



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



## **«ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР – МИССИЯ XXI ВЕКА»**

**Материалы XI Ежегодной конференции  
московских фтизиатров  
с международным участием**

# ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

## DIAGNOSIS, CLINIC AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS

### ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ SARS-CoV-2

О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, В.А. Шорохова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

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

#### Актуальность исследования

Несмотря на значительное снижение заболеваемости в мире, тема COVID-19 на сегодняшний день не теряет своей актуальности. В противотуберкулезные стационары поступают пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В публикациях, посвященных изучению туберкулеза и COVID-19, основное внимание уделяется влиянию туберкулеза на течение COVID-19. Вместе с тем работы, посвященные изучению течения самого туберкулезного процесса на фоне COVID-инфекции, единичны. В этих условиях большой интерес представляет изучение особенностей течения впервые выявленного туберкулеза после перенесенного COVID-19.

#### Цель исследования

Изучение в сравнительном аспекте особенностей течения впервые выявленного туберкулеза легких у больных, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

#### Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений процесса у 60 больных впервые выявленным туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 больных с наличием в анамнезе подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Группу сравнения составили 30 пациентов, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В основной группе давность перенесенной COVID-инфекции (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) составила более 3 месяцев.

#### Результаты

Группы были сопоставимы по полу и возрасту; значимые межгрупповые различия наблюдались в структуре клиниче-

ских форм туберкулеза легких. В группе больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, значимо чаще выявляли инфильтративный туберкулез (40,0% по сравнению с 23,4% в группе без коронавирусной инфекции в анамнезе;  $\chi^2 = 6,7$ ;  $p = 0,014$ ) и диссеминированный туберкулез (у 20% пациентов только этой группы). Напротив, в группе больных без инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе чаще выявляли туберкулемы (40% по сравнению с 16,7% в первой группе;  $p = 0,002$ ); фиброзно-кавернозный туберкулез встречался только в этой группе. Установлено преобладание в группе перенесших инфекцию SARS-CoV-2 распространенных процессов (с поражением более двух долей легких) – у 63,3% по сравнению с 36,7% в группе без новой коронавирусной инфекции в анамнезе;  $\chi^2 = 5,85$ ;  $p = 0,022$ . Деструкции легочной ткани выявлялись почти одинаково часто (40,0% и 46,7% пациентов соответственно среди перенесших и не перенесших инфекцию SARS-CoV-2,  $\chi^2 = 0,73$ ;  $p = 0,47$ ), тем не менее обнаружены особенности характера и размеров полостей распада в легочной ткани. Так, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, чаще встречались формирующий распад (83,3% и 35,7%;  $\chi^2 = 47,6$ ;  $p = 0,0001$ ) и сформированная каверна (16,7% и 7,1%;  $\chi^2 = 3,98$ ;  $p = 0,05$ ). Фиброзная каверна встречалась только в группе больных, не перенесших инфекцию SARS-CoV-2 (в 57,2% случаев;  $\chi^2 = 76,15$ ;  $p = 0,0001$ ). Полости распада до 2 см в диаметре чаще встречались после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (83,3% и 64,3%;  $\chi^2 = 9,27$ ;  $p = 0,003$ ). Напротив, для больных без инфекции в анамнезе были характерны более крупные полости распада (2–4 см): 35,7% и 16,7% соответственно;  $\chi^2 = 9,5$ ;  $p = 0,003$ . Бактериовыделение в мокроте методом микроскопии и посева в обеих группах встречалось с одинаковой частотой (63,3% и 63,3%). Вместе с тем умеренное бактериовыделение чаще встречалось при

туберкулезе легких, впервые выявленном после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (52,6% и 36,8%;  $\chi^2 = 5,19$ ;  $p = 0,03$ ). У большинства пациентов в обеих группах лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам была сохранена; доля больных с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis* была выше в группе перенесших коронавирусную инфекцию (36,7% и 20,0%;  $\chi^2 = 6,35$  соответственно;  $p = 0,017$ ). В этой же группе чаще выявляли туберкулезную интоксикацию умеренной степени выраженности (40,0% и 23,3%;  $\chi^2 = 6,7$ ;  $p = 0,014$ ).

#### **Заключение**

У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной COVID-инфекции чаще развивается экс-

судативный тип воспаления, о чем свидетельствует значимо более частое выявление инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких с формирующимися кавернами размерами до 2 см. В группе пациентов, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, туберкулезное воспаление чаще развивается по продуктивному типу, о чем свидетельствует частое выявление у них туберкулем легких. Фиброзно-кавернозный туберкулез выявлялся только в этой группе пациентов, вероятно, из-за несвоевременного обращения пациентов к врачу (позднего выявления заболевания).

*Комиссарова Оксана Геннадьевна, тел. 8-903-118-48-18, e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru*

## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИЗОНИАЗИДУ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЦЕНТРА ПЕРЕДОВОГО ОПЫТА СЕТИ СУПРАНАЦИОНАЛЬНЫХ РЕФЕРЕНС-ЛАБОРАТОРИЙ ВОЗ В ФГБНУ «ЦНИИТ»**

*Л.И. Русакова, Л.Н. Черноусова, Т.В. Измайлова*

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

#### **Актуальность исследования**

Изониазид имеет длительную историю применения. В 1912 г. он был впервые синтезирован как химическая молекула, в 1945 г. было обнаружено его бактериостатическое действие, в 1949 г. создан препарат на его основе, широкое клиническое применение начато с 1952 года. В силу низкой токсичности препарат применяется не только для лечения, но и для профилактики туберкулеза. Столь длительное и широкое применение препарата не могло не сказаться на устойчивости к нему *Mycobacterium tuberculosis*. Лекарственная чувствительность к изониазиду фенотипическими методами также определяется в течение длительного времени, однако качество этих тестов не всегда стабильное. По данным М.В. Шульгиной и соавт., в 2007 г. из 120 лабораторий, принявших участие в межлабораторных сравнительных испытаниях Федеральной системы внешней оценки качества лабораторных исследований (МСИ ФСВОК) по разделу исследований лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза менее половины лабораторий показали совпадение результатов тестов к изониазиду и рифампицину в 95% и более; 34,1% региональных и 42,9% районных лабораторий показали менее чем 90%-ное совпадение результатов. В настоящее время ситуация улучшилась: по данным Ю.В. Михайловой и соавт., в МСИ ФСВОК 2021 года приняло участие 100 лабораторий, адекватную чувствительность к изониазиду показали 95 лабораторий – 95,0% [95% ДИ 88,8-97,9], однако следует учесть, что в МСИ ФСВОК приняло участие лишь 44,5% лабораторий.

В 2015 году на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» в отделе микробиологии решением ВОЗ и Глобальной программой по туберкулезу ВОЗ

был создан Центр передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ (Центр), который участвует в международном контроле качества исследований, работе Европейской лабораторной инициативы по туберкулезу, образовательном процессе и консультировании по проблемам микробиологической диагностики туберкулеза. В ФГБНУ «ЦНИИТ» поступают впервые выявленные больные туберкулезом из разных регионов России, что позволяет на основании анализа репрезентативной выборки пациентов составить представление о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, в том числе к изониазиду.

#### **Цель исследования**

Изучить первичную лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к изониазиду и ее динамику за 2016–2021 гг. по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 966 впервые выявленных больных туберкулезом из 69 регионов России за 2016–2021 гг. Лекарственную чувствительность к изониазиду определяли с использованием модифицированного метода пропорций на жидких питательных средах в системе BACTEC MGIT 960. Материал для исследования брали до начала курса химиотерапии. В ходе статистической обработки информации рассчитывали экстенсивные показатели (доли пациентов с устойчивостью к изониазиду), их 95%-ные доверительные интервалы (95%ДИ) методом углового преобразования Фишера, статистическую значимость различий между отдельными группами.

**Результаты**

В целом за период наблюдения первичная лекарственная устойчивость к изониазиду была выявлена в 60,9% случаев [95% ДИ 57,5–63,6]. При этом в 2016 г. она составила 58,1% [95%ДИ 50,2–65,7], в 2017 г. – 64,0% [95%ДИ 56,5–71,2], в 2018 г. – 61,6% [95%ДИ 55,5–67,4], в 2019 г. – 61,7% [95%ДИ 54,2–68,9]; в 2020 г. – 56,8% [95%ДИ 45,9–67,3], в 2021 г. – 58,3% [95%ДИ 50,2–66,6]. За 2016–2021 гг. нарастания первичной лекарственной устойчивости к изониазиду не произошло.

Данные изучения репрезентативной выборки в Центре позволяют предполагать более высокую устойчивость к нему *Mycobacterium tuberculosis* по сравнению с данными официального статистического наблюдения (по данным И.А. Васильевой и соавт., основанных на анализе сведений формы № 7-ТБ, в 2020 г. любая первичная лекарственная устойчивость выявлялась в 51,0% новых случаев туберкулеза легких; в 2021 г. – в 50,1%).

При анализе возрастных особенностей устойчивости к изониазиду установлено, что в возрастной группе 0–19 лет она составила 53,1% [95%ДИ 36,0–69,9]; 20–39 лет – 64,0% [95%ДИ 59,6–68,3]; 40–59 лет – 56,9% [95%ДИ 50,1–63,5]; 60 лет и старше – 41,3% [95%ДИ 30,8–52,2]. Статистически значимые различия частоты устойчивости к изониазиду отмечались между группами 20–39 лет и 60 лет и старше ( $p < 0,001$ ); 40–59 лет и 60 лет и

старше ( $p = 0,024$ ). Это соответствует предположению о том, что первичное инфицирование пожилых лиц произошло в период более низкой устойчивости к изониазиду. Что касается лиц более молодого возраста, то период их инфицирования пришелся на 90-е – начало нулевых годов, когда формировалась устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* вследствие дефицита противотуберкулезных препаратов и широкого применения неадекватных схем химиотерапии, а также недостаточной работы по формированию приверженности к лечению.

Устойчивость к изониазиду у мужчин составляла 61,5% [95%ДИ 57,2–65,7], у женщин – 59,5% [95%ДИ 55,0–64,0]; различия между ними были статистически малозначимы:  $p = 0,6$ , что не позволяло отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий.

**Заключение**

Столь высокий уровень устойчивости к изониазиду наводит на мысль о возможной нецелесообразности применения схем лечения с его включением без предварительного подтверждения чувствительности к нему *Mycobacterium tuberculosis*, а также о нецелесообразности его применения для химиопрофилактики латентной туберкулезной инфекции у детей и лиц, живущих с ВИЧ. Это особенно актуально для лиц молодого возраста.

Русакова Лариса Ивановна, тел. 8-926-584-17-79, e-mail: larisa.rusakova@mail.ru

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ К НОВЫМ ПРЕПАРАТАМ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

М.В. Макарова<sup>1</sup>, Д.В. Зименков<sup>2</sup>, В.И. Литвинов<sup>1</sup>, С.Г. Сафонова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН

**Актуальность исследования**

Эпидемиологическая и клиническая значимость микобактериальных инфекций несомненна. Туберкулез входит в десять основных причин смерти во всем мире; на фоне нестабильной эпидемиологической ситуации по туберкулезу (с тенденцией к росту показателей после завершения пандемии COVID-19) отмечается рост распространенности нетуберкулезных микобактериозов. Основными возбудителями последних являются *M. avium complex* (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*. Микобактерии по своей природе устойчивы ко многим антибактериальным препаратам. Кроме того, часто развивается приобретенная устойчивость к ранее эффективным антибактериальным препаратам, что в первую очередь связано с неадекватным их применением. Приобретенная лекарственная устойчивость наиболее характерна для

микобактерий туберкулеза (МБТ), естественная – для нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Применение «новых» или «реперофилированных» противотуберкулезных препаратов (ПТП) – бедаквилина, клофазимины, линезолида, деламанида и претоманида – открывает значительные перспективы для улучшения результатов и сокращения сроков лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) МБТ, а также нетуберкулезных микобактериозов.

**Цель исследования**

Оценить *in vitro* активность бедаквилина (Bdq), клофазимины (Cfz), линезолида (Lzd), деламанида (Dlm), претоманида (Pa) в отношении МБТ и НТМБ, обладающих различным спектром лекарственной чувствительности (ЛЧ) к антимикобактериальным препаратам.

### Материалы и методы

Для изучения антимикобактериальной активности препаратов использовали клинические штаммы *M. tuberculosis* и НТМБ, выделенные из респираторного материала пациентов, находящихся на лечении в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Определение значений минимальных ингибирующих концентраций (МИК) препаратов проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием 96-луночного полистиролового планшета. Последовательные разведения препаратов в диметилсульфоксиде в рабочих концентрациях вносили в лунки планшетов, затем засеивали суспензию из исследуемой культуры микобактерий, приготовленной по 0,5 стандарту МакФарланда. Планшеты инкубировали при 37 °С. Результаты учитывали при наличии видимого роста в контрольных лунках без препарата. Значения МИК определяли как наименьшую концентрацию препарата, полностью подавляющую рост микобактерий.

### Результаты

При исследовании ЛЧ микобактерий к бедаквилину установлено, что препарат обладает хорошей активностью в отношении НТМБ (МИК – 0,0015–1,0 мкг/мл) и МБТ, как чувствительных ко всем ПТП, так и обладающих МЛУ и ШЛУ (МИК – 0,03–0,5 мкг/мл). Действие этого препарата основано на ингибировании АТФ-синтазы микобактерий – фермента, играющего основную роль в системе клеточного дыхания. В настоящее время известны мутации в генах, связанные с устойчивостью к Vdq, наиболее важными из которых являются Rv0678 и *atrE*. Rv0678 кодирует репрессор транскрипции MmpR системы оттока MmpS5-MmpL5, и его мутации обычно связаны с низким уровнем устойчивости к Vdq, а также обуславливают перекрестную устойчивость к клофазимину и азолам. Ген *atrE* кодирует субъединицу С АТФ-синтазы, его мутации придают высокий уровень устойчивости к Vdq. Кроме того, мутации в гене *perQ*, кодирующем аминокептидазу, могут вызывать низкую устойчивость к Vdq и клофазимину.

Клофазимин относится к антибиотикам класса риминофенизолов, механизм действия – вмешательство в окислительно-восстановительный цикл клетки. К Cfz были чувствительны все изученные штаммы МБТ независимо от спектра устойчивости к ПТП; диапазон МИК препарата для чувствительных к ПТП штаммов МБТ составил 0,03–0,25 мкг/мл, в отношении устойчивых – 0,06–0,5 мкг/мл. Для медленно растущих НТМБ определены значения МИК Cfz 0,015–0,12 мкг/мл, быстрорастущих – 0,03–0,12 мкг/мл. Устойчивость микобактерий к Cfz обеспечивают мутации в генах MmpR, *perQ* и Rv1979c.

Значения МИК линезолида в отношении штаммов МБТ определены в диапазоне 0,125–4,0 мкг/мл. К препарату были чув-

ствительны 90,8% штаммов МБТ, с МЛУ. В отношении НТМБ линезолид проявил меньшую активность: МИК определены в диапазоне 1,0–64,0 мкг/мл. Среди медленно растущих НТМБ МАС проявили наибольшую устойчивость (около 60% устойчивых штаммов), среди быстрорастущих доля устойчивых штаммов составила 10%. Основные мутации, определяющие устойчивость к Lzd, обнаружены в генах *rrl* и/или *rplC*. Мутации в *rplC* приводят к 4–32-кратному увеличению МИК препарата, в *rrl* – к увеличению МИК в 8–50 раз.

Деламанид принадлежит к классу бициклических нитроимидазолов, нарушает биосинтез метокси- и кетомиколовых кислот, которые являются компонентами клеточной стенки микобактерий. Установлено, что Dlm обладает хорошей активностью в отношении *M. tuberculosis* (МИК 0,003–0,01 мкг/мл, включая штаммы с различным спектром и степенью устойчивости к ПТП), а также в отношении *M. kansasii* (о чем свидетельствуют низкие значения МИК 0,25–0,5 мкг/мл), и не активен в отношении других видов НТМБ (МИК > 2,0 мкг/мл). Устойчивость к деламаниду связана главным образом с мутациями в генах *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fbiD* и *fgd1*, продуктами которых являются основные белки и коферменты биосинтеза и модификации F 420.

Претоманид (РА-824) – бициклический нитроимидазол, в аэробных условиях ингибирует биосинтез миколовой кислоты клеточной стенки микобактерий, блокируя окисление гидроксимиколата в кетомиколат, убивая активно размножающиеся бактерии. В гипоксических или анаэробных условиях оказывает бактерицидное действие на реплицирующихся микобактерий как донор оксида азота (NO), что приводит к токсичному высвобождению NO внутри микобактериальных клеток и в конечном итоге к респираторному отравлению. Претоманид одинаково активен в отношении изолятов *M. tuberculosis*, чувствительных к ПТП и обладающих множественной лекарственной устойчивостью с МИК в диапазоне 0,04–0,5 мкг/мл [Stover, C. et al., 2000]. В отношении НТМБ претоманид более активен в отношении *M. abscessus*, *M. chelonae* и *M. fortuitum*, чем в отношении *M. avium*, но диапазон МИК превышает 32,0 мкг/мл для всех этих НТМБ [Zheng I. et al., 2023].

### Заключение

Появление новых препаратов с антимикобактериальным действием позволило принципиально изменить схемы противотуберкулезной химиотерапии, улучшить результаты лечения микобактериозов. Тем не менее увеличение объема и длительности применения этих препаратов неизбежно ведет к амплификации лекарственной устойчивости возбудителя, что требует постоянного контроля лекарственной чувствительности, в том числе с разработкой новых методик.

Макарова Марина Витальевна, тел. 8 (495) 603-30-33, e-mail: makarova75@yandex.ru

## ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Д.М. Кутузова, Т.Е. Тюлькова, О.В. Ловачева

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

### Введение

Широкое применение в период пандемии COVID-19 и после ее завершения лучевых методов исследования легких позволило обнаруживать у большего числа людей поражения легочной ткани различной этиологии, в том числе туберкулез. Нередко патология проявляется очень малым объемом поражения, которое визуализируется только при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). При ранних проявлениях ряда заболеваний с малым объемом поражения легочной ткани верификация инфекционного агента крайне затруднена в силу объективных причин. Согласно нормативно-правовым документам, при подозрении на туберкулез пациентов направляют на обследование в противотуберкулезный диспансер. Микробиологические и молекулярно-генетические исследования мокроты позволяют выявить бактериовыделение у незначительного числа пациентов. У остальных диагноз туберкулеза может быть установлен на основании комплекса клинико-эпидемиологических данных и «характерной рентгенологической картины» при лучевом обследовании с последующим назначением противотуберкулезной терапии. До настоящего времени в мире и России проводится до 26 миллионов курсов химиотерапии туберкулеза на основании клинико-рентгенологической картины без бактериологического подтверждения. В таких клинических ситуациях встает вопрос о полноте проведенного обследования. При шифровании диагноза «туберкулез» по международной классификации болезней (МКБ-10 и МКБ-11) учитывается факт подтверждения по данным бактериологического и гистологического исследований или отсутствия таковых (соответствует кодам A16.1 или A16.2).

### Цель исследования

Анализ результатов проведения комплекса диагностических мероприятий.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование с включением всех пациентов, имевших поражение легочной ткани в пределах 2–3 сегментов (одно- или двустороннее) и обратившихся на консультацию в клинику ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2021 году. Все пациенты при обращении имели результаты КТ ОГК. Группы сформированы по факту выполнения инвазивных методов с диагностической целью (фибробронхоскопии (ФБС), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с забором жидкости и/или биопсии (трансбронхиальной / трансторакальной) – основная группа (ОГ,  $n = 64$ ) или

отсутствия таковых – группа сравнения (ГС,  $n = 64$ ). В основной группе у 52 пациентов проведена ФБС, у 12 – трансторакальная биопсия. Анализировали результаты микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования респираторного материала (жидкости БАЛ (ЖБАЛ), биоптата, операционной ткани) в основной группе и мокроты – в группе сравнения. Кроме того, у пациентов основной группы проведено гистоморфологическое исследование операционной ткани ( $n = 12$ ) и биоптата ( $n = 17$ ). Изучены характеристики лучевых исследований (наличие деструкции, фиброза) и факт установленного контакта с больным туберкулезом. Для оценки вероятности исследуемого признака в изучаемых группах использовали онлайн-калькулятор отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), для оценки значимости межгрупповых различий – критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

### Результаты

При анализе рентгенологической симптоматики деструкция легочной ткани обнаруживалась в изучаемых группах с одинаковой частотой: 45,3% и 37,5% (по 29 и 24 пациента соответственно; ОШ = 0,724, 95% ДИ 0,357–1,467), участки фиброза – в 21,9% и 23,4% случаях (ОШ = 0,915, 95% ДИ 0,400–2,094). Таким образом, значимых межгрупповых различий по семиотике данных КТ ОГК не обнаружено. Положительные результаты люминесцентной микроскопии отсутствовали в обеих группах культуральных исследований на плотных средах – регистрировались у 22 и 12 человек (34,4% и 18,8% соответственно; ОШ = 2,270, 95% ДИ 1,007–5,115), на жидких – у 25 и 13 (39,1% и 20,3% соответственно; ОШ = 2,515, 95% ДИ 1,142–5,537). ДНК МБТ выявлены у 28 и 21 пациента (43,8% и 32,8% в ОГ и ГС соответственно;  $\chi^2 = 1,604$ ;  $p = 0,204$ ). При сопоставимой частоте встречаемости деструктивных изменений в легких в ОГ в 1,5 раза чаще выявляли ДНК МБТ (ОШ = 1,593, 95% ДИ 0,776–3,267), в 2,2–2,5 раза чаще – МБТ культуральным методом. При гистоморфологическом исследовании материала, полученного при трансбронхиальной/трансторакальной биопсии пациентов ОГ, наличие гранулем описано у 21 из 29 (72,4%); у 10 из этих 21 (47,6%) выделение МБТ и/или ДНК МБТ отсутствовало. Таким образом, диагностика туберкулеза без верификации возбудителя по морфологической картине была возможна у 10 из 64 (15,6%).

### Выводы

Обнаружение МБТ и/или ДНК МБТ в респираторном материале, полученном с помощью инвазивных методик, позволило в 2,2–2,5 раза чаще верифицировать туберкулез по сравнению

с рутинным анализом мокроты; применение гистоморфологического исследования улучшало диагностику туберкулеза на 15,6%. Учитывая эти факты, необходимо проведение полного

диагностического комплекса процедур, в том числе с использованием инвазивных методик.

*Кутузова Дарья Михайловна, тел. +7-916-746-61-56, e-mail: daria.kutuzova.94@mail.ru*

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, В.А. Шорохова<sup>1</sup>, О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

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

### Актуальность исследования

Известно, что у больных COVID-19 развиваются изменения в системе гемостаза и фибринолиза в виде гиперкоагуляционного сдвига, что подтверждается достаточным объемом информации в научной литературе. При этом выраженность этих изменений тесно взаимосвязана с тяжестью течения COVID-19. Развитие туберкулезного процесса также сопровождается гиперкоагуляционным сдвигом и латентно протекающим внутрисосудистым свертыванием крови. Учитывая это обстоятельство, представляет большой интерес изучение особенностей изменения маркеров систем гемостаза и фибринолиза при развитии впервые выявленного туберкулезного процесса после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 разной степени тяжести.

### Цель исследования

Изучить в сравнительном аспекте изменения маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза у впервые выявленных больных туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 разной степени выраженности, и не перенесших эту инфекцию.

### Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 90 больных с впервые выявленным туберкулезом легких: 30 пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 с легкой степенью тяжести, 30 больных со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19 и 30 больных без инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе (группа сравнения). Контрольную группу составили 47 здоровых добровольцев. В группе больных с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 разной степени тяжести, давность перенесенной инфекции COVID-19 (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) колебалась от 3 до 6 месяцев. Оценку плазменной системы гемостаза проводили по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тром-

бинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена (Ф). Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую – по концентрации D-димеров. Также оценивали количество тромбоцитов (Т), показатель тромбокрита (ТК) и значения относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (ШРТ).

### Результаты

Укорочение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, значительно чаще наблюдалось в группе больных с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с больными, перенесшими инфекцию легкой степени выраженности (соответственно 40,0% и 26,7%;  $\chi^2 = 4,43$ ;  $p = 0,05$ ) либо без инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе (соответственно 40,0% и 16,7%;  $\chi^2 = 14,29$ ;  $p = 0,0002$ ). Частота встречаемости укорочения показателя ПВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, в группе больных без инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе составила 23,3%, в группе пациентов, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести – 30,0%, тяжелой степени – 23,3% случаев ( $p > 0,05$ ). Повышение уровня АТ III, которое свидетельствовало о компенсаторном гипокоагуляционном сдвиге, значительно чаще выявлялось у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, как по сравнению с группой больных, перенесших COVID-19 легкой степени, так и с больными без инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе (43,3%, 13,3% и 13,3% соответственно;  $\chi^2 = 22,32$ ;  $p = 0,0003$ ). Снижение показателя АТIII, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, наблюдалось у небольшого количества больных во всех трех группах. Уровень Ф был повышен значительно чаще в группах больных с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших COVID-19 легкой, средней и тяжелой степени, по сравнению с больными без инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в анамнезе. Больные с изменениями

в показателях ТВ в группах больных с наличием перенесенной инфекции SARS-CoV-2 легкой степени тяжести и отсутствием таковой в анамнезе не наблюдались. В группе перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести укорочение ТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, наблюдалось только у одного (3,3%) больного. Значимые различия между сравниваемыми группами обнаружены и при анализе частоты колебаний показателя системы фибринолиза – D-димера. Так, повышенный уровень D-димера встречался статистически значимо чаще в группе больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с больными без коронавирусной инфекции в анамнезе (соответственно 66,7% и 46,7%;  $\chi^2 = 8,12$ ;

$p = 0,006$ ). Частота встречаемости повышенного количества Т была значимо выше после перенесенного COVID-19 (13,3% по сравнению с 3,3% среди больных без инфекции в анамнезе;  $\chi^2 = 6,79$ ;  $p = 0,016$ ). Пациенты с изменениями в показателях ТК и ШРТ в сравниваемых группах не наблюдались. Достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено.

#### Заключение

Развитие туберкулезного процесса у больных после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, в отличие от больных, не переносивших эту инфекцию ранее, сопровождается гиперкоагуляционным сдвигом и развитием внутрисосудистого свертывания крови.

Абдуллаев Ризван Юсифович, тел. 8-903-226-81-22, e-mail: rizvan0403@yandex.ru

## ЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Б. Кулько, Т.Н. Иванушкина

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

Оппортунистические плесневые (мицелиальные) аскомицетовые грибы рода *Aspergillus* остаются одними из основных возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов фтизиатрического профиля, получающих лечение по поводу туберкулеза легких. Жизнеспособные споры (конидии) возбудителей аспергиллеза постоянно присутствуют в воздухе лечебных стационаров; их попадание в организм предрасположенного пациента при вдыхании может приводить к развитию аспергиллеза легких – сложного для диагностики вторичного заболевания, большинство клинических форм которого сопряжено с риском опасных осложнений. Своевременная верификация как инвазивных, так и неинвазивных форм бронхолегочного аспергиллеза затруднена, поскольку клинические и радиологические признаки заболевания неспецифичны, вариабельны и во многом сходны с признаками туберкулеза легких, пневмомикозов другой этиологии. Решающее значение в диагностике и дифференциальной диагностике внутрибольничного аспергиллеза имеют данные специальных микробиологических (микологических) и иммунологических исследований, необходимые для обнаружения возбудителя в диагностическом материале, его идентификации и тестирования актуальных уровней чувствительности к применяемым в терапии антифунгальным препаратам (антимикотикам).

Изложен алгоритм комплексной лабораторной диагностики различных клинических форм бронхолегочного аспергиллеза у больных туберкулезом органов дыхания, разработанный и применяемый в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

При подозрении на аспергиллез у пациентов проводят специальные микологические исследования (прямая микроскопия, посев количественным методом) респираторного материала: двух или более проб мокроты в динамике и пробы содержимого бронхов, полученного при фибробронхоскопии (ФБС) – жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), трахеобронхиальный аспират, бронхиальный секрет. Если процедуру ФБС не проводят, диагностическое лабораторное обследование пациента ограничивается менее специфичными, но более доступными исследованиями мокроты. Образцы мокроты отбирают на 1-е и 2-е сутки обследования, при необходимости также на 3-и (4-е) сутки. Результат обнаружения гриба рода *Aspergillus* в посевах содержимого бронхов и/или мокроты интерпретируют как критерий колонизации грибом нижних дыхательных путей и признак вероятного бронхолегочного аспергиллеза. Особого внимания клиницистов заслуживают следующие положительные результаты исследования респираторного материала: 1) выделение культуры основных возбудителей аспергиллеза – *A. fumigatus*, *A. flavus*, а также *A. terreus*, *A. niger*;

2) повторное выделение возбудителя аспергиллеза одного вида;

3) выделение гриба *Aspergillus spp.*, подтвержденное результатами прямой микроскопии (обнаружение гиф мицелия, конидий, конидиальных головок *Aspergillus spp.*).

При верификации инвазивного аспергиллеза легких проводят микологические исследования (прямая микроскопия,



посев) образцов легочной ткани из очагов поражения (биоптат, резекционный материал). При диагностике пациентов с деструктивными полостными образованиями в легких на микологическое исследование (прямая микроскопия, посев) поступают материалы из легочных полостей (резекционный материал, пункционный биоптат, аспираты, смывы). При верификации микотического поражения плевры исследуют (прямая микроскопия, посев) материалы из плевральных полостей (аспираты, эксудаты, мазки). Выделение возбудителя аспергиллеза из любого данного высокоспецифичного хирургического материала имеет самостоятельное диагностическое значение: инвазивный аспергиллез легких (образцы легочной ткани); аспергиллез, локализованный в легочной полости (содержимое полостных образований легких); аспергиллез плевры (содержимое плевральных полостей); положительный результат следует незамедлительно доводить до сведения лечащего врача.

При дифференциальной диагностике инвазивного микоза, аспергиллемы и других форм аспергиллеза легких (положительные культуральные и/или клинические и рентгенологические данные) у пациентов целесообразно дополнительно проводить иммунологическую диагностику аспергиллеза, используя стандартизованные коммерческие тесты: определение в сыворотке крови галактоманнанового антигена

*Aspergillus* (ранняя диагностика и верификация инвазивного аспергиллеза легких), количественное определение в сыворотке крови специфических антител к грибам *Aspergillus* (диагностика и верификация хронического аспергиллеза легких). Обнаружение серологических маркеров аспергиллезной инфекции (антигена *Aspergillus* и антител к антигенам *Aspergillus* в диагностическом титре) интерпретируют как признаки вероятного аспергиллеза. Окончательную интерпретацию результатов лабораторного обследования на бронхолегочный аспергиллез проводят по совокупности всех микологических и серологических данных.

Разработанный и актуализированный алгоритм микологического исследования на аспергиллез включает прямую микроскопию образцов респираторного и хирургического биоматериалов; посев и культивирование диагностических материалов на специальных питательных средах при оптимальных температурных режимах; идентификацию выделенных штаммов грибов рода *Aspergillus* до уровня вида; определение чувствительности штаммов *Aspergillus spp.* к антимикотикам (вориконазол, итраконазол, позаконазол, амфотерицин В) с последующей интерпретацией значений минимальной подавляющей концентрации препаратов.

Кулько Александр Борисович, тел. 8-926-537-09-65, e-mail: kulko-fungi@yandex.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕДАКВИЛИН-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

С.Б. Борисова, Н.Ю. Бородина

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Нижний Новгород

### Введение

Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году Россия покинула топ-30 стран с тяжелым бременем туберкулеза. Однако остаются актуальными проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. По данным разных авторов, эффективность курсов химиотерапии (ХТ) МЛУ-ТБ среди ВИЧ-положительных пациентов ниже по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами. По данным систематического обзора, в районах с высокой распространенностью ВИЧ отмечаются более высокие показатели рецидивов туберкулеза. Одним из факторов, связанных с неблагоприятным исходом ХТ, является отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ). Огромная роль в улучшении эффективности лечения у лиц с МЛУ-ТБ отводится использованию новых противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин. Данных по

эффективности и безопасности лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ недостаточно. В большинстве работ отражены аспекты эффективности по окончании интенсивной фазы ХТ.

### Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность применения бедаквилина в режимах лечения больных коинфекцией ВИЧ и МЛУ-ТБ на фоне применения АРВТ.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Проведен анализ безопасности и эффективности режимов ХТ с включением бедаквилина у 40 пациентов с МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, в период 2017–2019 гг. Туберкулез был впервые выявлен у 16 чел. (40,0%); из 24 пациентов, ранее получавших лечение по основному курсу, 4 человека имели два и более неэффективных исхода лечения

с применением препаратов резервного ряда. У одного пациента (2,5%) был туберкулезный спондилит без специфических изменений в легочной ткани. Из 39 пациентов с туберкулезом легких инфильтративный туберкулез был у 18 чел. (46,2%), диссеминированный – у 13 (33,3%), фиброзно-кавернозный – у 5 (12,8%), очаговый – у 5 (5,1%), туберкулема – у 1 (2,6%). Распространенность легочного процесса более одной доли с одной или двух сторон, а также наличие полостей распада отмечено у 23 пациентов (59,0%). Средний уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на момент начала лечения с применением бедаквилина составил 234,0±28,1 кл/мкл (менее 350 кл/мкл у 77,5% пациентов, менее 100 кл/мкл – у 27,5%). Все пациенты получали АРВТ: 36 пациентов (90,0%) – комбинацию 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), в том числе у 35 чел. с включением эфавиренза; 3 пациента (7,5%) – комбинацию двух НИОТ с ритонавиром; одному пациенту (2,5%) была назначена комбинация двух НИОТ с ингибитором интегразы. В последующем 8 пациентам, получавшим комбинацию двух НИОТ+ННИОТ, была назначена комбинация двух НИОТ с ритонавиром. У 37 пациентов лекарственную чувствительность определяли методом посева на плотных и жидких питательных средах, у 3 пациентов в связи с отсутствием роста культуры МЛУ была выявлена молекулярно-генетическими методами. У всех пациентов была выявлена устойчивость к рифампицину и изо니아зиду, у 29 – устойчивость к фторхинолонам (72,5%), в том числе у одного – в сочетании с устойчивостью к линезолиду. Схемы лечения формировали по результатам тестирования лекарственной чувствительности в соответствии с действующими нормативными документами. Бедаквилин назначали в соответствии с инструкцией. Безопасность применения бедаквилина оценивали по отсутствию нежелательных явлений (НЯ). Мониторинг нежелательных явлений проводился в соответствии с клиническими рекомендациями. При назначении препаратов учитывали возможное лекарственное взаимодействие при совместном применении бедаквилина с индукторами СYP3A4 (эфавиренз) и ингибиторами СYP3A4 (ритонавир).

Исходы курсов ХТ определяли в соответствии с критериями эффективности, регламентированными приказом Минздрава России № 50 от 13.02.2004 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

### Результаты

Общая частота НЯ, связанных с применением бедаквилина, составила 10,0% (4 из 40), из них некупируемые НЯ составили 7,5% (3 из 40 случаев). Частота НЯ, связанных с применением бедаквилина, у пациентов, получающих ритонавир в схеме АРВТ, была в 2,6 раза выше в сравнении с пациентами, у которых ритонавир из схемы АРВТ был исключен. Исход «эффективный курс ХТ» зарегистрирован в 24 случаях (60,0%), «неэффективный курс ХТ» – в 7 случаях (17,5%), исход «досрочное прекращение ХТ» – в 3 случаях (7,5%), исход «смерть» (все умерли не от туберкулеза) – в 6 случаях (15,0%). Доля неблагоприятных исходов лечения («неэффективный курс ХТ» + «смерть») пациентов, у которых в схеме АРВТ был эфавиренз, была в 1,6 раза выше в сравнении с пациентами, у которых эфавиренз был исключен из схемы АРВТ. Отдаленные результаты через 1–2 года после окончания основного курса лечения прослежены у 22 пациентов. Рецидив туберкулеза выявлен у одного человека (4,5%).

### Заключение

Проведенный анализ показал удовлетворительную переносимость и безопасность применения бедаквилина в режимах лечения больных коинфекцией ВИЧ и МЛУ-ТБ. Эффективность курсов химиотерапии с применением бедаквилина у изучаемой категории больных сопоставима с показателем эффективности лечения туберкулеза с МЛУ в целом по Нижегородской области. При назначении бедаквилина следует отдавать предпочтение схемам АРВТ без включения эфавиренза и ритонавира. Можно предположить, что эффективность лечения с применением бедаквилина больных коинфекцией ВИЧ и МЛУ-ТБ выше при наличии чувствительности к фторхинолонам, а также при более низком уровне иммуносупрессии, однако данное предположение в связи с малым объемом выборки требует дальнейшего изучения.

*Борисова Светлана Борисовна, тел. 8-903-060-21-42, e-mail: boris.sveta1967@yandex.ru*

## ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ И ТУБЕРКУЛЕЗ

*Д.А. Вишнеvский, О.Н. Зубань, М.А. Прокопович, В.В. Артамонов, Н.В. Андропова*

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва

### Введение

Несмотря на стабильное улучшение эпидемиологических показателей по туберкулезу в России за последние 10 лет, общая заболеваемость остается высокой (в 2022 г. – 31,1 на 100 тыс. населения). Это свидетельствует о том, что туберкулез является не только важной медицинской, но и социальной

проблемой. Необходимо отметить, что туберкулез и противотуберкулезные препараты могут вызывать нефрологические осложнения. Так, известно, что фиброзно-кавернозный туберкулез легких в 20% случаев может осложняться амилоидозом внутренних органов; аминокликозиды и парааминосалициловая кислота (ПАСК) в 5–16% провоцируют токсическую

нефропатию, а пипразинамид способствует развитию моче-кислой нефропатии. При терминальной стадии хронической почечной недостаточности проводят программный гемодиализ, а при остром почечном повреждении по показаниям – экстренный. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» – единственное противотуберкулезное учреждение Российской Федерации, оснащенное аппаратами для высокопоточной почечно-заместительной терапии.

#### Цель исследования

Определить основные причины почечного повреждения, потребовавшие заместительной почечной терапии у пациентов с туберкулезом.

#### Материалы и методы

Изучены сведения единой медицинской информационно-аналитической системы и истории болезни 383 пациентов с нефрологической патологией, которые проходили стационарное лечение в туберкулезном внелегочном отделении (ТВО) Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 1 января 2012 г. по 1 августа 2023 г.

#### Результаты

Из 383 наблюдаемых программный гемодиализ получали 96 (25,06%): 30 (31,25%) по поводу хронического гломерулонефрита; 16 (16,6%) – амилоидоза; 12 (12,5%) – тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), 10 (10,41%) – врожденных аномалий почек и диабетической нефропатии, 8 (8,3%) – поликистоза почек, 7 (7,3%) – хронического пиелонефрита, 2 (2,08%) – гипер-

тонического нефроангиосклероза, 1 (1,04 %) – нефротуберкулеза (туберкулезного интерстициального нефрита).

Экстренные сеансы гемодиализа проведены у 43 (11,22%) пациентов. Острое почечное повреждение было обусловлено токсическим эффектом противотуберкулезных препаратов (аминогликозиды, ПАСК) у 20 (46,5%) пациентов, моче-кислой нефропатией – у 14 (32,5%) (у 11 пациентов из 14 развитие моче-кислой нефропатии произошло на фоне приема пипразинамида), токсическим эффектом непротивотуберкулезных препаратов – у 7 (16,3%), обструктивной нефропатией – у 2 (4,65%).

#### Заключение

Наиболее частой причиной развития у больных туберкулезом терминальной стадии ХПН, требующей лечения программным гемодиализом, является хронический гломерулонефрит (31,6 %), реже – амилоидоз (16,6%). Нефротуберкулез вызвал необходимость поведения заместительной почечной терапии лишь в одном случае. Экстренные сеансы гемодиализа наиболее часто проводились в связи с токсическим эффектом противотуберкулезных препаратов (46,5%) и по поводу моче-кислой нефропатии (32,5%). При этом ни один пациент из вышеуказанных групп не был переведен на постоянный программный гемодиализ, что говорит о важности и эффективности постоянного контроля уремии (креатинин, мочевины) у пациентов, получающих аминогликозиды, ПАСК, а также мониторинга продуктов обмена пуринов (мочевая кислота) на фоне приема пипразинамида.

*Вишневский Дмитрий Алексеевич, тел. 8-916-365-76-91, e-mail: Dimonvishnevskii050590@yandex.ru*

## ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА У ПАЦИЕНТОВ С МЛУ/ШЛУ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

*С.А. Жиркова*

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

#### Введение

Проблема туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ) сохраняет свою актуальность для здравоохранения в глобальном масштабе. С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ разрабатываются и внедряются новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения. Применение ряда противотуберкулезных препаратов у большинства больных существенно ограничено в связи с наличием устойчивости МБТ, поликоморбидной патологии и опыта побочных реакций в прошлом; в таком случае особую актуальность приобретает перспектива использования новых препаратов с низким риском первичной устойчивости МБТ и удовлетворительным профилем безопас-

ности. Одним из таких препаратов является деламанид, применение которого в Российской Федерации разрешено с мая 2021 г., опыт использования в рамках официальных закупок стартовал с декабря 2021 г. Эффективность и безопасность современных режимов с включением данного препарата в условиях реальной клинической практики в России не изучена. В клинических исследованиях в мире изучена эффективность и безопасность, однако до сих пор вопросы его включения в режимы химиотерапии окончательно не решены.

#### Цель исследования

Определение возможности включения деламанида в существующие режимы химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя на основе оценки эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое открытое исследование в период с декабря 2021 г. включены 59 пациентов, 34 мужчины и 25 женщин в возрасте 18–73 лет (медиана 36,5 года); критериями включения являлись: наличие туберкулеза органов дыхания с достоверными клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками активности, доказанной МЛУ и ШЛУ МБТ (либо при заболевании из контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ); возраст 18 лет и старше; невозможность формирования режима химиотерапии по меньшей мере из 5 противотуберкулезных препаратов с достоверной активностью в отношении выделенного штамма МБТ вследствие спектра лекарственной устойчивости и/или наличия противопоказаний к назначению противотуберкулезных препаратов из-за сопутствующих заболеваний/серьезных нежелательных реакций в анамнезе. Критерии не включения – злокачественные новообразования любой локализации, беременность и лактация, альбумин сыворотки крови менее 28 г/л, патология системы кровообращения (желудочковая аритмия, ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия II–III функционального класса, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность). Преобладали в первые выявленные пациенты (36 чел., 61%) с инфильтративным (50,9%) и диссеминированным (18,7%) туберкулезом, поражением обоих легких у 38,9%; полости деструкции определялись у 47 чел. (79,7%), бактериовыделение на момент включения – у 49 из 59 пациентов. Преобладали пациенты с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя (соответственно 44,9% и 46,9%). Все пациенты получали противотуберкулезные препараты по IV и V режиму в соответствии с актуальной на время назначения лечения версией федеральных клинических рекомендаций; деламанид включали в режим химиотерапии у 100% пациентов, бедаквилин – у 91,5%, линезолид – у 86,4%, фторхинолоны – у 89,8%, циклосерин/теризидон – у 81,4% пациентов. Эффективность лечения оценивали по критерию прекращения бактериовыделения и доле пациентов (в %) с положительной клинико-рентгенологической динамикой; безопасность лечения – по частоте и спектру любых нежелательных реакций (НР); частоте НР 3–4-й степени тяжести по критериям DMID/NCI CTCAE; частоте отмены как минимум одного препарата в связи с НР; частоте НР, связанных с применением деламанида (и вызванной ими отмены препарата). Длительность наблюдения варьировала от 11 дней до 12 месяцев (медиана 2 месяца). Статистическую обработку проводили в среде пакета программ SPSS Statistics 26.0.

### Результаты

Результаты контрольных микробиологических исследований получены для 47 из 49 пациентов с бактериовыделением (методом посева – для 39 из 49 чел.). Прекращение бактериовыделения (методом посева + микроскопии) к настоящему

моменту достигнуто у 37 из 39 пациентов (94,9%, 95%ДИ 82,2–99,5%); медиана сроков прекращения бактериовыделения составила 4 недели (28 из 37 пациентов). Еще у 4 пациентов отмечено прекращение бактериовыделения по данным люминесцентной микроскопии (результаты посевов в работе). Эффективность лечения по клинико-рентгенологическим критериям оценена у 58 из 59 чел. Уменьшение респираторных жалоб и/или синдрома интоксикации констатировано у 95,6% (43 из 45 пациентов), рассасывание инфильтрации – у 67,8%, уменьшение размеров полостей деструкции – у 42,6% пациентов (у 16 пациентов рентгенологический контроль не проводился); у 2 пациентов полость закрылась на втором месяце химиотерапии.

За период наблюдения прервали лечение 11 пациентов (18,6%): пятеро по собственному желанию, еще четверо – в связи с серьезной нежелательной реакцией; два пациента умерли от туберкулеза.

Нежелательные реакции зарегистрированы у 39 из 59 пациентов (66,1%, 95% ДИ 53,3–76,9%), всего 74 случая. Медиана латентного периода (от начала терапии до появления первых признаков НР) для первой реакции составила 4 недели. В спектре НР преобладали гастроинтестинальные, кардиотоксические (удлинение QTc), нейротоксические реакции.

Кардиотоксические реакции зарегистрированы у 13 пациентов (22%). Нейротоксические реакции отмечены у 12 (20,3%) пациентов; гипоальбуминемия – у 3 (5,1%); гастроинтестинальные реакции – у 18 (30,5%), психические нарушения – у 6 (10,2%).

Нежелательные реакции 3–4-й степени тяжести имели место у 17 из 59 (28,8%) пациентов. Отмена хотя бы одного противотуберкулезного препарата произведена у 22 (37,3%) пациентов, чаще отменяли циклосерин, линезолид и инъекционные препараты (амикацин, капреомидин, меропенем). Реакции, вероятно связанные с деламанидом, зарегистрированы у 6 пациентов (10,2%, 95% ДИ 4,4–20,8%) – в виде удлинения интервала QTc, галлюцинаций, полинейропатий. Окончательная отмена деламанида потребовалась у четырех пациентов (6,8%, 95% ДИ 2,2–16,6%) в связи с тяжелыми нежелательными реакциями (у одного пациента мучительная тошнота, рвота, заторможенность; у трех пациентов терапия была прекращена в связи с повторным развитием психотической реакции, попыток возобновления приема деламанида не проводилось).

### Выводы

По предварительным данным, включение деламанида в режимы химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя одновременно с бедаквилином, фторхинолонами и линезолидом не сопровождается увеличением частоты, тяжести и значимым изменением спектра побочных реакций. Отмена препарата в связи с нежелательной реакцией потребовалась у четырех

(6,8%) пациентов; серьезных кардиотоксических явлений не зарегистрировано. Предварительные результаты позволяют предполагать высокую эффективность новых режимов с включением деламаида; очевидно, имеются категории паци-

ентов с разной степенью потенциальной эффективности препарата. У абсолютного большинства пациентов, получающих новые режимы с включением деламаида, конверсия мокроты достигается на 4-й неделе химиотерапии.

*Жиркова Светлана Александровна, тел. 8-952-492-56-17, e-mail: ZhirkovaSA@zdrav.mos.ru*

## КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ/ПРЕ-ШЛУ-ТБ У БОЛЬНЫХ С БАЗОВЫМ УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT

*Е.М. Жукова*

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

### Введение

Удлинение интервала QT может ассоциироваться с повышенным риском смерти, в том числе внезапной сердечной смерти, вследствие развития фатальных желудочковых аритмий. Среди препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя, пролонгация интервала QTc может быть вызвана прежде всего бедаквилином, деламаидом и фторхинолонами. В инструкции по применению бедаквилина указано, что препарат следует назначать с осторожностью при удлинении интервала QT > 450 мс. Учитывая эту рекомендацию, в подобных случаях фтизиатры избегают назначения бедаквилина. Опыт применения бедаквилин- и фторхинолонсодержащих схем химиотерапии у пациентов с МЛУ-ТБ и пролонгированным интервалом QT крайне ограничен.

### Цель исследования

Оценить влияние режимов химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ на динамику показателей ЭКГ у больных с базовым удлинением интервала QT.

### Материалы и методы

Наблюдались 72 пациента. У 35 больных диагностирован инфильтративный туберкулез легких, у 22 – фиброзно-кавернозный, у 12 – диссеминированный и у 3 – казеозная пневмония. У 70,8% пациентов процесс в легких был распространенным, деструктивные изменения обнаружены в 93,1% случаев. У всех пациентов (100%) выявлена МЛУ, из них у 68,1% – пре-ШЛУ, пациенты получали химиотерапию по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ. Основой режимов служило сочетание препаратов группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид) с циклосерином. Всем больным проводили стандартную ЭКГ покоя до назначения бедаквилина, затем каждые 4 недели (в конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й, 24-й недель лечения – по завершении курса бедаквилина), с определением скорректированного интервала QTc. Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: первую составили пациенты ( $n = 9$ ), у которых на момент начала исследования и до начала бедак-

влинсодержащей схемы на ЭКГ зарегистрирован удлинённый интервал QTc (более 450 мс), во вторую вошли пациенты ( $n = 63$ ), у которых продолжительность интервала QTc на всех этапах наблюдения не превышала 450 мс.

### Результаты

У пациентов первой группы до включения бедаквилина среднее значение продолжительности интервала QTc составило  $457,4 \pm 2,9$  мс. У большинства пациентов (77,8%) пролонгация интервала QTc исходно и в процессе химиотерапии была умеренной (450–480 мс), лишь у 22,2% – выраженной (более 480 мс). Случаев удлинения интервала QTc более 500 мс в процессе проведения лечения не зарегистрировано. Наибольшее значение интервала QTc среди наблюдаемых (498 мс) зарегистрировано только у одного пациента на ЭКГ, выполненной через 20 недель лечения; при последующем контроле показатель снизился до 443 мс. Наибольшая пролонгация интервала QTc за период 24-недельной химиотерапии зарегистрирована в конце 12-й недели. После окончания приема бедаквилина (в срок «через 24 недели») продолжительность интервала QTc составила  $441,6 \pm 3,9$  мс.

В процессе лечения число пациентов с пролонгированным интервалом QTc уменьшалось. У 66,7% пациентов длительность QTc снизилась до нормальных значений (ниже 450 мс) через 16 недель и сохранялась таковой весь последующий период наблюдения. У трети (33,3%) больных увеличение интервала QTc носило более стойкий характер, сохраняясь при записи ЭКГ в 20 недель. В срок наблюдения «через 24 недели», то есть после окончания приема бедаквилина, интервал QTc достиг нормальных величин у подавляющего большинства (88,9%) пациентов с исходным удлинением, при этом в целом в группе его величина превысила 450 мс лишь в одном случае.

Следует отметить, что увеличение интервала QTc в диапазоне 450–500 мс у пациентов первой группы не сопровождалось клиническими проявлениями аритмии (головокружением, предобморочным состоянием, сердцебиением), ЭКГ-наличием желудочковых аритмий. У пациентов второй

группы длительность интервала QTc находилась в диапазоне нормальных значений на всех сроках наблюдения, в процессе химиотерапии значимо не менялась, составив до и по завершении курса бедаквилина  $415,1 \pm 2,7$  и  $417,8 \pm 3,4$  мс соответственно ( $p > 0,05$ ).

#### Заключение

В процессе проводимой химиотерапии у пациентов МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ с базовым удлинением интервала QT пролонгация показателя была преимущественно умеренной, носила

стойкий характер, отличалась малосимптомностью и отсутствием ЭКГ-признаков желудочковой тахикардии типа «пирруэт». Наибольшая пролонгация интервала QT отмечалась через 12 недель лечения. Применение препаратов группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид) в сочетании с циклосерином, являющихся основой современных режимов химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ, оказалось безопасным у пациента с базовым удлинением интервала QTc.

*Жукова Елена Михайловна, тел. 8-913-754-83-48, e-mail: zhukovaem@ngs.ru*

## ОТДАЛЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

*С.А. Косенков<sup>1</sup>, М.В. Сеницын<sup>2</sup>, Е.М. Белиловский<sup>1</sup>*

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

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

#### Введение

Хирургические методы в лечении больных туберкулезом применяются длительное время, однако все еще остается проблемой оценка их эффективности в целом как одного из методов лечения туберкулеза. Возможность применения хирургических методов лечения, а также их эффективность определяются такими факторами, как: своевременность установления показаний к хирургическому лечению, сроки проведения оперативного вмешательства и его объем, наличие полостей деструкции, распространенность туберкулезного процесса в легких, длительность как предоперационной, так и послеоперационной химиотерапии и приверженность больного к лечению, наличие бактериовыделения на момент операции и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ).

В подавляющем большинстве публикаций оценка эффективности хирургического вмешательства ограничена данными о послеоперационных осложнениях и летальности, в рамках несравнительного исследования или анализа серии случаев. Если имелись группы сравнения, то их формировали на основе двух разных хирургических методик, осложнений и летальности. При оценке эффективности хирургического этапа в лечении туберкулеза представляются важными окончательные результаты (исходы) лечения больных в целом. Вопрос о том, какие показатели могут быть использованы для получения таких оценок, решен не до конца. Не существует единого мнения, на каком сроке необходимо оценивать отдаленную эффективность хирургического лечения. По данным

ряда авторов, наиболее оптимальным следует считать изучение отдаленных результатов в период от 2 до 10 лет после выполненной операции.

#### Цель исследования

Оценить эффективность включения хирургических методов в комплекс противотуберкулезного лечения с изучением отдаленных результатов наблюдения за пациентами.

#### Материалы и методы

В рамках открытого обсервационного клинико-эпидемиологического ретроспективного исследования проведен предварительный анализ отдаленных результатов комплексного лечения 130 больных туберкулезом органов дыхания с применением хирургического вмешательства в условиях Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2017–2018 гг. Используются данные электронной базы больных туберкулезом системы эпидемиологического мониторинга города Москвы, в которой отражены этапы диспансерного наблюдения за пациентом, начиная с регистрации нового случая и заканчивая снятием с учета. Ретроспективно сформирована группа, включающая пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и рецидивом, постоянных жителей города Москвы в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших лечение в туберкулезном хирургическом отделении Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2017–2018 гг., в комплексном лечении которых выполнялись резекции легких различного объема. Для оценки эффективности хирургии как отдельного направления использованы отдаленные результаты всего курса лечения, анализируемые после завершения как стационарного, так

и амбулаторного этапа и оцениваемые в процессе дальнейшего диспансерного наблюдения за пациентами.

В исследование включены 74 мужчины и 56 женщин в возрасте  $37,7 \pm 12,1$  лет (медиана – 34 года, от 19 до 65 лет), доминирующая клиническая форма туберкулеза – туберкулема легких; все пациенты получали химиотерапию до и после проведения хирургического вмешательства (95 чел. (73,1%) – по режимам лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, 20 (15,4%) – по режимам лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, включающим бедаквилин и линезолид). Число суточных доз противотуберкулезных препаратов, полученных до проведения хирургического вмешательства, варьировало от 6 до 469 доз (медиана 111 доз, что соответствует сроку лечения 3–4 месяца). У большинства больных (108 чел., 83,1%) оперативное вмешательство выполнено в объеме резекции сегмента/доли легкого (включая атипичные, комбинированные, полисегментарные, VATS резекции), у 22 (16,9%) – в объеме лобэктомии. Проанализирована частота осложнений хирургического вмешательства (в течение 30 дней после операции). Общая длительность наблюдения составила 5 лет, по истечении которых регистрировали исход лечения: продолжает находиться в I-II ГДН, находится в III ГДН (согласно Приказу Минздрава России от 13.03.2019 № 127н), снят с учета в связи с излечением, умер, выбыл, потерян для наблюдения. Исход лечения (treatment outcome) оценивали в соответствии с классическими рекомендациями ВОЗ (2009), при этом исходы «излечен» (cured) и «лечение полностью завершено» (treatment completed) – положительная клиничко-рентгенологическая динамика при условии документированного приема не менее 85% назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов за отведенный на лечение период) при анализе объединены в исход «лечение

успешно завершено» (treatment success). Все остальные исходы рассматривали как неблагоприятные.

### Результаты

Все пациенты были выписаны из стационара с положительной динамикой; частота послеоперационных осложнений в период до 30 дней после выполнения оперативного вмешательства составила 9,2% (12 чел., 95%ДИ 5,2–15,6%). На момент завершения 5-летнего срока наблюдения у 122 чел. (93,85%, 95%ДИ 88,2–97,0%) констатирован успешный исход лечения; из них 112 чел. (86,2%, 95%ДИ 79,1–91,2%) полностью сняты с учета в связи с излечением; у 10 чел. (7,7%, 95%ДИ 4,1–13,7%) констатировано клиническое излечение (еще находились в III группе диспансерного наблюдения; по-видимому, продление сроков наблюдения связано с рецидивом или неэффективностью одного из курсов химиотерапии в период наблюдения). Летальность в исследуемой когорте составила 1,54% (95%ДИ 0,07–5,79%): двое мужчин в возрасте 52 и 60 лет, с установленным диагнозом туберкулеза без лекарственной устойчивости возбудителя, умерли соответственно на четвертом и пятом году наблюдения от причин, не связанных с туберкулезом. Еще 3 человека выбыли, 3 человека были потеряны для наблюдения.

### Выводы

Показана высокая эффективность комплексного лечения туберкулеза с применением хирургических методов (отсутствие рецидива/обострения заболевания более чем у 85% пациентов на протяжении 5 лет наблюдения). На следующем этапе планируется дальнейший сбор материала с увеличением объема выборки, формированием когорты сравнения, анализ кривых выживаемости и факторов, влияющих на эффективность лечения и риск рецидива.

*Косенков Сергей Александрович, тел. 8-903-501-32-78, e-mail: KosenkovSA@zdrav.mos.ru*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*А.В. Катичева<sup>1,2</sup>, О.Н. Браженко<sup>1</sup>, А.Г. Чуйкова<sup>1</sup>, И.Ю. Мастерова<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup> ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница», Ленинградская область

### Актуальность исследования

В современных условиях отмечается неуклонный рост числа больных туберкулезом легких в сочетании с коморбидными состояниями, из которых наиболее распространенным является сочетание туберкулезного процесса с табакокурением и ХОБЛ. Местные и системные проявления ХОБЛ влияют на функциональное состояние кардиореспираторной системы,

развитие системного воспалительного ответа (СВО) и эндотелиальной дисфункции (ЭД), состояние адаптивных реакций (АР) и гомеостатическое равновесие организма (ГРО), что в свою очередь определяет эффективность лечения.

Стандартные режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) не оказывают влияния на патогенез заболеваний, выраженность СВО и состояние АР и ГРО.

### Цель

Проведение оценки эффективности применения комплексной терапии с назначением ПТТ в сочетании с симвастатином и метилурацилом.

### Материалы и методы исследования

В исследование вошли 90 больных с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ, из которых 52 человека (первая группа, ГР-1) получали стандартную ПТТ, а 38 человек (вторая группа, ГР-2) – стандартную ПТТ в комплексе с симвастатином и метилурацилом в режиме адаптогена. Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, соматической внелегочной патологии в стадии обострения, токсические поражения, ХОБЛ 4-й стадии с выраженными реконструктивными изменениями интерстиция, перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение.

В диагностический период у больных проведены обязательные, дополнительные и факультативные методы исследования. Определены основные функциональные параметры кардиореспираторной системы, выраженность СВО с оценкой уровня С-реактивного белка (С-РБ), состояние протеинограммы и липидного обмена (ЛО). Проведена комплексная оценка состояния типов АР и степеней нарушения ГРО.

Эффективность проводимого лечения оценивали клинически, лабораторно с оценкой уровня С-РБ, ЛО, восстановлению АР, ГРО, по формированию в органах дыхания остаточных посттуберкулезных изменений (ОТИ).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

### Результаты исследования

Больные исследуемых групп были репрезентативны по полу и возрасту: в ГР-1 – 37 мужчин (71,2%) и 15 женщин (28,8%), их средний возраст был  $41,2 \pm 12,3$ , в ГР-2 – 27 мужчин (71,8%) и 11 женщин (28,9%), средний возраст которых составил  $40,1 \pm 11,9$  ( $p = 0,68$ ;  $F_2 = 1,28$ ,  $p = 0,28$ ).

У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ в начале лечения определялись выраженные изменения легочной ткани ( $p < 0,001$ ) с преобладанием распада ( $p = 0,013$ ) и бактериовыделения ( $p = 0,029$ ), неблагоприятное течение ХОБЛ, выраженные нарушения функциональных параметров кардиореспираторной системы ( $\chi^2_1 = 19,34$ ,  $p < 0,0001$ ), которые находились в тесной взаимосвязи с системным воспалением, состоянием липидного обмена и гомеостатического равновесия организма.

В начале стационарного этапа лечения СВО проявлялся повышением уровня С-РБ у 30 (57,7%) больных ГР-1 и у 17 (44,8%) больных ГР-2, нарушениями белкового обмена, с повышением  $\gamma$ -глобулина и  $\beta$ -глобулина, избыточностью энтропии

белковых фракций крови ( $1,80 \pm 0,12$ ). У 33 (61,5%) больных исследуемых групп определены проявления ЭД, с нарушением диффузионной способности легких и капиллярного легочного кровотока (КЛК), из них у 20 (60,6%) больных выявлены нарушения КЛК 2-й степени с потерей кровотока от 30,0 до 60,0%, а у 13 (39,4%) больных – 3-й степени, с потерей КЛК 60,0% и более. Системное воспаление сопровождалось развитием дислипидемических нарушений у 24 (46,2%) больных ГР-1 и у 25 (65,8%) больных ГР-2, что сочеталось с дефицитом массы тела, фактором атерогенности 4 и более и говорило о тяжелых метаболических нарушениях, которые усугубляли ЭД и повышали риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Развитие СВО определяло изменения состояния адаптивной деятельности организма исследуемых больных, что проявлялось патологическими типами АР и ГРО. В ГР-1 и ГР-2 в начале лечения гармоничных типов АР не было, а крайние типы нарушений определялись более чем у 20,0% больных. Для всех больных исследуемых групп было характерно умеренное и глубокое нарушение ГРО. У больных исследуемых групп СВО ( $\Phi = 0,66$ ), ЭД, свободно-радикальное окисление липидов ( $\Phi = 0,66$ ), значительные нарушения АР и ГРО сопровождалось нарушением функциональных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем ( $U = 590,5$ ,  $p = 0,92$ ).

Оптимизация лечебного комплекса с включением симвастатина и метилурацила привела к улучшению функциональных параметров респираторной системы у 52,6% больных, уменьшению частоты развития высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE у 39,4% больных ( $p^{1,2} = 0,0051$ ), подавлению системного воспаления у 52,9% больных ( $U = 33$ ,  $z = -3,09$ ,  $p = 0,001$ ), улучшению состояния ЛО и восстановлению напряженных типов АР и нарушенного ГРО – у 50,0% ( $z = 5,29$ ,  $p < 0,001$ ).

Применение комплексной терапии способствовало более благоприятным клиническим прогнозам по ХОБЛ (по шкале ABCD в группу А с малосимптомным течением ХОБЛ и ее редкими обострениями вошли 19 человек (50,0%), в группу D с выраженными клиническими проявлениями и частыми обострениями вошли только 6 (15,8%) человек), формированию малых остаточных туберкулезных изменений и повышению эффективности проводимой терапии в 7,8 раза.

### Выводы

Таким образом, по результатам исследования показана эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ с улучшением функциональных параметров кардиореспираторной системы, подавлением системного воспалительного ответа, улучшением функции эндотелия и липидного обмена, восстановлением АР и ГРО.

Катичева Анна Викторовна, тел. 8-921-899-80-37, e-mail: smkvolhov@mail.ru



## НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*А.С. Коновалов, М.В. Титюхина*

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

Нутритивная поддержка – неотъемлемая часть лечения пациента как инфузионная, антибактериальная терапия и ИВЛ.

Недостаточность питания имеет высокую распространенность у больных хроническими заболеваниями, получающих лечение как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Пациенты по разным причинам потребляют пищу в количествах менее рекомендованных и на фоне проводимой терапии продолжают терять вес, несмотря на специально составленное лечебное меню стационаров.

Доказано, что при проведении нутритивной поддержки у пациентов реанимационного профиля в первые 48 ч от момента поступления отмечалось сокращение длительности пребывания в стационаре и продолжительности ИВЛ, а также более низкая летальность. Все современные клинические рекомендации предлагают начинать искусственное питание пациентов в первые 24–48 ч для своевременного обеспечения их необходимыми макро- и микронутриентами. Состояние трофологического статуса является независимым прогностическим фактором, оказывающим непосредственное влияние на смертность и количество госпитализаций. Причинами формирования тяжелой нутритивной недостаточности в ОРИТ являются гипоалиментация, дисфагия, длительная алиментация, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Эталонным методом расчета энергетической потребности считается непрямая калориметрия, но в случае невозможности применения данной методики коррекцию можно вести по расчетным шкалам (NUTRIC, MUST, CONUT). В рекомендациях указано, что нестабильные пациенты должны получать энергии 20–25 ккал/кг/сут, белка 0,8–1 г/кг/сут, стабильные с умеренным гиперкатаболизмом – энергии 25–30 ккал/кг/сут, белка 1,2–1,5 г/кг/сут и стабильные с высоким гиперкатаболизмом энергии – 35–40 ккал/кг/сут, белка – 1,5–2 г/кг/сут.

Энтеральное питание – это вид нутритивной поддержки, при которой питательные вещества в виде специальных смесей вводятся через зонд, установленный в желудочно-кишечном тракте или перорально в виде напитка. Энтеральное питание назначается при неадекватном питании естественным путем и при функционирующем желудочно-кишечном тракте.

Так как питание через рот более физиологично, энтеральное питание способствует поддержанию структурной целост-

ности кишечника, стимуляции кровотока в ЖКТ, поддержанию иммунного ответа слизистой ЖКТ, снижению риска полиорганной недостаточности, сохранению общей массы тела и функции мышц.

В случае длительного отсутствия энтерального питания в ЖКТ снижается выработка пищеварительных ферментов, изменяется состав кишечной микрофлоры (появление условно-патогенных и патогенных бактерий, избыточный бактериальный рост, восходящая колонизация тонкой кишки), происходит транслокация бактерий и токсинов из кишечника в кровь, прогрессирует гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, лейкопения, в т.ч. лимфопения, отмечаются нарушения иммунитета (клеточного, гуморального), и в конечном итоге это приводит к дистрофии внутренних органов (сердца, печени, почек и др.).

У пациентов с высоким риском аспирации или явной непереносимостью энтерального питания следует проводить парентеральное питание (ПП).

При проведении ПП рекомендуется использовать системы «все в одном», т.к. это является экономически выгодным и реже сопровождается инфекциями кровотока по сравнению с традиционной флаконной методикой.

Требуется соблюдение соответствующей скорости введения субстратов: оптимальной для аминокислотных смесей считается скорость введения не более 1–1,5 мл/мин, глюкозы 0,5 г/кг/ч (не более 6 г/кг в сутки), жировых эмульсий 50–100 мл/ч (не более 2–2,5 г/кг в сутки). Необходимо применение всех незаменимых нутриентов (при полном парентеральном питании). Инфузия высоко осмолярных растворов (более 900 ммоль) осуществляется в центральную вену.

Фармаконутриентами являются: глутамин, омега-3 жирные кислоты, аргинин, витамины и микронутриенты. Эти препараты позволяют модулировать иммунную систему, облегчают заживление ран, уменьшают проявления системной воспалительной реакции, способствуют поддержанию и восстановлению защитной функции кишечника и привносят антиоксидантное действие.

Нутритивную поддержку на всех этапах рекомендуется сочетать с поддержанием физической активности с учетом состояния пациента и возможных противопоказаний.

*Коновалов Андрей Сергеевич, тел. 8-977-938-29-11, e-mail: KonovalovAS@zdrav.mos.ru*