семье и с близкими родственниками без изоляции контактирующих лиц от больного. Выявляются тяжелые, распространенные процессы с бактериовыделением, которые снижают качество жизни заболевшего подростка. Основные причины поздней диагностики – недостатки в работе противотуберкулезной службы, первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), низкий уровень санитарно-просветительной работы по повышению мотивации населения к плановым обследованиям и соблюдению санитарно-гигиенических мероприятий в очаге. Подростки из очагов с бактериовыделением, в первую очередь при обнаружении микобактерий туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью, должны рассматриваться как приоритетная группа риска развития заболевания с более частым мониторингом, углубленным обследованием. В учреждениях ПМСП при наличии клинических признаков, таких же как при туберкулезе, целесообразно включить в диагностический минимум кожные иммунологические тесты (проба Манту и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным). Необходимо совершенствование работы организационно-методической и санитарно-просветительной работы в очагах.

Ключевые слова: туберкулез, очаги инфекции, подростки, методы выявления заболевания, клинические формы

Для цитирования: Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Полуэктова Ф. А., Хитева А. Ю., Виечелли Е. А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 17-20. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20

ACTUAL ISSUES OF TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS EXPOSED TO TUBERCULOSIS INFECTION

E. S. OVSYANKINA, L. V. PANOVA, F. A. POLUEKTOVA, A. YU. KHITEVA, E. A. VIECHELLI

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article characterizes respiratory tuberculosis in adolescents exposed to tuberculous infection. Exposure to tuberculosis in the family or when contacting close relatives makes the biggest contribution into development of the disease unless the patient is isolated from those exposed. Advanced and severe forms of tuberculosis with bacillary excretion are detected, compromising the life quality of adolescents. The main causes of late diagnostics are poor performance of TB services, primary medical units, low level of health education aimed at the increase of motivation to have planned medical examinations in the general population and to take relevant sanitary and hygienic measures in the sites of infection. Adolescents from the sites with bacillary excretion, and, first of all, if multiple or extensive drug resistant tuberculosis is detected, are to be considered a high priority group facing the risk to develop the disease with more frequent monitoring and deeper examination. In primary medical units, should any signs typical of tuberculosis be presented, it is sensible to add skin tests (Mantoux test and test with tuberculous recombinant allergen) to the minimum diagnostic procedures. Organizational, methodical and health education activities in the sites of infection are to be improved.

Key words: tuberculosis, sites of infection, adolescents, detection methods, clinical forms

For citations: Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 17-20. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20

Эпидемический фактор риска при инфекционном заболевании, определяемый по наличию источника инфекции рядом со здоровым человеком, является ведущим в развитии заболевания, в том числе и туберкулеза. Наибольшее значение имеет наличие источника инфекции в окружении детей и подростков. По данным статистики, заболеваемость туберкулезом детей и подростков в очагах без бактериовыделения в 7 раз, с бактериовыделением в 30 раз выше, чем общие показатели заболеваемости туберкулезом пациентов детско-подростковой группы населения [2]. Особое значение приобретает эпидемический фактор риска в условиях роста заболеваемости туберкулезом взрослых пациентов (основных источников инфекции для детей и подростков) с множественной и широкой устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ), так как совпадение чувствительности МБТ у источника

инфекции и заболевших детей и подростков наблюдается частично или полностью в 65-70% случаев. В этой связи стабилизация и улучшение эпидемиологических показателей у детей и подростков невозможны без решения проблем туберкулеза у взрослых, то есть совершенствования работы в очагах туберкулезной инфекции [1, 3, 4].

Цель: совершенствование работы в очагах туберкулезной инфекции на основе комплексной оценки случаев заболевания у детей и подростков для предупреждения или раннего выявления туберкулеза.

Материалы и методы

Изучены 132 истории болезни детей и подростков, находившихся на лечении в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» с 2015 по 2017 г. (сплошная

выборка). Доля пациентов из контакта с больным туберкулезом составила 50,8% (67 человек). Проведены анализ эпидемического анамнеза, оценка эпидемической опасности источников инфекции. Определены методы выявления заболевания. Дана характеристика клинических форм заболевания. Сформулированы причины позднего выявления заболевания и актуальные вопросы, требующие решения для предупреждения или раннего выявления туберкулеза у подростков этой группы.

Результаты исследования

Источник инфекции определен у 41 (61,2%) человека из 67. Следует отметить, что только в 2 случаях источники инфекции не выделяли МБТ. Остальные 39 – с бактериовыделением, в том числе в 61% случаев источники инфекции выделяли МБТ с МЛУ/ШЛУ к противотуберкулезным препаратам. Преобладал семейный или близкородственный контакт с больным (85,1%), при этом длительность контакта составляла более 3 лет в 68,6% случаев. Контакт с повторными случаями заболевания в очаге и «очаге смерти» зафиксирован у 28,4 и 32,8% пациентов соответственно. Нельзя исключить ситуацию, когда длительность контакта снижает мотивацию к соблюдению санитарно-гигиенических мероприятий, наблюдению в противотуберкулезном диспансере (ПТД) и проведению плановых обследований. Случайный, непостоянный, кратковременный контакт (соседи по лестничной клетке, в школе, лицее, соматическом стационаре) отмечен у 14,9% пациентов.

В целом очаги туберкулезной инфекции являются зоной высокой опасности развития туберкулеза у детей и подростков, прежде всего при наличии бактериовыделения у источника инфекции с выделением МБТ с МЛУ/ШЛУ к противотуберкулезным препаратам. Одной из основных причин развития заболевания является высокая бактериальная нагрузка на растущий организм при отсутствии изоляции из очага, о чем свидетельствует высокая частота совпадения результатов тестов на лекарственную чувствительность МБТ (72,2%) у источников инфекции и заболевших подростков. В правовом аспекте эту ситуацию следует рассматривать как нарушение прав несовершеннолетних – оставление в опасности с высокой вероятностью развития заболевания. В этой связи важным является решение вопроса об обязательной изоляции источника инфекции до прекращения бактериовыделения или контактирующего с больным подростка.

Сведения о диспансерном наблюдении имели 34 (50,7%) пациента. Состоял на учете, но не имел регулярного наблюдения 21, выявлены одновременно с больным и взяты на диспансерный учет 3 пациента. Не состояли на учете, но имели известный контакт с больным туберкулезом, как правило с близким родственником (дед, дядя, тетя), общение

с которым было регулярным, 9 человек. В одном случае при постановке подростка на учет и обследовании его окружения выявлен источник инфекции.

Только 52,4% подростков, взятых под наблюдение ПТД (21 человек), получили неконтролируемый курс превентивной химиотерапии (ПХТ) амбулаторно по стандартной схеме ПХТ, без учета теста лекарственной чувствительности у источника инфекции. Как правило, назначали 2 противотуберкулезных препарата (изониазид и пиразинамид).

Необходима поддержка органов социальной опеки, прежде всего социально проблемных семей, для контроля выполнения требований противотуберкулезной службы по диспансерному наблюдению пациентов из очагов туберкулезной инфекции с учетом их высокой эпидемической опасности (очаги с бактериовыделением, в первую очередь с МЛУ/ШЛУ МБТ). В этой связи нет противоречий для использования статьи 56 Семейного кодекса РФ (пункт 3) – «Должностные лица организаций и иные граждане, которым станет известно об угрозе жизни или здоровью ребенка, о нарушении его прав и законных интересов, обязаны сообщить об этом в органы опеки и попечительства по месту фактического проживания ребенка. При получении таких сведений орган опеки и попечительства обязан принять необходимые меры по защите прав и законных интересов ребенка».

Определены методы выявления заболевания (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что при обследовании в ПТД в плановом порядке по контакту заболевание выявлено всего у 19 (28,4%) подростков.

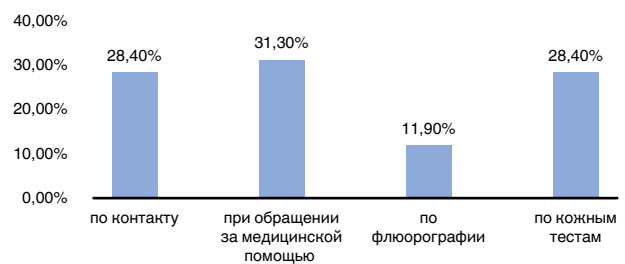


Рис. 1. Методы выявления туберкулеза у подростков из контакта с больным туберкулезом

Fig. 1. Methods of tuberculosis detection in adolescents exposed to tuberculous infection

Особого внимания заслуживает частота выявления туберкулеза у подростков из контакта при обращении за медицинской помощью (31,3%), в том числе в соматическом стационаре с клиникой затяжной пневмонии – 6 (28,6%) из 21. При этом срок диагностики составлял от 3 нед. до 3 мес. Эпидемический анамнез не изучался, обследование на туберкулез проводилось после неэффективного результата лечения неспецифическими антибактериальными препаратами. Следует иметь в виду, что в 52,4% случаев это были больные с бактериовыде-

лением, а контактировавшие в учреждениях ПМСП с этими пациентами лица далеко не всегда попадают в группу риска для наблюдения у фтизиатра. В этой связи важна организационно-методическая работа фтизиатрической службы по профилактике и выявлению туберкулеза в учреждениях ПМСП. Для сокращения сроков диагностики туберкулеза в учреждениях ПМСП целесообразно рассмотреть вопрос о включении в обязательный диагностический минимум кожных иммунологических тестов при обращении пациента, особенно повторного, в учреждения ПМСП и при поступлении в соматический стационар при наличии признаков легочного заболевания.

При плановых обследованиях (кожные иммунологические тесты и флюорография) заболевание выявлено у 19 (28,4%) и 8 (11,9%) человек соответственно. Следует отметить, что регулярно с помощью иммунологических тестов обследовано только 3 человека из 19. У 5 (26,3%) человек за 1-2 года до выявления заболевания реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) была положительная, но подростков не направляли в ПТД для углубленного обследования. Что касается выявления заболевания при плановой флюорографии, то 6 подростков при наличии известного контакта на учете не состояли, в 2 случаях проведение плановой флюорографии совпало с выявлением источника инфекции.

Структура диагностированных клинических форм заболевания представлена на рис. 2. Вторичные формы заболевания (инфильтративная, очаговая, диссеминированная, фиброзно-кавернозная, туберкулема, эмпиема плевры) составили 79,1% (53 человека). Наиболее часто диагностировали инфильтративный туберкулез (40,3%). Настораживает выявление таких форм заболевания у подростков, как диссеминированная, фиброзно-кавернозная, эмпиема плевры, которые свидетельствуют о позднем выявлении туберкулеза. Об упущенных возможностях диагностики первичного туберкулеза у подростков

в детском возрасте свидетельствует тот факт, что в каждом четвертом случае (26,4%) у пациентов этой группы впервые выявлены следы перенесенного в детском возрасте первичного туберкулеза в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, которые послужили причиной реактивации туберкулеза в подростковом возрасте с развитием тяжелых вторичных форм заболевания. Тяжесть процессов определялась наличием в 69,8% случаев распада легочной ткани и обнаружением МБТ у 50,9% пациентов, в том числе у каждого третьего (32,1%) с МЛУ/ШЛУ МБТ. Результаты теста лекарственной чувствительности МБТ в 72,2% случаев у наблюдаемых пациентов частично или полностью совпали с таковыми у источника инфекции. Тяжести выявленных процессов соответствовали и исходы заболевания. Так, в 23,9% случаев пациентам с деструктивными процессами, кроме специфической химиотерапии, потребовалось хирургическое лечение и в 3 случаях – применение клапанной бронхоблокации. Формирование выраженных остаточных изменений, в том числе потребовавших хирургических методов лечения, приводит к снижению качества жизни, прежде всего в плане профессиональной ориентации подростков.

Первичные формы туберкулеза у пациентов из очагов туберкулезной инфекции выявлены в 20,9% случаев (14 человек). Наиболее часто диагностировался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 10 (71,4%) человек. Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в фазе распада зарегистрирован в одном случае. У 3 пациентов обнаружен туберкулез множественных локализаций с поражением внутригрудных, периферических и мезентериальных лимфатических узлов. В 78,6% случаев (11/14) диагностированный туберкулез можно характеризовать как хроническое (волнообразное) течение первичного туберкулеза с постепенным вовлечением в процесс нескольких групп внутригрудных лимфатических узлов. Бактериовыделителей в этой группе пациентов не было.

Заключение

Подростки из очагов туберкулезной инфекции – группа наиболее высокого риска развития туберкулеза. Наибольшее значение в передаче инфекции имеет семейный и близкородственный контакт с больным туберкулезом. Заболевание характеризуется поздним выявлением, развитием тяжелых деструктивных процессов с высокой эпидемической опасностью, которые в исходе из-за формирования выраженных остаточных изменений снижают качество жизни пациентов и ограничивают профессиональную ориентацию. В каждом четвертом случае требовалось хирургическое лечение. Основная причина поздней диагностики заболевания – недостатки в работе противотуберкулезных учреждений и учреждений ПМСП по профилактике и

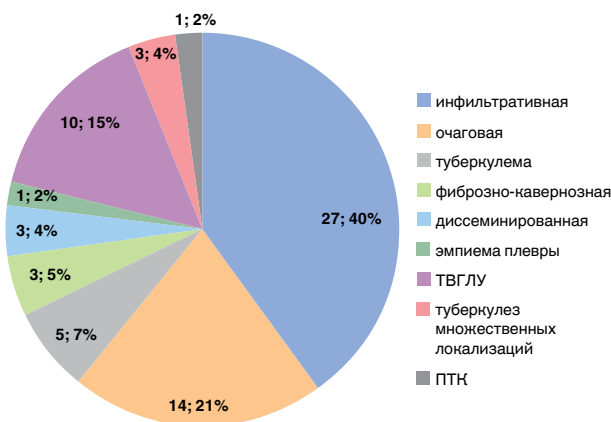


Рис. 2. Структура клинических форм туберкулеза у подростков из контакта с больным туберкулезом

Fig. 2. Structure of clinical forms of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculous infection

выявлению заболевания, случаев трудной диагностики не было. Пациенты из контакта с больным туберкулезом, прежде всего бактериовыделителем и в первую очередь при МЛУ/ШЛУ МБТ, должны рассматриваться как приоритетная группа риска развития заболевания с более частым мониторингом, углубленным обследованием, в том числе в учреждениях ПМСП при наличии клинических признаков легочного заболевания. Важным явля-

ется обеспечение контролируемого проведения превентивной химиотерапии. Особого внимания требует санитарно-просветительная работа в семьях с наличием больного туберкулезом, а также поддержка органов социальной опеки для повышения мотивации к соблюдению санитарно-гигиенических мероприятий в очаге инфекции, включая изоляцию бактериовыделителя, наблюдению в ПТД и проведению плановых обследований.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 1. - С. 11-16.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т. Туберкулез у детей и подростков. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2012. - Т. 44, № 1. - С. 22-27.
3. Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулез у подростков в Москве: эпидемическая ситуация и проблемы // Пробл. туб. - 2007. - № 10. - С. 29-31.
4. Фирсова В. А. Туберкулез у подростков. - М.: ПТП «Типография "Наука"», 2010.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 1, pp. 11-16. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T. Tuberculosis in children and adolescents. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lecheniye*, 2012. vol. 44, no. 1, pp. 22-27. (In Russ.)
3. Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculosis in adolescents in Moscow: epidemic situation and problems. *Probl. Tub.*, 2007, no. 10, pp. 29-31. (In Russ.)
4. Firsova V.A. *Tuberkulez u podrostkov*. [Tuberculosis in adolescents]. Moscow, PTP Tipografiya Nauka Publ., 2010.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Полуэктова Фирая Ахатовна

кандидат медицинских наук, заведующая детско-подростковым отделением.

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Виечелли Евгения Александровна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher, Head of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children and Adolescents Department.

Firaya A. Poluektova

Candidate of Medical Sciences, Head of Children and Adolescents Department.

Antonina Yu. Khiveva

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.

Evgeny A. Viechelli

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.

Поступила 20.03.2018

Submitted as of 20.03.2018

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Эдвансд Групп
Группа компаний «Эдвансд»:
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.2, этаж 3
Тел: +7 495 915 84 26
e-mail: info@atcl.ru
www.atcl.ru

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА

И. И. СОЛОНКО, Г. Л. ГУРЕВИЧ, Е. М. СКРЯГИНА, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

Цель: клинико-эпидемиологическая характеристика внелегочного туберкулеза и разработка метода одновременной быстрой диагностики туберкулеза и лекарственной чувствительности возбудителя на основе молекулярно-генетических и бактериологических исследований нереспираторных образцов и резекционного (тканевого) материала. Проанализированы статистические отчеты по туберкулезу за 2016 г., материалы электронного регистра «Туберкулез» для оценки заболеваемости внелегочным туберкулезом и ее структуры. Проведено хирургическое лечение 20 пациентов с внелегочным туберкулезом, получены нереспираторные образцы и тканевой материал для выделения ДНК микобактерий туберкулеза. По-прежнему остается большое количество недовыявленных больных внелегочным туберкулезом. С другой стороны, можно также утверждать, что есть гипердиагностика внелегочного туберкулеза. Доказана высокая эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF при исследовании резекционного материала, полученного при хирургическом лечении внелегочного туберкулеза. Метод позволяет быстро (за 2 ч) выявить ДНК микобактерий туберкулеза в биологическом материале, а также установить наличие лекарственной устойчивости микобактерии к рифампицину. Результаты лекарственной устойчивости к Rif, полученные бактериологическим методом и методом GeneXpert MTB/RIF, сопоставимы. Вследствие этого возможно произвести раннюю своевременную коррекцию схемы химиотерапии.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика, лекарственная устойчивость, молекулярно-генетические методы

Для цитирования: Солонко И. И., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Дюсьмикеева М. И. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 22-28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS: CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTICS

I. I. SOLONKO, G. L. GUREVICH, E. M. SKRYAGINA, M. I. DYUSMIKEEVA

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

The objective: to provide clinical and epidemiological characteristics of extrapulmonary tuberculosis and develop simultaneous rapid diagnostics of tuberculosis and drug susceptibility based on molecular genetic and bacteriological tests of non-respiratory samples and resection (tissue) materials. Statistic reports on tuberculosis for 2016 were analyzed, as well as materials of electronic register Tuberculosis in order to assess extrapulmonary tuberculosis incidence and its structure. Surgery was performed in 20 extrapulmonary tuberculosis patients, non-respiratory samples and tissue were obtained in order to isolate DNA of tuberculous mycobacteria. Still, there is a significant number of extrapulmonary tuberculosis patients who remain undetected. On the other side, it is possible to state that there is overdiagnosis of extrapulmonary tuberculosis. The high efficiency of GeneXpert MTB/RIF for testing of resection materials received through surgical treatment of extrapulmonary tuberculosis has been proved. This method allowed detecting DNA of tuberculous mycobacteria in biological specimens fast (within 2 hours) and also testing drug susceptibility to rifampicin. Results of rifampicin susceptibility testing, received by culture and GeneXpert MTB/RIF are compatible. Due to this, it is possible to amend treatment regimens in a timely manner.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, clinical epidemiological characteristics, molecular genetic methods

For citations: Solonko I.I., Gurevich G.L., Skryagina E.M., Dyusmikeeva M.I. Extrapulmonary tuberculosis: clinical epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 22-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире туберкулезом ежегодно болеет более 8 млн человек. Среди них 0,8 млн приходится на внелегочные локализации. По данным ВОЗ (глобальный отчет о распространенности туберкулеза), средняя частота выявления случаев внелегочного туберкулеза (ВЛТ) в Европейском регионе в 2014 г. составила 4,3 на 100 тыс. населения, в Американском регионе – 3,3 на 100 тыс. населения, в Африканском регионе – 22 на 100 тыс. населения, в Российской Федерации – 6,1 на 100 тыс. населения [6]. В 2016 г. заболеваемость ВЛТ (внетора-

кальной локализации) в Российской Федерации составила 1,6 на 100 тыс. населения [5].

В исследовании, проведенном I. Solovic et al., показано, что этот показатель значительно варьировал в различных европейских странах – от 0,7 на 100 тыс. населения в Чехии до 13 на 100 тыс. населения в Румынии [6].

В странах Европейского региона доля ВЛТ среди всех случаев туберкулеза составляла в среднем 22,0% в 2011 г., 17% в 2014 г. [6-8]. Этот показатель колебался от 7,0% в Польше до 44,0% в Нидерландах [7].

ВЛТ обладает меньшей контагиозностью, чем туберкулез легких, но часто диагностируется уже на стадии осложнений и необратимых изменений, что обуславливает высокий процент инвалидизации [1, 2, 7, 8].

ВЛТ – это понятие, объединяющее формы туберкулеза различной локализации, кроме туберкулеза легких. Согласно клиническому руководству по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь (РБ) от 30.05.2017 г. № 601) туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезный плеврит классифицируются как случаи ВЛТ. При наличии у пациента одновременно нескольких локализаций туберкулеза регистрируется только одна с наиболее выраженным поражением. Любые внелегочные поражения на фоне туберкулеза легких не классифицируются как ВЛТ. ВЛТ, несмотря на невысокие показатели заболеваемости, играет существенную роль. Это обусловлено в первую очередь сложностью выявления и диагностики ВЛТ, большой частотой осложнений при некоторых формах, отрицательным влиянием на качество жизни пациентов [5].

Эффективность выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием молекулярно-генетических исследований существенно колеблется при исследовании различного биологического материала (респираторных и нереспираторных образцов, резекционного материала), а также при различных формах туберкулеза и в зависимости от стадии процесса и эффективности лечения [1]. Эти данные весьма противоречивы и, по существу, нет работ, в которых была бы предпринята попытка обобщения результатов применения различных молекулярно-генетических технологий и сравнения их с другими современными методами диагностики, прежде всего культуральными.

Цель работы: клинико-эпидемиологическая характеристика ВЛТ и разработка метода одновременной быстрой диагностики ВЛТ и лекарственной чувствительности возбудителя на основе молекулярно-генетических и бактериологических исследований нереспираторных образцов и резекционного (тканевого) материала.

Материалы и методы

Проанализированы статистические отчеты по туберкулезу за 2016 г., материалы электронного регистра «Туберкулез» для оценки заболеваемости ВЛТ и ее структуры.

Проведено хирургическое лечение 20 пациентов с ВЛТ, находившихся на лечении в туберкулезном (внелегочных форм туберкулеза) отделении ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2017 г., получены нереспираторные образцы и тканевой материал для выделения ДНК МБТ, оп-

тимизирована методика выделения ДНК МБТ из нереспираторных образцов и тканевого материала различных органов для молекулярно-генетических исследований.

Результаты исследования

I. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВЛТ

В 2016 г. общая заболеваемость туберкулезом в РБ составляла 28,2 на 100 тыс. населения (2 684 человека). Абсолютное число впервые выявленных больных ВЛТ составило 239 человек. Показатель заболеваемости составил 2,5 на 100 тыс. населения, что ниже среднего показателя по Европейскому региону ВОЗ.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом лица с внелегочными формами составили 8,9%, что значительно ниже среднего уровня в Европейском регионе.

В РБ этот показатель подвергался колебаниям по отдельным территориям: от 17,6% в г. Минске до 2,6% в Витебской области (рис. 1). Очевидно, что такие цифры нельзя объяснить разной эпидемиологической обстановкой в соседних регионах.

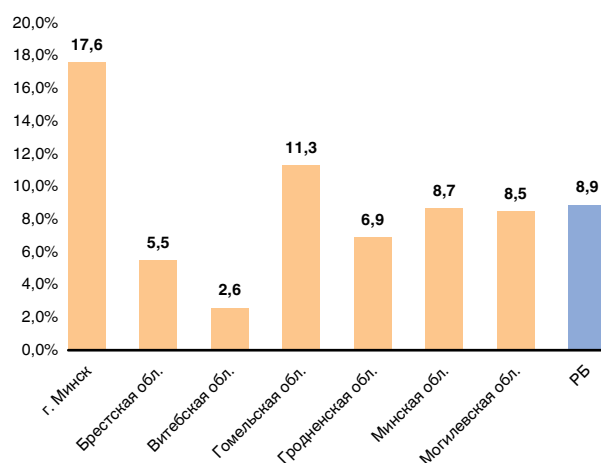


Рис. 1. Доля внелегочного туберкулеза в структуре заболеваемости туберкулезом по регионам Беларуси

Fig. 1. The part of extrapulmonary tuberculosis in the structure of tuberculosis incidence in the regions of Belarus

Вероятно, это связано с наличием (или отсутствием) подготовленных специалистов по ВЛТ, отсутствием общей настороженности в плане туберкулеза при проведении дифференциальной диагностики, наличием возможности проведения диагностики внелегочных форм туберкулеза. Усовершенствование системы выявления внелегочных форм туберкулеза приводит к повышению показателя заболеваемости.

В возрастной структуре ВЛТ преобладало взрослое население – 97,0%; причем преобладали лица 55-64 лет и старше. Лица 65 лет и старше составили 23,0%, что несколько больше аналогичного по-

казателя в странах Европейского региона, где доля лиц 65 лет и старше в структуре ВЛТ – 19,5% [1, 3].

Анализ гендерных различий при ВЛТ показал, что если при туберкулезе легких мужчины заболевают в 2,2 раза чаще женщин, то при ВЛТ различие не так выражено: 129 мужчин (2,9 на 100 тыс.) и 110 женщин (2,2 на 100 тыс.) (рис. 2), что согласуется с данными литературы [1].

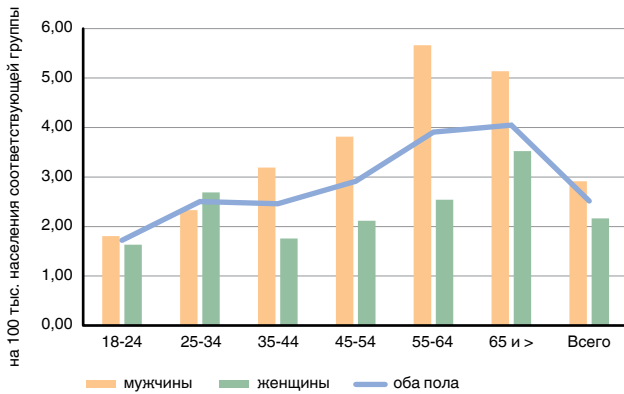


Рис. 2. Заболеваемость внелегочным туберкулезом с учетом пола и возраста

Fig. 2. Extrapulmonary tuberculosis incidence as per gender and age

Как видно из рис. 2, заболеваемость среди мужчин выше заболеваемости среди женщин, за исключением возрастной группы 25-34 года. Самый высокий уровень заболеваемости у мужчин в возрастных группах 55-64 года и старше (5,66 и 5,14 на 100 тыс.), среди женщин – в возрастных группах 25-34 года и 65 лет и старше (2,69 и 3,53 на 100 тыс.).

Женщины закономерно преобладали среди пациентов с урогенитальным туберкулезом (71,0%). Также лица женского пола преобладали при туберкулезе лимфоузлов и нервной системы. В то время как при туберкулезном плеврите и костно-суставном туберкулезе преобладали мужчины (58,3 и 68,5% соответственно).

Заболеваемость ВЛТ детей до 18 лет в 2016 г. составила 0,4 на 100 тыс. На долю детей приходилось 3,3% случаев ВЛТ. В то же время доля детского ВЛТ среди всех впервые выявленных случаев туберкулеза составляла 1,3%. Это может свидетельствовать о хорошо налаженной работе по выявлению внелегочных форм туберкулеза у детей или о невыявлении его у взрослого населения. У детей ВЛТ в 38,0% случаев выявлялся во время проведения профилактических осмотров, в то время как у взрослых – только в 9,0% случаев.

Большинство внелегочных форм туберкулеза диагностировали при обращении пациентов в лечебные учреждения с жалобами неспецифического характера (90,0% случаев). Только при туберкулезе внутригрудных лимфоузлов, туберкулезном плеврите и туберкулезе половых органов диагностика забо-

левания отмечалась при проведении периодических осмотров (52,0; 22,0; 9,5% соответственно). В двух случаях диагноз ВЛТ был установлен посмертно по результатам аутопсии (туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов).

Диагноз ВЛТ в 60,0% случаев был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, гистологически диагноз был подтвержден в 24,0% случаев, бактериологически – в 23,0% случаев. Для сравнения – в странах Европейского региона диагноз ВЛТ подтверждается бактериологически в 33,7% случаев [3].

ВИЧ-позитивные (или ВИЧ-инфицированные) пациенты в структуре новых случаев ВЛТ составили 6,7%. Высокая доля (17,0-20,0%) ВИЧ-позитивных пациентов наблюдалась в группах с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезом нервной системы. При туберкулезе периферических лимфатических узлов, туберкулезном плеврите, туберкулезе костей и суставов ВИЧ-позитивные пациенты составили 5,0-6,0% случаев соответствующей локализации.

В клинической структуре заболеваемости ВЛТ (рис. 3) преобладал туберкулез костей и суставов, который составлял почти половину случаев (45,0%), что значительно выше данных по странам Европейского региона, где доля данной патологии в среднем составляет около 9,0% [7]. В регионах Российской Федерации на долю костно-суставного туберкулеза приходится около 30-40,0% [2-4].

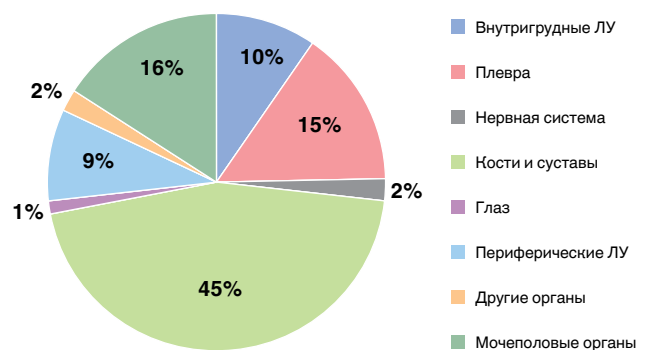


Рис. 3. Структура заболеваемости внелегочным туберкулезом по локализации процесса

Fig. 3. Structure of extrapulmonary tuberculosis incidence as per localization of the disease

Доля костно-суставного туберкулеза в структуре ВЛТ в Могилевской области составляла 67,0% (22 случая), в Минской области – 58,0% (21 случай), в Гомельской области – 50,0% (32 случая). Заболеваемость костно-суставным туберкулезом в Гомельской и Могилевской областях в 2 раза превышала общереспубликанский показатель.

В структуре заболеваемости туберкулезом костей и суставов преобладали спондилиты (83,3%) – наиболее инвалидизирующая форма заболевания. Инвалидность (по разным причинам) среди паци-

ентов с туберкулезом костей и суставов констатирована в 20,0% случаев. Данная локализация специфического процесса наблюдалась в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, и в основном у лиц старше 45 лет. Диагноз при туберкулезе костей и суставов в 89,0% случаев устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных, гистологически подтверждался в 8,0% случаев, бактериологически – в 6,0% случаев.

Туберкулез мочеполовых органов и туберкулез плевры составляли одинаковую долю в структуре впервые диагностированных больных с внелегочным туберкулезом (15,0-16,0%). Туберкулез мочеполовой системы в структуре заболеваемости ВЛТ стоит на первом месте в странах с высоким уровнем заболеваемости и на третьем месте – в странах, благополучных по туберкулезу. Среди впервые выявленных больных мочеполовым туберкулезом преобладали пациентки с туберкулезом женских половых органов (55,0%). Туберкулез мужских половых органов был диагностирован в 4 (10,0%) случаях, туберкулез мочевой системы – у 13 (35,0%) человек. Следует отметить, что при туберкулезе мочевой системы у каждого второго пациента процесс был распространенным (поражение почки и мочеточника), в одном случае в процесс был вовлечен мочевой пузырь. У 23,0% пациентов имела инвалидность. Все это свидетельствует о тяжести заболевания данной локализации. Основной причиной является сложность диагностики, особенно начальных форм туберкулезного процесса, когда отсутствуют патогномичные симптомы. Диагноз при мочеполовом туберкулезе в 60,0% случаев устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных, гистологически подтверждался в 29,0% случаев, бактериологически – в 18,0% случаев.

Заболеваемость туберкулезом центральной нервной системы в структуре ВЛТ в 2016 г. составила 2,0%.

В группу туберкулеза других органов вошли туберкулез кожи, надпочечников и туберкулез молочной железы.

II. Разработка метода одновременной быстрой диагностики ВЛТ и лекарственной чувствительности возбудителя на основе молекулярно-генетических и бактериологических исследований нереспираторных образцов и резекционного (тканевого) материала

Хирургическое лечение было выполнено 20 пациентам с ВЛТ. По клинической структуре пациенты распределялись следующим образом: 8 (40,0%) пациентов – плеврит туберкулезной этиологии, 3 (15,0%) – спондилит позвоночника туберкулезной этиологии, 3 (15,0%) – поликавернозный туберкулез почки и мочеточника, 3 (15,0%) – БЦЖит, осложненный натечным абсцессом, 1 (5,0%) – туберкулез периферических лимфатических узлов, 1 (5,0%) – туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, 1 (5,0%) – туберкулез уха.

Перед проведением хирургического лечения всем пациентам было выполнено бактериоскопическое и бактериологическое исследование нереспираторных образцов (плеврального экссудата, спинномозговой жидкости, мочи, содержимого абсцесса).

У всех 8 пациентов с туберкулезным плевритом в плевральной жидкости перед операцией отмечались отрицательные результаты бактериоскопического и бактериологического исследований. При исследовании плевральной жидкости методом ПЦР только у 1 пациента (в 10,0% случаев) ДНК МБТ была обнаружена в экссудате. Такой результат выявляемости недостаточен для верификации диагноза туберкулезного плеврита, что, вероятно, связано с тем, что у большинства пациентов с этой формой туберкулеза МБТ в экссудате не выявляется никаким из известных лабораторно-диагностических методов и даже для такого чувствительного метода, как ПЦР, количество МБТ недостаточно. Это делает, с нашей точки зрения, недостаточно эффективным применение метода ПЦР в исследовании плевральной жидкости для диагностики плевритов.

При трехкратном бактериоскопическом, культуральном и молекулярно-генетическом исследовании мочи у пациентов с туберкулезом почек также получены отрицательные результаты бактериологического исследования, в том числе GeneXpert MTB/RIF.

При исследовании содержимого абсцесса как у пациентов с БЦЖитом, так и у пациентов со спондилитом получены отрицательные результаты бактериоскопического и культурального исследований, однако при молекулярно-генетическом исследовании в 100% случаев обнаружены ДНК МБТ, RIF-чувствительные.

При исследовании 17 образцов нереспираторного материала молекулярно-генетическими методами, а именно GeneXpert MTB/RIF, ДНК МБТ найдена в 7 (41,2%) образцах. При исследовании 20 образцов резецированных участков из различных органов ДНК МБТ была выделена в 20 (100%) случаях.

Таким образом, при молекулярно-генетическом исследовании GeneXpert MTB/RIF операционного материала ДНК МБТ выявляется почти в 2,5 раза чаще, чем при исследовании нереспираторного материала, полученного непосредственно перед оперативным лечением.

При исследовании тканевых образцов, забранных при оперативном вмешательстве, бактериоскопическими методами положительные результаты микроскопии получены в 5 (25,0%) случаях из 20. При культуральном исследовании на плотных и жидких питательных средах этих же образцов положительные результаты получены в 20 (100%) случаях, что соответствует полученным результатам молекулярно-генетического исследования резекционного материала методом GeneXpert MTB/RIF.

Из анализа данных следует, что использование традиционных методов культуральной диагностики

туберкулеза и современных молекулярно-генетических методов позволяет получить значительно более высокий процент положительных результатов в сравнении с микроскопией. Однако, несмотря на одинаковую эффективность культуральных и молекулярно-генетических методов, основное преимущество молекулярно-генетического исследования состоит в том, что оно является быстрым методом, позволяющим получить результаты в сравнительно короткий период времени.

Полученные результаты демонстрируют преимущество метода GeneXpert MTB/RIF в выявлении МБТ по сравнению с традиционными методами (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная эффективность выявления МБТ различными методами исследований в резекционном материале у пациентов с внелегочным туберкулезом, взятых на хирургическое лечение

Table 1. Comparative efficiency of M. tuberculosis detection by different methods in the surgical specimens from extrapulmonary tuberculosis patients undergoing surgical treatment

Метод исследования	Число исследований		
	всего	из них с положительным результатом	
		абс.	%
Световая микроскопия	20	5	25,0
Культуральный на плотных питательных средах	20	18	90,0
Культуральный на жидких питательных средах (Bactec MGIT 960)	20	20	100
GeneXpert MTB/RIF	20	20	100

Полностью автоматизированный молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF позволяет не только идентифицировать МБТ, но и определить лекарственную устойчивость к рифампицину. В ходе исследования лекарственная устойчивость к рифампицину выявлена у 6 (30,0%) пациентов как бактериологическим, так и молекулярно-генетическим методом. Однако при использовании метода GeneXpert MTB/RIF лекарственная устойчивость к рифампицину была выявлена уже через 2 ч, а при

бактериологическом методе для этого потребовалось 10 нед. (табл. 2).

Для оценки эффективности выявления МБТ методом GeneXpert MTB/RIF в случае дифференциальной диагностики заболеваний исследовали клинические образцы, полученные от пациентов с плевральным выпотом неустановленной этиологии с предварительным диагнозом: туберкулеза – 8 пациентов, злокачественного новообразования плевры (метастатического поражения или мезотелиомы плевры) – 3 пациента, саркоидоза – 3 пациента, неспецифического плеврита – 2 пациента. Полученные результаты показали, что в группе пациентов с плевральным выпотом неустановленной этиологии использование метода GeneXpert MTB/RIF весьма эффективно. Так, из 16 пациентов с плевральным выпотом неустановленной этиологии у 8 обнаружена ДНК МБТ в биопсийном материале (ткань плевры) методом GeneXpert MTB/RIF, в дальнейшем у них был подтвержден диагноз туберкулеза.

Проведенные исследования демонстрируют возможности метода GeneXpert MTB/RIF в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний легких.

Таким образом, по-прежнему остается большое число невыявленных больных ВЛТ. С другой стороны, только у четверти пациентов диагноз ВЛТ подтверждается бактериологическими методами исследования.

Проблема связана с многообразием симптомов, которые могут возникать при ВЛТ, отсутствием специфической симптоматики при этих формах туберкулеза. Низкая настороженность врачей в отношении ВЛТ и сложность получения материала для подтверждения диагноза также имеют большое значение. Часто при проведении дифференциальной диагностики туберкулез не включается в диагностический поиск. Соответственно, материал, полученный при операции или биопсии, не отправляется на бактериологическое исследование или обрабатывается таким образом, что становится непригодным для последующего бактериологического исследования. При проведении хирургических вмешательств в общесоматических стационарах при подозрении

Таблица 2. Результаты определения лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину методом GeneXpert MTB/RIF

Table 2. Results of drug susceptibility testing to rifampicin by GeneXpert MTB/RIF

Клинический диагноз	Нереспираторные образцы		Резекционный материал	
	GeneXpert	RIF	GeneXpert	RIF
Туберкулезный плеврит, n = 8	1+	1 уст.	8+	2 уст. 6 чувст.
Поликавернозный туберкулез почки и мочеточника, n = 3	–	–	3+	3 чувст.
Туберкулезный спондилит, n = 3	3+	2 уст. 1 чувст.	3+	2 уст. 1 чувст.
Туберкулез периферических лимфоузлов, n = 1	–	–	1+	1 чувст.
Туберкулез мезентериальных лимфоузлов, n = 1	–	–	1+	1 уст.
Туберкулез уха, n = 1	–	–	1+	1 уст.
БЦЖит, n = 3	3+	3 чувст.	3+	3 чувст.
Всего, n = 20	7+ (из 17)	3 уст. 4 чувст.	20	6 уст. 14 чувст.

на туберкулез, кроме морфологического исследования, обязательным является бактериологическое исследование. Необходимо внедрение новых хирургических методик диагностики внелегочных форм туберкулеза, способствующих верификации диагноза. Требуется улучшения преемственности между фтизиатрами и специалистами других областей медицины (онкологами, ортопедами, урологами, гинекологами и др.) для настороженности в плане туберкулеза при проведении дифференциальной диагностики заболеваний, своевременного направления операционного и биопсийного материала в лаборатории для бактериологического исследования.

Существующие лабораторные методы детекции МБТ, основанные на прямом или косвенном выявлении возбудителя туберкулеза, весьма эффективны, но либо недостаточно чувствительны, либо характеризуются длительностью получения ответа. Все вышеуказанное подчеркивает необходимость использования новых, более совершенных методов обнаружения МБТ, сочетающих высокую специфичность и быстроту детекции. В этом отношении одним из наиболее перспективных направлений в развитии методов прямой детекции МБТ является использование технологий, основанных на обнаружении ДНК МБТ.

Молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF является эффективным и быстрым методом диагностики туберкулеза. Высокая эффективность метода GeneXpert MTB/RIF доказана при исследовании резекционного материала, полученного при хирургическом лечении ВЛТ. Являясь

полностью автоматизированным методом, он помогает обеспечить должный уровень биологической безопасности персонала, проводящего исследования на туберкулез. Метод позволяет быстро (за 2 ч) выявить ДНК МБТ в биологическом материале, а также установить наличие лекарственной устойчивости микобактерии к рифампицину. Результаты лекарственной устойчивости к Rif, полученные бактериологическим методом и методом GeneXpert MTB/RIF, сопоставимы. Вследствие этого возможно произвести раннюю своевременную коррекцию схемы химиотерапии.

Выводы

1. Показатель заболеваемости ВЛТ в РБ составляет 2,5 на 100 тыс. населения, новые случаи ВЛТ встречаются в 8,9% случаев, что значительно ниже среднего показателя по Европейскому региону ВОЗ. В возрастной структуре ВЛТ преобладают лица 55-64 лет и старше.

2. Диагноз ВЛТ в РБ гистологически верифицируется в 24,0% случаев, бактериологически – в 23,0% случаев, что в 1,47 раза ниже, чем в Европейском регионе, и свидетельствует о недостаточном уровне бактериологического подтверждения.

3. Молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF является эффективным и быстрым методом диагностики ВЛТ, который позволяет за 2 ч выявить ДНК МБТ в биологическом материале, а также определить модель лекарственной чувствительности микобактерии и своевременно назначить адекватную терапию.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Исмаилов Ж. К., Берикова Э. А., Туткышбаев С. О. Структура туберкулеза внелегочной локализации на современном этапе // Известия Национальной академии наук Республики Казахстан, серия биологическая и медицинская. – 2016. – № 5. – С. 124-130.
- Кульчавеня Е. В., Алексеева Т. В., Шевченко С. Ю. Внелегочный туберкулез в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 24-27.
- Кульчавеня Е. В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 2. – С. 59-63.
- Мордык А. В., Яковлева А. А., Николаева И. Н. и др. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Тихоокеанский мед. журнал. – 2015. – № 3. – С. 19-21.
- Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколова И. А. и др. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 11. – С. 19-25.
- Global Tuberculosis Report 2015 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2015. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
- Sandgren A., Hollo V., van der Werf M. J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 // Eurosurveillance. – 2013. – Vol. 18, iss. 12 (21) – URL: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20431-en>.

REFERENCES

- Ismailov Zh.K., Berikova E.A., Tutkysbaev S.O. Structure of extrapulmonary tuberculosis at the current stage. *Izvestiya Natsionalnoy Akademii Nauk Respubliki Kazakhstan, Seriya Biologicheskaya i Meditsinskaya*, 2016, no. 5, pp. 124-130. (In Russ.)
- Kulchavenya E.V., Alekseeva T.V., Shevchenko S.Yu. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 24-27. (In Russ.)
- Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis - more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Yakovleva A.A., Nikolaeva I.N. et al. Criticality of extrapulmonary tuberculosis issue under current epidemiological conditions. *Tikhookeansky Med. Journal*, 2015, no. 3, pp. 19-21. (In Russ.)
- Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Sokolina I.A. et al. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 11, pp. 19-25. (In Russ.)
- Global Tuberculosis Report 2015 / World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
- Sandgren A., Hollo V., van der Werf M.J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Eurosurveillance*, 2013, vol. 18, iss. 12 (21). <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20431-en>.

8. Solovic I. et al. Challenges in diagnostic extrapulmonary tuberculosis in the European Union 2011 // *Eurosurveillance*. – 2013. – Vol. 18, iss. 12. (21). – URL: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20432-en>.
8. Solovic I. et al. Challenges in diagnostic extrapulmonary tuberculosis in the European Union 2011. *Eurosurveillance*, 2013, vol. 18, iss. 12, (21) <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20432-en>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,
220053, Республика Беларусь, г. Минск,
Долгиновский тракт, д. 157.
Тел.: 8 (017) 289-85-75.

Солонко Ирина Иосифовна

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог.
E-mail: irina-solonko@ya.ru

Гуревич Геннадий Львович

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН РБ, директор.
E-mail: ge.gurev@gmail.com

Скрягина Елена Михайловна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Дюсмикева Марина Игоревна

кандидат медицинских наук, доцент,
врач-патологоанатом (заведующая)
патологоанатомического отделения.
Тел.: 8 (017) 289-84-55.
E-mail: trimige@inbox.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthysiology, Minsk,
157, Dolginovskiy Road, Minsk, Belarus Republic, 220053
Phone: +7 (017) 289-85-75.

Irina I. Solonko

Candidate of Medical Sciences, Obstetrician, Gynecologist.
Email: irina-solonko@ya.ru

Gennady L. Gurevich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of National Academy of Belarus, Director.
Email: ge.gurev@gmail.com

Elena M. Skryagina

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Marina I. Dyusmikeeva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor,
Morbid Anatomist, Head of Autopsy Department.
Phone: +7 (017) 289-84-55.
Email: trimige@inbox.ru

Поступила 02.04.2018

Submitted as of 02.04.2018

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг



5



Выявление микобактерий

4



3

Обработка диагностического материала



7

PY 06401
PY 09413

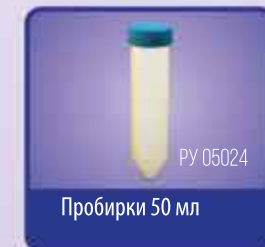
2

Окраска для микроскопии



1

Сбор диагностического материала



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

Реклама

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831)257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

И. О. МЕШКОВ, О. В. РЕВЯКИНА, В. А. КРАСНОВ, Я. Ш. ШВАРЦ, Т. И. ПЕТРЕНКО

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

Приведены результаты многомерного статистического анализа 83 показателей, рассчитанных на основании данных федеральной и отраслевой отчетности по туберкулезу в 21 субъекте Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, которые собраны с 2003 по 2016 г. Для обработки данных применяли построение матрицы расстояний между субъектами и ее последующий анализ с помощью метода главных координат, позволившего выявить наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между показателями. Доказано, что основными факторами успешной борьбы с туберкулезом являются: улучшение качества организации лечения и диагностики, обеспеченность квалифицированными врачебными кадрами, раннее выявление заболевания за счет расширения охвата населения периодическим флюорографическим обследованием. Метод главных координат также позволил провести разностороннюю оценку эпидемической обстановки во всех регионах и определить среди них наиболее благополучные по туберкулезу.

Ключевые слова: статистика, туберкулез, эпидемиология, многомерные методы анализа, метод главных координат

Для цитирования: Мешков И. О., Ревякина О. В., Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И. Применение методов многомерной статистической обработки данных для выявления закономерностей течения туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 30-37. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-30-37

METHODS OF MULTIDIMENSIONAL STATISTIC PROCESSING OF DATA APPLIED TO FIND REGULARITIES IN THE COURSE OF TUBERCULOSIS IN SIBERIAN AND FAR EASTERN FEDERAL DISTRICTS

I. O. MESHKOV, O. V. REVYAKINA, V. A. KRASNOV, YA. SH. SHVARTS, T. I. PETRENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The article presents results of multi-dimensional analysis of 83 rates, calculated on the basis of federal and sectoral reports on tuberculosis in 21 regions of Siberian and Far Eastern Federal Districts, which were collected from 2006 to 2016. For statistic processing of data, a distance matrix was used with its consecutive analysis by principal coordinates analysis, which allowed detecting the closest correlations between rates. It has been proved that main factors of successful tuberculosis control are the following: improvement of the organizational quality of treatment and diagnostics, provision with qualified medical personnel, early detection through expansion of coverage of population with fluorography screening. The principal coordinates method also allowed performing a multilateral evaluation of epidemic situation in all regions and defining the ones with the most favorable tuberculosis situation.

Key words: statistics, tuberculosis, epidemiology, multi-dimensional analysis, principal coordinates method

For citations: Meshkov I.O., Revyakina O.V., Krasnov V.A., Shvarts Ya.Sh., Petrenko T.I. Methods of multidimensional statistic processing of data applied to find regularities in the course of tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 30-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-30-37

Изучение ситуации по туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке, как и в другом регионе Российской Федерации, предполагает выявление факторов, способствующих формированию и поддержанию неблагоприятной эпидемической обстановки. При этом, помимо общепринятой оценки, как правило, использующей одномерные статистические критерии, целесообразно применять углубленные методы анализа многомерных данных, так как объяснение создавшейся ситуации каким-либо одним фактором невозможно [2].

С 2003 г. сотрудниками Новосибирского НИИ туберкулеза эпидемиологический мониторинг ситуации по туберкулезу проводится в двух федеральных округах – Сибирском и Дальневосточном

(СФО и ДФО), включающих 21 административный субъект. Ежегодно на основе данных федеральной и отраслевой статистической отчетности рассчитываются более 80 различных показателей, которые затем группируются по различным признакам для анализа и выявления общих тенденций [1]. Ранее не проводили анализ такого массива эпидемиологических данных за 2003-2016 гг. с применением методов многомерной статистики, использование которых помогает выявить показатели, наиболее тесно взаимосвязанные друг с другом, и понять, каким образом эти взаимосвязи отражают особенности течения эпидемического процесса. Более того, методы многомерной статистики позволяют рассмотреть эпидемическую ситуацию в любом из

административных субъектов с нескольких сторон, сформировав из групп исходных эпидемиологических показателей интегральные характеристики.

Цель исследования: оценка возможностей проведения многомерного статистического анализа для выявления основных закономерностей туберкулезного эпидемического процесса.

Материалы и методы

Для анализа использовали статистические показатели, рассчитанные на основании данных федеральной и отраслевой отчетности. Всего использовано 83 показателя по каждому из 21 субъекта СФО и ДФО (см. табл. 1 на электронном ресурсе: <http://nsk-niit.ru/ftpgetfile.php?id=189>). Для большинства показателей период наблюдения составил 13-14 лет (2003-2016 гг.), часть показателей начала отслеживаться только с конца 2000-х гг. и несколько – с 2010 г. Каждый показатель представлялся в виде отдельной таблицы, где строка соответствовала субъекту, а столбец – определенному году наблюдения. Затем все таблицы выстраивались в одну, у которой в итоге получилась следующая размерность: 21 строка, по числу субъектов, и 945 столбцов, т. е. каждый объект наблюдения описывался 945 признаками. Для всех столбцов вычисляли медианные значения и межквартильные размахи, затем данные преобразовывали по формуле:

$$x_{ij} = \frac{a_{ij} - Med_j}{IQR_j},$$

где a_{ij} – первоначальное значение показателя j для субъекта i , Med_j – медианное значение, IQR_j – межквартильный размах, x_{ij} – конечное значение показателя. Такие преобразования исходных данных, называемые центрированием и шкалированием, необходимы для выравнивания разбросов анализируемых величин [5-7]. Если этими преобразованиями пренебречь, то при выполнении многих статистических алгоритмов будет слабо учитываться влияние показателей с малым разбросом, что чревато не соответствующими действительности выводами исследования.

Любой из рассматриваемых эпидемиологических показателей возможно отобразить в виде координатной оси. Причем их значения в преобразованной таблице, характеризующие административные субъекты, соответствуют позициям на координатной оси. Следовательно, субъекты можно представить в виде точек в пространстве большой размерности, вычислить расстояние между ними и построить матрицу расстояний. В данном исследовании между субъектами вычисляли манхэттенское расстояние.

$$d_{\text{МАНХ}} = |x_{i1} - x_{k1}| + |x_{i2} - x_{k2}| + \dots + |x_{ij} - x_{kj}|,$$

где i, k – субъекты, между которыми вычисляется расстояние, 1, 2 ... j – эпидемиологические показатели. Эта метрика выбрана исходя из следующих

соображений: если у двух субъектов значения показателей при попарном соотнесении в большинстве своем оказываются одинаковыми либо слабо различающимися, но в то же время есть несколько показателей, различия между которыми велики, вычисление манхэттенского расстояния сгладит их, поскольку они могут быть случайными.

Матрицу манхэттенских расстояний анализировали методом главных координат (МГК), который позволяет представить степень сходства или различия между анализируемыми объектами в евклидовом пространстве малой размерности [3]. В результате обработки данных с помощью МГК получили новый набор ортогональных (перпендикулярных друг другу) осей координат. После применения МГК к матрице расстояний субъекты расположились в координатах новых осей. Определяли собственные значения, ассоциированные с полученными координатами (собственные значения преобразованной матрицы расстояний). Для отдельно взятой координаты вычисляли отношение собственного значения к сумме всех собственных значений полученных координат. Если после обработки данных МГК получается 2-3 координаты, связанные с относительно большими собственными значениями, охватывающими в сумме более 50% общей дисперсии, а остальным координатам соответствуют малые собственные значения, преобразование данных считается информативным, в таком случае можно весьма удобно и наглядно представить субъекты в виде точек на двумерном или трехмерном графике либо на нескольких двумерных графиках. Чем ближе точки располагаются друг к другу, тем больше сходства между субъектами.

Интерпретацию смысла главных координат проводили на основе их корреляций со всеми исходными показателями. Вычисляли коэффициенты корреляции по Спирмену, для всех коэффициентов определяли уровни статистической значимости. Впоследствии набор уровней статистической значимости корректировали по методу Бенджамини – Хохберга для исключения ложноположительных результатов. Если скорректированный уровень статистической значимости p для коэффициента корреляции оказывался более 0,05, то такую взаимосвязь исключали из рассмотрения.

Статистический анализ проводили на языке программирования R (Microsoft R Open 3.4.0) в среде анализа данных Rstudio (версия 1.0.143) [7].

Результаты

Интерпретация смыслового значения главных координат

Собственные величины были определены для каждой главной координаты. Первые четыре главных координаты захватывают в сумме около 60% дисперсии величин, представленных в матрице расстояний. Рассмотрением остальных главных координат

разумно пренебречь, так как значения их собственных величин оказались относительно малы.

Интерпретация смыслового значения проводится на основании того, с какими исходными показателями отмечается статистически значимая корреляция главной координаты и какой знак у каждого из ее коэффициентов. Под исходными показателями подразумеваются все те 945 столбцов, которые составляют вышеописанную объединенную таблицу. Стоит отметить, что если между значениями главной координаты и значениями нескольких исходных показателей наблюдается статистически значимая взаимосвязь и притом у всех ее коэффициентов один и тот же знак, то все эти показатели прямо коррелируют между собой. Напротив, если у одного исходного показателя со значениями главной координаты наблюдается положительная корреляция, а у другого – отрицательная, то между этими двумя показателями определена отрицательная корреляция.

Часто бывает так, что со значением координаты коррелирует группа эпидемиологических показателей, идентичных по своей сути и значению, но рассчитанных для разных лет. Например, со значениями первой координаты отрицательно взаимосвязаны показатели выявления больных туберкулезом флюорографическим методом с 2011 по 2013 г., а также за 2015 и 2016 г. На эти группы, состоящие из двух и более идентичных по сути, но взятых за разные годы показателей, требуется обращать особое внимание при объяснении смысла координаты. Если же показатель не входит в какую-либо группу, то к интерпретации его взаимосвязи с координатой требуется подходить с осторожностью, так как она вполне может быть следствием случайности и не нести в себе существенного смысла (табл. 2, электронный ресурс: <http://nsk-niit.ru/ftpgetfile.php?id=190>).

С первой координатой имели отрицательную корреляцию следующие группы: показатели выявления больных туберкулезом с помощью флюорографии (ФЛГ), показатели заболеваемости по ф. 8 и ф. 33, заболеваемости в селе и городе, а также у детей в возрасте от 15 до 17 лет, распространенности у взрослых и детей от 15 до 17 лет, рецидивов туберкулеза по ф. 8 и ф. 33 и смертности от него. Кроме того, обнаружена негативная взаимосвязь значений первой координаты с группой показателей распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) и группой показателей, представляющих долю ФКТ среди контингентов больных туберкулезом легких за различные годы наблюдения. При возрастании значений первой координаты перечисленные показатели уменьшаются.

Отмечена положительная корреляция первой координаты с группами показателей, соответствующих прекращению бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом, эффективных исходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, под-

твержденным методом микроскопии мокроты, и эффективности курса химиотерапии больных туберкулезом легких, зарегистрированных в предыдущем году, подтвержденной закрытием полостей распада. Увеличение значений этих показателей соотносится с возрастанием первой координаты, поэтому разумно считать, что последняя отражает эффективность лечения. В самом деле, чем больше доля полностью излечившихся пациентов среди всех выявленных, тем ниже уровень рецидивов заболевания. Таким образом, первая координата отображает качество противотуберкулезных мероприятий, препятствующих распространению туберкулеза в субъектах СФО и ДФО.

Заметно, что первая координата отрицательно коррелирует с группой показателей заболеваемости у подростков (15-17 лет), но в то же время ее значения не связаны с данными по заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет. Следовательно, первая координата отражает эффективность и качество лечения исключительно пациентов подросткового и взрослого возраста. На наш взгляд, наиболее правдоподобное объяснение наблюдаемым взаимосвязям следующее: подростки в возрасте 15-17 лет взаимодействуют с окружающим обществом активнее, чем дошкольники или школьники младших и средних классов, наблюдение за ними ослабляется, а круг их социальных контактов быстро расширяется, становится регулярным социальное взаимодействие со множеством взрослых людей, отчего повышается вероятность инфицирования микобактериями туберкулеза. Исходя из представленных корреляционных взаимосвязей можно допустить, что уровень заболеваемости подростков в отдельно взятом субъекте является индикатором эпидемического неблагополучия последнего.

Очевидно, что с первой координатой коррелируют группы эпидемиологических показателей, идентичных по своей сути и значению, но рассчитанные для разных лет. При этом необходимо обратить внимание, что, как правило, внутри этих групп формирующие численные данные охватывают схожие временные рамки, от конца 2000-х до 2016 г. либо полностью приходятся на 10-е годы. В частности, такие группы формируются следующими отрицательно коррелирующими показателями: выявление больных туберкулезом с помощью ФЛГ, заболеваемость по ф. 33, рецидивы по ф. 8, смертность, а также следующими положительно коррелирующими показателями: прекращение бактериовыделения у впервые выявленных больных, эффективность курса химиотерапии, подтвержденная закрытием полостей распада, число эффективных исходов лечения больных туберкулезом с бактериовыделением, абациллирование больных туберкулезом органов дыхания. Иначе говоря, с 2008 г. на территории СФО и ДФО становится заметной связь между улучшением качества и повышением эффективности противотуберкулезных мер, с одной стороны,

и улучшением общей эпидемической ситуации по туберкулезу, с другой. По всей видимости, чем выше расположен субъект по первой координате, тем выразительнее в нем улучшения, происходившие с 2008 по 2016 г. В пользу такой интерпретации свидетельствует следующее: если рассмотреть выявляемость больных туберкулезом, уровень заболеваемости и смертности в СФО и ДФО в зависимости от времени, то заметно, что наибольший спад этих показателей приходится на вышеуказанный период. Приведенные данные хорошо дополняются следующими корреляционными связями: значения первой координаты отрицательно взаимосвязаны только с теми показателями выявления больных туберкулезом с помощью ФЛГ, которые взяты исключительно в период после 2010 г. Начиная с 2010 г. ежегодно расширялся круг лиц, проходивших обследование с использованием ФЛГ, что внесло положительный вклад в показатель заболеваемости, а с другой стороны, было отмечено раннее выявление больных, что в результате позволяет предотвратить распространение туберкулеза и в конечном итоге улучшить эпидемическую обстановку в регионе.

Как и первая координата, вторая отрицательно коррелирует со следующими группами: показатели выявления больных туберкулезом с помощью ФЛГ, заболеваемости по ф. 8 и ф. 33, заболеваемости в городе, распространенности и смертности. Однако вторая координата, в отличие от первой, отрицательно коррелирует с показателем летальности контингентов, то есть с отношением числа умерших от туберкулеза к среднегодовой численности больных активным туберкулезом, поэтому чем больше значение у субъекта по второй координате, тем меньше на его территории в течение всего периода наблюдения отмечалось тяжелых форм туберкулеза, оканчивавшихся летальным исходом.

Кроме того, существует обратная корреляция между второй координатой и группой показателей, определяющих, сколько всего случаев активного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией зарегистрировано среди населения. Также существует отрицательная корреляция между второй координатой и группой показателей, касающихся пациентов, которые скончались вне стационаров в 2006, 2011 и 2014 г. Эта связь указывает на то, что большие значения второй координаты соответствуют меньшему числу тяжелых форм туберкулеза в эпидемических очагах в рассматриваемых субъектах. Вторая координата положительно коррелирует с показателем обеспеченности врачами-фтизиатрами на 10 000 населения. По-видимому, возможна следующая интерпретация этих взаимосвязей: чем лучше обеспечение врачами, тем ниже заболеваемость, летальность и доля умерших от туберкулеза вне стационара и тем меньше эпидемиологическая напряженность. Можно заключить, что чем выше значение второй координаты, тем эффективней в субъекте мероприятия, направленные на умень-

шение летальности и распространение тяжелых форм туберкулеза.

Существенно, что со второй координатой отрицательно коррелируют уровни заболеваемости в городе, но не в сельской местности. Как отмечено выше, значения второй координаты положительно коррелируют с уровнем обеспеченности врачами. Очевидно, наибольшая концентрация квалифицированных врачей-фтизиатров и высокий уровень соответствующей медицинской помощи в субъектах наблюдаются в городах.

Третья координата отрицательно взаимосвязана с показателями, определяющими доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, причем формируемые этими показателями группы охватывают широкий временной диапазон (с 2008 по 2016 г.). С третьей координатой отрицательно взаимосвязано также закрытие полостей распада у впервые выявленных больных, взятых на учет в предыдущем году. Поскольку перечисленные показатели обратно взаимосвязаны с третьей координатой, они положительно коррелируют друг с другом. Как видно на рис. 1, чем больше впервые выявленных пациентов излечивалось в период 2006-2014 гг., тем чаще штаммы с МЛУ диагностировались у разных контингентов больных с 2008 по 2015 г. Предлагается две гипотезы, объясняющие такую зависимость:

1. В середине-конце 2000-х годов наблюдалась тяжелая эпидемическая ситуация по туберкулезу и принимались меры, в том числе и со стороны государства, по ее улучшению, оказавшиеся успешными – повысился уровень абацилляции больных и часть эпидемических очагов прекратила свое существование, что привело к уменьшению летальности в 2010-2011 гг. и снижению заболеваемости туберкулезом. В то же время некоторые пациенты стали хроническими больными и распространителями штаммов с МЛУ, что привело к увеличению заболеваемости туберкулезом с МЛУ возбудителя.

2. За счет совершенствования бактериологических технологий и широкого внедрения молекулярно-генетических методов значительно улучшилось качество и сократились сроки диагностики туберкулеза с МЛУ возбудителя. В результате увеличилось число таких ежегодно регистрируемых пациентов. С другой стороны, позитивные изменения в диагностике туберкулеза с МЛУ возбудителя после 2010 г. повлияли на эффективность лечения, что в конечном итоге позволило значительно снизить показатели заболеваемости и летальности.

С четвертой координатой положительно коррелируют показатели закрытия полостей распада, прекращения бактериовыделения и клинического излечения больных. По-видимому, четвертая координата отражает качество организации химиотерапии туберкулеза у больных. В самом деле, чем выше значение четвертой координаты, тем меньше происходит прерываний курса химиотерапии у больных.

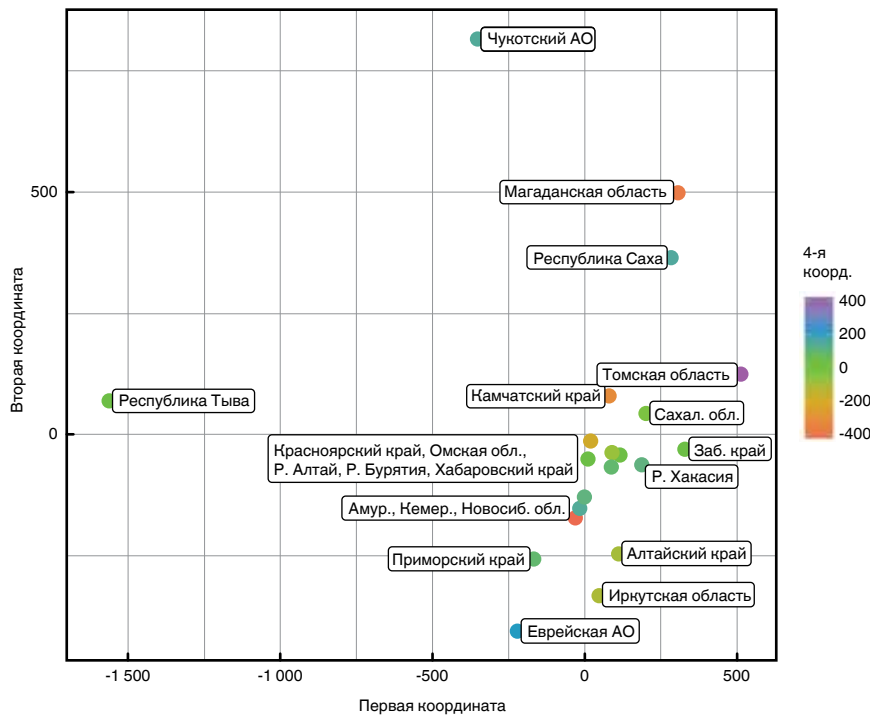


Рис. 1. Расположение субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в системе первой, второй и четвертой главных координат

Fig. 1. Location of regions of Siberian and Far Eastern Federal Districts in the systems of the first, second and fourth principal coordinates

Расположение субъектов в главных координатах

Чем выше значение субъекта по первой координате, тем меньше на его территории общая заболеваемость туберкулезом и тем эффективнее проводимые в этом субъекте противотуберкулезные мероприятия. На рис. 2 видно, что в аспекте рассматриваемых характеристик наилучшая ситуация складывается в Томской области, наихудшая – в Республике Тыва, Чукотском автономном округе и Еврейской автономной области. Успехи, достигнутые в Томской области, вероятно, объясняются тем, что на ее территории в рамках пилотного проекта реализовывалась программа Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией. Для выполнения этой программы был получен грант, средства которого расходовались с 2004 по 2009 г. Реализация программы была признана успешной, и ее финансирование было продолжено [4].

Расположение региона в координатах и значения эпидемиологических показателей подтверждают, что в Республике Тыва на фоне других субъектов эпидемическая обстановка по туберкулезу продолжает оставаться неблагоприятной, несмотря на то что с 2003 по 2016 г. заболеваемость по ф. 8 и ф. 33 снизилась в 1,49 и 1,34 раза соответственно, а распространенность – в 1,89 раза. В Чукотском автономном округе за последнее десятилетие наблюдается устойчивый рост заболеваемости и распространенности туберкулеза, при том что в прочих субъектах СФО и ДФО происходит снижение этих показателей.

Высокие значения по второй координате отмечены у таких субъектов, как Чукотский автономный округ, Магаданская область, Республика Саха и Томская область. В этих субъектах, по сравнению со многими другими, отмечалась меньшая частота тяжелых форм туберкулеза, оканчивавшихся летальным исходом. Кроме того, в этих субъектах, по сравнению со многими другими (но не со всеми), наблюдается меньшая заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Самые низкие значения по второй координате наблюдаются в Еврейской автономной области, Приморском крае и Иркутской области. Заболеваемость городского населения туберкулезом на этих территориях с 2011 по 2016 г. была выше, нежели в большинстве других субъектов, входящих как в СФО, так и в ДФО. Особо стоит отметить Еврейскую автономную область, так как в 2014 и 2016 г. она занимала первое место по показателю летальности впервые выявленных больных, что свидетельствует о тенденции к ухудшению и без того неблагоприятной эпидемической ситуации.

Высокое значение третьей координаты, отмечаемое в Чукотском автономном округе, Еврейской автономной области и Иркутской области, означает, что на этих территориях регистрируемый уровень МЛУ возбудителя ниже, чем в прочих субъектах. С другой стороны, расположение Чукотского автономного округа, Еврейской автономной области и Иркутской области на первой и второй координате свидетельствует, что общая эпидемическая обста-

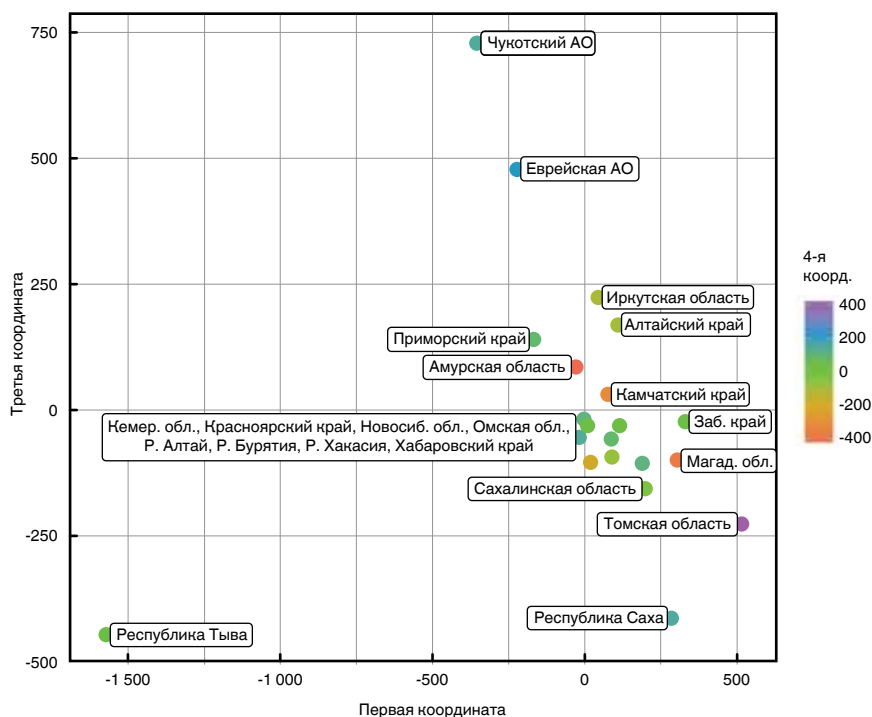


Рис. 2. Расположение субъектов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в системе первой, третьей и четвертой главных координат

Fig. 2. Location of regions of Siberian and Far Eastern Federal Districts in the systems of the first, third and fourth principal coordinates

новка по туберкулезу на этих территориях остается тяжелой. Вероятнее всего, во всех трех субъектах качество и доступность диагностики туберкулеза с МЛУ возбудителя находится на низком уровне. Отдельного обсуждения заслуживает ситуация, складывающаяся в сельской местности Чукотского автономного округа, где проживает большая часть коренного населения. Заболеваемость туберкулезом с 2011 по 2016 г. превышала там таковую в городской черте в 3,0-5,7 раза. Распространены случаи, когда представитель коренного населения впервые обращался за медицинской помощью на той стадии, когда заболевание уже перешло в хроническую форму, которая труднее поддается лечению.

Томской области, Республике Саха и Республике Тыва соответствуют самые низкие значения по третьей координате, следовательно, в этих субъектах уровень МЛУ существенно выше, чем на других территориях. Помимо наивысших значений общей заболеваемости и распространенности туберкулеза, в Тыве самая высокая доля больных туберкулезом с МЛУ возбудителя среди всех заболевших туберкулезом. Весьма вероятно, что в реальности ситуация может быть еще хуже, чем сообщается в статистических отчетах, поскольку с 2011 по 2016 г. доля пациентов, обследуемых на лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза, среди впервые выявленных больных составляла в республике от 44,8 до 67,8%, тогда как в остальных субъектах, как правило, держалась на уровне не ниже 90%. В Ре-

спублике Тыва необходимо развертывание широкой программы по борьбе с туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Томской области соответствуют самые высокие значения по четвертой координате, Амурской, Магаданской областям и Камчатскому краю – самые низкие. Очевидно, в Томской области с 2005 по 2013 г. существенную долю среди пациентов с туберкулезом органов дыхания составляли больные с бактериовыделением. Такое положение Томской области на четвертой координате может объясняться быстрым сокращением на ее территории числа пациентов с теми формами туберкулеза, которые относительно легко поддаются лечению. Следовательно, в субъекте начала меняться внутренняя структура заболеваемости, увеличился процент бактериовыделителей с МЛУ возбудителя.

Ограничения применяемого статистического метода

Ограничением метода является точность собираемых с территорий данных, их доступность по годам и по всем регионам.

Выводы

1. Метод главных координат можно использовать для обработки данных, когда небольшое количество субъектов описывается большим количеством связанных или не связанных между собой признаков. При анализе эпидемической ситуации по туберкулезу этот метод позволяет выявить наиболее общие

и значимые факторы, влияющие на ситуацию и, тем самым, определить направления дальнейшего углубленного поиска.

2. Заболеваемость туберкулезом и его распространенность в регионе напрямую зависят от качества организации лечения.

3. На эпидемическую обстановку по туберкулезу значительно влияет ранняя диагностика, обеспеченная охватом населения периодическим флюорографическим обследованием.

4. Отрицательная динамика показателя заболеваемости подростков в отдельно взятом субъекте является значимым индикатором эпидемического неблагополучия последнего.

5. Качество организации лечения в регионе и обеспеченность квалифицированными врачебными кадрами напрямую влияют на заболеваемость

туберкулезом, его распространенность, структуру эпидемической ситуации и летальность.

6. Причинами наблюдаемого увеличения доли пациентов с МЛУ возбудителя за последнее десятилетие являются селекция устойчивых к лекарственным средствам штаммов, рост числа больных с хроническими формами заболевания, среди которых значительно распространен туберкулез с МЛУ возбудителя, и улучшение методов обнаружения таких штаммов.

7. Если в регионе наблюдаются высокие показатели распространенности и заболеваемости туберкулезом относительно других регионов, но при этом регистрируется меньшая доля больных с МЛУ, вероятнее всего, эта доля не отражает реальных показателей распространенности туберкулеза с МЛУ возбудителя на рассматриваемой территории.

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. Краснов В. А., Ревакина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П., Павленок И. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2017. – 92 с.
2. Краснов В. А., Ревакина О. В., Филимонов П. Н., Степанов Д. В., Мальцев А. В. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в субъектах Сибири и Дальнего Востока // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10-15.
3. Курунов Ю. Н., Ревакина О. В., Ефимов В. М., Галактионов Ю. К. Применение метода главных компонент в эпидемиологических исследованиях // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – Т. 80, № 2. – С. 11-14.
4. Таран Д. В. Проект глобального фонда по борьбе с туберкулезом, малярией и ВИЧ/СПИДом (RUS-304-G02T): Томская областная комплексная стратегия по снижению бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 25. – С. 3-80.
5. Gentelman R., Carey V., Huber W., Irizarry R., Dudoi S. Bioinformatics and computational biology solutions using R and bioconductor R // In Book. Springer-Verlag New York, 2005. – 473 p.
6. Perumbakkam S. S., Kohl M. Statistical Learning in Precision Medicine // Precision Medicine: Tools and Quantitative Approaches. – London: Academic Press, 2018. – 1ed. – P. 47-56.
7. RStudio. <https://www.rstudio.com/> (дата обращения: 07.03.2016)

REFERENCES

1. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh.* [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, IPTs NGMA Publ., 2017, 92 p.
2. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filimonov P.N., Stepanov D.V., Maltsev A.V. Impact of certain demographic and geographical factors on the provision of anti-tuberculosis care in the regions of Siberia and Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 8, pp. 10-15. (In Russ.)
3. Kurunov Yu.N., Revyakina O.V., Efimov V.M., Galaktionov Yu.K. Use of principal components methods in epidemiological studies. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2003, vol. 80, no. 2, pp. 11-14. (In Russ.)
4. Taran D.V. Project of Global Fund against tuberculosis, malaria and HIV/AIDS (RUS-304-G02T): Tomsk regional comprehensive strategy aimed to reduce burden of drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 25, pp. 3-80. (In Russ.)
5. Gentelman R., Carey V., Huber W., Irizarry R., Dudoi S. Bioinformatics and computational biology solutions using R and bioconductor R. In Book. Springer-Verlag New York, 2005, 473 p.
6. Perumbakkam S.S., Kohl M. Statistical Learning in Precision Medicine. Precision Medicine: Tools and Quantitative Approaches. London, Academic Press, 2018. 1ed. pp. 47-56.
7. RStudio. <https://www.rstudio.com/> (дата обращения: 07.03.2016)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Мешков Иван Олегович

младший научный сотрудник.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: kirachan@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Ivan O. Meshkov

Junior Researcher.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58.
E-mail: kirachan@yandex.ru

Ревякина Ольга Владимировна

заведующая научно-организационным сектором.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-67.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Краснов Владимир Александрович

директор.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: yshschwartz@mail.ru

Петренко Татьяна Игоревна

главный научный сотрудник.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Olga V. Revyakina

Head of Scientific-Organizational Sector

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Vladimir A. Krasnov

Director.

Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Yakov Sh. Shvartz

Deputy Director for Research.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58.

E-mail: yshschwartz@mail.ru

Tatiana I. Petrenko

Chief Researcher.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 12.12.2016

Submitted as of 12.12.2016



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

МНОГОКАНАЛЬНЫЙ



компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

Мы накопили серьёзный опыт в успешном продвижении на рынок инновационных лекарственных препаратов, а также диагностического и дезинфекционного оборудования.

В нашей работе мы стремимся создать наиболее удобные и взаимовыгодные условия сотрудничества, мы высоко ценим мнение наших клиентов, учитываем их пожелания и прислушиваемся к советам.



medcon.ru



ВЛИЯНИЕ БЕДАКВИЛИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М. Н. КОНДАКОВА^{1,2}, В. В. ХАБИРОВ¹, В. Ф. ЖЕМКОВ², Л. Р. ШПАКОВСКАЯ², А. В. ДАЙНОВЕЦ², А. В. ЕЛЬКИН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить возможности повышения клинической эффективности лечения больных туберкулезом легких путем назначения бедаквиллина в составе пятого (V) режима химиотерапии.

Материалы и методы. Представленные результаты получены на основе динамического наблюдения и лечения 68 больных туберкулезом органов дыхания, получавших терапию в СПб ГБУЗ «ГПТД» в период с 2014 по 2016 г.

Результаты. Наблюдалось клиническое улучшение в виде купирования симптомов интоксикации, нормализации показателей гемограммы, уменьшения инфильтративных изменений и сокращения размеров деструкции. В ряде случаев купирование симптомов интоксикации, наряду с уменьшением интенсивности бактериовыделения, инфильтрации и размеров полостей, позволило подготовить пациентов к следующему этапу терапии – хирургическому лечению.

Ключевые слова: бедаквиллин, туберкулез органов дыхания, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, мультирезистентность

Для цитирования: Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквиллина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43

IMPACT OF BEDAQUILINE ON THE EFFICIENCY OF COMPREHENSIVE THERAPY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS

M. N. KONDAKOVA^{1,2}, V. V. KHABIROV¹, V. F. ZHEMKOV², L. R. SHPAKOVSKAYA², A. V. DAYNOVETS², A. V. ELKIN^{1,2}

¹I. I. Mechnikov Northern-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

The objective of the study: to evaluate the possibility to enhance the clinical efficiency of treatment of pulmonary tuberculosis patients by adding bedaquiline to the fifth chemotherapy regimen.

Subjects and methods. The presented results were obtained through dynamic follow-up and treatment of 68 respiratory tuberculosis patients, treated in St. Petersburg TB Dispensary from 2014 to 2016.

Results. The clinical improvement manifested through relief of intoxication symptoms, normalization of blood count, reduction of infiltrate changes and healing of destruction. In a number of cases, relief of intoxication symptoms with reduction of bacillary excretion massiveness, infiltration and cavity sizes allowed preparing patients for the next stage of treatment – surgery.

Key words: bedaquiline, respiratory tuberculosis, drug resistance, tuberculous mycobacteria, multiple resistance

For citations: Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 39-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43

Экспансия лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) закономерно приводит к поиску новых эффективных лекарственных средств. В 2013 г. в качестве нового противотуберкулезного препарата Всемирная организация здравоохранения одобрила препарат с принципиально новым механизмом действия. Бедаквиллин представляет собой диарилхинолин, который ингибирует микобактериальную АТФ-синтазу – фермент, играющий ключевую роль в процессе клеточного дыхания. В Российской Федерации этот препарат внесен в «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», выпущенные в 2014 г. и утвержденные приказом

Минздрава № 951 от 29 декабря 2014 г. в качестве препарата выбора для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии [4, 5]. Появились отечественные публикации, подтверждающие эффективность и безопасность применения бедаквиллина [1-3].

Цель работы: оценить возможности повышения клинической эффективности лечения больных туберкулезом легких путем назначения бедаквиллина в составе пятого (V) режима химиотерапии.

Материалы и методы

Представленные результаты получены на основе динамического наблюдения и лечения 68 больных туберкулезом органов дыхания с широкой

лекарственной устойчивостью, лечившихся в СПб ГБУЗ «ГПТД» с 2014 по 2016 г. С учетом спектра назначенных противотуберкулезных препаратов пациенты разделены на 2 группы: основная группа – 38 больных, получавших бедаквилин; группа сравнения – 30 больных, в лечении которых данный препарат не использовали.

Бедаквилин назначали в составе пятого (V) режима химиотерапии, составленного в соответствии со спектром лекарственной устойчивости штаммов МБТ, выделенных у пациента. При этом у каждого включенного в исследование пациента была сохранена лекарственная чувствительность МБТ минимум к 3 противотуберкулезным препаратам, что подтверждено культуральным методом исследования.

Эффективность химиотерапии оценивали через 24 нед. после начала данного курса химиотерапии, то есть к моменту завершения приема бедаквилина в основной группе.

Большинство пациентов составили мужчины (61 человек), средний возраст – $39,00 \pm 0,26$ года. Впервые выявленных пациентов было 27 человек, ранее леченных – 41. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания отражена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания

Table 1. Clinical structure of respiratory tuberculosis

Группы больных		ТВГЛУ		ДТЛ		ИТЛ		КП		ФКТ	
		абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%
Основная $n = 38$	в/в $n = 16$	3	18,8	5	31,2	7	43,8	-	-	1	6,2
	Ранее леченные $n = 22$	-	-	4	18,2	3	13,6	1	4,6	14	63,6
Группа сравнения $n = 30$	в/в $n = 11$	2	18,2	4	36,4	3	27,2	-	-	2	18,2
	Ранее леченные $n = 19$	-	-	2	10,5	5	26,3	1	5,4	11	57,8
Всего $n = 68$	в/в $n = 27$	5	18,5	9	33,4	10	37	-	-	3	11,1
	Ранее леченные $n = 41$	-	-	6	14,6	8	19,7	2	4,8	25	60,9

тов. Сдвиги биохимических показателей, свидетельствующих об активности воспалительного процесса (изменение А/Г коэффициента, повышение уровня фибриногена), зарегистрированы у $\frac{2}{3}$ больных. Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз сыворотки крови, содержание билирубина), у большинства больных (49 человек) при включении в исследование были в пределах нормы.

Рентгенологическая картина патологического процесса определялась формой специфического поражения. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) представлен опухолевидной формой – с увеличением лимфатических узлов до значительных размеров, преимущественно бронхопюльмональной группы, с зонами пониженной плотности за счет казеозного некроза. ТВГЛУ выявлен у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Диссеминированный туберкулез легких в большинстве наблюдений представлен двусторонними поражениями обоих

Как следует из представленных данных, в клинической структуре превалировал фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 28 (41,8%) человек. Большинство пациентов с данным диагнозом представляли контингент противотуберкулезных диспансеров и имели предшествующий длительный фтизиатрический анамнез. У 9 пациентов отмечено прогрессирование процесса на предыдущих этапах лечения, в том числе у 5 больных, у которых при взятии на диспансерный учет первично диагностирован диссеминированный туберкулез легких. Среди впервые выявленных пациентов практически в равном числе случаев диагностирован инфильтративный и диссеминированный туберкулез – у 19 больных. Клинические проявления заболевания в виде симптомов интоксикации и локальных проявлений болезни наблюдались у большинства больных, в том числе резко выраженные – у 24 (35,3%).

При исследовании периферической крови гематологические сдвиги установлены у 57 (83,8%) больных, в том числе лейкоцитоз констатирован у 39 (57,3%), палочкоядерный сдвиг – у 24 (35,3%), лимфопения выявлена у 18 (26,5%) больных, повышение СОЭ в пределах 20-40 мм/ч определялось у 29 (42,6%) и более 40 мм/ч – у 16 (23,5%) пациен-

легких в виде полиморфных очагов и инфильтративных изменений с полостями распада. Инфильтративный туберкулез диагностирован в основном в виде трех рентгеноморфологических типов – облаковидные инфильтраты, в большинстве случаев с деструкцией (52,9%); поражения по типу лобита и перициссурита (47,1%). ФКТ верифицирован в виде распространенного двустороннего поражения с наличием выраженного фиброза, множественных каверн средних и больших размеров, очагов бронхогенного обсеменения.

Сопутствующая патология имела место у 35 (94,6%) больных, получавших бедаквилин, и у 27 (90%) пациентов группы сравнения и представлена спектром нозологий, приведенным в табл. 2.

Как следует из представленных данных, помимо туберкулеза органов дыхания, у пациентов наиболее часто диагностированы хронический вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, алкогольная болезнь, хроническая обструктивная болезнь лег-

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных основной группы и группы сравнения

Table 2. Concurrent conditions in the patients from the main and comparison groups

Сопутствующая патология	Основная группа n = 35		Группа сравнения n = 27	
	абс.	%%	абс.	%%
ХВГС	13	37,2%	9	33,4%
ВИЧ-инфекция	7	20,0%	5	18,5%
Алкогольная болезнь	9	25,8%	6	22,3%
ХОБЛ, хронический бронхит	9	25,8%	7	25,9%
Сахарный диабет	2	5,7%	2	7,4%
Хронический гастрит, эрозивный гастрит	6	17,1%	5	18,5%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	8,6%	3	11,2%
Энцефалопатия алкогольного генеза	4	11,4%	5	18,5%
Центральная хориоретинальная дегенерация обоих глаз	7	20,0%	4	14,8%
ХВГВ	2	5,7%	3	11,2%

ких (ХОБЛ), заболевания желудочно-кишечного тракта.

Основная группа и группа сравнения репрезентативны по полу, возрасту больных, диагнозам и основным клинико-рентгенологическим показателям.

Бедаквилин назначали в следующем режиме – 1-2-я нед.: 400 мг (4 таблетки по 100 мг) 1 раз в день; 3-24-я нед.: 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 ч между приемом препарата. Общая продолжительность курса лечения с бедаквилином составляла не более 24 нед.

При оценке эффективности лечения учитывали динамику симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада.

Частота и характер нежелательных побочных реакций на бедаквилин в группах наблюдения оценивали по наличию жалоб пациентов, изменениям на ЭКГ, динамике активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Результаты исследования

Клиническое улучшение в виде купирования симптомов интоксикации, нормализации показателей гемограммы достигнуто у всех впервые выявленных пациентов, получавших бедаквилин. Клиническое улучшение в основной группе среди ранее леченных отмечено в 72,7% и в большинстве наблюдений сопровождалось уменьшением инфильтративных изменений и сокращением размеров деструкции. В ряде случаев купирование симптомов интоксикации, наряду с уменьшением интенсивности бактериовыделения, инфильтрации и размеров полостей распада, позволило подготовить пациентов к хирургическому лечению (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность лечения через 24 нед. в основной группе и группе сравнения

Table 3. Treatment efficiency in 24 weeks in the main and comparison groups

Показатель		Основная группа n = 38		Группа сравнения n = 30	
		в/в n = 16	конт n = 22	в/в n = 11	конт n = 19
Купирование симптомов интоксикации	абс.	16	16	10	14
	%%	100,0%	72,7%	90,9%	73,6%
Прекращение выделения МБТ	абс.	13	3	7	3
	%%	81,3%	13,6%	63,6%	15,8%
Закрытие полостных образований	абс.	9	1	5	0
	%%	56,3%	4,5%	45,5%	0,0%

Важно отметить, что в основной группе клиническое улучшение и стабилизация процесса наблюдались также у 6 больных с прогрессирующим туберкулезом на предыдущем этапе лечения. Абациллирование мокроты отмечено у 13 (81,3%) впервые выявленных больных ТВГЛУ ($n = 1$), инфильтративным ($n = 7$) и диссеминированным ($n = 5$) туберкулезом легких. Негативация мокроты в сочетании с трансформацией деструкции легочной ткани в цирротические изменения позволили изменить диагноз ФКТ на цирротический туберкулез у одного пациента из континентов. Закрытие полостных образований в группе впервые выявленных больных, получавших препарат, достигнуто в 56,3%, что чаще в сравнении с основной группой (45,5%). Прогрессирование туберкулеза отмечено только у 3 больных ФКТ, имеющих сопутствующие заболевания (сахарный диабет 1-го типа, язвенная болезнь желудка, хронический алкоголизм). Все обозначенные тенденции различия между основной группой и группой сравнения не имеют статистической достоверности из-за недостаточного объема исследования.

В нашем исследовании в основную группу были включены 9 пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции и получали бедаквилин, 2 больных (из ранее леченных, 1 – ФКТ и 1 – диссеминированный туберкулез легких) умерли в стационаре, пролечившись менее 4 мес (основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа). В связи с этим эффективность лечения в основной группе оценена у 7 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Из 7 больных – 3 впервые выявленные и 4 из ранее леченных. Клинические формы туберкулеза: ТВГЛУ – 1, диссеминированный туберкулез – 3, инфильтративный туберкулез легких – 1, казеозная пневмония – 1, ФКТ – 1. Абациллирование к концу 6-го мес. отмечено у 4 (57,2%) пациентов, полости распада перестали определяться у 2 (28,5%), еще у 2 больных отмечено клиническое улучшение, прогрессирование туберкулеза имело место в одном случае. Таким образом, у 6 пациентов из 7 больных ВИЧ-ассоци-

ированным туберкулезом, получавших в составе комплексной терапии бедаквилин, достигнуты положительные результаты лечения.

Всего за анализируемый период зарегистрированы 3 смерти пациентов, получавших бедаквилин (эти больные в данное исследование не включены). Сроки применения препарата: 23 дня; 3 мес.; 6 мес. В двух случаях основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа; в одном случае основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ФКТ легких, причина смерти – нарастающая интоксикация.

Ни в одном случае летального исхода на ЭКГ не зафиксировано удлинения интервала QT.

Нежелательные реакции при приеме бедаквила зарегистрированы у 17 (44,7%) пациентов (табл. 4), в том числе головокружение – у 3 больных, артралгия – у 1 пациента, 2 больных отметили нарушение сна. Проведена симптоматическая терапия, оставлена та же доза препарата.

Всего в основной группе повышение уровня трансаминаз отмечено у 11 (28,9%) больных, из них у 7 человек одновременно увеличились оба показателя (АЛТ, АСТ), у 4 пациентов повышением отреагировала только АСТ; но во всех случаях наблюдения уровень активности АЛТ и АСТ не превышал полутора норм. Пациентам назначена симптоматическая терапия с положительным эффектом, оставлена та же доза препаратов.

Удлинение интервала QT на ЭКГ в исследовании зафиксировано у 1 больного (мужчина 56 лет с рецидивом туберкулеза в форме инфильтративного туберкулеза в фазе распада). Перед назначением препарата противопоказаний не выявлено. На 4-м мес. приема бедаквила на ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QT без клинических проявлений. Назначен

Таблица 4. Нежелательные реакции у больных основной группы

Table 4. Adverse events in the patients from the main group

Головокружение	3	8,1%
Нарушение сна	2	5,4%
Артралгия	1	2,7%
Повышение уровня АЛТ, АСТ не более полутора норм	7	18,9%
Повышение уровня АСТ не более полутора норм	4	10,8%
Всего	17	45,9%

курс симптоматической терапии по согласованию с кардиологом без отмены препарата и снижения дозы. Через месяц (5-й мес. курса бедаквила) интервал QT вернулся к нормальным значениям. Пациент благополучно завершил 6-месячный курс лечения с позитивным результатом.

Таким образом, серьезные нежелательные реакции в нашем исследовании отсутствовали.

Выводы

1. Наиболее выраженный положительный эффект (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада) при применении бедаквила отмечен у впервые выявленных больных с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Назначение пятого режима химиотерапии с включением бедаквила ранее леченным больным позволяет достичь уменьшения клинических проявлений заболевания, сокращения размеров инфильтрации и полостей в большинстве наблюдений (73,6%).

2. Серьезные нежелательные реакции на прием бедаквила в исследовании не зафиксированы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквила в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 10. С. 62-66.
- Кофанов Ю. В., Докторов Н. П. Использование нового препарата «Бедаквилин» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза (клиническая демонстрация) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – [Режим доступа]: <http://medconfer.com/node/5100>
- Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторов Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29-35.
- Приказ Минздрава РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»
- «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Комиссарова О.Г., Ловачева О.В., Перфильев А.В., Карпина Н.Л. и др.) Москва, ООО Нью-Терра, 2014, 52 с.

REFERENCES

- Zhukova E.M., Kolkakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 10, pp. 62-66. (In Russ.)
- Kofanov Yu.V., Doktorova N.P. Use of the new drug of bedaquiline in the therapy of drug resistant tuberculosis (a clinical case). *Bulleten Meditsinskikh Internet Konferentsiy*, 2015, vol. 5, no. 5, Available at: <http://medconfer.com/node/5100> (In Russ.)
- Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline (Sirturo®) in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
- Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. (Vasilyeva I.A., Aksenova V.A., Ergeshov A.E., Maryandyshv A.O., Samoylova A.G., Bagdasaryan T.R., Komissarova O.G., Lovacheva O.V., Perfiliev A.V., Karpina N.L. et al.) Moscow, OOO NEW TERRA PUBL., 2014, 52 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Кондакова Марина Николаевна

профессор кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии.
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Хабиров Виталий Викторович

студент 6-го курса
лечебного факультета.
E-mail: zhvitalik@list.ru

Елькин Алексей Владимирович

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии.
Тел.: 8 (812) 305-37-53.
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
196158, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12.

Жемков Владимир Филиппович

главный врач.
Тел.: 8 (812) 726-92-80.
E-mail: feedback@tubercules.org

Шпаковская Людмила Рафаиловна

заместитель главного врача по лечебной работе.
Тел.: 8 (812) 727-52-49.
E-mail: feedback@tubercules.org

Дайновец Алексей Владимирович

заведующий отделением № 6.
E-mail: tamias22@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Marina N. Kondakova

Professor of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery
Department.
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Vitaly V. Khabirov

Student of the VIth year of Training, General Medicine
Department.
E-mail: zhvitalik@list.ru

Aleksey V. Elkin

Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery
Department.
Phone: +7 (812) 305-37-53.
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196158.

Vladimir F. Zhemkov

Chief Doctor.
Phone: +7 (812) 726-92-80.
E-mail: feedback@tubercules.org

Ljudmila R. Shpakovskaya

Deputy Head Doctor for Treatment.
Phone: +7 (812) 727-52-49.
E-mail: feedback@tubercules.org


Aleksey V. Daynovets

Head of Department no. 6.
E-mail: tamias22@gmail.com


Поступила 20.03.2017

Submitted as of 20.03.2017

- ⊗ 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** ФОРМИСТАНДАРТ

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Л. Ю. ТИХОНОВА¹, В. В. СОКОЛОВА¹, И. А. ТАРАСЮК¹, А. М. ЕКИМЕНКО¹, М. А. ЧЕРЕНКОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ²

¹ТБУЗ «Амурский областной противотуберкулезный диспансер», г. Благовещенск, Россия

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, Россия

Проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих противотуберкулезный препарат бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. Применение бедаквилина (24 нед.) совместно с другими противотуберкулезными препаратами показало высокую эффективность по критериям негативации мокроты: бактериоскопия – 86,7% (13/15; 95%-ный ДИ 62,1-96,3%), культуральный метод – 82,6% (19/23; 95%-ный ДИ 62,7-93,0%), а также рубцеванию полости(ей) распада – 73,9% (17/23; 95%-ный ДИ 53,6-87,5%), в их числе 43,6% (10/23) – ранее неэффективно леченные больные. Лучшие результаты были достигнуты у лиц с впервые выявленным туберкулезом и рецидивами специфического процесса. В данном исследовании схемы химиотерапии с включением бедаквилина продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности, проявлений кардиотоксичности не зафиксировано.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бедаквилин, эффективность химиотерапии, лечение туберкулеза

Для цитирования: Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50

EXPERIENCE OF TREATMENT OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS WITH BEDAQUILINE IN AMUR REGION

L. YU. TIKHONOVA¹, V. V. SOKOLOVA¹, I. A. TARASYUK¹, A. M. EKIMENKO¹, M. A. CHERENKOVA¹, D. A. KUDLAY²

¹Amur Regional TB Dispensary, Blagoveshensk, Russia

²Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The article describes the safety and efficiency evaluation of chemotherapy regimens containing bedaquiline used in 23 tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance in Amur Region. Treatment with bedaquiline (24 weeks) and other anti-tuberculosis drugs was highly effective based on sputum conversion criteria: sputum microscopy – 86.7% (13/15; 95% CI 62.1-96.3%), culture – 82.6%, (19/23; 95% CI 62.7-93.0%), and cavity healing – 73.9% (17/23; 95% CI 53.6-87.5%), of them patients with previous treatment failure made 43.6% (10/23). The best outcomes were achieved in the patients with new tuberculosis and relapses. A satisfactory safety profile was demonstrated during this trial piloting chemotherapy regimens containing bedaquiline, no cardiac toxicity was registered.

Key words: multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria, bedaquiline, treatment efficiency, tuberculosis treatment

For citations: Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 45-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50

В настоящее время на фоне снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза происходит рост частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В 2016 г. в Российской Федерации доля лиц с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) составила 25,7% среди пациентов с бактериовыделением (в 2015 г. – 23,0%, 2014 г. – 20,4%) [2]. В то же время среди контингентов противотуберкулезных диспансеров МЛУ-ТБ составлял 51,2% в 2016 г. и 47,5% в 2015 г. Регистрируемый рост доли МЛУ-ТБ свидетельствует не только о повышении эффективности лабораторных технологий выявления возбудителя и определения его лекарственной устойчивости, но и о формировании «резервуара инфекции с МЛУ» из-за низкой результативности лечения.

В связи с этим применение новых эффективных препаратов является, несомненно, актуальным. В 2013 г. в РФ зарегистрирован препарат бедаквилин, который показал высокую эффективность при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя [1, 6, 7].

Цель исследования: определить эффективность и безопасность препарата бедаквилин при включении его в схемы противотуберкулезной химиотерапии больных с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

Данные получены из историй болезни, амбулаторных карт, формы 089-У 23 пациентов с МЛУ-ТБ,

находившихся на лечении в ОПТД Амурской области в 2014-2015 гг. и полностью завершивших курс приема бедаквилина в схеме противотуберкулезной химиотерапии. Все 23 пациента были ВИЧ-негативными. Решение о назначении пациентам бедаквилина принималось Центральной врачебной комиссией противотуберкулезного диспансера. Бедаквилин применялся в соответствии с действующими нормативными документами [3, 5] и инструкцией производителя по применению этого препарата. Химиопрепарат назначали по схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее (с 3 по 24 нед.) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 ч между дозами) на протяжении последующих 22 нед. (в суммарной дозе 600 мг в неделю) длительностью не более 24 нед. Прием всех противотуберкулезных препаратов, в том числе бедаквилина, строго контролировался медицинскими работниками.

Все пациенты перед началом химиотерапии с включением бедаквилина были обследованы, мониторинг их состояния во время лечения проводили по следующим параметрам: наличие интоксикации, индекс массы тела (ИМТ), наличие бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии и посева, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения. У всех пациентов имелись сведения о наличии множественной, в том числе широкой лекарственной устойчивости возбудителя, выделенного путем посева мокроты на жидкие и плотные питательные среды.

Поскольку на переносимость и эффективность противотуберкулезных препаратов может оказывать влияние сопутствующая патология, в исследовании оценивали структуру коморбидности.

Мониторинг безопасности использования бедаквилина проводили при ежедневном клиническом осмотре, исследовании биохимических лабораторных показателей функции печени не реже чем один раз в месяц, ЭКГ-обследовании перед назначением препарата, далее через 2, 12 и 24 нед. применения, при необходимости – чаще.

Эффективность лечения оценивали по критериям: прекращение бактериовыделения (микроскопия по Цилю – Нильсену и посев мокроты) и рубцевание полостей распада (рентгенологически). Дополнительным критерием эффективности определено клиническое улучшение (положительная динамика интоксикационного синдрома, ИМТ). Результаты лечения фиксировали в двух контрольных точках: 24 нед. приема бедаквилина и окончание основного курса химиотерапии (ОКХТ), определены средние сроки достижения намеченных критериев эффективности.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Windows Excel. При представлении данных использованы методы описательной статистики: для относительных величин (долей) ука-

заны 95%-ные доверительные интервалы (95%-ный ДИ) [4]; для количественных признаков описаны медиана и интерквартильный размах, в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Результаты исследования

Из 23 пациентов было 15 (65,2%) мужчин, средний возраст составил $35,8 \pm 13,6$ года, женщин – 34,8% (8/23), их возраст колебался от 17 до 58 лет (средний возраст $30,1 \pm 8,4$ года). Среди 23 пациентов преобладали лица молодого возраста 20-35 лет (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика больных туберкулезом, получавших химиотерапию с включением бедаквилина (n = 23)

Table 1. General characteristics of tuberculosis patients treated by chemotherapy regimen containing bedaquiline (n = 23)

Признак	Частота		
	(абс.)	%	95%-ный ДИ
Пол			
Мужской	15	65,2	42,7-83,6
Женский	8	34,8	16,4-57,3
Возраст			
До 20 лет	2	8,7	1,1-28,0
20-35 лет	14	60,9	38,5-80,3
36-44 года	2	8,7	1,1-28,0
45-59 лет	4	17,4	5,0-38,8
Более 60 лет	1	4,3	0,1-21,9
Категория случаев заболевания на момент назначения бедаквилина			
Впервые выявленные	7	30,4	13,2-52,9
Ранее леченные	10	43,4	23,2-65,5
Рецидив	6	26,1	10,2-48,4

У всех больных на момент назначения бедаквилина диагноз туберкулеза был подтвержден микробиологическими методами.

Сведения о категории случаев заболевания на момент назначения бедаквилина представлены в табл. 1. Лишь у 7/23 (30,4%) пациентов туберкулез был установлен впервые, у остальных это были случаи повторного лечения или рецидив туберкулеза. Из 16 пациентов, ранее леченных или с рецидивом, имели в анамнезе операции по поводу туберкулеза легких 5 (31,3%) пациентов.

Клинические формы туберкулеза у пациентов представлены в табл. 2, превалировал инфильтративный туберкулез, распространенность процесса при односторонних поражениях всегда была больше одной доли, двусторонние поражения были у 10 (43,5%) пациентов. У всех пациентов были полости распада в одном или обоих легких (табл. 2). Большинство больных имели клинические проявления в виде интоксикационного синдрома (21/23;

91,3%) и катаральные явления в легких – 12/23, 52,2% (табл. 2).

Все 23 пациента на момент назначения бедаквилина являлись бактериовыделителями. Методом бактериоскопии кислотоустойчивые микобактерии в мокроте определены у 15 (65,2%) пациентов, культуральным методом *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) установлены у всех 23 (100%) пациентов. Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на рис. 1. У 13/23 (56,5%) пациентов установлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ, у 6/23 (26,1%) – пре-ШЛУ МБТ (в 4 случаях с устойчивостью к аминогликозидам/капреомицину, в 2 – устойчивостью к фторхинолонам). Остальным 4 (17,4%) пациентам с МЛУ МБТ бедаквилин назначен в рамках IV режима химиотерапии при невозможности составить адекватную схему из других лекарственных препаратов [5].

Частота сопутствующей патологии, усложняющей течение и лечение специфического процесса, представлена на рис. 2. У 7 (30,4%) пациентов был гепатит, у 6 (26,1%) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (рис. 2). Поражение сердечно-сосудистой системы выявлено у 8 (34,8%) пациентов.

Перед назначением бедаквилина всем пациентам проведено ЭКГ-исследование. Абсолютных противопоказаний для назначения препарата не выявлено. Длительность интервала QT у 95,7% ($n = 22$)

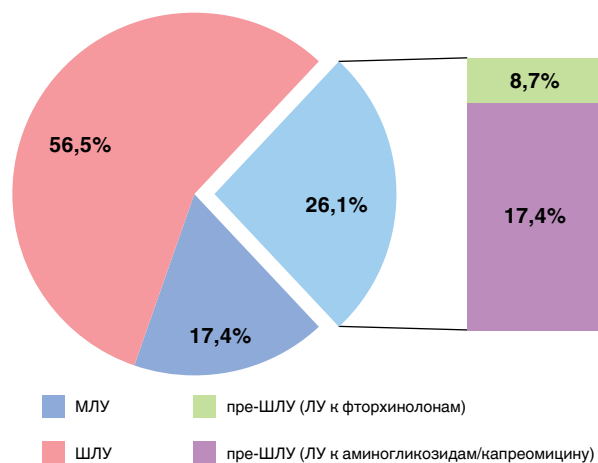


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом, получавших бедаквилин

Fig. 1. Drug resistance profiles of tuberculosis patients treated with bedaquiline

пациентов была менее 440 мс. У 1 больного интервал QT составил 520 мс без клинических признаков аритмии, учитывая впервые выявленный распространенный процесс с прогрессирующим течением, широкий спектр лекарственной устойчивости выделенного возбудителя, принято комиссионное решение о включении в схему химиотерапии бедаквилина с постоянным мониторингом ЭКГ. При

Таблица 2. Общая характеристика больных туберкулезом, получавших химиотерапию с включением бедаквилина ($n = 23$)

Table 2. General characteristics of tuberculosis patients treated by chemotherapy regimen containing bedaquiline ($n = 23$)

Характеристики	Частота		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Клинические формы туберкулеза			
Инfiltrативный	18	78,3	56,3-92,5
Диссеминированный	2	8,7	1,1-28,0
Кавернозный	1	4,3	0,1-21,9
Фиброзно-кавернозный	2	8,7	1,1-28,0
Распространенность легочного процесса			
Одностороннее поражение более доли	13	56,5	34,5-76,8
Двустороннее поражение	10	43,5	23,2-65,5
Деструкция легочной ткани			
Полость в одном легком до 3 см	10	43,5	23,2-65,5
Полость в одном легком более 3 см	4	17,4	5,0-38,8
Полости в обоих легких суммарно до 3 см	5	21,7	7,5-43,7
Полости в обоих легких суммарно более 3 см	4	17,4	5,0-38,8
Симптомы интоксикации			
Отсутствуют	2	8,7	1,1-28,0
Слабовыраженные	7	30,4	13,2-52,9
Умеренно выраженные	13	56,5	34,5-76,8
Выраженные	1	4,3	0,1-21,9
Наличие катаральных явлений в легких			
Отсутствуют	11	47,8	26,8-69,4
Разной степени выраженности	12	52,2	30,6-73,2

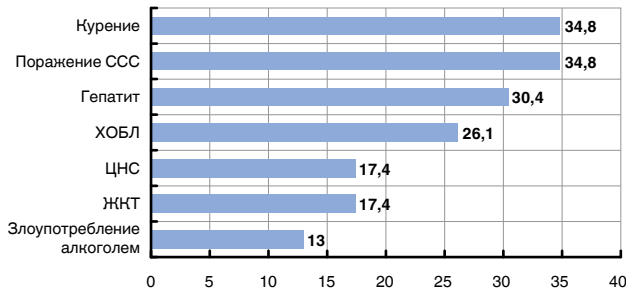


Рис. 2. Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом, получавших бедаквилин

Fig. 2. Concurrent conditions of tuberculosis patients treated with bedaquiline

повторных исследованиях, уже на фоне противотуберкулезной терапии с включением бедаквиллина, зафиксирована нормализация показателя.

Выбор режима и формирование схемы химиотерапии осуществляли в соответствии с действующими нормативными документами [3, 5] по результатам теста на лекарственную чувствительность МБТ. В сочетании с бедаквиллином в 100% случаев использовали циклосерин/теризидон. В схемы при МЛУ-ТБ чаще всего были включены аминогликозиды/капреомицин, фторхинолоны (преимущественно левофлоксацин), пирразинамид и ПАСК (91,3; 87,0; 74,0; 70,0% соответственно) (рис. 3). За счет бедаквиллина у всех пациентов удалось согласно режиму химиотерапии составить схему лечения из 5-6 химиопрепаратов.

Анализ эффективности режимов химиотерапии с включением бедаквиллина показал удовлетворительные показатели по всем критериям оценки результативности лечения больных туберкулезом, несмотря на предшествующие неудачи в терапии у ранее леченных пациентов (табл. 3).

К окончанию ОКХТ интоксикация купирована у 20 (87,0%) пациентов, у остальных существенно уменьшилась. В целом в выборке средний срок купирования интоксикации составил $70,6 \pm 41,4$ дня. ИМТ < 20 до начала лечения установлен у 13 (56,5%)

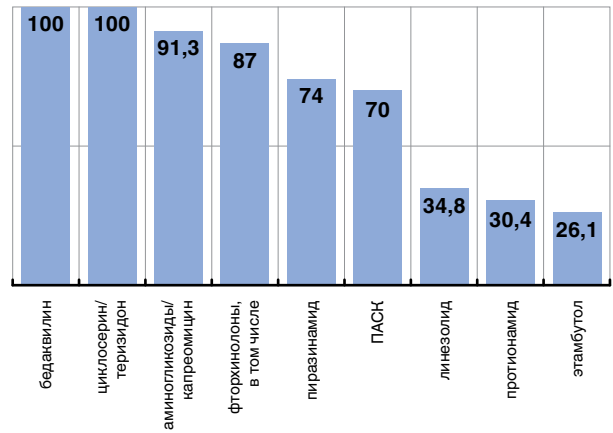


Рис. 3. Частота использования химиопрепаратов в схемах лечения больных туберкулезом, получавших бедаквилин

Fig. 3. The frequency of using anti-tuberculosis drugs in the treatment regimens of tuberculosis patients treated with bedaquiline

человек, средний показатель – $20,3 \pm 2,5$, к 24-й нед. лечения у всех пациентов зарегистрировано увеличение ИМТ (средний показатель – $21,2 \pm 2,5$).

В контрольной точке 24 нед. (окончание применения бедаквиллина в рамках IV/V режимов химиотерапии) негативация мокроты была достигнута у 86,7% (13/15, 95%-ный ДИ 62,1-96,3%) больных (бактериоскопия) и прекращение бактериовыделения (методом посева) – у 82,6% (19/23, 95%-ный ДИ 62,7-93,0%) пациентов.

По итогам окончания ОКХТ прекращение бактериовыделения, подтвержденное различными методами, осталось практически неизменным, лишь у 1 пациента снизилась массивность бактериовыделения и бактериоскопия стала отрицательной. Средний срок негативации мокроты составил $41,75 \pm 22,75$ дня (бактериоскопия) и $93,0 \pm 36,3$ дня (культуральным методом). Как видно из табл. 3, максимальной эффективности удалось добиться у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом туберкулеза.

Таблица 3. Эффективности режимов химиотерапии с включением бедаквиллина

Table 3. The efficiency of regimens containing bedaquiline

Категория пациентов	Прекращение бактериовыделения						Закрытие полости распада	
	всего, в том числе:		методом бактериоскопии		методом посева		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
24-я нед. химиотерапии (окончание курса бедаквиллина)								
Впервые выявленные	7/7	100	5/5	100	7/7	100	6/7	85,7
Рецидив	6/6	100	4/4	100	6/6	100	5/6	83,3
Ранее леченные	6/10	70,0	4/6	66,7	6/10	70,0	6/10	60,0
Итого	19/23	82,6	13/15	86,7	19/23	82,6	17/23	73,9
Окончание ОКХТ								
Впервые выявленные	7/7	100	5/5	100	7/7	100	7/7	100
Рецидив	6/6	100	4/4	100	6/6	100	5/6	83,3
Ранее леченные	6/10	70,0	14/15	93,3	6/10	70,0	8/10	80,0
Итого	19/23	82,6	14/15	93,3	19/23	82,6	20/23	87,0

К окончанию курса лечения бедаквилином рубцевание полостей распада (CV) достигнуто у 17/23 (73,9%, 95%-ный ДИ 53,6-87,5%) пациентов. Средний срок рубцевания каверны составил $135,0 \pm 45,8$ дня.

Итоговая эффективность по устранению полостей распада к окончанию ОКХТ составила 87,0% (20/23, 95%-ный ДИ 67,9-95,5%), так как еще 3 пациентам было проведено хирургическое лечение. Лучшие результаты по закрытию полостей распада на фоне химиотерапии с использованием бедаквилина были достигнуты у лиц с впервые выявленным туберкулезом 85,7% (6/7) и рецидивом туберкулеза 83,3% (5/6). У лиц, ранее леченных, удалось достичь стабилизации процесса и подготовить 3 из них к оперативному лечению.

Мониторинг безопасности химиотерапии выявил наличие нежелательных явлений (НЯ) у 7/23 пациентов (30,4%, 95%-ный ДИ 15,6-50,9%), при этом во всех случаях установлена причинно-следственная связь с химиопрепаратами. Пиразинамид вызвал артралгию у 2 пациентов и аллергическую реакцию – у 1; левофлоксацин был причиной бронхоспазма, кашля и сыпи у 1 пациента; прием

ПАСК стал причиной симптомов гастрита у 1 пациента. Все реакции были устранимыми. Бедаквлин продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, в том числе без проявления кардиотоксичности. За время наблюдения у пациентов отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы по ЭКГ не зафиксировано.

Малая группа наблюдения не позволяет однозначно оценить эффективность и безопасность лечения с применением бедаквилина у пациентов разных категорий. Однако представленный опыт может быть интересен для обобщения опыта применения бедаквилина в Российской Федерации.

Заключение

Режимы лечения больных МЛУ- и ШЛУ-ТБ с включением бедаквилина результативны по критерию прекращения бактериовыделения даже при предшествующей неэффективной терапии как у впервые выявленных больных, так и у лиц с хроническим течением специфического процесса. Бедаквлин удовлетворительно переносится пациентами в схемах IV/V режимов химиотерапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквлин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29-35.
2. Нечаева О. Б. Основные показатели по туберкулезу по Российской Федерации (за 2016 год предварительные) <http://mednet.ru/ru/novosti/1958-15032017--czniioiz-publikuet-predvaritelnye-dannye-po-tuberkulezu-za-2016-god.html> (Дата доступа: 18.05.17).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2000. – 312 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2015. – 72 с.
6. Diacon A. H., Pym A. I. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371 (8). – P. 723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
7. Introduction of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis at country level: implementation plan, 2013.

REFERENCES

1. Morozova T.I., Otpushhennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii (za 2016 god predvaritelnye)*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation (preliminary for 2016)]. <http://mednet.ru/ru/novosti/1958-15032017--czniioiz-publikuet-predvaritelnye-dannye-po-tuberkulezu-za-2016-god.html> (Accessed: 18.05.17).
3. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014. (In Russ.)
4. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica*. [Statistic analysis of medical data. Use of the applied software of Statistica]. Moscow, MediaSfera Publ., 2000, 312 p.
5. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 72 p.
6. Diacon A.H., Pym A.I. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371(8), pp. 723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
7. Introduction of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis at country level: implementation plan, 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Амурский областной противотуберкулезный диспансер»,
675000, Амурская область, г. Благовещенск,
ул. Литейная, д. 5.
Тел.: 8 (4162) 51-60-78.

Тихонова Лора Юрьевна

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: aoptd@mail.ru

Соколова Валентина Владимировна

врач-фтизиатр терапевтического отделения № 1.
E-mail: aoptd@mail.ru

Тарасюк Ирина Алексеевна

заведующая терапевтическим отделением № 2.
E-mail: aoptd@mail.ru

Екименко Алена Максимовна

врач-фтизиатр.
E-mail: aoptd@mail.ru

Черенкова Марина Анатольевна

врач-фтизиатр.
E-mail: aoptd@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации
ФМБА России»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики
и маркетинга в здравоохранении.
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15, корп. 1.
Тел.: 8 (499) 196-07-47.
E-mail: d62@lenta.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Amur Regional TB Dispensary,
5, Liteynaya St.,
Blagoveschensk,
Amur Region, 675000
Phone: +7 (4162) 51-60-78.

Lora Yu. Tikhonova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
E-mail: aoptd@mail.ru

Valentina V. Sokolova

Phthysiologist of Therapy Department no. 1.
E-mail: aoptd@mail.ru

Irina A. Tarasyuk

Head of Therapy Department no. 2.
E-mail: aoptd@mail.ru

Alena M. Ekimenko

Phthysiologist.
E-mail: aoptd@mail.ru

Marina A. Cherenkova

Phthysiologist.
E-mail: aoptd@mail.ru

Dmitry A. Kudlay

Professional Development Institute by the Russian Federal
Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Healthcare Economy
and Marketing Department.
Build. 1, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098
Phone: +7 (499) 196-07-47.
E-mail: d62@lenta.ru

Поступила 26.01.2018

Submitted as of 26.01.2018

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-002.5+615.015.5

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-6-51-57

РОЛЬ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В РАЗВИТИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ К ТОКСИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ИЗОНИАЗИДА

К. И. УСОВ^{1,2}, Т. А. ГУСЬКОВА³, Г. Г. ЮШКОВ¹¹НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», г. Ангарск, Россия²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Иркутск, Россия³Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, г. Ярославль, Россия

Цель исследования: оценить влияние непрерывного и курсового (прерывистого) применения пиридоксина гидрохлорида в сочетании с изониазидом на скорость развития толерантности организма крыс в условиях токсикологического эксперимента.

Материалы и методы. В экспериментах использовали препарат изониазид (таблетки, 0,3 г) и субстанцию пиридоксина гидрохлорида (порошок, 50,0 г). В качестве экспериментально-биологических моделей использовали белых крыс-самцов.

Основные результаты. Приведены данные экспериментальных исследований токсикологической толерантности крыс к противотуберкулезному препарату изониазиду при его совместном применении с пиридоксина гидрохлоридом. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии пиридоксина гидрохлорида на скорость развития толерантности организма к токсическому действию изониазида. Показано, что прерывистое (короткими курсами) совместное применение пиридоксина гидрохлорида с изониазидом в сравнении с непрерывным (постоянным) его использованием приводит к более медленному развитию токсикологической толерантности крыс к изониазиду.

Ключевые слова: среднесмертельная доза (DL₅₀), противотуберкулезный препарат изониазид, пиридоксина гидрохлорид (витамин B₆), толерантность

Для цитирования: Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 51-57. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-51-57

ROLE OF PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE IN THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO THE TOXIC ACTION OF ISONIAZID IN ANIMALS

K. I. USOV^{1,2}, T. A. GUSKOVA³, G. G. YUSHKOV¹¹Research Institute of Biophysics by Angarsk State Technical University, Angarsk, Russia²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³M. V. Dorogov Center for Pharmaceutical Technology Transfer, Yaroslavl, Russia

The objective of the study: to assess the impact of continuous and course (intermittent) use of pyridoxine hydrochloride in combination with isoniazid on the rate of tolerance development in rats under conditions of a toxicological experiment.

Subjects and methods. Isoniazid (tablets, 0.3 g.) and the substance of pyridoxine hydrochloride (powder, 50.0 g.) were used for the experiment. Male white rats were used as experimental biological models.

Main results. The article presents data on experimental study of toxicologic tolerance of rats to the anti-tuberculosis drug of isoniazid with its administration simultaneously with pyridoxine hydrochloride. The obtained data provided the evidence about the impact of pyridoxine hydrochloride on the rate of how fast the host developed the tolerance to the toxic action of isoniazid. It has been proved that intermittent (by short courses) use of pyridoxine hydrochloride with isoniazid versus its continuous use resulted in a slower development of toxicological tolerance to isoniazid in rats.

Key words: median lethal dose (DL₅₀), the anti-tuberculosis drug of isoniazid, pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆), tolerance

For citations: Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance to the toxic action of isoniazid in animals. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 51-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-51-57

Начиная с 1998 г. стандарты Минздрава РФ по лечению больных туберкулезом органов дыхания предусматривают обязательное назначение пиридоксина гидрохлорида (витамина B₆) в дозе 60-100 мг/сут всем больным, получающим изониазид, независимо от пути его введения, для улучшения переносимости последнего [13]. Фиксированные дозы пиридоксина гидрохлорида также включены в целый ряд комбинированных противотуберкулезных препаратов (ПТП) [10]. В отличие от российского стандарта лечения туберкулеза, международные рекомендации при применении изониазида в суточной дозе

длительно не требуют постоянного назначения витамина B₆ лицам без выявленного гиповитаминоза, диспротеинемии и алкоголизма [13].

Это обстоятельство, а также проведенные ранее исследования толерантности организма к изониазиду [6] предопределили актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оценить влияние непрерывного и курсового (прерывистого) применения пиридоксина гидрохлорида на скорость развития толерантности организма крыс в условиях токсикологического эксперимента с изониазидом.

Материалы и методы

В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, а также на основе многолетнего экспериментального опыта сотрудников лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» по изучению ПТП в качестве экспериментально-биологической модели выбраны белые нелинейные крысы-самцы массой 180-200 г [3, 5, 10, 12]. Критериями включения животных в эксперимент являлись: заключение Службы ветеринарии Иркутской области, отсутствие видимых проявлений заболеваний, однородность по массе тела, в ряде случаев – по анализу периферической крови и некоторым другим показателям в соответствии с принятыми в лаборатории стандартными операционными процедурами и паспортом состояния лабораторных животных. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019883). Эксперименты проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [14], «Правила надлежащей лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.) [15] и разрешены локальным этическим комитетом.

Проводили сравнительное изучение влияния фиксированных (неизменных на протяжении всего эксперимента) токсических доз: изониазида без пиридоксина гидрохлорида (1-я опытная группа) и пиридоксина гидрохлорида без изониазида (2-я опытная группа), изониазида с пиридоксина гидрохлоридом в условиях сочетанного непрерывного введения (3-я опытная группа), в условиях сочетанного прерывистого (курсового) введения пиридоксина гидрохлорида (4-я опытная группа). Изониазид вводили ежедневно, внутрижелудочно, 1 раз в сутки до наступления гибели, всем группам крыс, включенных в эксперимент, в дозах, дробных от среднесмертельной, установленной и рассчитанной по методу Кербера [8]: 1/2 (600 мг/кг), 1/4 (300 мг/кг) и 1/6 (200 мг/кг) от DL_{50} .

Пиридоксина гидрохлорид вводили внутрижелудочно в суточной дозе 60 мг/кг (в 20 раз ниже среднесмертельной дозы изониазида [8]) во всех сериях эксперимента, включенных во 2-ю и в 3-ю опытные группы. Длительность применения пиридоксина гидрохлорида во 2-й и 3-й опытных группах определялась индивидуальной продолжительностью жизни каждого животного после его включения в экспери-

мент, введение пиридоксина гидрохлорида осуществляли до наступления гибели. Курсовое введение пиридоксина гидрохлорида (4-я опытная группа) представляло собой 10-дневное внутрижелудочное введение пиридоксина гидрохлорида в суточной дозе 60 мг/кг. Показанием к назначению 10-дневного курсового введения пиридоксина гидрохлорида в условиях эксперимента являлись: ежемесячное определение ксантуруеновой кислоты в моче крыс, ежедневный осмотр животных с определением неврологического статуса, проявлений судорог с оценкой их тяжести по шкале Мареша [7]. Экскрецию ксантуруеновой кислоты в суточной моче крыс, как диагностически значимого биомаркера измененного обмена триптофана на фоне длительного воздействия ПТП, приводящего к дефициту пиридоксина в организме подопытных животных [9], определяли спектрофотометрическим методом. Мочу собирали в обменные клетки чешской фирмы Simax. Во всех группах регистрировали уровень летальности животных, максимальную продолжительность жизни (в сутках), а также максимальную продолжительность жизни последнего подопытного животного в экспериментальной группе и среднюю продолжительность жизни (в часах и сутках) каждого подопытного животного от начала эксперимента до наступления его гибели.

Начиная с конца 1-го мес. введения изониазида в дозе 200 мг/кг (1/6 от DL_{50}) определяли функциональную способность ЦНС подопытных крыс суммировать подпороговые импульсы при свободном положении животного по методике определения суммационно-подпорогового показателя (СПП), с использованием электростимулятора ЭС-50-1 (Россия) в конструкции В. Д. Бартенева [4]. Детоксицирующую функцию печени оценивали по длительности сна животных после внутрибрюшинного введения 2%-ного раствора гексенала в дозе 90 мг/кг [12]. Рандомизацию крыс на группы проводили по принципу исследуемого диапазона доз, каждая группа состояла из 20 крыс-самцов ($n = 20$).

В экспериментах использованы препарат изониазид производства ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н. А. Семашко» (таблетки, 0,3 г) и субстанция пиридоксина гидрохлорида производства ДСМ «Нутришнл Продактс Гмбх», Германия (порошок, 50,0 г). Животным вводили лекарственные средства однократно, внутрижелудочно в виде суспензии в дистиллированной воде, с помощью металлического атравматичного зонда. Длительность применения изониазида определялась индивидуальной продолжительностью жизни каждого подопытного животного после его включения в эксперимент, введение изониазида осуществляли до наступления гибели. Дозирование проводили по количеству активного вещества (изониазида) в таблетке, индивидуально для каждого подопытного животного с учетом ежедневного предварительного

(за 15 мин до введения) мониторинга массы тела. Перед введением препарата изониазид таблетки растирали в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл [3, 12].

Для обработки полученных результатов применяли методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2010, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2010 (Microsoft Co., США); правообладатель лицензии ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m), проводили оценку значимости различий средних величин по t -критерию, коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Методики расчета показателей соответствуют общепринятым, изложенным в руководстве по математической статистике для медико-биологических исследований [1].

Результаты исследования

Результаты экспериментального токсикологического исследования влияния пиридоксина гидрохлорида, вводимого в дозе 60 мг/кг, на скорость развития толерантности к изониазиду, вводимому в токсических дозах, дробных от (ранее установленной) среднесмертельной ($DL_{50} = 1\,233 \pm 43$ мг/кг – крысы-самцы [8]), представлены в табл. 1. Ранее проведенные исследования [6] по изучению клиники острой токсичности изониазида показали, что при его введении в среднесмертельной дозе летальность наступала не позднее 1-х сут от момента введения, выжившие животные постепенно

выходили из состояния визуально определяемой интоксикации, в более поздние сроки наблюдения летальность отсутствовала. При введении среднесмертельной дозы пиридоксина гидрохлорида ($DL_{50} = 10\,000 \pm 531$ мг/кг – крысы-самцы [11]) на 3-4-е сут у подопытных крыс-самцов проявлялись признаки тяжелого неврологического нарушения – в двигательной сфере с развитием парализации задних конечностей на фоне усиления проявлений мышечной гипотонии и наступлением летальности к 7-м сут наблюдения.

Данные сравнительного анализа показателей (летальность, средняя (СПЖ) и медианная продолжительность жизни (МПЖ), табл. 1) свидетельствовали о влиянии пиридоксина гидрохлорида (вводимого на протяжении всего эксперимента непрерывно, совместно с токсическими дозами изониазида) на снижение чувствительности крыс к токсическим дозам изониазида и на повышение скорости развития толерантности крыс к изониазиду. Введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 60 мг/кг с изониазидом в дозах 600, 300 и 200 мг/кг (что соответствовало $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{6}$ от DL_{50} изониазида) приводило к достоверному (двукратному) увеличению СПЖ крыс по сравнению с животными, не получавшими пиридоксина гидрохлорид.

Результаты изучения влияния пиридоксина гидрохлорида (в дозе 60 мг/кг) на СПЖ крыс при его курсовом (прерывистом) введении совместно с непрерывным введением изониазида в дозе 200 мг/кг ($\frac{1}{6}$ от DL_{50}) представлены в табл. 2. Выявленный в условиях данного эксперимента неврологический симптомокомплекс нежелательных эффектов, вызванный введением изучаемых лекарственных средств, условно разделен на ранний этап (1-60-е сут

Таблица 1. Летальность, средняя (СПЖ) и максимальная (МПЖ) продолжительность жизни крыс при ежедневном пероральном введении препарата изониазид с пиридоксина гидрохлоридом (витамин В₆) и без него, $n = 120$ (ежедневное введение препаратов до наступления летальности всех подопытных крыс)

Table 1. Morality, the median and maximum life time of rats under the daily oral administration of isoniazid with pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆) and without it, $n = 120$ (daily administration of drugs till achieving lethal outcomes in all rats)

Дозы изониазида и пиридоксина гидрохлорида	Летальность*					СПЖ, ч ($M \pm m$)	МПЖ, сут
	через 1 нед.	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год		
600 мг/кг изониазида ($\frac{1}{2}$ от DL_{50})	5/20	15/15	–	–	–	290,4 \pm 27,3 (1)	20
600 мг/кг изониазида ($\frac{1}{2}$ от DL_{50}) + 60 мг/кг пиридоксина	0/20	14/20	6/6	–	–	585,6 \pm 48,6 (1)	35
300 мг/кг изониазида ($\frac{1}{4}$ от DL_{50})	0/20	2/20	6/18	12/12	–	2 613,6 \pm 235,5 (2)	170
300 мг/кг изониазида ($\frac{1}{4}$ от DL_{50}) + 60 мг/кг пиридоксина	0/20	0/20	2/20	8/18	10/10	4 725,6 \pm 347,9 (2)	319
200 мг/кг изониазида ($\frac{1}{6}$ от DL_{50})	0/20	0/20	4/20	11/16	5/5	3 821,9 \pm 257,4 (3)	216
200 мг/кг изониазида ($\frac{1}{6}$ от DL_{50}) + 60 мг/кг пиридоксина	0/20	0/20	0/20	4/20	14/16	6 834,2 \pm 434,9 (3)	366**
Уровень значимости различий между экспериментальными группами, получавшими и не получавшими пиридоксина гидрохлорид $p(t)$						$p(t)_{1-1; 2-2; 3-3} < 0,001$	

Примечание: * – в числителе – число погибших крыс (летальность), в знаменателе – общее число животных в группе с учетом хронологической летальности крыс в экспериментальной группе; ** – максимальная продолжительность жизни 10% подопытных крыс превысила 1 календарный год и составила 418 сут для последнего подопытного животного в группе, в условиях ежедневного введения препаратов до наступления гибели

Таблица 2. Степень судорожной активности, неврологические признаки лекарственной нейротоксичности, средняя продолжительность жизни крыс, $n = 80$ (ежедневное введение препаратов до наступления гибели всех подопытных крыс)

Table 2. The degree of convulsive activities, neurological manifestations of neurotoxicity, the median life time of rats, $n = 80$ (daily administration of drugs till achieving lethal outcomes in all rats)

Схемы внутривенного введения препаратов и их дозы	Частота (%) и тяжесть (баллы по шкале Мареша) судорожной активности (1-60-й день)	Неврологические признаки нейротоксичности за 60 дней до наступления гибели	СПЖ, сут ($M \pm m$)
Непрерывное введение изониазида 200 мг/кг	100%, 3 балла	Судороги, центральный односторонний гемипарез конечностей; мышечная гипотония [6]	159,2 \pm 10,7 (1)
Непрерывное введение пиридоксина г/х 60 мг/кг	100%, 1 балл	Парапарез задних конечностей [11], сенситивная атаксия. Парестезии, мышечная гипотония, нарушение болевого восприятия	205,3 \pm 3,5 (2)
Непрерывное введение пиридоксина г/х 60 мг/кг с изониазидом 200 мг/кг	40%, 1 балл	Парапарез задних конечностей; сенситивная атаксия; прогрессирующая мышечная гипотония, атония мышц	284,8 \pm 18,1 (3)
Прерывистое (курсовое) введение пиридоксина г/х 60 мг/кг с непрерывным введением изониазида 200 мг/кг	35%, 1 балл	Интермиттирующая мышечная гипотония, заторможенность, вялость, сонливость, малоподвижность	213,3 \pm 11,4 (4)
Уровень значимости различий между экспериментальными группами $p(t)$			$p(t)3-4 < 0,05$ $p(t)1-4 < 0,01$ $p(t)1-2 < 0,001$

наблюдения за крысами, характеризовавшийся проявлением фрагментарной судорожной активности крыс, преимущественно наблюдавшейся через 1-3 ч после введения препаратов) и поздний этап (60 дней до наступления гибели, который характеризовался устойчивыми и усиливающимися по степени тяжести неврологическими нарушениями, приводящими к гибели животных).

Курсовое введение пиридоксина гидрохлорида достоверно снижало скорость развития толерантности к изониазиду по сравнению с данными по СПЖ крыс, получавших пиридоксин непрерывно на протяжении всего эксперимента (табл. 2).

В картине интоксикации, вызванной введением лекарственной комбинации изониазид в дозе 200 мг/кг + пиридоксина гидрохлорид в дозе 60 мг/кг, судорожная активность крыс на ранних этапах проявления нежелательных эффектов (1-60-й день эксперимента с максимумом выраженности их проявления у 70% крыс, при длительности введения лекарственных средств с 34-го дня и у 30% крыс – с 41-го дня от начала введения) по степени и тяжести была ниже и находилась вне зависимости от курсового и непрерывного применения пиридоксина в сравнении с описанной ранее клинической картиной отравления изониазидом при его многократном введении в токсических дозах [6]. На поздних этапах проявления нежелательных эффектов в группах с непрерывным введением пиридоксина в высокой дозе при оценке неврологического статуса крыс установлено развитие афферентного парапареза задних конечностей, арефлексии, сенситивной атаксии (эффекты наступали у 70% крыс после 11 мес., у 10% – после 1 календарного года и 1 мес. длительности введения лекарственных средств). Эти признаки можно отнести именно к нейротоксическим эффектам длительно применяемого пиридоксина [11], а не

изониазида (табл. 2). В группах с курсовым (прерывистым) применением пиридоксина и без него таких эффектов в условиях эксперимента не получено, характерным признаком являлось проявление интермиттирующей мышечной гипотонии с синхронным колебанием массы тела крыс. В опытной группе крыс (группа 2) с длительным введением одного пиридоксина гидрохлорида в дозе 60 мг/кг выявлены мышечная гипотония, парестезии (табл. 2), проявляющиеся аберрациями поведения: избыточным грумингом с использованием передних лап и попытками вовлечения задних лап, подергиванием головы и туловища, судорогами с вовлечением головы и передних конечностей, часто с потерей контроля над поддержанием позы. После прекращения судорог крысы занимали позу, при которой стремились к избеганию контакта стоп конечностей с поверхностью пола клетки, пальцы на лапках были раздвинуты в стороны. За 1-2 нед. до наступления биологической смерти у животных развивался парапарез задних конечностей (рефлекс сгибания задней конечности не определялся, болевая реакция на сжатие, покалывание отсутствовала), усиливались признаки проявления сенситивной атаксии (у 90% крыс к началу 7-го мес. применения пиридоксина гидрохлорида наступали данные явления).

Масса тела крыс достоверно снижалась в группах с применением пиридоксина, но более интенсивно – в группе с непрерывным его введением. Снижение массы тела крыс по сравнению с таковой у крыс из группы динамического контроля за 60 дней до наступления гибели составила 43% для крыс с непрерывным введением пиридоксина и 12% – для крыс с курсовым введением. У крыс из опытной группы (группа 1), получавших только изониазид без пиридоксина, наблюдался достоверный прирост массы тела (32%) по сравнению с крысами из группы динамического контроля, в последнем случае прирост массы тела

наблюдался не из-за преобладания синтетических процессов, а вследствие задержки воды в брюшной (развитие асцита) и плевральной полостях (признаки гидроторакса), определяемой макроскопически при незамедлительном вскрытии павших крыс.

Результаты диагностического исследования лекарственно-индуцированной ксантурурии (экскреции ксантуреновой кислоты почками в мочу подопытных крыс), вызванной многократным введением изониазида (доза 200 мг/кг) в условиях сочетанного его введения с пиридоксина гидрохлоридом, представлены на рис. 1.

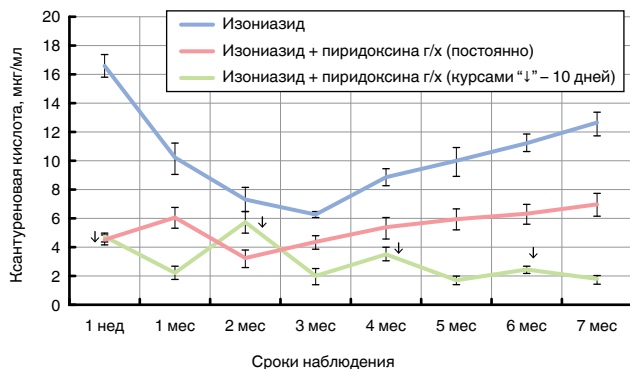


Рис. 1. Динамика ксантурурии у крыс (мкг/мл), индуцированной многократным пероральным введением изониазида, в дозе 200 мг/кг (1/5 от DL_{50} изониазида), в сочетании с курсовым (прерывистым) и непрерывным введением пиридоксина гидрохлорида, а также без него

Fig. 1. Changes in xanthinuria in rats (mg/ml), induced by multiple oral administrations of isoniazid in the dose of 200 mg/kg (1/5 of DL_{50} of isoniazid), in combinations with course (intermittent) and continuous administration of pyridoxine hydrochloride and without it

Выявление в моче крыс ксантуреновой кислоты в количествах выше 2 мкг/мл явилось основанием для назначения крысам 10-дневного курса пиридоксина гидрохлорида в дозе 60 мг/кг. Содержание ксантуреновой кислоты в моче крыс, превышающее 2 мкг/мл, имело прямую значимую корреляцию ($r_s = 0,975$) с регистрацией проявления минимальной и средней тяжести судорожной активности у крыс. Как видно из рис. 1, курсовое введение пиридоксина гидрохлорида снижало уровень экскреции ксантуреновой кислоты в мочу крыс, в то же время непрерывное назначение пиридоксина гидрохлорида с изониазидом не приводило к снижению уровня ксантурурии у крыс.

Данные о функциональном состоянии ЦНС крыс по ее способности к суммации подпороговых импульсов приведены на рис. 2. Функциональные возможности печени крыс, оцененные по продолжительности наркотического сна [12], вызванного внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 90 мг/кг, представлены на рис. 3.

На рис. 2 представлены результаты измерения СПП в относительных величинах (по отношению к

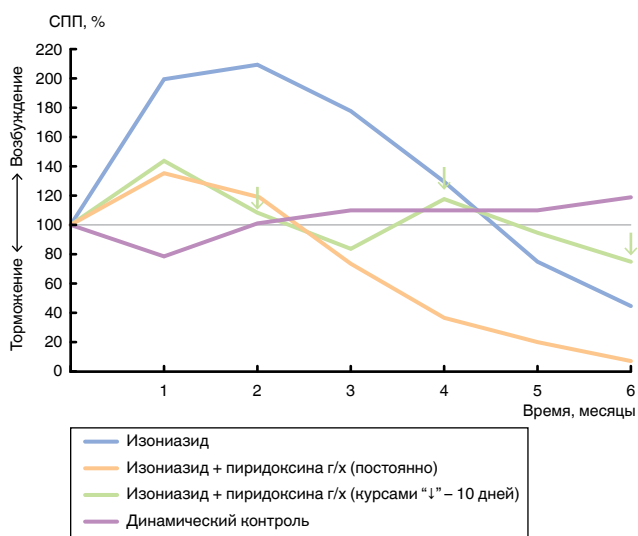


Рис. 2. Динамика суммационно-подпорогового показателя у крыс, получавших изониазид в дозе 200 мг/кг (1/5 от DL_{50} изониазида) в сочетании с курсовым (прерывистым) и непрерывным применением пиридоксина гидрохлорида и без него

Fig. 2. Changes in the summation-threshold index in the rats receiving isoniazid in the dose of 200 mg/kg (1/5 of DL_{50} of isoniazid), in combinations with course (intermittent) and continuous administration of pyridoxine hydrochloride and without it

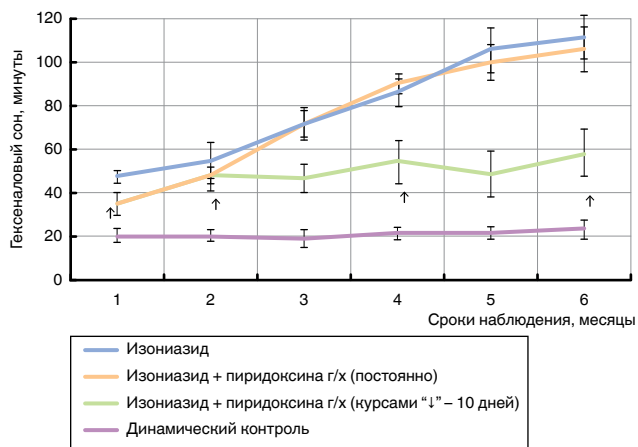


Рис. 3. Динамика продолжительности наркотического сна у крыс, получавших изониазид, в дозе 200 мг/кг (1/5 от DL_{50} изониазида) в сочетании с курсовым (прерывистым) и непрерывным применением пиридоксина гидрохлорида, а также без него

Fig. 3. Changes in duration of drug-induced sleep in the rats receiving isoniazid in the dose of 200 mg/kg (1/5 of DL_{50} of isoniazid), in combinations with course (intermittent) and continuous administration of pyridoxine hydrochloride and without it

фоновому контролю, $p > 0,05$). Изменения СПП во всех опытных группах крыс на конец 2-го мес. эксперимента имели общую направленность, свидетельствующую о преобладании процессов возбуждения в ЦНС над процессами торможения. Ко 2-му мес. экс-

перимента процессы возбуждения в ЦНС достигли максимума (при $p \leq 0,05$) в группах крыс, получавших ежедневно только изониазид в дозе 200 мг/кг. Изменения СПП имели прямую значимую корреляцию ($r_s = 0,922$) с визуальным проявлением у крыс судорог, а в 10% случаев подаваемый с диагностической целью электрический ток при регистрации СПП инициировал развитие самостоятельно проходящих кратковременных судорог с тяжестью проявления в 2-3 балла по шкале Мареша.

Изменения СПП у крыс групп 1 и 3 начиная с 3-го мес. имели общую направленность к снижению, что свидетельствовало о достоверно нарастающем формировании процессов торможения ЦНС, проявляющихся в снижении возбудимости ЦНС (при $p \leq 0,05$) – максимум проявлений приходился на опытную группу 3, с непрерывным сочетанным введением пиридоксина с изониазидом.

В опытной группе 4, с прерывистым (курсовым) применением пиридоксина гидрохлорида с изониазидом, регистрируемые величины СПП начиная со 2-го мес. не имели значимых различий с группами интактного контроля. Курсовое назначение пиридоксина (группа 4) не приводило к фатальному торможению ЦНС по сравнению с его непрерывным применением (группа 3).

У крыс, получавших только изониазид в дозе 200 мг/кг, наблюдалась обратная динамика, свидетельствующая о достоверном возрастании уровня возбудимости с 1-го по 3-й мес. (при $p \leq 0,05$), которая сменялась нарастающим снижением возбудимости в ЦНС.

Исследование влияния пиридоксина гидрохлорида, применяемого совместно с изониазидом, на неспецифические ферментативные системы печени с помощью гексеналовой пробы выявило во всех подопытных группах крыс достоверное увеличение продолжительности сна (рис. 3), $p < 0,05$, к концу 6-го мес. регистрации показателя по отношению к контрольной группе интактных крыс. В 30% случаев на 5-6-й месяц у подопытных крыс наблюдалось

наступление глубокого и продолжительного сна – более 2 ч. Животные теряли способность к самостоятельному пробуждению, рефлекс у крыс, включая корнеальный (роговичный), были угнетены. В этих случаях незамедлительно подкожно вводили дыхательные analeптики (раствор кофеина-бензоата натрия, кордиамина). В крайне редких случаях, когда не удавалось достичь пробуждения, после введения растворов кофеина или кордиамина внутривенно в хвостовую вену крыс вводили раствор бемегида (антагонист гексенала), после чего во всех случаях наступало пробуждение с проявлением инициируемой введением analeптика нежелательной реакции – судорог, тяжестью до 2 баллов по шкале Мареша.

Заключение

Совместное непрерывное применение пиридоксина гидрохлорида с изониазидом приводило к двукратному увеличению скорости развития толерантности к вводимым токсическим дозам изониазида и усиливало проявление признаков нейротоксичности, свойственных не только изониазиду, но и пиридоксину [11] в условиях их многократного длительного введения. Курсовое применение пиридоксина гидрохлорида (короткими, 10-дневными курсами в высокой дозе) приводило к замедлению скорости развития толерантности к токсическим дозам изониазида и снижало проявление неврологических признаков нейротоксичности изониазида. Применение пиридоксина гидрохлорида с изониазидом приводило к достоверному снижению массы тела, что расценивали как проявление нежелательного побочного эффекта, который был выражен в большей степени при непрерывном применении пиридоксина с изониазидом. Полученные экспериментальные данные могут быть приняты к сведению специалистами при составлении рациональных режимов химиотерапии туберкулеза с использованием изониазида, применяемого совместно с пиридоксина гидрохлоридом.

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. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – С. 81-266.
2. Компанцева Е. В., Овчаренко Л. П., Халата А. В. Фармакокинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // Экология человека. – 2007. – № 2. – С. 7-10.
3. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 804-809.
4. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. – М.: Медицина, 1964. – С. 33-40.
5. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». – М., 1991. – 115 с.

REFERENCES

1. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Medical biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999, pp. 81-266.
2. Kompantseva E.V., Ovcharenko L.P., Khalata A.V. Pharmacokinetic and general toxic assessment of granules of isoniazid and pyridoxine hydrochloride. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 2, pp. 7-10. (In Russ.)
3. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv, Ch. 1*. [Guidelines on pre-clinical trials of medications. Part 1]. Moscow, Grif I K Publ., 2012, pp. 804-809.
4. Rylova M.L. *Metody issledovaniya khronicheskogo deystviya vrednykh faktorov sredy v eksperimente*. [Methods of studying the chronic action of harmful environmental factors in the experiment]. Moscow, Meditsina Publ., 1964, pp. 33-40. (In Russ.)

6. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Развитие токсикологической толерантности к изониазиду в условиях эксперимента // Токсикологический вестник. – 2017. – № 2. – С. 2-11.
7. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Сравнительное экспериментальное токсикологическое исследование комбинированного противотуберкулезного препарата, содержащего и не содержащего пиридоксина гидрохлорид // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 16-24.
8. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Чувствительность животных различных возрастных групп к изониазиду в условиях токсикологического эксперимента // Токсикологический вестник. – 2016. – № 5. – С. 36-43.
9. Усов К. И., Юшков Г. Г., Машанов А. В. Ксантуреновая кислота как диагностически значимый биомаркер при длительном применении современных противотуберкулезных препаратов (экспериментальное исследование) // Биофармацевтический журнал. – 2016. – Т. 6, № 8. – С. 45-49.
10. Усов К. И., Юшков Г. Г., Машанов А. В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование) // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 76-82.
11. Усов К. И., Юшков Г. Г., Шульгина Н. А. К изучению формирования физиологического отклика животного на однократное воздействие мегадозы витамина В6 в условиях эксперимента // Мед. академический журнал. – 2010. – № 5. – С. 36-37.
12. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – С. 244-253.
13. http://www.medicinform.net/tuberculos/book/tb_book9.htm.
14. <http://www.docs.cntd.ru/document/456016716>.
15. <http://www.docs.cntd.ru/document/420350679>.
5. RD 64-126-91 "Pravila doklinicheskoj otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP)". [RD 64-126-91. Rules of pre-clinical safety assessment of pharmacological agents (GPL)]. Moscow, 1991, 115 p.
6. Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Development of toxic tolerance to isoniazid in the experiment. *Toksikologicheskij Vestnik*, 2017, no. 2, pp. 2-11. (In Russ.)
7. Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Comparative experimental toxicological study of combinations of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 16-24. (In Russ.)
8. Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Sensitivity of animals from different age groups to isoniazid under conditions of a toxicological experiment. *Toksikologicheskij Vestnik*, 2016, no. 5, pp. 36-43. (In Russ.)
9. Usov K.I., Yushkov G.G., Mashanov A.V. Xanthurenic acid as a valuable diagnostic factor in continuous use of modern anti-tuberculosis drugs (an experimental study). *Biofarmatsevticheskij Zhurnal*, 2016, vol. 6, no. 8, pp. 45-49. (In Russ.)
10. Usov K.I., Yushkov G.G., Mashanov A.V. Acute toxicity of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 76-82. (In Russ.)
11. Usov K.I., Yushkov G.G., Shulgina N.A. On the study of formation of a physiological response of an animal to single action of megadose of B6 in the experiment. *Med. Akademicheskij Zhurnal*, 2010, no. 5, pp. 36-37. (In Russ.)
12. Khabriev R.U. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmatsevticheskikh veshchestv*. [Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmaceutical substances]. Moscow, Meditsina Publ., 2005, pp. 244-253.
13. http://www.medicinform.net/tuberculos/book/tb_book9.htm.
14. <http://www.docs.cntd.ru/document/456016716>.
15. <http://www.docs.cntd.ru/document/420350679>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»,
665835, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2.

Усов Константин Ильич

кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ.
Тел.: 8 (3955) 95-70-68.
E-mail: konstausov@yandex.ru

Юшков Геннадий Георгиевич

кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ.
E-mail: prof_ushkov@mail.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна

Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заместитель председателя Всероссийской общественной организации токсикологов, ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований.
150010, г. Ярославль, ул. Технопарковая, д. 11/2.
E-mail: tagus@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Research Institute of Biophysics by Angarsk State Technical University,
2, Partizanskaya St., Angarsk, Irkutsk Region, 665835

Konstantin I. Usov

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Laboratory of Toxicological Tests and Testing Laboratory Center.
Phone: +7 (3955) 95-70-68.
E-mail: konstausov@yandex.ru

Gennady G. Yushkov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Researcher of Laboratory of Toxicological Tests and Testing Laboratory Center.
E-mail: prof_ushkov@mail.ru

Tatiana A. Guskova

M.V. Dorogov Center for Pharmaceutical Technology Transfer, Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Honoured Researcher of the Russian Science, Deputy Head of All-Russian Public Organization of Toxicologists, Leading Researcher of Pre-clinical Trials Department.
11/2, Tekhnoparkovaya St., Yaroslavl, 150010
E-mail: tagus@rambler.ru

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТКИ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ, ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

С. И. КАЮКОВА¹, О. Г. КОМИССАРОВА¹, Н. Л. КАРПИНА¹, В. В. РОМАНОВ¹, Е. В. УВАРОВА², И. В. ЛИМАРОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение успешного ведения беременности, родов и послеродового периода у пациентки с фиброзно-кавернозным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и многократными торакальными операциями в анамнезе. Показана возможность рождения здорового доношенного ребенка у матери с тяжелой формой туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение

Для цитирования: Каюкова С. И., Комиссарова О. Г., Карпина Н. Л., Романов В. В., Уварова Е. В., Лимарова И. В. Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациентки с лекарственно-устойчивым, деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 58-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-58-63

MANAGEMENT OF PREGNANCY, DELIVERY AND POST-NATAL PERIOD IN THE PATIENT WITH DRUG RESISTANT DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AFTER SEVERAL SURGERIES

S. I. KAYUKOVA¹, O. G. KOMISSAROVA¹, N. L. KARPINA¹, V. V. ROMANOV¹, E. V. UVAROVA², I. V. LIMAROVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of the successful management of pregnancy, delivery and post-natal period in the female patient with fibrous cavernous tuberculosis with extensive drug resistance and multiple thoracic surgeries in the past. This clinical case demonstrates that it is possible for a mother with the advanced form of tuberculosis to give birth to a healthy mature newborn.

Key words: tuberculosis, pregnancy, drug resistance, surgical treatment

For citations: Kayukova S.I., Komissarova O.G., Karpina N.L., Romanov V.V., Uvarova E.V., Limarova I.V. Management of pregnancy, delivery and post-natal period in the patient with drug resistant destructive pulmonary tuberculosis after several surgeries. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 58-63. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-58-63

Диагностика и лечение туберкулеза во время беременности являются одними из самых сложных разделов фтизиатрии. В Российской Федерации мнения разных исследователей о сохранении беременности и благоприятных перинатальных исходах у женщин, больных туберкулезом, различаются. Одни исследователи рекомендуют прерывать беременность, объясняя это тем, что применение противотуберкулезных препаратов негативно влияет на организм беременной и плода [1, 3]. Другие авторы считают, что при мультидисциплинарном (акушерском и фтизиатрическом) ведении беременных, больных туберкулезом, при должной приверженности их к лечению высока вероятность благоприятных исходов для матери и плода, а также эффективного лечения туберкулезного процесса [2, 4]. Мнение зарубежных коллег по этому вопросу однозначно – беременность у больных туберкулезом необходимо сохранять, химиотерапию проводить с учетом срока беременности, акушерской ситуации, клинической формы туберкулеза,

чувствительности к противотуберкулезным препаратам и наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии [5, 6]. Поэтому демонстрация успешного ведения беременности, родов и послеродового периода у пациентки с тяжелой формой туберкулеза легких и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя представляет несомненный интерес.

Приводим клиническое наблюдение. Пациентка П. 1986 г. р. впервые обратилась за консультативной помощью в консультативно-поликлиническое отделение ЦНИИТ в 2010 г. с жалобами на кашель с мокротой, одышку, слабость, снижение массы тела.

Данные фтизиатрического анамнеза. В 2004 г. по контакту впервые выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез легких, в семье отец и две сестры умерли от туберкулеза, мать и племянник болели туберкулезом, излечены. До получения сведений о лекарственной чувствительности возбудителя пациентка получала I режим химиотерапии с ча-

стичным эффектом: достигнуто прекращение бактериовыделения, но в левом легком сохранялась полость распада. Продолжила лечение по ПБ режиму химиотерапии, затем установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) (изониазид и рифампицин), и она переведена на IV режим химиотерапии.

В феврале 2007 г. произошло обострение специфического процесса в виде обсеменения правого легкого и формирования полости распада. Пациентка продолжала лечение по IV режиму химиотерапии, без эффекта, в связи с чем была направлена в ФГБНУ «ЦНИИТ» для определения возможности оперативного лечения. В условиях хирургического отделения ЦНИИТ проведено этапное хирургическое лечение: атипичная резекция S_2 правого легкого (01.07.2008 г.); комбинированная резекция части $S_{1-2,3}$, S_{4-6} и части S_{10} левого легкого (22.01.2009 г.), 4-реберная торакомиопластика слева (10.03.2009 г.).

По выписке из стационара в 2010 г. произошло легочное кровотечение, в связи с чем повторно госпитализирована в терапевтическое отделение ЦНИИТ, где получила обследование и лечение с 04.08.2010 г. по 24.12.2010 г. с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+). Выявлена ШЛУ МБТ (H, R, S, E, K, T, Tar, Et, Cap, Rb, Cs). Дыхательная недостаточность II. С учетом выявленной лекарственной устойчивости пациентка получала противотуберкулезную терапию: пиперазид – 1,5 г/сут; ПАСК – 12,0 г/сут; капреомицин – 1,0 г/сут; авелокс – 400 мг/сут. Наблюдали развитие нежелательных явлений на прием протионамида (неврологические и гастроэнтерологические симптомы). Назначение 4 противотуберкулезных препаратов обусловлено отсутствием в 2010-2012 гг. регламентированных МЗ РФ приказов и клинических рекомендаций по лечению туберкулеза органов дыхания при ШЛУ возбудителя.

Несмотря на проведенные противотуберкулезную терапию и ранее хирургическое лечение, в 2011 г. при контрольном рентгенологическом обследовании сохранялась отрицательная динамика в виде формирования в левом легком крупной полости с четкими внутренними контурами, инфильтративными изменениями в виде фокусов, сливающихся очагов по периферии (рис. 1). Через 7 мес. терапии была установлена положительная рентгеномографическая динамика в виде уменьшения размеров полостного образования в левом легком, рассасывания инфильтративных изменений, уплотнения и отграничения явлений фиброза (рис. 2, 3). Поскольку в левом легком сохранялась полость, в 2011 г. в хирургическом отделении ЦНИИТ была выполнена 2-реберная реторакопластика.

Послеоперационный период осложнился несостоятельностью культи бронха и формированием пострезекционной эмпиемы плевры с бронхиальным свищом слева, в связи с чем с 07.11.2012 г. по



Рис. 1. РКТ, 2010 г. Состояние после двустороннего хирургического лечения легких. В прикорневой зоне слева, в послеоперационной зоне (прослеживаются цепочки металлических швов) определяется крупная полость с четкими внутренними контурами, нечеткими наружными. По периферии полости определяются инфильтративные изменения в виде фокусов, сливающихся очагов

Fig. 1. X-ray computed tomography, 2010. State after bilateral pulmonary surgery. There is a large cavity with distinct internal and inexplicit external outline near the lung root on the left, in the post-operative area (metal suture is visualized). Infiltrative changes in the form of foci and consolidating foci are visualized in the periphery of the cavity

01.02.2013 г. пациентка находилась на лечении в Университетской клинической больнице фтизиопульмонологии МЗ РФ. 17.12.2012 г. выполнена операция – торакомиопластика слева: после ререзекции V ребра выявлена остаточная полость $3 \times 2 \times 2$ см, без содержимого, с гладкими стенками и микрофистулой до 1 мм. Полость санирована, фистула ушита. Гистологическое исследование операционного материала № 3537-74/12: склерозированная утолщенная плевра, грануляции на внутренней поверхности. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана 01.02.2013 г. для продолжения лечения по месту жительства с диагнозом: очаговый туберкулез легких. МБТ (-). ШЛУ МБТ (H, R, S, E, K, T, Tar, Et, Cap, Rb, Cs). Состояние после этапного хирургического лечения (атипичная резекция S_2 правого легкого (01.07.2008 г.); комбинированная резекция части $S_{1-2,3}$, S_{4-6} и части S_{10} левого легкого (22.01.2009 г.); 4-реберная торакомиопластика слева (10.03.2009 г.); 2-реберная реторакопластика слева (2011 г.); торакомиопластика слева по поводу пострезекционной эмпиемы плевры с формированием бронхиального свища слева (17.12.2012 г.)

С 2013 по 2015 г. пациентка получала сезонные, противорецидивные курсы противотуберкулезной терапии по месту жительства препаратами: пиперазид – 1,5 г; ПАСК – 12,0 г; циклосерин – 0,75 г;

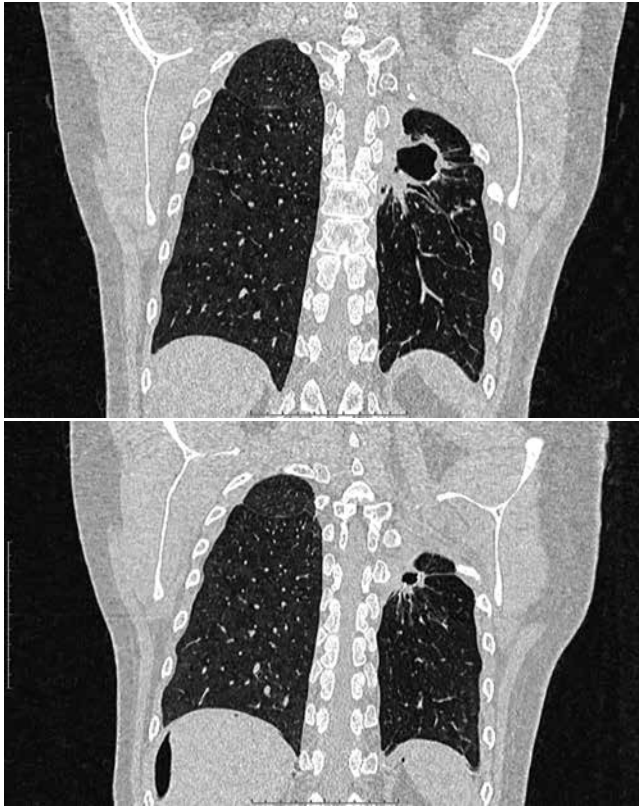


Рис. 2, 3. РКТ, апрель 2012 г. Отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размеров полостного образования, рассасывания инфильтративных изменений, уплотнения и ограничения явлений фиброза

Fig. 2, 3. X-ray computed tomography, 2012. There are positive changes on X-ray, the cavity is reducing, infiltrates and thickenings are resolving, signs of fibrosis are limited

моксифлоксацин 0,4 г. В этот период отмечалась выраженная положительная рентгеноматомографическая динамика в виде рассасывания инфильтративных и очаговых изменений, полного закрытия ранее определявшейся полости с формированием массивных явлений цирроза в левом оперированном легком (рис. 4).

В 2016 г. пациентка была снята с диспансерного учета в противотуберкулезном диспансере по месту жительства ввиду клинического излечения туберкулеза легких. Диагноз: остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких в виде цирроза левого легкого, плотных очагов в легких. МБТ (-). ШЛУ МБТ (Н, R, S, E, K, T, Tar, Et, Cap, Rb, Cs). Состояние после этапного хирургического лечения.

Данные гинекологического анамнеза. Menarches в 14 лет, менструации – через каждые 28 дней, продолжались по 5-7 дней, умеренные и безболезненные. Половая жизнь с 18 лет, контрацепция – комбинированный оральная контрацептив (регулон), презервативы. В 2006 г. в возрасте 20 лет была пролечена в условиях гинекологического стационара по поводу двустороннего сальпингита. В возрасте 23 лет (2009 г.) возникла I беременность, которая



Рис. 4. РКТ, 2015 г. В левом оперированном легком инфильтративных и очаговых изменений не определяется, отмечается полное закрытие ранее определявшейся полости с формированием массивных явлений цирроза

Fig. 4. X-ray computed tomography, 2015. No infiltrates and foci are visualized in the left operated lung, a complete healing of the cavity with massive cirrhosis are observed

оказалась трубной, произведена тубэктомия справа. Спустя 1 год возникла маточная беременность, но по рекомендации фтизиатров по месту жительства произведен инструментальный аборт. В 2015 г. оформила брак с мужчиной, перенесшим туберкулез легких, но снятым с диспансерного учета в 2008 г. В 2015 г. супружеская пара отменила контрацепцию, так как состояние здоровья и решение врачей позволяли беременность. В течение года забеременеть пациентке не удалось. При обследовании в 2016 г. в мазках из цервикального канала обнаружена *Ureaplasma urealiticum*, получила вместе с мужем курс антибактериальной терапии, в контрольных мазках методом ПЦР урогенитальных инфекций не выявлено. Проведенная в 2016 г. гистеросальпингография свидетельствовала о непроходимости левой маточной трубы в ампулярном отделе и об отсутствии правой маточной трубы (после правосторонней тубэктомии). Проведено обследование для исключения генитального туберкулеза, данных за туберкулез женских половых органов не установлено. Несмотря на рентгенологическое заключение в 2017 г., у пациентки спонтанно возникла желанная маточная беременность, по поводу которой проводились диспансерное наблюдение в женской консультации по месту жительства и одновременное периодическое консультирование фтизиатрами и акушером-гинекологом в ЦНИИТ.

Данные акушерского анамнеза. При проведении перинатального скрининга в 13 и 19 недель бере-

менности, а также ультразвукового исследования в более поздние сроки беременности аномалий развития плода не обнаружено.

На 34-35-й неделе беременности для оценки клинической ситуации и определения дальнейшей тактики ведения проведено рентгеномографическое исследование органов дыхания. В левом оперированном легком отмечается появление крупного фокуса: плотного, с четкими контурами, расположенного субплеврально на фоне фиброзных тяжей, размером 25×15 мм. В проекции ранее определявшейся полости сохраняются массивные явления цирроза. Клинический диагноз: туберкулема левого легкого. МБТ (-). ШЛУ МБТ (Н, R, S, E, K, T, Tar, Et, Cap, Rb, Cs). ДН II. Состояние после этапного хирургического лечения (рис. 5).



Рис. 5. РКТ, декабрь 2017 г. В левом оперированном легком отмечается появление крупного фокуса: плотного, с четкими контурами, расположенного субплеврально на фоне фиброзных тяжей, размером 25×15 мм. В проекции ранее определявшейся полости сохраняются массивные явления цирроза

Fig. 5. X-ray computed tomography, 2017. There is a large focus visualized in the left operated lung: solid, with clear outlines located in the subpleural area against bands of fibrous tissues, 25×15 mm. Massive cirrhosis persists in the projection of the previously visualized cavity

Принимая во внимание отрицательную рентгеномографическую динамику, до начала родов рекомендован курс противотуберкулезной терапии в соответствии с данными лекарственной чувствительности МБТ: пиперазид – 1,5 г; ПАСК – 8,0 г; циклосерин – 0,5 г; линезолид – 0,6 г на фоне гепатопротекторов и пробиотиков, под контролем биохимического анализа крови и гемостазиограммы. Учитывая перенесенный туберкулез легких, многократные торакальные операции в анамнезе, наличие дыхательной недостаточности, сопутствующую акушерскую патологию и отсутствие эпидемического риска для окружающих, пациентке

были рекомендованы дородовая госпитализация и оперативное родоразрешение в условиях областного перинатального центра.

Однако 07.01.2018 г. на 36-й неделе у женщины появились регулярные схватки, отошли околоплодные воды. Пациентка была госпитализирована, и произведено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Безводный промежуток до момента извлечения плода составил 7,5 ч. Родился живой мальчик массой 3 200 кг, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар – 6/8 баллов. Кровопотеря в родах составила 700 мл.

На 3-и сут после родов проведено рентгеномографическое исследование органов дыхания: отмечаются изменение формы ранее определявшегося фокуса, неравномерное и незначительное увеличение его размера до 26×16 мм. Фокус сохраняет гомогенную структуру, четкие контуры. Клинический диагноз: туберкулема левого оперированного легкого (рис. 6). С учетом отсутствия положительной рентгенологической динамики, наличия ШЛУ возбудителя решено продолжить химиотерапию по V режиму (фаза интенсивной терапии): пиперазид – 1,5 г; ПАСК – 8,0 г; циклосерин – 0,5 г; линезолид – 0,6 г; авелокс – 0,4 г; капреомидин – 1,0 г, в сочетании с методами патогенетической терапии, под контролем биохимических и гемостазиологических показателей крови. Пациентке рекомендовано отказаться от грудного вскармливания; БЦЖ-вак-



Рис. 6. РКТ, январь 2018 г. Отмечаются изменение формы ранее определявшегося фокуса, его неравномерное незначительное увеличение в размерах до 26×16 мм. Фокус сохраняет гомогенную структуру, четкие контуры

Fig. 6. X-ray computed tomography, 2018. The form of the previously visualized focus has changed with its uniform insignificant enlargement up to 26×16 mm. The focus has homogeneous structure, clear outline

цинацию ребенка отсрочить, вопрос о ее проведении решить по согласованию с фтизиопедиатром по месту жительства.

В настоящее время пациентка чувствует себя удовлетворительно, предъявляет жалобы на незначительную одышку, курс противотуберкулезной терапии переносит без нежелательных явлений. Ребенок развивается согласно физиологическим нормам, состоит под наблюдением детской поликлиники и противотуберкулезного диспансера по месту жительства. Дальнейшая лечебная тактика пациентки – в зависимости от данных рентгено-томографического исследования органов дыхания, запланированного на апрель 2018 г.

Сложность диагностического и лечебного процесса в представленном клиническом наблюдении обусловлена наличием тяжелой формы туберкулеза органов дыхания с развитием деструкции легочной ткани, поздним выявлением ШЛУ возбудителя, многократными хирургическими вмешательствами ввиду отсутствия должного эффекта от проводимой химиотерапии. Однако при наличии стойкой положительной динамики (клинической и рентгено-томографической), а также абациллировании пациентки возможно планирование желанной беременности.

Комплексное (фтизиатрическое и акушерское) ведение данной пациентки позволило получить благоприятные перинатальные исходы.

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. Гошовская А. В. Современные подходы к лечению беременных, больных туберкулезом (обзор литературы) // Буковинский мед. вестник. – 2009. – № 1. – С. 114-116.
2. Каюкова С. И., Демикхова О. В., Бессараб Т. П., Корнилова З. Х., Амансахедов Р. Б., Идрисова Л. С. Ведение беременности и родов у пациентки с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом множественных локализации // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 65-70.
3. Маисеенко Д. А., Егорова А. Т. Активный туберкулез легких и беременность: клинический случай прерывания по медицинским показаниям // РМЖ. – 2013. – № 14. – С. 766-767.
4. Нестеренко А. В., Зимина В. Н., Белобородова Е. Н., Брехова И. С. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 55-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60>.
5. Официальные данные Американского Торакального общества (ATS)/центры по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ)/инфекционные болезни общества США (idsa) руководств по клинической практике: лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза – Официальный сайт CDC, доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Ссылка активна на 09.03.2018.
6. Рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновление 2016) – Официальный сайт ВОЗ: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Ссылка активна на 09.03.2018.

REFERENCES

1. Goshovskaya A.V. Modern to approaches to treatment of pregnant women ill with tuberculosis (literature review). *Bukovinskiy Med. Vestnik*, 2009, no. 1, pp. 114-116. (In Russ.)
2. Kayukova S.I., Demikhova O.V., Bessarab T.P., Kornilova Z.Kh., Amansakhedov R.B., Idrisova L.S. Management of pregnancy and delivery in the female patients with HIV infection and multiple localizations of tuberculosis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 65-70. (In Russ.)
3. Maiseenko D.A., Egorova A.T. Active pulmonary tuberculosis and pregnancy: a clinical case of abortion due to medical indications. *RMJ*, 2013, no. 14, pp. 766-767. (In Russ.)
4. Nesterenko A.V., Zimina V.N., Beloborodova E.N., Brekhova I.S. Specific course of pregnancy, perinatal outcomes and tuberculosis treatment outcomes in HIV negative female patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 55-60. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60>.
5. Official data of American Thoracic Society/CDC/IDSA Guidelines on clinical practice: Treatment of drug resistant tuberculosis. Available at <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.html> Accessed as of 09.03.2018.
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (Revision of 2016). Available at: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Accessed as of 09.03.2018.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каюкова Светлана Ивановна

ведущий научный сотрудник.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, и. о. главного научного
сотрудника клинко-диагностического отдела,
заведующая клинко-диагностическим отделом.
Тел.: 8 (499) 785-90-26.
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Романов Владимир Викторович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель фтизиатрического отдела.
Тел.: 8 (499) 748-30-26.
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Лимарова Ирина Викторовна

врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики.
Тел.: 8 (499) 780-49-56.
E-mail: irinalimarova@yandex.ru

Уварова Елена Витальевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
2-м гинекологическим отделением.
107564, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тел.: 8 (495) 438-85-09.
E-mail: elena-uvanova@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Sveltana I. Kayukova

Senior Researcher.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Therapy.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences,
Acting Chief Researcher of Clinical Diagnostic Department,
Head of Clinical Diagnostic Department.
Phone: +7 (499) 785-90-26.
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Vladimir V. Romanov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone: +7 (499) 748-30-26.
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Irina V. Limarova

X-ray Doctor of X-ray Diagnostic Department
Phone: +7 (499) 780-49-56.
E-mail: irinalimarova@yandex.ru

Elena V. Uvarova

V.I. Kulakov National Medical
Research Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatal Medicine,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Gynecological Department no. 2.
4, Akademika Oparina St., Moscow, 107564
Phone: +7 (495) 438-85-09.
E-mail: elena-uvanova@yandex.ru

Поступила 16.03.2018

Submitted as of 16.03.2018

МАТЕРИАЛЫ

**Всероссийской научно-практической конференции с международным участием
«Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации:
консолидация усилий в борьбе с туберкулезом»
31 мая – 1 июня 2018 г., Москва**

MATERIALS

**All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation
"An Actual Issues of TB Care in the Russian Federation: Consolidation of Efforts for TB Control"
May 31 – June 1, 2018, Moscow**

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *TLR2* С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ МОЛДОВЫ*

Варзарь А. М.^{1,2}, Тудор Е. М.¹, Суручану И.¹, Владей Ю.¹, Корлотяну А.¹, Аксентий Е.¹, Иллиг Т.²

¹ОМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"», г. Кишинев, Молдова

²Высшая Медицинская Школа Ганновера, Германия

ASSOCIATION OF GENE *TLR2* POLYMORPHISM WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE POPULATION OF MOLDOVA

Varzar A. M.^{1,2}, Tudor E. M.¹, Suruchanu I.¹, Vladey Yu.¹, Korlotyanu A.¹, Aksentiy E.¹, Illig T.²

¹Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Moldova

²Hannover Medical School, Germany

Толл-подобный рецептор 2 (*TLR2*) – мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. *TLR2* распознает патоген-связанные молекулярные структуры микобактерий и, таким образом, играет важную роль в противотуберкулезной защите организма. Генетический полиморфизм *TLR2* может влиять на его способность распознавать *M. tuberculosis*.

Цель исследования: изучение ассоциации полиморфизмов *TLR2* -196 to -174 ins/del (rs111200466) и *TLR2* T597C (rs3804099) с туберкулезом легких (ТБЛ) в популяции Республики Молдова.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 277 пациентов (молдаван, русских, украинцев) с бактериологически подтвержденным ТБЛ; контрольную группу составили 262 клинически здоровых лица из эпидемических очагов (этнически сопоставимых с группой пациентов). Генотипирование полиморфизма *TLR2* -196 to -174 ins/del проводили методом полимеразной цепной реакции и гель-электрофореза; полиморфизм *TLR2* T597C выявляли с помощью метода масс-спектрометрии

MALDI-TOFF. Ассоциации оценивали с использованием метода логистической регрессии с включением пола и возраста в качестве ковариант. Связь данных полиморфизмов с ТБЛ также исследовали в подгруппах в зависимости от пола участников исследования и возраста в момент заболевания.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма *TLR2* T597C с ТБЛ (табл.). Стратификация по полу и возрасту на момент заболевания ТБЛ продемонстрировала сильную связь полиморфизма *TLR2* T597C с риском развития ТБЛ в подгруппе женщин и у лиц с ранним ТБЛ (табл.), в то время как в подгруппе мужчин и у лиц с поздним ТБЛ эффект *TLR2* T597C не наблюдался ($p > 0,05$). Связи между полиморфизмом *TLR2* -196 to -174 ins/del и ТБЛ не обнаружено ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли полиморфизма *TLR2* T597C в развитии активной формы ТБЛ.

Варзарь А. М.

(Varzar A. M.)

e-mail: alexander.varzari@mail.ru

Таблица. Ассоциация полиморфизма *TLR2* T597C с ТБЛ в Республике Молдова

Table. *TLR2* T597C polymorphism association with pulmonary tuberculosis in Moldova Republic

Группа		T/T (%)	T/C (%)	C/C (%)	MAF (%)	OR (95% CI)	P
Вся выборка	Пациенты	94 (36)	127 (48,7)	40 (15,3)	39,7	0,69 (0,53-0,91)	0,008366
	Здоровые	72 (29,6)	123 (50,6)	48 (19,8)	45,1		
Женщины	Пациенты	54 (47)	49 (42,6)	12 (10,4)	31,7	0,51 (0,34-0,76)	0,0008396
	Здоровые	40 (27,6)	76 (52,4)	29 (20)	46,2		
Ранний ТБЛ	Пациенты	49 (38)	61 (47,3)	19 (14,7)	38,4	0,53 (0,36-0,78)	0,0012
	Здоровые	72 (29,6)	123 (50,6)	48 (19,8)	45,1		

Примечание: OR – отношение шансов, CI – доверительные интервалы, MAF – частота редкого аллеля

* Исследование проводилось при поддержке Академии наук Республики Молдова (проект № 15.817.04.29А), Фонда Александра Гумбольдта (Alexander von Humboldt Stiftung) и Унифицированного Биобанка города Ганновер (HUB).

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Мартынюк К. И., Писаренко С. В.

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

PROLONGATION OF QT INTERVAL DURING CHEMOTHERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Martynyuk K. I., Pisarenko S. V.

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Moldova

Цель исследования: оценка влияния интенсивной химиотерапии на длительность интервала QT у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя.

Материалы и методы. В исследование включено 396 больных с впервые выявленным туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя (250 мужчин и 146 женщин) в возрасте 22-60 лет (средний возраст $36,6 \pm 2,14$ года). В условиях стационара в течение 2 мес. больные получали комбинацию из 4 противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиперазидин и этиambutол), витамины (пиридоксин и рибофлавин). Всем больным проводили стандартную электрокардиографию покоя до начала лечения и еженедельно на фоне приема противотуберкулезных препаратов. Анализировали интервал QT, отражающий электрическую систолу желудочков сердца и включающий комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда межжелудочковой перегородки, стенок левого и правого желудочков), сегмент ST (плато реполяризации), зубец T (конечная реполяризация). Длительность интервала QT корректировалась относительно ЧСС (интервал QTc) при RR менее 1 000 мс по формуле Базетта, при RR более 1 000 мс – по формуле Фредерика.

Результаты. У абсолютного числа больных длительность интервала QTc на фоне двухмесячного приема противотуберкулезных препаратов оставалась в пределах нормы. Вместе с тем у 3 (0,8%) больных – мужчин в возрасте $39,6 \pm 2,1$ года – отмечено удлинение интервала QTc. Длительность QTc увеличилась с $429,1 \pm 20,1$ мс (при ЧСС_{ср}, равном $82,3 \pm 5,5$ уд/мин) от начала химиотерапии до $452,4 \pm 31,3$ мс (при ЧСС_{ср}, равном $87,8 \pm 7,0$ уд/мин) на фоне приема противотуберкулезных препаратов (при нормативных значениях QTc менее 440 мс),

($p > 0,05$). Во всех случаях удлинение интервала QT не сопровождалось клиническими проявлениями аритмии (предобморочное состояние, сердцебиение, синкоп), длительность нормализовалась в течение первых недель химиотерапии без каких-либо дополнительных мероприятий.

Известно, что удлинение интервала QT отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков и расценивается как независимый предиктор фатальных нарушений ритма, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии, которая несет непосредственную угрозу жизни пациента. Удлинение интервала QT может быть как врожденным, так и приобретенным – электролитные нарушения, ишемия миокарда, влияние лекарственных препаратов. Феномен удлинения интервала QT у молодых больных туберкулезом без сопутствующих заболеваний (кардиомиопатия, электролитные нарушения, гипотиреоз и др.) объясняется главным образом индуцирующим влиянием изониазида. Предполагается, что удлинение интервала QT на фоне приема изониазида может возникать в результате генетически детерминированного замедления ацетилирования препарата.

Заключение. Применение изониазида может приводить к удлинению электрической систолы желудочков сердца и появлению признаков электрической нестабильности миокарда. Регулярное проведение ЭКГ с контролем длительности интервала QT позволит избежать серьезных кардиоваскулярных осложнений противотуберкулезной терапии. Для уточнения механизмов удлинения интервала QT при применении изониазида требуются дальнейшие наблюдения и исследования, в том числе генетические.

Мартынюк Константин Иванович
(Konstantin I. Martynyuk)
e-mail: kim612003@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Тюлькова Т. Е., Косарева О. В., Скорняков С. Н., Фади́на О. В.

Филиал Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

SPECIFIC FEATURES OF LATENT TUBERCULOUS INFECTION DIAGNOSTICS AMONG CHILDREN

Tyulkova T. E., Kosareva O. V., Skornyakov S. N., Fadina O. V.

Branch of the National Medical Research Institute of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

Для достижения целей устойчивого развития по искоренению туберкулеза, выдвинутых ООН, требуется системный подход. Одним из направлений является наступление на латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) как плацдарм для развития активного туберкулеза. Определяют ЛТИ как состояние стойкого иммунного ответа на антигены микобактерий без клинических признаков активного туберкулеза. Для этого в России используют методы диагностики *in vivo* (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР) и *in vitro* (Т-SPOT-TB). Диагностическая ценность и чувствительность этих методов колеблется по данным разных публикаций. Метаанализ исследований в 2010 г. продемонстрировал чувствительность (Se) и специфичность (Sp) для Т-SPOT-TB 92,1 и 98,3%, а для пробы с АТР – 77-90 и 81-98% соответственно.

Цель: определить особенности диагностики ЛТИ у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено среди детей и подростков в возрасте 1-17 лет, прошедших периодический осмотр (приказ МЗ РФ № 124н от 21.03.2017 г.): кожный тест с АТР и/или ELISPOТ-TB (Т-SPOT-TB). Никто из детей не имел клинических и рентгенологических симптомов туберкулеза. Группы сформированы по факту обнаружения у них положительного (1-я группа, $n = 184$) и отрицательного результата пробы с АТР (2-я группа, $n = 37$). В 1-й группе выделены две подгруппы: 1А – 104 ребенка с положительным результатом Т-SPOT-TB теста и 1Б – 80 детей с отрицательным результатом. То есть в 1А включены дети, имевшие положительные результаты Т-SPOT-TB и кожного теста АТР, а в 1Б – положительный результат пробы с АТР и отрицательный Т-SPOT-TB. Для статистической обработки применяли пакет прикладных программ Biostat, Medstatistic. Использовали интервальные и дискретные (типа да/нет) показатели. Для обработки интервальных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение среднего (σ), описывающего выборку пациентов. Для описания влияния какого-либо фактора на результат проводили расчет отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ) в группах и под-

группах, для определения вероятности получения результата у пациентов с наличием какого-либо фактора – расчет относительного риска (RR). Для оценивания результатов двух тестов рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp). Для сравнения интервальных показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), а также однофакторный дисперсионный анализ с расчетом межгрупповой и внутригрупповой вариации (F), критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони. Гипотезу об отсутствии различий между группами отвергали при значении $p < 0,05$.

Результаты. Группы были сопоставимы между собой по возрасту больных – $8,8 \pm 4,6$ и $6,8 \pm 3,3$ года ($p > 0,05$). Положительный результат Т-SPOT-TB в 1-й группе имели 104/184 (56,5%), а во 2-й группе – 1/37 (2,7%) человек. В результате чего среди лиц, положительно реагирующих на кожную пробу с АТР, чувствительность Т-SPOT-TB составила 99% ($104/(104 + 1) \times 100\%$), а специфичность лишь 31% ($36/(80 + 36) \times 100\%$) за счет значительного числа лиц 1-й группы, отрицательно отреагировавших на Т-SPOT-TB. Подгруппы 1А и 1Б не отличались по возрасту пациентов ($9,9 \pm 4,3$ года против $7,3 \pm 4,5$ года, $p < 0,05$). Результаты кожной чувствительности у детей 1А при сравнении с 1Б подгруппой были достоверно выше: $8,8 \pm 4,5$ мм против $6,7 \pm 3,2$ мм ($F = 7,3$, $p = 0,007$; $t = 2,72$, $p < 0,05$). Отмечено, что только в 1А подгруппе 6 (5,7%) пациентов жаловались на отек руки, наличие дополнительных элементов (везикулеза и лимфангоита) в месте введения АТР. Эти симптомы в совокупности с положительным результатом Т-SPOT-TB расценивали как гиперергическую реакцию на пробу с АТР и служили поводом для поиска клинических форм туберкулеза (например, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография). При таком углубленном обследовании признаков активного туберкулеза ни у кого не найдено. У 5 детей из 104 1А подгруппы и у 1 из 80 1Б подгруппы обнаружен контакт с больным туберкулезом. Отношение шансов выявить этот факт при положительных результатах Т-SPOT-TB и кожного теста с АТР увеличивалось в 3,9 раза

(95%-ный ДИ 0,457; 34,852; $p > 0,05$) по сравнению с клинической ситуацией, где у пациента регистрировали только положительную пробу с АТР. В то же время аллергопатология (бронхиальная астма, атопический дерматит, лекарственная аллергия) встречалась у 6/80 человек (7,5%) 1Б подгруппы, то есть у детей с аллергической настроенностью организма, в 2,4 раза чаще наблюдались изменения кожной чувствительности при отрицательном Т-SPOT-TB (95%-ный ДИ 2,021; 2,863; $p < 0,05$). Изучая связь между диаметром папулы в пробе с АТР и количеством точек в Т-SPOT-TB среди всех пациентов, участвующих в исследовании, выявлена прямая умеренная связь ($r = 0,39$). При этом в подгруппе 1А этот коэффициент (r) составил -0,29, что свидетельствовало об обратной отрицательной связи, то есть отсутствию зависимости между диаметром папулы и количеством точек на планшете (Т-лимфоцитов, выделяющих γ -IFN к антигенам ESAT-6, CFP-10).

Заключение. Низкая специфичность Т-SPOT-TB оказалась таковой в результате формирования группы по результату кожной пробы с АТР. При этом статистически значимая связь между размером папулы при АТР и количеством точек (Т-лимфоцитов) отсутствовала. Таким образом, для диагностики истинной ЛТИ при обнаружении положительной пробы с АТР возможно проводить Т-SPOT-TB для уточнения тактики ведения пациента. В случае отрицательного значения этого теста рекомендовано наблюдение за ребенком без проведения превентивной химиотерапии. Отрицательный кожный тест, соответствующий отрицательному результату Т-SPOT-TB, позволил с большей вероятностью констатировать факт отсутствия у ребенка признаков ЛТИ.

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
(Tatyana E. Tyulkova)
e-mail: tulkova@urniif.ru

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-6-68-69

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ

Шурыгин А. А.¹, Фурина Е. В.¹, Немятых С. М.², Дружинина Е. А.¹

¹ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь, Россия

²ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Пермь, Россия

METHODS OF TUBERCULOSIS DETECTION IN ADOLESCENTS

Shurygin A. A.¹, Furina E. V.¹, Nemyatykh S. M.², Druzhinina E. A.¹

¹Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

²Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Perm, Russia

Цель исследования: сравнить методы выявления туберкулеза у подростков.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования подростков с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР (66 760 человек) и методом флюорографии (75 035 человек) в Пермском крае за 2017 г. Также изучена медицинская документация впервые выявленных в 2017 г. 16 подростков, получавших лечение в ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» («КФМЦ») г. Перми. Больные туберкулезом органов дыхания были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 10 подростков, выявленные при помощи пробы с АТР, 2-ю – 6 подростков, у которых туберкулез выявлен благодаря флюорографическому обследованию. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2010 и BioStat 2009.

Результаты исследования. Для своевременно выявления больных туберкулезом подростков в настоящее время используются массовая имму-

нодиагностика с пробой с АТР и флюорографическое обследование с 15-летнего возраста. В связи с утвержденным приказом Минздрава РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» об одномоментном обследовании в течение года с применением пробы с АТР или флюорографии возникла необходимость сравнить возможность раннего выявления туберкулеза тем или иным способом. За 2017 г. в Пермском крае скрининг с применением АТР и при помощи флюорографии выявлено 16 случаев активного туберкулеза.

Из 75 035 обследованных с помощью флюорографии туберкулез установили у 6 (0,007%) подростков.

Из 66 760 обследуемых при помощи пробы с АТР получены следующие результаты: у 97,7% (65 226) подростков установлен отрицательный, у 0,6% (378) – сомнительный, у 1,4% (923) – положительный результат и у 0,3% (233) – гиперергическая реакция. Дети с положительной и гиперергической

реакцией на АТР были обследованы у фтизиатра, после чего у 10/1 156 (0,8%) подростков диагностирован туберкулез органов дыхания, остальные подростки наблюдались с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Всем лицам с ЛТИ проведен курс превентивной химиотерапии 2 противотуберкулезными препаратами в течение 3-6 мес.

В «КФМЦ» г. Перми за 2017 г. на стационарном лечении находилось 16 подростков с впервые выявленным туберкулезом легких, средний возраст пациентов составил $16,5 \pm 0,2$ года, из них мальчиков 56,3% (9/16). Проживали в городе (13/16) 81,3%, остальные – жители села. В половине случаев (50,0%) – это больные из малообеспеченных семей, родители которых в 18,5% (3/16) не имели работы. Посещали образовательные учреждения 68,8% детей, 5/16 (31,2%) были неорганизованными. Большинство (87,5%) подростков не имело вредных привычек, табакокурение встречалось в 12,5% случаев. В половине (50,0%) случаев установлен контакт с больным туберкулезом. В структуре клинических форм туберкулеза преобладала инфильтративная форма – 62,5% (10/16), очаговая – 31,3% (5/16) и диссеминированная – 6,2% (1/16). Бактериовыделение установлено в 43,7% (7/16) случаев, в 25,0% (4/16) с множественной лекарственной устойчивостью.

С помощью АТР у подростков туберкулез выявлен значительно чаще (0,014%), чем при периодическом флюорографическом обследовании (0,007%), ($p = 0,013$).

Проведен анализ частоты выявления туберкулеза в зависимости от метода диагностики (табл.).

У лиц, выявленных при помощи пробы с АТР ($n = 10$), диагностирован очаговый (50%) и инфильтративный (50%) туберкулез с односторонней (90%) локализацией процесса. Бактериовыделение установлено в 40% (4/10) случаев, у 30% (3/10) из которых туберкулезный процесс был в фазе распада. При оценке кожной пробы с АТР 60% подростков имели гиперергическую реакцию, средний размер папулы – $19,8 \pm 2,7$ мм, 40% – положительную ($0,75 \pm 1,30$ мм).

Таблица. Методы выявления туберкулеза у детей в возрасте 15-17 лет

Table. Methods of tuberculosis detection among children in age from 15-17 years old

Метод выявления	Число обследуемых, n	Число больных туберкулезом, n (%)
Проба с АТР	66 760	10 (0,014%)*
Флюорография	75 035	6 (0,007%)

Примечание: * – $p = 0,013$

Подростки с туберкулезом, выявленным при флюорографическом обследовании ($n = 6$), наблюдались с инфильтративной (83,3%) и диссеминированной (16,7%) формой, у 66,7% из них преобладала двусторонняя локализация процесса, в половине случаев в фазе распада и с бактериовыделением. При оценке пробы с АТР на момент постановки диагноза у 50% (3/6) больных был положительный результат с размером папулы 11 мм, у 33,3% (2/6) – сомнительный, у 16,7% (1/6) – отрицательный.

Жалобы предъявляли пациенты обеих групп одинаково часто (50%), при анализе жалоб какой-либо закономерности не установлено.

Выводы. Скрининговая диагностика туберкулезной инфекции с применением АТР в сравнении с флюорографией позволяет значительно чаще выявить заболевание туберкулезом ($p = 0,013$). Проба с АТР у детей 15-17 лет позволила выявить группу риска по заболеванию туберкулезом в 1,7% случаев. Скрининговое обследование населения в возрасте 15-17 лет с применением пробы с АТР позволяет выявить малые формы туберкулеза в виде очаговой и ограниченной инфильтративной, а при флюорографическом методе обследования выявляются преимущественно распространенные процессы. Использование кожного теста с АТР является наиболее информативным методом в ранней диагностике туберкулеза и позволяет выявить ЛТИ.

Шурыгин Александр Анатольевич
(Alexander A. Shurygin)
e-mail: alex_shurygin@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И КОНСОЛИДАЦИЯ УСИЛИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В БОРЬБЕ С ЭТИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Яворский К. М.^{1,2}, Александру С. М.¹, Болотникова В. А.¹, Тудор Е. М.¹, Брумариу А. Г.¹, Московчук А. Ф.¹, Наливайко Н. Н.^{1,2}, Корлотяну А. А.¹

¹ОМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"», г. Кишинев, Молдова

²Государственный университет медицины и фармации «Н. Тестемитану» г. Кишинев, Молдова

EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS AND CONSOLIDATION OF EFFORTS ON DIFFERENT LEVELS OF HEALTHCARE IN ORDER TO CONTROL THIS DISEASE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Yavorskiy K. M.^{1,2}, Aleksandru S. M.¹, Bolotnikova V. A.¹, Tudor E. M.¹, Brumaru A. G.¹, Moskovchuk A. F.¹, Nalivayko N. N.^{1,2}, Korlotyanu A. A.¹

¹Kirill Draganyuk Phthiopulmonology Institute, Kishinev, Republic of Moldova

²State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu", Kishinev, Republic of Moldova

Туберкулез (ТБ) как классическое инфекционное и социально обусловленное заболевание представляет серьезную проблему, требующую инноваций в диагностический процесс, проведения инфекционного контроля и менеджмента оказания медицинской помощи. В создавшейся ситуации вопросы по организации борьбы с ТБ в части, касающейся первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), остаются сложными для решения. Обнадеживающей перспективой являются синергия действий врачей в борьбе с ТБ и междисциплинарный подход.

Цель исследования: изучить эпидемическую ситуацию по ТБ в Республике Молдова и осветить роль врачей лечебно-профилактической сети в национальной стратегии борьбы с ТБ.

Материал и методы. Использованы статистические данные по ТБ официальной государственной отчетности по республике. Проанализировано оказание противотуберкулезной помощи населению на уровне семейной медицины.

Результаты. Современную эпидемическую ситуацию по ТБ в Республике Молдова определяет главным образом ТБ легких. Общая заболеваемость (новые случаи + рецидивы) составляла 88,0 в 2015 г., 88,5 – в 2016 г., 83,3 – в 2017 г. на 100 тыс. населения. Показатель распространенности ТБ в 2015 г. – 103,5, в 2016 г. – 102,9, в 2017 г. – 102,9 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от ТБ в 2015 г. – 10,0, в 2016 г. – 11,4, в 2017 г. – 9,8 на 100 тыс. населения. Оценивая основные эпидемиологические индикаторы, следует указать на заметное влияние на них латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), нарастающий интерес к которой объясняется пониманием того, что это «резервуар» будущего ТБ. Диагностику и лечение больных ТБ в нашей стране проводит, как правило, специализированная (фтизиатрическая) служба. Вместе с тем работники ПМСП (семейные врачи), к которым заболевший человек обращается

в первую очередь, участвуют в раннем выявлении и направлении на лечение. Они же принимают участие в контроле за химиотерапией на амбулаторном этапе лечения и работе в очагах ТБ. Кроме того, семейный врач проводит наблюдение за лицами из групп высокого риска инфицирования микобактериями туберкулеза и развития ТБ, поддерживая связь с фтизиатром, организует санитарно-просветительную работу среди населения.

Доказано, что конструктивное и активное взаимодействие работников ПМСП и фтизиатров во многом определяет успех раннего выявления и лечения больных ТБ. В то же время трудности выявления и запоздалая диагностика в определенной степени связаны с недостаточной настороженностью и осведомленностью врачей общей медицинской сети об особенностях патоморфоза и течения туберкулезной инфекции, поэтому в условиях сохраняющейся напряженной эпидемической обстановки по ТБ семейные врачи должны быть знакомы с состоянием проблемы. Крайне актуальным является низкая социальная и материальная обеспеченность большинства больных ТБ, семейный врач должен знать эти обстоятельства. С учетом медико-социального портрета больных ТБ проведена некоторая модернизация противотуберкулезной помощи. Открытие в 2011 г. десяти общественных центров поддержки больных ТБ (Community Centre) с помощью Глобального фонда имело большое значение для активизации санитарно-просветительной и социально-психологической работы для повышения приверженности больных ТБ к лечению.

Благодаря международному сотрудничеству и прежде всего Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) изменены положения национальных программ борьбы с ТБ. Радикальному пересмотру подверглись разделы, касающиеся эпидемического надзора и мониторинга ТБ, скрининговой шкалы диагностики, всеобщего охвата медицинской помо-

щью и профилактикой в связи с ТБ в рамках комплексных систем здравоохранения и социальной защиты, а в практике семейного врача появились новые направления деятельности.

Заключение. Действующая инновационная система лечебно-реабилитационного обслуживания больных ТБ и лиц с ЛТИ, возросшая роль врачей общей лечебной сети, на долю которых приходится

основная часть противотуберкулезных мероприятий, дают основание полагать, что в Республике Молдова будет реализована новая стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ.

Яворский Константин Михайлович
(Konstantin M. Yavorskiy)
e-mail: ciavorschi@gmail.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 96, №6, 2018

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

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

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. 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 96, no.6, 2018

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

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

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

E-mail: anna@fiot.ru

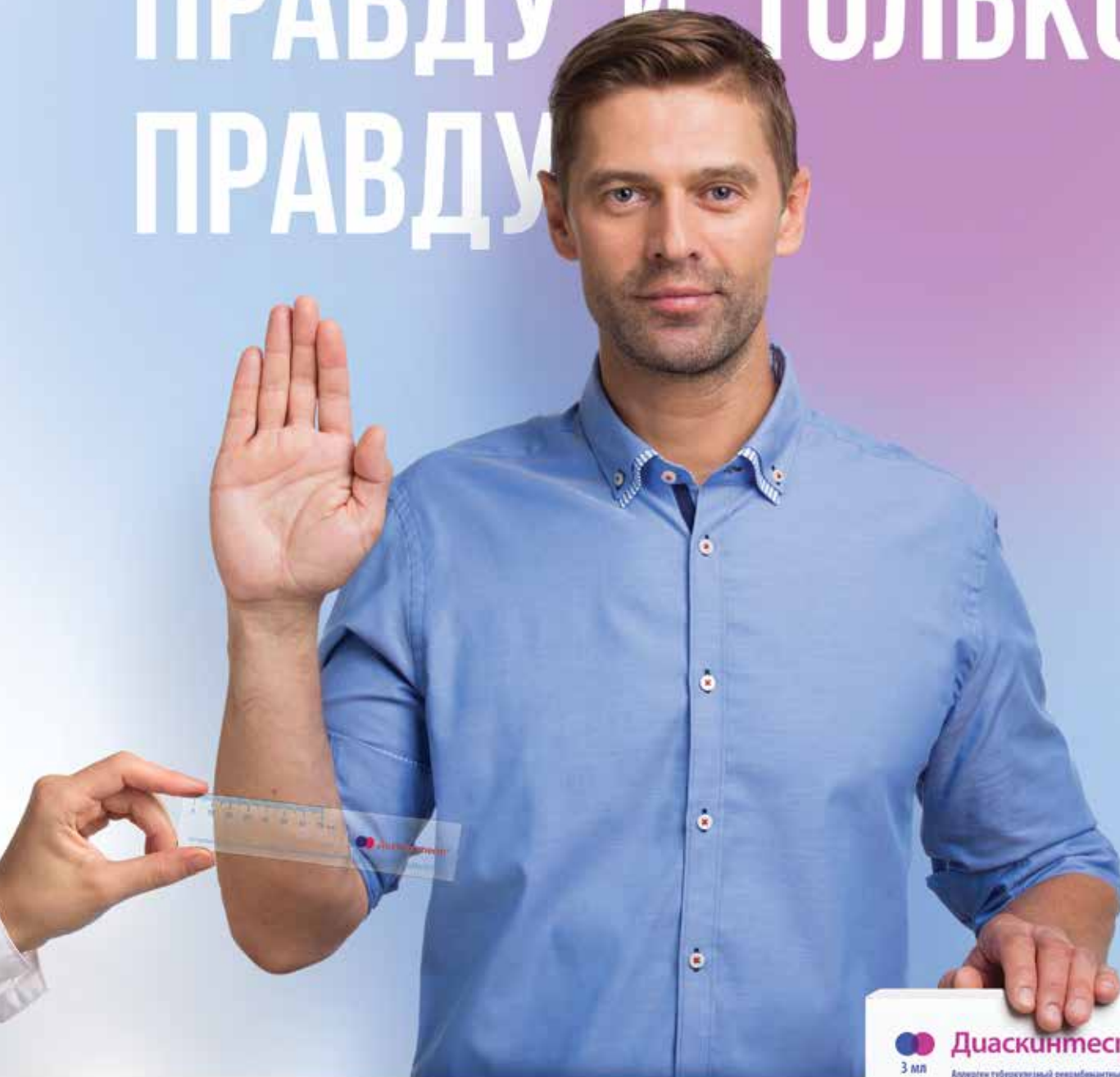
For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

 **Generium**
Pharmaceutical

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

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинест – новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2011- т. 15. – №2. – С. 11-21.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).
3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.