

Национальный научный центр фтизиопульмонологии  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

# ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

Основан в 2002 году, выходит 2 раза в год

№2 (38) 2021

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОСТАВ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

### Главный редактор

кандидат медицинских наук **Аденов Малик Молдабекович**

### Заместитель главного редактора

доктор медицинских наук, профессор **Ералиева Ляззат Тасбулатовна**

### Члены редакционной коллегии:

**Исмаилов Шахмурат Шаимович** – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Республика Казахстан)

**Ракишева Анар Садуакасовна** – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Республика Казахстан)

**Джазыбекова Панагуль Манерхановна** – кандидат медицинских наук (Алматы, Республика Казахстан)

### Члены редакционного совета:

**Рамазанова Бахыт Амануловна** – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Казахстан)

**Гаспарян Армен Юрьевич** – ассоциированный профессор по медицине, консультант по этике исследований и публикаций (Бирмингем, Англия)

**Муминов Талгат Аширович** – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК (Алматы, Казахстан)

**Марьяндышев Андрей Олегович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор, член - корреспондент РАМН (Архангельск, Российская Федерация)

**Оракбай Ляззат Жадигеровна** – доктор медицинских наук, доцент (Алматы, Казахстан)

**Шамсутдинова Альфия Гумаровна** – кандидат в PhD (Алматы, Казахстан)

**Кадыров Абдулат Саматович** – доктор медицинских наук (Бишкек, Кыргызстан)

**Парпиева Наргиза Нусратовна** – доктор медицинских наук (Ташкент, Узбекистан)

### Технический редактор:

**Кожобеков Али Омиралиевич**

**Шапекова Мерей Исамединовна**

Журнал зарегистрирован Министерством культуры,  
информации и общественного согласия РК  
Регистрационный номер 2535-Ж от 13.12.2001 г.

### Адрес редакции:

050010, Казахстан, г. Алматы, ул. Бекхожина 5.

Тел.: +7 (727) 291 03 16, E-mail info@nncf.kz

Верстка и печать: Общественное объединение  
“Реабилитация инвалидов Казахстана”, г. Кокшетау

ISSN (print) 2227-1937

ISSN (online) 2663-1504

## СОДЕРЖАНИЕ

*Мурзахметова З.С.,<sup>1</sup> Чингисова Л.Т.,<sup>2</sup> Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Махашева Ж.Р.<sup>1</sup>, Темирова К.Б.,<sup>1</sup>  
Солтанбекова С.А.,<sup>1</sup> Бісмілда В.Л.<sup>2</sup>*

**ЕДИНАЯ СИСТЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА .....3**

*Муздубаева Багдагуль Толеухановна*

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 .....6**

*Мырзахметова З.С.,<sup>1</sup> Шыңғысова Л.Т.,<sup>2</sup> Темірова К.Б., Тасжанова А.Р.,<sup>1</sup> Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Бісмілда В.Л.<sup>2</sup>*

**COVID-19 АУРУ НАУҚАСТАРДА НЕГІЗГІ ЗЕРТХАНАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕР .....12**

*Takenov N.T., Chingisova L.T., Bismilda V.L.*

**RAPID DETECTION OF FLUOROQUINOLONE-RESISTANT MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS ISOLATES USING A MELTING CURVE ANALYSIS-BASED TEST SYSTEM.....16**

*Еримбетов К.Д., Бектурсинов Б.У., Ибраев Ж.А., Аубакиров Е.А., Имахаев А.К.*

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО  
ИССЛЕДОВАНИЙ РЕЗЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА У БОЛЬНЫХ М/ШЛУ ТБ НА ФОНЕ  
ХИМИОТЕРАПИИ НОВЫМИ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ИРЛ,  
ПРЕПАРАТАМИ ВТОРОГО И ТРЕТЬЕГО РЯДА .....20**

*Аденов М. М, Караев О. С., Серикбаева К.С., Ералиева Л. Т., Канлыбаева Л. Н., Кастыкпаева Л.В.*

**ТОКСОПЛАЗМОЗ И ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ,  
ОСОБЕННОСТИ МСКТ И МРТ КАРТИНЫ(на примере клинического случая).....28**

*Аденов М. М, Караев О. С., Серикбаева К.С., Ералиева Л. Т., Канлыбаева Л. Н., Кастыкпаева Л.В.*

**ХАРАКТЕР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ .....32**

*М.Б. Истелюева<sup>1</sup>, Х.М. Даутова<sup>2</sup>*

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ДЕРМАТИТА У ПАЦИЕНТА С МЛУ ТБ  
В ДЛИТЕЛЬНОМ РЕЖИМЕ ЛЕЧЕНИЯ .....36**

*Аденов М. М., Карев О. С., Ералиева Л.Т., Бектасов С.Ж.,Канлыбаева Л. Н., Галиева К.Б.*

**СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА  
ПРИ СЛАБО ИЛИ МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКАХ.....41**

*Серикбаева К.С., Исмаилова Х.Х., Исмагулова А.М., Сейдалиева А.М.*

**ВРОЖДЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ .....44**

*Аденов М.М.<sup>1,3</sup>, Түйебаева Б.Т.<sup>1</sup>, Сағимбекова А.Б.<sup>1</sup>, Ералиева Л.Т.<sup>1</sup>, Рамазанова З.А.<sup>1</sup>, Т  
улепова Г.Э.<sup>1</sup>, Бектасов С.Ж.<sup>1</sup>, Маретбаева Ш.М.<sup>2</sup>, Сейкас Р.1, Ракишева А.С.<sup>3</sup>,Занканов А.З.<sup>4</sup>*

**ОРГАНИЗАЦИЯ ВНЕДРЕНИЯ АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЗАХСТАНЕ .....52**

*М.М. Аденов, П.М. Джазыбекова, К.Х. Баймуханова*

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ РАБОТНИКОВ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ .....59**

## ЕДИНАЯ СИСТЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

*Мурзахметова З.С.,<sup>1</sup> Чингисова Л.Т.,<sup>2</sup> Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Махашева Ж.Р.,<sup>1</sup>  
Темірова К.Б.,<sup>1</sup> Солтанбекова С.А.,<sup>1</sup> Бісмiлда В.Л.<sup>2</sup>*

*«Акмолинский центр фтизиопульмонологии им. К.Курманбаева»<sup>1</sup>  
Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК<sup>2</sup>*

**Резюме:** В статье описана единая система проведения лабораторных исследований для качественной диагностики туберкулеза с обоснованием каждого этапа исследования на уровне ПМСП и областного Центра фтизиопульмонологии. Разработанные этапы лабораторной диагностики, основанные на комплексном применении различных методов, позволяют в сроки от 2 часов до 2-х дней не только выявить туберкулез, но и установить в генах возбудителя наличие мутаций, обуславливающих множественную и широкую лекарственную устойчивость (МЛУ, ШЛУ ТБ).

**Ключевые слова:** диагностика туберкулеза, Xpert MTB/RIF, культуральные методы.

### Туберкулезді диагностикалау үшін зертханалық зерттеулер жүргізудің бірыңғай жүйесі

*Мырзахметова З.С.,<sup>1</sup> Шыңғысова Л.Т.,<sup>2</sup> Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Махашева Ж.Р.,<sup>1</sup>  
Темірова К.Б.,<sup>1</sup> Солтанбекова С.А.,<sup>1</sup> Бісмiлда В.Л.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>«Қ. Құрманбаева атындағы Ақмола фтизиопульмонология орталығы»  
<sup>2</sup>ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы*

**Түйін:** Мақалада алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінде және облыстық фтизиопульмонология орталығында зерттеудің әрбір кезеңіне негіздемемен туберкулезді жоғары сапалы диагностикалау үшін зертханалық зерттеулердің бірыңғай жүйесі сипатталған. Әртүрлі әдістерді кешенді қолдануға негізделген зертханалық диагностиканың әзірленген кезеңдері туберкулезді 2 сағаттан 2 күнге дейін анықтауға мүмкіндік береді, сонымен қатар көптеген және кең дәрілік төзімділікті тудыратын қоздырғыш гендерінде мутацияның болуын анықтауға мүмкіндік береді (MDR, XDR-TB).

**Түйінді сөздер:** туберкулез диагностикасы, Xpert MTB / RIF, мәдени әдістер.

### The Unified system for conducting laboratory tests for the diagnosis of tuberculosis

*Murzakhmetova Z.S.,<sup>1</sup> Chingisova L.T.,<sup>2</sup> Zhelgozina M.A.,<sup>1</sup> Makhasheva Zh.R.,<sup>1</sup>  
Temirova K.B.,<sup>1</sup> Soltanbekova S.A.,<sup>1</sup> Bismilda V.L.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>«A. K. Kurmanbaev Akmola Center for Phthiopulmonology» 1  
<sup>2</sup>National Scientific Center of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan*

**Summary:** The article describes an unified system for conducting laboratory tests for the qualitative diagnosis of tuberculosis with the rationale for each stage of the study at the level of PHC and the regional Phthiopulmonology Centre. The developed stages of laboratory diagnostics, based on the complex use of various methods, make it possible, within 2 hours to 2 days, not only to detect tuberculosis, but also to establish the presence of mutations in the pathogen genes that cause multiple and extensive drug resistance (MDR, XDR TB).

**Key words:** tuberculosis diagnostics, Xpert MTB/RIF, culture methods.

Быстрые диагностические тесты, одобренные ВОЗ, должны быть ключевыми в диагностическом обследовании всех лиц с подозрением на туберкулез. Для диагностики легочного туберкулеза, М/ШЛУ-ТБ и туберкулезного менингита странам следует отдавать предпочтение рекомендуемым быстрым молекулярным тестам вместо традиционных методов: микроскопии, посевов и ТЛЧ. Это позволит обеспечить доступность ранней и точной диагностики. Традиционную микроскопию следует использовать в качестве начального диагностического теста только в лабораторных условиях без возможностей проведения быстрых молекулярных тестов и при отсутствии систем для своевременной транспортировки лабораторных образцов туда, где эти методы доступны [1].

С целью повышения эффективности лабораторной диагностики, унификации применяемых методов и обеспечения качества микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза на территории области ведется единая система проведения лабораторных исследований, включающая три этапа:

1. Первичное исследование диагностического материала в организациях ПМСП и пенитенциарных учреждениях Акмолинской области.

Задачей данного этапа является диагностика туберкулеза у лиц с подозрением на туберкулез, когда проводится обследование молекулярно-генетическим экспресс-методом Xpert MTB/RIF в течение 2 часов. Благодаря методу Xpert MTB/RIF распределяются потоки поступающих больных в стационар по бактериологическому статусу и направляются в специализированные отделения. При обнаружении туберкулеза проводится бактериоскопия на наличия или отсутствие кислотоустойчивых бактерий в диагностическом материале методом прямой микроскопии. На данном этапе выявляется наиболее эпидемически опасная категория пациентов.

Аппараты Xpert MTB/RIF установлены в сети ПМСП (в 6 районах и 2-х городах области). По решению управления здравоохранения, с учетом географических особенностей области, плотности населения, транспортных возможностей и других социально-экономических факторов, бактериоскопические и молекулярно-генетические методы исследования проводятся централизованно на базе лабораторий центральных районных больниц. При этом предусматривают организацию регулярной и своевременной доставки диагностического материала из прикрепленных учреждений, а также обеспеченность адекватной организации мест сбора

диагностического материала с соблюдением необходимых санитарно-эпидемических норм. Централизация способствует улучшению управления контроля качества выполняемых исследований.

2. Диагностика туберкулеза культуральными методами (на жидких и плотных средах), проводится централизованно в клиничко-бактериологической лаборатории Акмолинского областного центра фтизиопульмонологии (АОЦФП).

Бактериологический (культуральный) метод имеет ряд преимуществ перед микроскопическим и другими методами. Основное преимущество состоит в возможности обнаружения скудного количества жизнеспособных МБТ в клиническом материале: положительные результаты получают при наличии в исследуемом материале от 20 до 100 жизнеспособных микробных клеток в 1 мл. В тоже время возможность получения чистой культуры возбудителя, которая может быть подробно исследована, позволяет решать вопросы изучения ее лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств (типовой принадлежности) [2]. Так же на базе клиничко-бактериологической лаборатории АОЦФП для больных туберкулезом с бактериовыделением проводится молекулярно-генетический метод LPA (Хайн-тест) для определения чувствительности к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам в течение 2-х дней.

3. Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам только основного ряда с применением автоматизированной системы MGIT-960 проводится для культур, у которых молекулярно-генетическими методами были выявлены чувствительные штаммы к препаратам основного ряда. Определение ЛЧ МБТ одновременно к препаратам основного и резервного ряда – в случае, когда молекулярно-генетическими методами были определены штаммы, монорезистентные к H или R, с МЛУ и ШЛУ ТБ[3,4].

При выявлении штаммов с МБТ-МЛУ (ШЛУ), устанавливается степень лекарственной устойчивости, как к препаратам основного, так и резервного ряда с помощью молекулярно-генетического и культурального метода (БАКТЕК MGIT-960).

Для проведения единой системы лабораторных исследований на клиничко-бактериологическую лабораторию АОЦФП возлагаются обязанности по оказанию организационно-методической помощи КДЛ ПМСП, обучению их персонала. Также проводится внешний контроль качества выполняемых КДЛ микроскопических исследований путем повторного исследования мазков «слепым» методом.

В вопросах диагностики и лечения больных туберкулезом лаборатория обеспечивает решение следующих задач:

- подтвердить туберкулезную природу заболевания;
- осуществлять персонифицированный учет больных туберкулезом и мониторинг состояния микобактериальной популяции;
- осуществлять совместно с лечащими врачами интерпретацию данных микробиологических исследований.

При формировании клинического диагноза и оценке эффективности лечения больного должны учитываться результаты молекулярно-генетических, бактериоскопических и культуральных (фенотипических) исследований.

Алгоритм первичного лабораторного обследования описан в действующих Приказах МЗ РК, руководствах ННЦФ и ВОЗ. Кратность и сроки микробиологических исследований в ходе лечения и наблюдения различных групп пациентов определены в инструкциях по химиотерапии больных туберкулезом и по организации диспансерного наблюдения.

Таким образом, разработанные этапы лабораторной диагностики, основанные на комплексном применении различных методов, позволяют в сроки от 2 часов до 2-х дней не только обнаружить МБТ в исследуемом материале, но и установить в генах возбудителя наличие мутаций, обуславливающих множественную и широкую лекарственную устойчивость (МЛУ, ШЛУ ТБ).

### Список литературы:

1. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/WHO\\_Policy\\_Statement\\_on\\_Xpert\\_MTB-RIF\\_2013\\_pre\\_publication\\_22102013.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/WHO_Policy_Statement_on_Xpert_MTB-RIF_2013_pre_publication_22102013.pdf), по состоянию на 15 февраля 2017 г.).

2. Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Игликова Ш.К., Коптлеуова А.Б. Руководство по

использованию молекулярно-генетического метода для диагностики туберкулеза на уровне лабораторий первичного звена (Методические рекомендации). Алматы, 2019. - 80 с.

3. Носова Е.Ю., Краснова М.А. Алгоритм ускоренной микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза (Методические рекомендации). Москва, 2018г. -25 с.

4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-214/2020 «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза»-71с.

## НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

*Муздубаева Багдагуль Толеухановна*

<sup>1</sup>Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК

**Резюме:** В данной статье приведены сведения, поступающие из рандомизированных клинических испытаний (РКИ), в отношении применяемых и новых методов лекарственного лечения COVID-19, в частности ингибиторов интерлейкина -6: тоцилизумаба и сарилумаба. Интерлейкин-6 инициирует воспалительный каскад, называемый «цитокиновым штормом», сигнализируя иммунным клеткам о наличии вируса. Таким образом, при чрезмерной воспалительной реакции организма в ответ на вирусную нагрузку, вырабатывается значительное количество «сигнальных» провоспалительных медиаторов ИЛ-6, что приводит к тяжелому и крайне тяжелому течению COVID -19. Согласно проведенным исследованиям в дополнение к публикациям RECOVERY и REMAP-CAP от февраля 2021 г. блокаторы рецепторов ИЛ-6 могут быть практически применимым средством лечения при COVID -19.

**Ключевые слова:** COVID -19, интерлейкин -6, блокаторы рецепторов ИЛ-6, тоцилизумаб, сарилумаб.

### Covid-19 дәрі-дәрмектермен емдеудің жаңа әдістері

*Мұздыбаева Бағдагүл Төлеуханқызы*

<sup>1</sup>ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы

**Түйіндеме:** Бұл мақалада 2021 жылғы ақпандағы RECOVERY және REMAP-CAP зерттеулерінің нәтижелерін жариялауға қосымша ИЛ-6 рецепторлық блокаторларды практикалық қолдануға қатысты ақпарат берілген. Интерлейкин-6 иммундық жасушаларға вирустың болуын білдіретін "цитокиндік дауыл" деп аталатын қабыну каскадын бастайды. Осылайша, ағзаның шамадан тыс қабыну реакциясы кезінде белгілі бір вирустық жүктемеге жауап ретінде ИЛ-6 қабынуға қарсы медиаторларының едәуір саны шығарылады, бұл COVID -19 ауыр және өте ауыр ағымына әкеледі. Сондықтан ИЛ-6 рецепторларының блокаторлары COVID -19 үшін іс жүзінде қолданылатын ем бола алады.

**Түйінді сөздер:** COVID -19, интерлейкин -6, ИЛ-6 рецепторларының блокаторлары, тоцилизумаб, сарилумаб.

### New methods of COVID-19 drug treatment

*Muzdubayeva Bagdagul Toleukhanovna*

<sup>1</sup>National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

**Summary:** This article provides information on the practical application of IL-6 receptor blockers in addition to the publications of the results of the RECOVERY and REMAP-CAP studies from February 2021. Interleukin-6 initiates an inflammatory cascade called a "cytokine storm", signaling the presence of a virus to immune cells. Thus, with an excessive inflammatory response of the body in response to a certain viral load, a significant amount of "signal" pro-inflammatory mediators IL-6 is produced, which leads to a severe and extremely severe course of COVID-19. Therefore, IL-6 receptor blockers may be a practically applicable treatment for COVID-19.

**Keywords:** COVID -19, interleukin -6, IL-6 receptor blockers, tocilizumab, sarilumab.



**Введение:**

К настоящему моменту Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) выпустила руководящие указания на основании зарегистрированных или проводящихся свыше 3800 испытаний по проблеме COVID-19, среди которых такие крупные международные и национальные как RECOVERY, WHO SOLIDARITY, REMAP-CAP и ACTIV [1]. Дизайн эти исследований практически ориентирован и гибок, что позволяет использовать их в разработке клинических рекомендаций для практических врачей, а также для принятия решений в области менеджмента здравоохранения [2- 4]. В настоящее время проводится изучение применения противовирусных моноклональных антител и иммуномодуляторов.

Согласно 5 - ой рекомендации ВОЗ и новым данным в лечении COVID -19 применяются ингибиторы интерлейкина -6 (ИЛ-6), тоцилизумаб и сарилумаб. Новые исследования с участием 1020 пациентов, рандомизированных в группы прямого сравнения этих препаратов в исследовании REMAP-CAP, блокаторы рецепторов к ИЛ-6 рассматриваются как возможное средство лечения тяжелого течения COVID-19, поскольку демонстрируют их преимущества [5,6]. Фактические результаты применения ингибиторов ИЛ-6, обобщенные посредством обновленных данных сетевого мета-анализа (ОДСМА) и проспективного мета-анализа (ПМА), позволили снизить уровень неопределенности в отношении возможных различий эффекта этих препаратов [7,8]. По данным ВОЗ по состоянию на 1 июля 2021 г. свыше 182 миллионов человек во всем мире имеют диагноз COVID-19 из которых 3,9 миллиона скончались [9]. Несмотря на снижение заболеваемости в некоторых частях мира, в других районах вновь наблюдаются вспышки случаев заболевания [9]. Хотя проведение вакцинации может оказать влияние на количество заболевших и госпитализированных пациентов, но с учетом ограниченного доступа к вакцинам, многие группы населения остаются все еще уязвимыми [10]. В данное время существует неопределенность в отношении длительности защиты, а также эффективности вакцин против SARS-CoV-2 даже у вакцинированных лиц.

Поскольку проблема остается в значительной степени нерешенной, поиск эффективных методов лечения COVID-19 является актуальным. На фоне большого количества исследований, и все еще скудной информации по COVID-19, очевидно, что для получения правильных выводов и разработки соответствующих клинических рекомендаций необходимы достоверные, доступные и постоянно обновляемые рекомендации [11].

**Цель исследования:**

Целью представленных исследований является обоснование применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID -19. При сортировке пациентов необходимо опеределение приоритетов назначения внутривенных форм тоцилизумаба и сарилумаба на основании таких клинических данных как активно ухудшающаяся динамика заболевания и отказ от терапии блокаторами рецепторов к ИЛ-6 у лиц с установленной полиорганной недостаточностью.

**Механизм действия**

ИЛ-6 является цитокином с плейотропным эффектом, ответственным за активацию и регуляцию иммунного ответа на инфекцию. Существует взаимосвязь повышения концентрации ИЛ-6 с возникновением тяжелых последствий COVID-19, включая дыхательную недостаточность и летальный исход, хотя роль ИЛ-6 в патогенезе заболевания до конца остается неясной. Тоцилизумаб и сарилумаб являются препаратами моноклональных антител, которые одобрены для использования при ревматоидном артрите. Они являются антагонистами мембраносвязанных и растворимых форм рецептора к ИЛ-6 (ИЛ-6R/sIL-6R). Тоцилизумаб разрешен для внутривенного введения при ревматоидном артрите, тогда как сарилумаб — для подкожного введения, хотя для лечения COVID-19 изучалось внутривенное применение обоих препаратов. На основании исследований, посвященных ревматоидному артриту, полагают, что при COVID-19 оба препарата в изученных дозах позволят обеспечить крайне высокое связывание с рецепторами [12]. В настоящее время ингибиторы ИЛ-6 перепрофилируют с точки зрения их показаний, но не основного механизма, обуславливающего фармацевтические эффекты. Эффективность при COVID-19 зависит от активации сигнального пути, опосредованного ИЛ-6, в патофизиологическом каскаде заболевания, нежели от достижения целевой концентрации препарата при введении в используемых дозах.

**Преимущества и вред**

В настоящее время определены приоритеты конечных результатов (с точки зрения пациентов, по шкале от 1 (не важно) до 9 (крайне важно)). Результаты определения приоритетов представлены в таблице 1.

Вопросы в ходе исследований были подготовлены в формате PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход). Конечные результаты, упорядоченные по приоритетности, использовались для обновления ОДСМА [6,7].

**Таблица 1.** Оценка конечных результатов с точки зрения пациентов членами группы по подготовке рекомендаций

Конечный результат	Среднее значение	СО	Интервал
Летальный исход	9	0	9
Потребность в инвазивной ИВЛ	8,2	0,9	6-9
Продолжительность инвазивной ИВЛ	7,6	0,9	6-9
Качество жизни	6,9	1,3	5-9
Продолжительность госпитализации	6,7	1,2	4-9
Серьезные побочные явления	6,7	1,8	3-9
Время до исчезновения симптомов	6,5	1,6	4-9
Новая инфекция не вызванная SARS-CoV2	6,4	1,8	3-9
Продолжительность оксигенации	6,3	1,3	4-9
Время до элиминации вируса	4,7	2,3	1-9

СО - стандартное отклонение

Примечание: 1- не важно, 9- крайне важно

### Практические сведения

При лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 блокаторы рецепторов к IL-6 вводят внутривенно; подкожное введение в этом случае не используется. Терапия блокаторами рецепторов к IL-6 должна проводиться в сочетании с системными кортикостероидами для перорального либо внутривенного применения с учетом их высокой биодоступности, а также риска нарушений всасывания при дисфункции кишечника на фоне крайне тяжелого течения инфекции.

Тоцилизумаб или сарилумаб вводят внутривенно в полной дозе, как правило на протяжении одного часа. Следующая доза может вводиться в период от 12 до 48 часов после первой; в крупных клинических испытаниях данный интервал отличался, так как лечащие врачи выбирали его на собственное усмотрение сообразно выраженности клинического ответа. Продолжительность одно-моментно назначаемого курса кортикостероидов обычно составляет до 10 дней, однако может варьировать в диапазоне от 5 до 14 дней.

Тоцилизумаб вводят в дозе 8 мг на килограмм фактической массы тела, но не более 800 мг. Сарилумаб, как правило, вводят в дозе 400 мг, аналогично дозировке, которая использовалась в исследовании REMAP-CAP [13]. Коррекция дозы любого из препаратов для пациентов с нарушением функции почек в настоящее время не предусмотрена.

### Наблюдение

До начала лечения необходимо выполнение стандартного анализа крови с определением количества нейтрофилов, тромбоцитов, уровня трансаминаз и общего билирубина. Необходимо

проводить мониторинг всех пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции, поскольку существует повышенный риск ее возникновения на фоне иммуносупрессии, создаваемой системными кортикостероидами.

Пациенты, получающие продолжительное лечение блокаторами рецепторов к IL-6, имеют повышенный риск развития туберкулеза, инвазивных микозов или оппортунистических инфекций. Необходимо тщательно оценивать риски и пользу данной терапии у пациентов с любой активно протекающей тяжелой инфекцией помимо COVID-19. При наличии в анамнезе рецидивирующих или хронических инфекций, либо с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к инфекции (сахарный диабет) тоцилизумаб следует применять с осторожностью.

### Временные рамки

Как было сказано выше, терапию блокаторами рецепторов к IL-6 необходимо начинать одновременно с системными кортикостероидами; конкретное время в течение госпитализации или конкретный период заболевания для начала терапии не определен. Наряду с этим, в представленных клинических испытаниях терапию блокаторами рецепторов к IL-6 начинали на ранних этапах госпитализации, в связи с чем клиницисты могут применять и такой подход.

### Резюме фактических данных

При подведении резюме фактически полученных данных выполнялся СМА (сетевой мета-анализ) 30 исследований с участием 10 618 пациентов, на основании которого получены относительные оцен-



ки влияния на важные для пациентов результаты за исключением показателя смертности, данные о котором получены из ПМА [3,7]. Все исследования, включенные в СМА, были зарегистрированными, и в них принимали участие пациенты с тяжелой или крайне тяжелой формой заболевания, связанного с COVID-19. Тридцать семь процентов этих исследований были опубликованы в рецензируемых журналах, 3% были доступны в форме препринта, и 60% были завершены, но не опубликованы [6]. Резюме фактических данных по смертности было основано на ПМА данных 27 исследований с участием 10 930 человек [3]. Данные ПМА использовались в отношении показателя смертности, так как они включали дополнительные неопубликованные сведения по этому конечному результату.

В различных центрах и районах стандартный порядок оказания помощи отличается, а также изменяется с течением времени. Тем не менее, принимая во внимание поступление всех данных из РКИ, необходимо обеспечить сбалансированность между группами пациентов, рандомизированных в группу исследуемого препарата или лечения по стандарту, по критерию назначения сопутствующих видов лечения, которые относятся к стандарту оказания помощи. Согласно объединенным данным, применение блокаторов рецепторов к IL-6 приводит к снижению смертности (высокая степень убедительности данных, 27 исследований, 10 930 пациентов; отношение шансов (ОШ): 0,86, 95% ДИ (доверительный интервал): 0,79–0,95; величина абсолютного эффекта: сокращение смертности на 16 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ в диапазоне от сокращения на 24 случая до сокращения на 6 случаев и потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИИВЛ) (высокая степень убедительности данных, 9 исследований, 5686 пациентов; ОШ 0,72, 95% ДИ: 0,57–0,90; величина абсолютного эффекта: снижение потребности в ИИВЛ в 23 случаях на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от снижения в 35 случаях до снижения в 8 случаях) [3].

Блокаторы рецепторов к IL-6 могут способствовать сокращению как продолжительности ИВЛ (низкая степень убедительности данных, 10 исследований, 1189 пациентов; средняя разность (СР): сокращение на 1,2 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 2,3 дня до сокращения на 0,1 дня), так и госпитализации (низкая степень убедительности данных, 9 исследований, 6665 пациентов; СР: сокращение на 4,5 дня, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 6,7 дня до сокращения на 2,3 дня) [6]. Лечение с использованием блокаторов рецепторов к IL-6 может не приводить к повышению частоты

вторичных бактериальных инфекций (низкая степень убедительности, 18 исследований, 3548 пациентов; ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,72–1,29; величина абсолютного эффекта: сокращение на 5 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ: в диапазоне от сокращения на 26 случаев до увеличения на 26 случаев). Влияние на серьезные побочные явления не могло быть достоверно установлено (крайне низкая степень убедительности данных) ввиду вероятности высокого риска систематической ошибки и крайней неоднозначности трактовки сведений о скудном количестве событий, а также в связи с широкими доверительными интервалами в ряде случаев [6].

### Возможность применения

Ни в одном из рассмотренных РКИ не участвовали дети, в этой связи применимость данных препаратов к детям остается невыясненной. Тоцилизумаб безопасно применяется у детей по ряду показаний, включая полиартикулярный вариант ювенильного ревматоидного артрита, системный дебют ювенильного хронического артрита и синдром высвобождения цитокинов, индуцированный Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Сарилумаб не одобрен для применения в педиатрии, в связи с чем предпочтительным препаратом группы блокаторов рецепторов к IL-6 в этой популяции может стать тоцилизумаб. Во многих случаях дети поступают в лечебные учреждения с острыми респираторными заболеваниями, вызванными другими патогенами; в связи с этим даже при получении положительного результата тестирования затруднена диагностика тяжелой формы COVID-19 и, следовательно, выявление лиц, которые могут получить пользу от использования блокаторов рецепторов к IL-6. Подобные соображения относятся и к беременным женщинам: не имеется данных, непосредственно характеризующих данную популяцию, с другой стороны, не имеется оснований предполагать иной ответ на лечение по сравнению с остальными взрослыми пациентами. Тем не менее данный препарат способен проникать через плацентарный барьер, и хотя последствия временной иммуносупрессии плода не выяснены, необходимо соотносить их с потенциальной пользой для матери.

### Выводы:

Согласно фактическим данным высокой степени убедительности, применение блокаторов рецепторов к IL-6 способствует снижению показателей смертности и потребности в ИВЛ. Кроме того, согласно данным низкой степени убедительности, их применение может способствовать снижению

продолжительности пребывания на ИВЛ, а также сокращению сроков госпитализации [7,8]. Определенность фактических данных, касающихся риска возникновения серьезных побочных явлений, недостаточна. По данным низкой степени убедительности, риск развития бактериальных инфекций в условиях иммуносупрессивной терапии блокаторами рецепторов к IL-6 может быть сопоставимым с таковым при стандартном лечении [7]. Тем не менее, существуют опасения, что на фоне непродолжительных сроков катанестического наблюдения в большинстве исследований, а также трудности точной регистрации нежелательных явлений, таких как бактериальные инфекции или микозы, риски лечения блокаторами рецепторов к IL-6 могут быть недостаточно полно отражены в резюме фактических данных. Кроме того, испытания блокаторов рецепторов к IL-6, преимущественно проводились в странах с высоким уровнем дохода, в которых риск возникновения некоторых инфекционных осложнений может быть меньше, чем в других регионах мира, в связи с чем обобщаемость данных о неблагоприятных явлениях вызывает сомнения. Не имеется сведений о сравнении риска вреда по критерию получения пациентами одной либо двух доз блокаторов рецепторов к IL-6. При анализе в подгруппах по критериям применявшегося блокатора

рецепторов к IL-6 (сарилумаб или тоцилизумаб) либо тяжести заболевания (тяжелое или крайне тяжелое) модификации эффекта выявлено не было, в связи с чем данная рекомендация действует в отношении всех взрослых пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 [14-16]. Ввиду недостаточного объема данных проведение анализа в подгруппах по критериям повышения уровня маркеров воспаления, а также возраста не было возможным. По данным анализа, в подгруппах по критерию применения стероидов в исходный момент времени были выявлены большие преимущества использования блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов, получавших стероиды, в отличие от пациентов, которые их не получали ( $p=0,026$ ), что не только подчеркивает возможность применения блокаторов рецепторов к IL-6 на фоне приема стероидов, но и положительный синергизм этих препаратов. Поскольку в настоящее время настоятельно рекомендуется применение стероидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, в связи с этим формальная оценка достоверности этих аналитических сведений, полученных в подгруппах, не выполнялась, так как вынесение отдельной рекомендации на уровне подгруппы пациентов, не получающих кортикостероиды, не имело бы оснований.

### Список литературы:

1. Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020;5 60
2. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *New Eng J Med* 2020;384(8):693-704.
3. WHO SOLIDARITY Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. *New Eng J Med* 2021;384: 497-511.
4. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators: Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(14):1317-1329.
5. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group: A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021;384(10):905-914.
6. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645.
7. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021;384(16):1491-1502.
8. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370: m2980.
9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [онлайновая база данных]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332779>, по состоянию на 20 марта 2021 г.).
10. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [онлайновый ресурс]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covidvaccinations>, по состоянию на 20 марта 2021 г.).
11. Naci H, Kesselheim AS, Røttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A. Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. *BMJ* 2020;371: m3869.
12. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim

A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. 2021;

13. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group : Association of administration of interleukin-6 antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis. JAMA 2021.

14. Xu C, Nolain P, Lu Q, Paccaly A, Iglesias-Rodriguez M, StJohn G, et al. Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive

protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis 2019;78: 719-720.

15. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. medRxiv 2021.

16. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ 2020;192(32):E901-E906.

## COVID-19 АУРУ НАУҚАСТАРДА НЕГІЗГІ ЗЕРТХАНАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕР

**Мырзахметова З.С.,<sup>1</sup> Шыңғысова Л.Т.,<sup>2</sup> Темірова К.Б.,  
Тасжанова А.Р.,<sup>1</sup> Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Бісмілда В.Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Қ. Құрманбаева атындағы Ақмола фтизиопульмонология орталығы»  
<sup>2</sup>ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы

**Резюме:** Использование молекулярно-генетического метода ПЦР в режиме реального времени AccuPower®2019-nCoV (ExionStation™ Universal Molecular Diagnostic System (Bioneer)), показал высокую эффективность для диагностики COVID-19 и составил 18,2% у обследованных лиц. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с COVID-19 коррелирует с тяжестью процесса и распространенностью воспалительной инфильтрации в легких. У больных с COVID-19 повышение уровня ферритина в крови отмечается при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома и является пре индикатором летальности.

**Ключевые слова:** COVID-19 , ферритин, С-реактивный белок.

### ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

**Мурзахметова З.С.,<sup>1</sup> Чингисова Л.Т.,<sup>2</sup> Темирова К.Б.,<sup>1</sup> Тасжанова А.Р.,<sup>1</sup>  
Желгозина М.А.,<sup>1</sup> Бісмілда В.Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Акмолинский центр фтизиопульмонологии им. К.Курманбаева»  
<sup>2</sup>Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК

**Түйіндеме:** AccuPower®2019-nCoV молекулалық-генетикалық нақты уақыттағы ПТР әдісін (ExionStation™ эмбебап молекулалық диагностикалық жүйе (Bioneer)) пайдалану COVID-19 диагностикасының жоғары тиімділігін көрсетті және зерттелген адамдарда 18,2%-ды құрады. COVID-19 бар науқастардың қан сарысуындағы С-реактивті ақуыз деңгейі процестің ауырлығымен және өкпедегі қабыну инфильтрациясының таралуымен сәйкес келеді. COVID-19 бар емделушілерде қандағы ферритин деңгейінің жоғарылауы ауыр иммундық-қабыну синдромында байқалады және өлімнің алдын ала көрсеткіші болып табылады.

**Түйінді сөздер:** COVID-19 , ферритин, С-реактивті ақуыз.

### The key laboratory parameters in COVID-19 patients

**Murzakhmetova Z.S.,<sup>1</sup> Chingisova L.T.,<sup>2</sup> Temirova K.B.,<sup>1</sup> Taszhanova A.R.,<sup>1</sup>  
Zhelgozina M.A.,<sup>1</sup> Bismilda V.L.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Akmola Center for Phthisiopulmonology named after A. K. Kurmanbaeva»  
<sup>2</sup>National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

**Summary:** The use of the AccuPower®2019-nCoV (ExionStation™ Universal Molecular Diagnostic System (Bioneer)) molecular genetic real-time PCR method has showed the high efficiency for diagnosing COVID-19 and amounted to 18.2% in the examined individuals. The level of C-reactive protein in the blood serum of patients with COVID-19 correlates with the severity of the process and the prevalence of inflammatory infiltration in the lungs. In patients with COVID-19, an increase in the level of ferritin in the blood is observed in the severe course of the immune-inflammatory syndrome and is a predictor of mortality.

**Key words:** COVID-19, ferritin, C-reactive protein.

**Введение:**

С декабря 2019 г. во всем мире активно изучается новая болезнь – коронавирусная инфекция-2019 (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2. Клинические проявления COVID-19 неспецифичны, и диагностика основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных. Одним из характерных лабораторных признаков, ассоциированных с COVID-19, является повышение С-реактивного белка (СРБ) [1]. Другими лабораторными маркерами заболевания являются лимфопения которая может отражать дефекты в иммунной защите, тромбоцитопения, связанная с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышение D-димера, связанное с активацией коагуляции, и повышение интерлейкина-6 (IL-6) и ферритина в сыворотке крови, отражающее степень выраженности системного воспаления. В борьбе с коронавирусной инфекцией играет важную роль лабораторная диагностика, но дополнительные диагностические тесты *in vitro* необходимы для оценки степени тяжести заболевания, определения прогноза и последующего наблюдения, лечения и мониторинга терапии [2, 3].

Лабораторное тестирование на SARS-CoV-2 доступно в двух формах: непосредственное определение вируса в мазке из зева или носа с помощью ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР) и оценка иммунного ответа на инфекцию с использованием серологических тестов для определения антител к вирусу [2] и (или) определение нейтрализующих антител для оценки способности антител эффективно элиминировать вирус. Последний вид анализа требует существенных временных затрат и трудоемко, что ограничивает его широкое применение. Таким образом, на первый план выходит серологическая диагностика и определение специфических антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, IgA), либо суммарных антител. Благодаря данному методу возможно достижение нескольких целей: на уровне популяции – выявление заболеваемости дает нам информацию о распространении вируса у различных групп населения и в медицинских учреждениях, позволяет выявить группы риска, отслеживать и моделировать дальнейшее распространения инфекции. На индивидуальном уровне (отдельного человека) – считается, что наличие антител может быть напрямую связано с защитой против повторного инфицирования, и, таким образом, является одним из звеньев управления оценкой персональных рисков. Определение наличия антител - ключевой инструмент для поддержки проведения

научно-исследовательских работ, в особенности связанных с количественным расчетом иммунного ответа при клинических испытаниях вакцин. Антитела к SARS-CoV-2 обычно начинают вырабатываться спустя 5-7 дней с момента инфицирования [4,5] и соответственно, не являются надежным маркером определения ранней острой инфекции. Немаловажным является и то, что на данный момент остаётся невыясненной степень иммунного ответа при наличии антител, а также насколько стойким может быть иммунный ответ.

У тяжело больных пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное увеличение значений СРБ. Одной из возможных причин является перепроизводство воспалительных цитокинов, которые участвуют в защите возбудителя. Цитокины могут быть причиной более серьезных симптомов и повреждения альвеолы, и тем самым стимулировать выработку СРБ. [1].

Ферритин - это белок, который представляет собой основной источник резервного железа в каждой клетке. Измерение концентрации ферритина в сыворотке дает количественное определение мобилизуемого запасного железа. Тем не менее, повышение концентрации ферритина в сыворотке также может свидетельствовать о состояниях, не связанных с хранением железа, таких как сильное воспаление. Поэтому Международная Федерация Клинической Химии (IFCC) рекомендует проводить мониторинг уровня ферритина в сыворотке крови для лечения COVID-19[2].

**Цель исследования:**

Целью данного исследования является выявление РНК вируса COVID-19, определение С - реактивного белка и ферритина в сыворотке крови у больных с COVID-19.

**Методы исследования:**

На базе клинико-бактериологической лаборатории был обеспечен полный спектр обследования пациентов инфекционного отделения Акмолинского областного центра фтизиопульмонологии им. К. Курманбаева.

Исследования проводились в соответствии с утвержденными протоколами лечения и диагностики коронавирусной инфекции.

Материалом для обнаружения COVID-19 является проба отделяемого из зева и носоглотки, транстрахеальный, носоглоточный аспират, назальный смыв, мокрота. Исследования на COVID – 19 проводились с использованием молекулярно-генетического метода ПЦР в режиме реального времени



AccuPower®2019-nCoV на автоматизированной системе ExionStation™ Universal Molecular Diagnostic System (Bioneer).

Материалом исследований на С-реактивный белок(СРБ) и ферритин была венозная кровь пациента. Отбор проб биоматериала осуществлялся медицинскими работниками инфекционного отделения с соблюдением требований противоэпидемиологического режима.

#### Результаты исследования:

Исследования на COVID – 19 проводились с использованием молекулярно-генетического метода ПЦР в режиме реального времени AccuPower®2019-nCoV на автоматизированной системе ExionStation™

Universal Molecular Diagnostic System (Bioneer).

С 13 июня по 31 августа 2020 года на COVID обследовались: лица, госпитализированные в инфекционный стационар; больные с пневмониями; больные туберкулезом при поступлении в стационар, медицинские работники, имеющие респираторные симптомы; медицинские работники с повышенным риском заражения COVID-19 (инфекционные стационары, лабораторные специалисты, осуществляющие ПЦР диагностику, сотрудники санитарно-эпидемиологической службы).

Проведено всего 3000 исследований из них выявлено положительных с COVID-19 - 546, что составило 18,2%, PanCov -11(0,3%), инвадид -6(0,2%) и отрицательных 2437(81,2%) (Табл.1).

Таблица 1. Результаты тестов

№	Результат	Расшифровка результата	Количество	%
1	PanCoV	Ген E обнаружен. Ген E, общий для всех бета-коронавирусов. PanCoV означает «не COVID-19», обнаруженный коронавирус другого типа.	11	0,4
2	COVID-19	Ген RdRp обнаружен. Ген RdRp, специфичный для SARS-CoV-2.Позитив КОВИД-19 (положительный результат).	546	18,2
3	Negative	Не имеет коронавируса (отрицательный результат).	2437	81,2
4	Invalid	Проверьте целевое значение Ct и значение IPCct. Также проверьте трубку IPC и состояние образца. Вы должны выполнить тест COVID снова.	6	0,2
	Итого		3000	100

Также нами изучались данные клинико-биохимических исследований, а именно С - реактивный белок и ферритин, которые являются основными биохимическими показателями крови у

больных с COVID-19.

Всего исследовали на СРБ 272 стационарных больных из них данный показатель повышен у 192(70,5%).

Таблица 1. Показатели СРБ у больных с COVID-19

Пациенты с COVID-19	СРБ, мг/л	СРБ (норма)
	Среднее значение	
Пациенты, которым не требуется кислород	11	0-5 мг/л
Пациенты с нарастающей гипоксией	96	0-5 мг/л
Пролеченные пациенты	40	0-5 мг/л

Как видно из данных таблицы 2 у пациентов с COVID-19 уровни СРБ напрямую коррелируют с тяжестью и прогрессированием заболевания. Незначительно повышался уровень СРБ у пациентов, которым не требуется кислород (среднее значение 11 мг/л, при норме 0-5 мг/л). Высокий уровень СРБ отмечался у пациентов с нарастающей гипоксией (среднее значение 96 мг/л, диапазон 48-150 мг/л).

Сравнение уровней СРБ с риском смертности

показало, что у пролеченных пациентов средний уровень СРБ составлял ~ 40 мг/л, в то время как у умерших - в среднем превышал норму в 20-30 раз.

Нами изучались показатели ферритина в исследуемой крови у больных COVID-19. Ферритин исследовали у 151 стационарных больных, из них повышен у 81(53,6%) при норме у мужчин от 20-250 мкг/мл, женщин 20-230 мкг/мл. При изучении лабораторных данных умерших больных выявлено,

что содержание ферритина в сыворотке крови повышался в 10-15 раз.

У пациентов с летальным исходом средний уровень сывороточного ферритина составлял 2200 мкг/мл и более, тогда как у пролеченных достигал до 1500 мкг/мл ( $p < 0,001$ ). Причиной смертности, было воспаление, вызванное коронавирусной инфекцией.

#### **Выводы:**

1. Анализ использования молекулярно-генетического метода Bioneer показал высокую эффек-

тивность и составил 18,2% у обследованных лиц.

2. Клинико-биохимические исследования пациентов с COVID-19 показали, повышение уровня С-реактивного белка в 20-30 раз, ферритина в 10-15.

3. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови коррелирует с тяжестью процесса и распространенностью воспалительной инфильтрации в легких.

4. Повышение уровня ферритина в крови отмечается при тяжелом течении иммуновоспалительного синдрома и является пре индикатором летальности.

#### **Список литературы:**

1. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020; 57 (6): 389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.

2. 5. Sorayaa G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated metaanalysis. *Med Clin (Barc.)*. 2020; 155 (4): 143–151. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.017.

3. 6. Frater J.L., Zini G., d’Onofrio G. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int.*

*J. Lab. Hematol.* 2020; 42 (1): 11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.

4. B. E. Young u. a., „Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore“, *JAMA*, März 2020, doi: 10.1001/jama.2020, S. 21-30.

5. Ruan Q, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensivecaremedicine*, 2020, S. 1-3.

## RAPID DETECTION OF FLUOROQUINOLONE-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLATES USING A MELTING CURVE ANALYSIS-BASED TEST SYSTEM.

*Takenov N.T., Chingisova L.T., Bismilda V.L.*

*National Scientific Center of Phthisiopumonology Ministry of health of the Republic of Kazakhstan*

**Summary:** Tuberculosis caused by mycobacterium tuberculosis bacteria is a global public health problem. Acquisition of drug-resistance by the pathogenic bacteria is a rising problem in TB control programs. Rapid and accurate identification of drug-resistance is a crucial step in TB treatment protocols. Thus introduction of new molecular methods for identification of drug-resistance is a necessity. The MeltPro MTB/FQ test kit is an effective tool for identification of fluoroquinolone resistant tuberculosis cases. In comparison with GenoType MTBDRsl, the test system had shown a similar high efficiency. The test could be used as an alternative test with several advantages.

**Key words:** Tuberculosis, melting curve analysis, MDR-TB, test systems.

**Быстрое обнаружение устойчивых к фторхинолонам изолятов микобактерий туберкулеза с использованием тест-системы на основе анализа кривого плавления.**

*Такенов Н.Т., Чингисова Л.Т., Бисмилда В.Л.*

*Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК*

**Резюме:** Туберкулез, вызываемый mycobacterium tuberculosis, является глобальной проблемой здравоохранения. Приобретение лекарственной устойчивости патогеном ухудшает ситуацию с программами контроля заболеваемости туберкулезом. Поэтому быстрое и точное определение лекарственной устойчивости является важнейшим этапом при лечении заболевания. Постоянное обновление и внедрение новых тест систем является необходимостью. Исследование новой тест системы "MeltPro MTB/FQ" показала его высокую точность и эффективность при сравнении с используемым "GenoType MTBDRsl" тестом. Тест "MeltPro MTB/FQ" может быть использована как альтернатива этому тесту.

**Ключевые слова:** Туберкулез, анализ кривой плавления, МЛУ-ТБ, тест системы.

**Фторхинолонға төзімді туберкулез микобактерияларының изоляттарын балқу қисығын талдау негізінде тест-жүйені пайдалана отырып жылдам анықтау.**

*Такенов Н.Т., Чингисова Л.Т., Бисмилда В.Л.*

*ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы*

**Түйіндеме:** Туберкулез микобактериясы денсаулық сақтаудың әлемдік проблемасы болып табылады. Қоздырғыштың дәріге төзімділігін алу туберкулезбен күресу бағдарламаларының жағдайын нашарлатады. Сондықтан дәріге төзімділікті тез және дәл анықтау ауруды емдеудегі ең маңызды қадам болып табылады. Үнемі жаңарту және жаңа тестілеу жүйелерін енгізу қажеттілік болып табылады. "MeltPro MTB/FQ" жаңа тест жүйесін зерттеу, "GenoType MTBDRsl" сынағы қолданылған сынақпен салыстырғанда, оның жоғары дәлдігі мен тиімділігін көрсетті. MeltPro MTB / FQ сынағы осы сынаққа балама ретінде пайдаланылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** Туберкулез, балқу қисығын талдау, ҚДТ-ТБ, жүйе сынағы.

## Introduction:

Tuberculosis (TB), caused by bacteria from the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC), is a significant global public health burden. Also, drug resistance of the pathogen is a rising problem in TB control programs. Therefore, fast and accurate identification of the drug resistance profile of *mycobacterium tuberculosis* (MTB) with modern molecular analysis techniques is crucial for infection control [1].

In January 2021, World Health Organization (WHO) updated the classification of MTB isolates according to drug resistance profile. Multidrug-resistant (MDR) MTB strains resistant to at least rifampicin and isoniazid. In contrast, extensively drug-resistant (XDR) MTB strains are MDR-TB with resistance to any fluoroquinolone and at least one group A drug (levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, and linezolid) [2]. Identification of drug susceptibility of MTB for fluoroquinolones is a part of the TB diagnostics.

Fluoroquinolones are a class of broad-spectrum antibiotics that share a similar chemical structure and contain fluorine atoms [3]. These drugs inhibit DNA supercoiling and disrupt DNA replication by trapping gyrase enzymes on DNA, thus blocking the movement of replication forks [4, 5]. Moxifloxacin and levofloxacin are representatives of fluoroquinolones which are successfully and widely used in the treatment of MDR-TB [6]. In some cases, MTB strains acquire resistance to fluoroquinolones triggered by mutations of DNA gyrase genes: *gyrA*, *gyrB* [5, 6]. It is crucial to rapidly and accurately identify resistance of MTB to fluoroquinolones for successful treatment with the help of modern methods.

The method mentioned in this research is based on melting curve analysis. The principle of the method is based on the dissociation characteristics of double-stranded DNA (amplicon + probe) during heating. The dissociation of double-stranded DNA into single-stranded is detected with the help of intercalating dyes. Typically, intercalating dyes fluoresce when they are bound to double-stranded DNA. A perfect match between amplicons and probes results in stronger bonding which requires higher temperature (more energy) to dissociate than a partial match of the mutant amplicon with a probe. Melting curve analysis is provided automatically by a programmed thermal cycler after amplification cycles. The thermal cycler machine simultaneously gradually increases temperature, registers fluorescence level, and generates a melting curve analyzed by a computer [6].

The study aims to apply a rapid and accurate modern tool for detecting fluoroquinolone resistance

in MTB strains, which could be helpful for scientific and clinical purposes. Also, results obtained from a new test system are compared with GenoType MTBDRsl tests which are approved for TB drug resistance identification by WHO [7].

## Materials and methods

### *Sample collection and drug susceptibility testing*

A total of 150 clinical isolates were included in this study. The isolates were identified as RR/MDR-TB by phenotypic drug susceptibility test (DST) and confirmed with genotypic test systems (Xpert MTB/RIF). Samples were collected from different regions of Kazakhstan. All of the isolates were derived from different individuals. According to manufacturers' instructions, DST was performed on BACTEC-MGIT *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (BD Diagnostic Systems, USA), GeneXpert (Dx system).

### *DNA extraction*

DNA extraction was performed with Zeesan Lab-Aid nucleic extraction system (Xiamen Zeesan Biotech Co., China). MTBC colonies recovered from the Lowenstein-Jensen medium were suspended in an extraction buffer and incubated at 99°C for 30 min. The following steps of DNA extraction were performed on the automatic DNA extraction and purification system according to the manufacturer's instructions.

### *Real-time PCR and melting curve analysis*

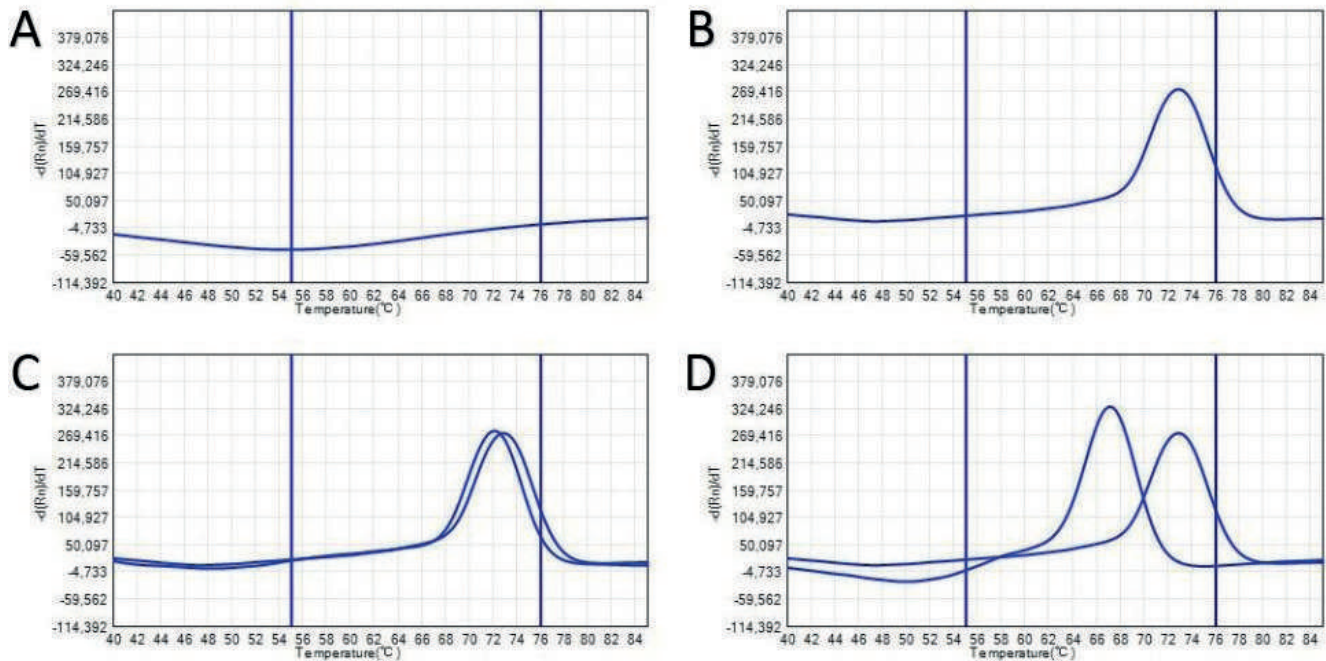
SLAN 96 thermal cycler (Xiamen Zeesan Biotech Co., China) was used for real-time PCR and melting curve analysis with a commercially available and ready chemistry MeltPro MTB/FQ test kit (Xiamen Zeesan Biotech Co., China) for detection of mutations in the *gyrA* gene. Preparation of DNA samples and PCR mixes were strictly followed instructions provided by the manufacturer. Output data from the thermal cycler was obtained in an excel table [8]. The MeltPro MTB/FQ test kit generated was compared with the GenoType MTBDRsl output and statistically analyzed.

## Results

Overall, 160 MTB isolates were tested for fluoroquinolone (FQ) resistance by the MeltPro MTB/FQ test kit (Xiamen Zeesan Biotech Co., China). From 160 MDR TB isolates, 110 isolates were sensitive to fluoroquinolones, while 50 MTB isolates had resistance to fluoroquinolone antibiotics identified by MeltPro MTB/FQ test with generated melting curves (figure 1). It is important to note that all 160 MTB isolates were confirmed MDR-TB clinical isolates. On average, one-

third of all MDR TB isolates had mutations associated with resistance to fluoroquinolones. According to

WHO's new TB classification, these 50 MTB isolates were classified as pre-XDR TB.



**Figure 1.** Variants of a melting curve. A-Negative control; B-Positive control(PC); C-FQ sensitive sample aligned with PC; D-FQ resistant sample(Left peak) aligned with PC(Right peak).

Although, only 67 MTB isolates had existing reports of previously provided GenoType MTBDRsl test for FQ resistance. Results of GenoTypeMTBDRsl and MeltPro MTB/FQ test kits for all 67 MTB isolates were compared between each other. For calculation of statistical

parameters, these samples were divided into four groups based on the results of FQ resistance. If a sample has reports of FQ resistance in both test kits, the sample was considered true resistant to FQ, while different samples were divided in the same manner (see table 1a).

**Table 1a:** Division of samples into TP/TN/FP/FN groups.

	GenoType MTBDRsl	MeltPro MTB/FQ
<b>True Positive</b>	Resistant to FQ	Resistant to FQ
<b>False Positive</b>	Sensitive to FQ	Resistant to FQ
<b>True negative</b>	Sensitive to FQ	Sensitive to FQ
<b>False Negative</b>	Resistant to FQ	Sensitive to FQ

Overall, 15 samples were considered TP, 50 MTB isolates were true negative(e.g., without resistance to FQ). The calculation of statistical characteristics

was provided by widely used formulas[9]. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV values of the MeltPro MTB/FQ test kit were given in the form of a table (see table 1b).

**Table 1b:** Performance characteristics of MeltPro MTB/FQ for detection of FQ resistance compared to GenoType MTBDRsl

	GenoType MTBDRsl		Sens: 93.75%
	positive	negative	Spec: 98%
<b>positive</b>	15	1	PPV: 93.75%
<b>negative</b>	1	50	NPV: 98%

MeltProM  
TB/FQ



The MeltPro MTB/FQ test kit, compared with GenoType MTBDRsl, shows high efficiency, which indicates the possibility of using the test kit as an alternative test for identifying fluoroquinolone resistance.

### Discussion

The application of modern methods in TB drug resistance detection is a mandatory step in the TB control programs of countries worldwide[10]. Efficacy comparison of various test systems provide full understanding of a diagnostic tool's characteristics. Which could help in significant quality improvements of diagnostics tools. During the study, application of the MeltPro MTB/FQ test kit revealed its high sensitivity and specificity. This indicates that the test kit can be a good alternative for GenoType MTBDRsl tests. Of course, the MeltPro MTB/FQ test requires a more extended validation period and more tests to ensure its effectiveness. Although, it is evident that the new test kit has several advantages.

The MeltPro MTB/FQ test kit has automated processing and efficient diagnosis comparable

with GenoType MTBDRsl tests. Another important advantage is rapid results of the test system in comparison with its counterpart. Also the price of the test systems should be taken into account. It is very possible that the MeltPro test kits could be cheap. However the price of the test systems is not included in the study.

It is important to note that the MeltPro test kits were compared with one test kit. And the full picture of the test kit should be investigated. MeltPro MTB/FQ test kit shows concordant results with GenoType MTBDRsl, which indicates the efficacy of the test kit.

### Conclusion

MeltPro MTB/FQ test kit and Lab-Aid and SLAN 96 could be used to detect fluoroquinolone resistance of mycobacterium tuberculosis isolates. A constant search for new test systems undoubtedly improves the diagnosis of pre-XDR and XDR TB cases and helps eliminate those MTB strains in the country. Additionally, detailed knowledge of a new test system allows choosing the better one from diagnostic strength and economic point of view.

### References

1. Johnson R, Streicher EM, Louw GE, Warren RM, van Helden PD, Victor TC. Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Current Issues in Molecular Biology*. 2006; 8(2):97-112. <https://doi.org/10.21775/cimb.008.097>
2. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis. January 2021. [Google Scholar]
3. Smith, A., Pennefather, P.M., Kaye, S.B. et al. Fluoroquinolones. *Drugs* 61, 747–761 (2001). <https://doi.org/10.2165/00003495-200161060-00004>
4. Zhanel, G.G., Ennis, K., Vercaigne, L. et al. A Critical Review of the Fluoroquinolones. *Drugs* 62, 13–59 (2002). <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00002>
5. Moadebi, S., Harder, C.K., Fitzgerald, M.J. et al. Fluoroquinolones for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Drugs* 67, 2077–2099 (2007). <https://doi.org/10.2165/00003495-200767140-00007>
6. Liu Q., Luo T., Li J., Jian M.i, Qian G., Triplex real-time PCR melting curve analysis for detecting Mycobacterium tuberculosis mutations associated with resistance to second-line drugs in a single reaction, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 68, Issue 5, May 2013, Pages 1097–1103, <https://doi.org/10.1093/jac/dks509>
7. WHO. WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update. Geneva: WHO; 2016. [Google Scholar]
8. Jing M., Zichen L., Chen Z., Chongli W., Weili D., Haifeng L., Kun L., Jing S., Nanying C., Honggang L., Performance of the MeltPro MTB Assays in the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis Using Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 156, Issue 1, July 2021, Pages 34–41, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa203>
9. Richard Simon, Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for Predictive Biomarkers, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 107, Issue 8, August 2015, djv153, <https://doi.org/10.1093/jnci/djv153>
10. Hoffner, S. (2021). New drugs and treatment recommendations-what are the consequences at the TB-laboratory?. *International Journal of Mycobacteriology*, 10(5), 8.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ РЕЗЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА У БОЛЬНЫХ М/ШЛУ ТБ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ НОВЫМИ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ИРЛ, ПРЕПАРАТАМИ ВТОРОГО И ТРЕТЬЕГО РЯДА.

*Еримбетов К.Д., Бектурсынов Б.У., Ибраев Ж.А., Аубакиров Е.А., Имахаев А.К.  
Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК*

**Резюме:** проведен анализ результатов молекулярно-генетического и бактериологического исследований резекционного материала у больных М/ШЛУ ТБ на фоне химиотерапии по лекарственно-устойчивому туберкулезу. Резекционные материалы основных (21), контрольных (30 МЛУ), контрольных (15 ШЛУ) групп исследованы бактериологическими, молекулярно-генетическими методами.

Сравнительный анализ молекулярно-генетических и культуральных методов исследований резекционного материала подтвердил отсутствие жизнеспособных культур МТБ в основной группе в 71,5% случаев, в 90% случаев в группе больных с препаратами второго ряда МЛУ ТБ и в 73,3% случаев в группе больных с перепрофилированными препаратами третьего ряда.

**Ключевые слова:** ТБ М/ШЛУ, хирургическое лечение, химиотерапия новыми и перепрофилированными препаратами, резекционный материал, микробиологические исследования.

**К/АДК ТБ науқастарындағы резекциялық материалды молекулалық-генетикалық және бактериологиялық зерттеу нәтижелерін жаңа және қайта бейінделген препараттармен, екінші және үшінші қатардағы препараттармен химиотерапия аясында салыстырмалы талдау.**

*Еримбетов Қ. Д., Бектұрсынов Б. У., Ибраев Ж. А., Әубәкіров Е. А., Имахаев А. К.  
ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы*

**Түйін:** Дәрілік-тұрақты туберкулез бойынша химиотерапия аясында К/АДКТБ науқастарындағы резекциялық материалды молекулярлық-генетикалық және бактериологиялық зерттеу нәтижелеріне талдау жүргізілді. Негізгі (21), бақылау (30 ҚДК), бақылау (15 АДК) топтарының резекциялық материалдары бактериологиялық, молекулалық-генетикалық әдістермен зерттелген.

Резекциялық материалды зерттеудің молекулярлық-генетикалық және культуралдық әдістерін салыстырмалы талдау негізгі топта 71,5% жағдайда, ҚДК ТБ екінші қатардағы препараттарымен ауыратын науқастар тобында 90% жағдайда және үшінші қатардағы дәрілермен ота жасалған науқастар тобында 73,3% жағдайда ТМБ өміршең дақылдарының жоқ екенін растады.

**Түйінді сөздер:** К/АДК ТБ, хирургиялық емдеу, жаңа және қайта бейінделген препараттармен химиотерапия, резекциялық материал, микробиологиялық зерттеулер.

**Comparative analysis of the results of molecular genetic and bacteriological studies of resection material in patients with M/XDR TB on the background of chemotherapy with new and repurposed drugs for IRL, second- and third-line drugs.**

*Yerimbetov K.D., Bektursynov B.U., Ibraev Zh.A., Aubakirov E.A., Makhaev A.K.  
National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan*

## Введение:

Одним из самых тяжелых и распространенных инфекционных заболеваний в мире является туберкулез. Статистические показатели заболеваемости и смертности в результате распространения этой инфекции неуклонно растут. По прогнозу ВОЗ, в период 2000-2020 годы около 1 млрд. людей в мире будет инфицировано МБТ, 200 млн. заболеют и 35 млн. погибнут от туберкулеза, в основном по причине отсутствия действенной помощи. [1, 2, 3, 4, 5].

Информация из стран, основанная на надежных данных, позволяет предположить, что порядка 9% случаев МЛУ ТБ по всему миру являются ШЛУ ТБ.

Ежегодно в мире насчитывается порядка 650 000 новых случаев заболевания МЛУ ТБ. Удельный вес больных с ШЛУ ТБ среди лекарственно-устойчивого туберкулеза составляет предположительно 58500 в год. Лишь небольшая доля этих случаев выявляется и получает надлежащее лечение, поскольку многие страны с низким доходом все еще не обладают достаточным диагностическим потенциалом для выявления М/ШЛУ ТБ. [4]

Современный деструктивный туберкулез в 60-70% случаев вызывается лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ и у 35-40% больных имеет прогрессирующее течение. [6, 7, 8, 9, 10].

По оценкам отечественных и зарубежных авторов отмечается глобализация проблемы лекарственной устойчивости: неуклонно увеличивается число случаев туберкулеза с первичной ШЛУ МБТ во всех странах мира.

Показатель клинического излечения больных с ШЛУ ТБ в три раза ниже, чем больных без лекарственной устойчивости, а летальность впервые выявленных больных туберкулезом с ШЛУ ТБ в 2,5 раза выше, чем с чувствительными штаммами МБТ. [11].

Ограничение проведения адекватной химиотерапии при туберкулезе легких с ШЛУ ТБ связано с развитием тотальной лекарственной устойчивости, побочных действий АБП.

С 2015 года в Республике Казахстан для эффективного лечения больных с М/ШЛУ-ТБ внедрены новые схемы лечения с применением новых и перепрофилированных препаратов в индивидуальных режимах лечения (далее - ИРЛ).

По рекомендациям ВОЗ при данном режиме лечения, для улучшения исходов лечения, предполагается использование хирургических методов,

которое включает резекционные способы оперативных вмешательств. [13,14,15,16,17,18,19,20]

По данным доступных литературных источниках опыт использования хирургических методов при ИРЛ изучено недостаточно.

В связи с этим является актуальным изучение опыта использования хирургических методов лечения, при различных клинических формах туберкулеза легких у больных с М/ШЛУ ТБ при химиотерапии новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами при ИРЛ.

## Цель исследования:

1. Оценить эффективность химиотерапии новыми и перепрофилированными препаратами при ИРЛ, препаратами второго и третьего ряда у больных М/ШЛУТБ путем сравнения результатов молекулярно-генетического и бактериологического исследований резекционного материала.

## Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ полученных результатов молекулярно-генетического и бактериологического исследований резекционного материала у больных М/ШЛУТБ на фоне химиотерапии препаратами второго, третьего ряда, новыми и перепрофилированными препаратами при ИРЛ.

## Материалы и методы:

Для достижения поставленной цели исследования нами проведен сравнительный анализ результатов применения хирургических методов лечения у 80 больных с М/ШЛУТБ на фоне химиотерапии.

Анализируемые больные были разделены на 3 группы:

1 группу (основная группа) составили 25 больных с М/ШЛУТБ которым выполнены хирургические вмешательства на фоне химиотерапии новыми и перепрофилированными препаратами (ИРЛ)

2 группу составили 30 больных с МЛУТБ у которых хирургическое лечение выполнено на фоне химиотерапии препаратами второго ряда (ПВР).

3 группу составили 25 больных с ШЛУТБ у которых хирургическое лечение выполнено на фоне химиотерапии препаратами третьего ряда (ПТР).

Распределение больных по полу представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Распределение больных по половому признаку

Пол	основная группа М/ШЛУ ТБ (25)	группа МЛУ(30)	группа ШЛУ (25)
мужчины	15 (60%)	17 (56,7%)	15 (60%)
женщины	10 (40%)	13 (43,3%)	10 (40%)

Как видно из таблицы, в анализируемой основной группе количество мужчин было 15(60%), женщин - 10(40%).

В группе МЛУ ТБ количество мужчин было

17(56,7%), женщин - 13(43,3%).

В группе ШЛУ ТБ количество мужчин было 15 (60%), женщин- 10 (40%).

**Таблица 2. Распределение больных по возрасту**

Возраст	Основная группа (25)	группа МЛУ(30)	группа ШЛУ (25)
18-29 лет	16 (64%)	14 (46,7%)	8 (32%)
30-39 лет	4 (16%)	11 (36,7%)	10 (40%)
40-59 лет	4 (16%)	5 (16,6%)	6 (24%)
60 лет и старше	1 (4%)		1 (4%)

В большинстве случаев, в анализируемой группе, были лица молодого возраста от 20 до 40 лет, удельный вес который составил 80%, от 41 до 65 лет было у 5(20%)

В группе МЛУ ТБ, лица молодого возраста от 20 до 40 лет, удельный вес который составил 83,4%, от 41 до 65 лет было у 5(16,6%),

В группе ШЛУ ТБ, пациенты в возрасте от 20 до 40 лет составил 72%, от 41 до 65 лет у 7 (28%).

По клиническим формам больные основной группы были распределены следующим образом: у подавляющего большинства в основной группе 18(72%) больных был с фиброзно - кавернозным туберкулезом легких различной локализации, у 5 (20%) диагностированы туберкуломы легких, у

1(4%) пациента был инфильтративный туберкулез осложненный эмпиемой плевры, у 1(4%)-казеома плевры.

В группе больных с МЛУ ТБ больше половины 17 (56,7%) больных были с туберкулезом легких, 10 (33,3%) больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, остальные 2 (6,7%) с кавернозным туберкулезом и у 1 (3,3%) пациента выявлена казеома плевры.

В группе больных с ШЛУ ТБ 19(76%) составили больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, 4 (16%) больных с туберкуломами, пациенты с казеомой и эмпиемой плевры туберкулезной этиологии по одному случаю соответственно (8%). (Таблица 3).

**Таблица 3. Клинические формы туберкулеза исследуемых групп.**

Клинические формы	основная группа М/ШЛУ ТБ (25)	группа МЛУ (30)	группа ШЛУ ТБ (25)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	18 (72%)	10 (33,3%)	19 (76%)
Инфильтративный туберкулез осложненный эмпиемой плевры	1 (4%)		1 (4%)
Туберкулома	5 (20%)	17 (56,7%)	4 (16%)
Кавернозный туберкулез		2 (6,7%)	
Казеома плевры	1 (4%)	1 (3,3%)	1 (4%)

Локализация специфического процесса в легких представлена в таблице 4.

**Таблица 3. Сторона поражения по рентгенологическим признакам.**

Сторона поражения	основная группа М/ШЛУ ТБ (25)	группа МЛУ(30)	группа ШЛУ ТБ (25)
Справа	16 (64%)	15 (50%)	10 (40%)
Слева	7 (28%)	12 (40%)	12 (48%)
Двусторонний	2 (8%)	3 (10%)	3 (12%)

Как видно из таблицы 4, у большинства 16 (64%) пациентов основной группы локализации процесса отмечено правостороннее поражение легких туберкулезным процессом, у 7(28%) больных было левостороннее, и у остальных 2(8%) дву-

стороннее поражение.

По локализации процесса в группе МЛУ ТБ у 15(50%) пациентов отмечено поражение туберкулезным процессом правого легкого, у 12(40%) больных было левостороннее, и у остальных 3(10%)

двустороннее поражение.

По локализации процесса в группе ШЛУ ТБ у 12(48%) пациентов отмечено поражение левого легкого, у 10(40%) правостороннее, у остальных 3(12%) двустороннее поражение.

Распространенность туберкулезного процесса в легких в основной группе больных была различна: поражение верхней доли легкого отмечено у 12(48%) больных, нижней доли легкого у 7(28%) больных, тотальное одностороннее поражение - у

6(24%) пациентов.

Распространенность в группе с МЛУ ТБ поражение верхней доли легкого отмечено у 23(76,7%) больных, нижней доли легкого у 6(20%) больных, тотальное одностороннее поражение - у 1(3,3%) пациента.

В группе ШЛУ ТБ этот показатель составил поражение верхней доли легкого у 13(52%), нижней доли легкого у 2(8%) больных, тотальное одностороннее поражение - у 10(40%) пациентов.

**Таблица 5. Регистрационные типы больных**

группы	новый случай	рецидив	переведен	неудача лечения	ЛПП	другие
основная группа	7 (28%)	3 (12%)	2 (8%)	11(44%)		2 (8%)
группа МЛУ	23 (76,6%)	4 (13,3%)		1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
группа ШЛУ	5 (20%)	8 (32%)		11(44%)	1(4%)	

Как показано в таблице 5 регистрационные типы больных «новый случай» в основной группе составило 7(28%), во второй группе составило 23(76,6%) и 5 больных (20%) в группе ШЛУТБ.

Рецидив заболевания в основной группе имели 3(12%), в группе МЛУТБ 4(13,3%) больных и у 8(32%) больных в группе с ШЛУТБ были отмечены рецидив специфического процесса.

Пациенты с типом «другие» с отрицательными бактериологическими данными имели место в основной группе в 2 случаях что составило 8% и у 1 больного в группе МЛУТБ, что составило 3,3%.

Больные с типом «неудача лечения» в основной группе и в группе ШЛУТБ составили по 11(44%) случаев, в МЛУТБ 1 больной, что составило 3,3%.

Больные которые прерывали противотуберкулезное лечение больше 2 месяцев с последующим возобновлением лечение ПТП, как тип- «лечение после перерыва» встречались по одному случаю в группах МЛУТБ 1 (3,3%) и ШЛУТБ 1 (4%).

Тип «переведен» только в двух случаях в основной группе что составило 8%.

Из 25 больных анализируемой группы(основной) у 4(16%) выявлена устойчивость к 4 антибактериальным препаратам, у 2(8%) больных - к 5 ПТП, у 2(8,0%) - к 5 противотуберкулезным препаратам, у 5(20%) - к 7 ПТП и у 12(48%)пациентов - к 8 и более ПТП.

Согласно структуре у 68% больных имелась устойчивость к 7 и более ПТП.

Таким образом, по структуре ТЛЧ больные основной группы соответствуют определению группы пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Анализ структуры ТЛЧ группы больных с МЛУ ТБ показал, что устойчивость к одному противотуберкулезному препарату (рифампицину) имели 4 (13,3%) больных , к 2 ПТП имели устойчивость- 5 (16,7%) больных, к 3 ПТП- 2 (6,7%), к 4 ПТП-7(23,3%) пациентов, к 5-более ПТП- 12 (40,0% больных из 30 пациентов группы.

Из анализа следует, в группе с МЛУ ТБ большинство (63,3%) пациентов группы имели устойчивость к 4 и более противотуберкулезным препаратам.

При анализе структуры теста на лекарственную чувствительность в группе с ШЛУ ТБ из 25 больных у 5(20,0%) больных определена устойчивость к 6 АБП, у 5(20,0%) больных - к 7 ПТП, у 5 (20,0%)больных- к 8 ПТП и у 10(40%) больных к 8 и более противотуберкулезным препаратам.

60,0% пациентов данной группы составляли больные с устойчивостью к 8 и более противотуберкулезным препаратам второго ряда (Рисунок 3).

Всем больным 3 групп проведена контролируемая химиотерапия в соответствии с режимами лечения (таблица 6).



**Таблица 6. Схема противотуберкулезной химиотерапии**

Категория лечения	Схема лечения в ИФ	Схема лечения в ПФ (6 дней в неделю)
Основная (n=25)	18 Bdq(≥6мес.)-Lfx(Mfx)-Lzd-Cfz(Cs)	
группа МЛУ(30)	8-12 Am (Cm, Km) Lfx/Ofx, Pto, Cs, PAS, Z Интенсивная фаза 8-12 месяцев	12 Lfx/Ofx, Pto, Cs, PAS, Поддерживающая фаза 12 месяцев.
Группа ШЛУ (25)	12-15 Am (Cm, Km) Mfx, Pto, Cs, PAS, Amx/Clv, Clr Интенсивная фаза 12-15 месяцев	15-18Mfx, Pto, Cs, PAS, Amx/Clv, Clr. Поддерживающая фаза 15-18 месяцев.

Как видно из таблицы в схеме лечения основной группы использованы новые и перепрофилированные препараты согласно рекомендациям ВОЗ.

В группе МЛУ ТБ в схемах лечения использованы препараты второго ряда.

В группе ШЛУ ТБ в схемах лечения использованы препараты третьего ряда.

Пациенты принимали все препараты (суточную дозу) в контролируемом режиме в течение всего курса лечения.

Все больные анализируемых групп до оперативных вмешательств были абацилированы, за исключением 4-х больных с сохранением бактериовыделения, у которых в последствии были применены коллапсохирургические методы лечения.

При проведении контролируемой химиотерапии у всех больных строго соблюдалась оценка состояния больных в начале лечения, в период и после завершения лечения согласно графику мониторинга лечения.

На фоне проводимой химиотерапии с учетом клинико-рентгенологической динамики и бактериологических исследований мокроты больных в анализируемых группах выполнены различные методы хирургических вмешательств.

В основной группе сегментарные резекции, лобэктомии выполнены у 14(56%) больных, пневмонэктомия у 5(20%), торакомиопластика 3(12%) больных, ТМПЛ с применением силиконового импланта в сочетании с КББ у 1(4%), плеврэктомия с декортикацией выполнены 2(8%) пациентам.

В группе МЛУ ТБ сегментарные резекции, лобэктомии выполнены у 28(93,4%) больных, пневмонэктомия у 1(3,3%), и у 1(3,3%) пациента выполнена удаление казеомы плевры.

В группе ШЛУ ТБ сегментарные резекции, лобэктомии выполнены у 11(44%) больных, пневмонэктомия у 1(4%), торакомиопластика 5(20%) больных, ТМПЛ с применением силиконового импланта в сочетании с КББ у 5(20%), плеврэктомия с декортикацией выполнены 3(12%) пациентам.

Основным показанием к хирургическим вмешательствам во всех группах больных являлись наличие в легких обширных деструктивных измене-

ний, наличие туберкулом с распадом и казеозные изменения плевры.

У всех больных в плане предоперационной подготовки и профилактики послеоперационных осложнений выполнялись бронхологические исследования легких, которые сопровождались забором биопсии и БАС с предполагаемых участков резекции для выполнения лобэктомии, пульмонэктомии.

С целью подготовки больных для выполнения коллапсохирургических вмешательств, плеврэктомии, декортикации проводилась тщательная санация эмпиемных полостей с бактериологическим контролем.

В послеоперационном периоде весь резекционный материал подвергался патоморфологическому и бактериологическому исследованию.

Оценку клинической эффективности применения хирургических методов лечения в основной группе (М/ШЛУ ТБ) определяли по возникновению послеоперационных осложнений, а эффективность всего комплексного лечения этих больных с учетом проводимой химиотерапии, проводили по исходам лечения.

#### Результаты:

Сравнительный анализ результатов молекулярно-генетического и бактериологического исследования резекционного материала у больных М/ШЛУТБ при ИРЛ, химиотерапии препаратами второго и третьего ряда.

Для изучения эффективности различных режимов химиотерапии при хирургических вмешательствах у больных с М/ШЛУ ТБ нами проведен сравнительный анализ молекулярно-генетического и бактериологического исследования резекционного материала у больных М/ШЛУТБ при ИРЛ, химиотерапии препаратами второго и третьего ряда.

Для достоверности исследования из основной группы получавших ИРЛ исключены из анализа 4 больных и 10 - из группы ШЛУ ТБ получивших ПТР, которым выполнены коллапсохирургические вмешательства (без резекции).

Проведенные исследования по изучению ре-

резекционных материалов в анализируемых 3 группах больных показал следующие результаты:

По молекулярно-генетическим методам: Xpert MTB/RIF и Hain-test (Таблица 7).

**Таблица 7.** Сравнительные молекулярно-генетических методов исследования абацелированных больных анализируемых групп (Xpert MTB/RIF и Hain-test)

Группа	Мокрота бактериоскопия		Резекционный материал Xpert MTB/RIF и Hain-test		Резекционный материал Левенштейн-Йенсен	
	Пол	Отр	Пол	Отр	Пол	Отр
Основная (n=21) ИРЛ	9 (42,8%)	12 (57,2%)	11 (52,3%)	10 (47,7%)	6 (28,5%)	15 (71,5%)
группа МЛУ (30)	12 (40%)	18 (60%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	3 (10%)	27 (90%)
группа ШЛУ (15)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	12 (80%)	3 (20%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)

Как видно из таблицы результаты Xpert MTB/RIF и Hain-test в резекционном материале у 11(52,3%) из 21 абацелированных больных получающих ИРЛ дали положительный результат. Сравнительный анализ с культуральным методом по Л-Й показал рост МТ только у 6(28,5%) случаях. Данный результат показывает, что в 5(45,5%) случаях из 11 положительных методом Xpert MTB/RIF и Hain-test МТ(микобактерия туберкулеза) были не жизнеспособными. (P<0,001).

В группе абацелированных больных с МЛУ ТБ, получивших препараты второго ряда, в резекционном материале Xpert MTB/RIF и Hain-test был положительным в 28(93,3%) случаях, при этом куль-

туральное исследование методом Л-Й данного материала подтвердило наличие жизнеспособных МТ только в 3(10%) случаях из 30. (P<0,001).

В группе абацелированных 15 больных ШЛУ ТБ в резекционном материале в 80% случаях обнаружены ДНК МТ. При посеве на твердые среды по методу

Л-Й резекционного материала положительный результат только в 4 (26,7%) случаях, что доказывает о нежизнеспособности МТ в резекционном материале

8 (66,7%) больных из 12 положительных результатов методом Xpert MTB/RIF и Hain-test. (P<0,001).

По культуральным методом на жидких средах системой Bactec MGIT (Таблица 8).

**Таблица 8.** Сравнительные результаты бактериологических исследований системы BACTEC MGIT у абацелированных больных М/ШЛУТБ

Группа	Мокрота Bactec		Резекционный материал Bactec		Резекционный материал Л-Й	
	Пол	Отр	Пол	Отр	Пол	Отр
Основная (n=21)	13 (61,9%)	8 (38,1%)	5 (23,8%)	16 (76,2%)	6 (28,5%)	15 (71,5%)
группа МЛУ(30)	13 (43,3%)	17 (56,7%)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	3 (10%)	27 (90%)
группа ШЛУ (15)	9 (60%)	6 (40%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)

Как видно из таблицы 8, у 5(23,8%) из 21 больных основной группы получивших ИРЛ обнаружен рост МТ в резекционном материале. Бактериологический посев данного материала на твердых средах по Л-Й дал положительный результат у 6(28,5%) больных. (P<0,005).

В группе больных с МЛУ ТБ получивших лечение ПВР положительный результат Bactec выявлен в 5(16,7%) случаях из 30 оперированных больных. Исследование данного материала методом Л-Й подтвердило жизнеспособность МТ только в 3(10%) случаях. (P<0,005).

В группе ШЛУ ТБ, получивших лечение препаратами третьего ряда у 5(33,3%) больных положительный результат получен методом Bactec, против 4(26,7%) случаев методом Л-Й. (P<0,005).

Таким образом, сравнительный анализ молекулярно-генетических исследований методом Xpert MTB/RIF и Hain-test резекционного материала в группах и методом Л-Й подтвердило об эффективности новых и перепрофилированных препаратов (Bdq, Cfz, Lzd, Dlm) включенных в режим ИРЛ в основной группе. Это подтверждается отсутствием роста МТ в 71,5% случаях методом Л-Й в резекционном материале 21 больных данной группы, получивших лечение в режиме ИРЛ.

В группе больных с МЛУ ТБ высокая эффективность адекватной химиотерапии подтвердилась отсутствием роста МТ при культуральном исследовании методом Л-Й в 90% случаях, несмотря на наличие высокого показателя положительных результатов Xpert MTB/RIF и Hain-test в резекционном материале.

В группе оперированных больных с ШЛУ ТБ адекватная химиотерапия препаратами третьего ряда с включением в схему лечения (Mfx, Cm (Am), Amx/Clv,) отрицательные результаты бакпосевов резекционного материала доказывают успешность лечения в 73,3% случаях.

Сравнительное изучение резекционного материала во всех трех анализируемых группах методом Bactec и посева по Левенштейном-Йенсену не обнаружило достоверных различий ( $P < 0,005$ ) по результатам исследования и подтвердило эффективность адекватной химиотерапии по посевам Л-Й.

#### Выводы:

1. Сравнительный анализ молекулярно-генетических исследований методом Xpert MTB/RIF и Hain-test резекционного материала, подтвердило

об эффективности новых и перепрофилированных препаратов в режиме ИРЛ в основной группе с М/ШЛУ ТБ отсутствием роста МТ методом Ливенштейна – Йенсена в 71,5% случаях, в группе больных с МЛУ ТБ препаратами второго ряда - в 90% случаях, и в группе оперированных больных с ШЛУ препаратами третьего ряда - в 73,3% случаях. ( $P < 0,001$ ).

2. Сравнительное изучение резекционного материала во всех трех анализируемых группах методом Bactec и посева по Левенштейном-Йенсену не обнаружило достоверных различий по результатам исследования и подтвердило эффективность адекватной химиотерапии по посевам Л-Й. ( $P < 0,005$ ).

3. Следовательно, назначение адекватной схемы химиотерапии больным с М/ШЛУТБ в соответствии с результатами тестов на лекарственную чувствительность определяет успех лечения данной категории больных.

#### Список литературы:

1. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / WHO. Geneva: Switzerland, 2006. - P. 38-46.

2. Хоменко, А.Г. Диагностика и лечение остро-прогрессирующих форм туберкулеза. / А.Г. Хоменко, В.Ю. Мишин В.Ю. // Пробл. Туберкулеза. 1996. -№5.-С. 21-23.

3. Яценко, Б.П. Патоморфоз туберкулеза органов дыхания / Б.П. Яценко // Пробл. Туберкулеза. 1984. - № 6. - С. 5-8.

4. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis //WHO/HTM/TB-2008.393

5. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis //WHO/HTM/TB-2008.394

6. Статистический сборник по туберкулезу в РК, 2015г. С.5-6

7. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивости в РК. 2014г. С6

8. Статистический сборник по туберкулезу в РК, 2014г. С.14-15

9. Руководство по лечению М/ШЛУТБ, Алматы, 2014 г. 1-3 С.

10. Статистический обзор по туберкулезу в РК 2016 г. С.15-16

11. Статистический обзор по туберкулезу в РК 2014 г.

12. Мишин, В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. / В.Ю. Мишин // Материалы на-

уч.-практ. конф., посвящ. 50-летию хирургич. службы Челябинского областного противотуберкулез. диспансера / под ред. Д.Б. Гиллера. Челябинск, 2001. - С. 38-45.

13. Новожилова, И.А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для успешного лечения туберкулеза легких / И.А. Новожилова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2004. - № 4. - С. 29-31.

14. Перельман, М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М.И. Перельман. М., 2007. - 123с.

15. Берикова Э.А., Жапаркулова М.А., Бектасов С.Ж., Абубакиров А.А. Обзор эффективности лечения больных с лекарственной устойчивостью в условиях Национального центра проблем туберкулеза в 2014г. // Фтизиопульмонология. 2015.-№1-2(26).-С.36-37.

16. Степанова, Ю.А. Пневмоперитонеум в лечении распространенных деструктивных форм туберкулеза лёгких с лекарственной устойчивостью / Ю.А. Степанова Ю.А., В.Г. Бурджанадзе // Актуал. пробл. туберкулеза на совр. этапе: сб. науч. тр. М., 2004. - С 136-137.

17. Yerimbetov K., Abildaev T., Alenova A., Zetov A. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis. Medical and Health Science Journal. 2011:5:84-87

18. Зетов А.Ш. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью.// Вестник

хирургии Казахстана. Алматы-2010. С.71.

19. Yerimbetov K.D., Abildaev T.Sh., Bektursinov B.U., Tursynbayeva A.S., Abdullina A.G. The Implementation of Silicone Implant and Valve Bronchoblocation at Collapsosurgical Treatment of Patients with extensively Resistant Tuberculosis (XDR TB)// International Journal Scientific Research. 2014.-

P350-354

20. Michael Marrone, Giovanni Battista Migliori, Yerimbetov K.D, Giovanni Sotgiu., et.al. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB /World Health organization(WHO), Regional offis for Europe, 2014.

## ТОКСОПЛАЗМОЗ И ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ОСОБЕННОСТИ МСКТ и МРТ КАРТИНЫ (на примере клинического случая).

*Аденов М.М., Караев О.С., Серикбаева К.С., Ералиева Л.Т.,  
Канлыбаева Л. Н., Кастыкпаева Л.В.*

*«Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК*

**Резюме:** На примере клинического случая, у больного Ж., 2 года, с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, осложненный плевритом и диссеминированными изменениями в легких, с подозрением на туберкулезный менингоэнцефалит, успешно проведен дифференциально диагностический алгоритм, по результатам которого установлен точный диагноз токсоплазмоза головного мозга.

**Ключевые слова:** токсоплазмоз, дифференциальная диагностика, рентгенография, мультисрезовая компьютерная томография.

**Токсоплазмоз және туберкулезді менингоэнцефалит, әсіресе МСКТ (СТ) және МРТ (MR) көріністері (клиникалық жағдай мысалында).**

*Аденов М.М., Караев О.С., Серикбаева К.С., Ералиева Л.Т., Канлыбаева Л.Н., Кастыкпаева Л.В.  
ҚРДМ «Ұлттық фтизиопульмонологиялық ғылыми орталығы»*

**Түйіндеме:** Туберкулезді менингоэнцефалитке күдікпен, кеуде ішілік лимфа түйіндерінің туберкулезімен асқынған, экссудативті плевритпен және өкпедегі диссеминирленген өзгерістермен ауыратын 2 жасар Ж. науқаста клиникалық жағдай мысалында дифференциалды диагностикалық алгоритм сәтті жүргізілді., оның нәтижелері бойынша церебральные токсоплазмоздың дәл диагнозы белгіленді.

**Түйінді сөздер:** токсоплазмоз, дифференциалды диагностика, рентгенография, компьютерлік томография.

**Toxoplasmosis and tuberculosis meningoencephalitis, especially MSCT (CT) and MRI (MR) pictures (on the example of a clinical case).**

*Adenov M.M., Karaev O.S., Serikbaeva K.S., Eralieva L.T., Kanlybaeva L.N., Kastykpaeva L. V.  
National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan*

**Resume:** On the example of a clinical case in patient F, 2 years old, with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes, complicated by exudative pleurisy and disseminated changes in the lungs, with suspicion of tuberculosis meningoencephalitis, a differential diagnostic algorithm was successfully carried out, based on the results of which an accurate diagnosis of cerebral toxoplasmosis was establish.

**Key words:** toxoplasmosis, differential diagnosis, radiography, multislice computed tomography.

### **Введение:**

Токсоплазмоз у человека самая частая оппортунистическая инфекция ЦНС, вторая по частоте, после цитомегаловирусной инфекции. Статистически, по данным 2018 г., 25% населения планеты

заражены токсоплазмозом и являются носителями инфекции. Если в США и в Европе на долю инфицированных приходится 20-25%, то в развивающихся странах доля инфицированных более 90%. Общее число инфицированных в мире около 5 миллионов.



К клинической практике, возникают сложности в постановке диагноза при рентгенологическом (МСКТ, МРТ) исследовании, так как дифференциальную диагностику токсоплазмоза нужно проводить с рядом заболеваний (с туберкулезным менингоэнцефалитом, с лимфомой головного мозга, с нейросифилисом, с грибковым поражением ЦНС), в силу того, что в рентгенологической картине встречаются ряд общих или схожих сциалогических признаков. В 10% сочетается с туберкулезом.

На примере пациента Ж., 2года, была проведена дифференциальная диагностика между токсоплазмозом головного мозга и туберкулезным менингоэнцефалитом. Выявленные изменения в головном мозге при проведении МСКТ исследования сравнивались между собой с изменениями, которые могут иметь место при токсоплазмозе и туберкулезном менингоэнцефалите.

Очаги токсоплазмоза по данным гистологического исследования имеют трехслойную структуру, без капсулы, в центре – некроз, средний слой представлен воспалительной реакцией тканей и наружный слой – мелкие кисты, содержащие возбудителей.

Очаги туберкулеза (туберкулемы) по данным (микроскопии) гистологического исследования на ранней стадии инкапсуляции состоят из фибробластов в периферических отделах, эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангерганса, лимфоциты.

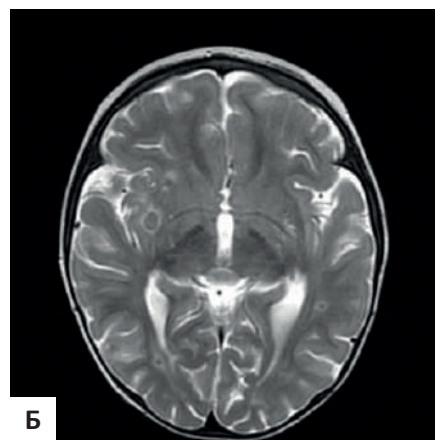
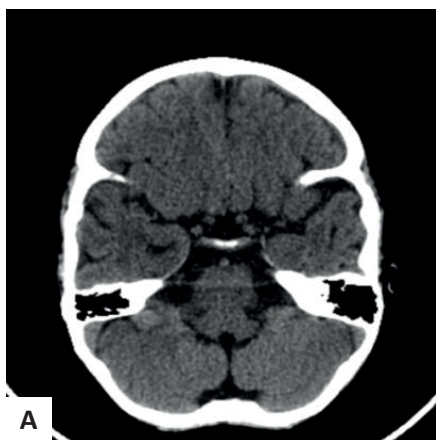
На стадии поздней инкапсуляции- зрелые туберкулемы состоят из толстого слоя коллагена, центрального расплавленного вещества, подвергшегося казеозному некрозу.

#### Клинический случай:

Сложность дифференциальной диагностики

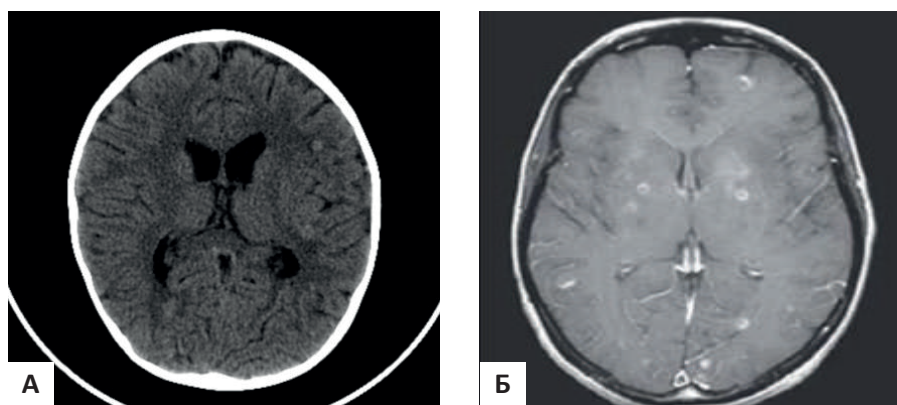
заключалась в том, что ребенок состоит на диспансерном учете с 24.10.2019 г., как контактный с папой, у которого инфильтративный туберкулез легкого. Ребенок заболел в феврале 2021 г, повысилась температура, симптомы интоксикации, плохой аппетит, похудел. В марте месяце госпитализируется в ННЦФ, после лечения по месту жительства, без эффекта, решением ЦВКК госпитализируется в центр.

По результатам проведенных обследований в центре (рентгенографии, томограмм, МСКТ), где были выявлены изменения в легких, на рентгенограммах, в виде увеличения внутригрудных лимфатических узлов, паракостальный плеврит справа, очагового и инфильтративного характера изменения в паренхиме легких, лабораторных исследований, G-XpertMTB/Rif(-) – отр., Bioneer – отр., плевральная пункция – проба Ривальта положительная, лимфоциты 89%, белок 12,8 г.л., решением ЦВКК от 29.03.2021 г., выставляется диагноз:Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фаза инфильтрации. Туберкулезный плеврит справа. МТБ (-). Начато лечение. На фоне лечения отрицательная динамика, плеврит не разрешается, продолжает температурить, присоединились судороги на фоне высокой и длительной, начиная с февраля месяца 2021 г. (390С) температуры. Решено было выполнить МСКТ головного мозга. На МСКТ от 24.09.2021 г. в белом веществе правого и левого полушарий, на границе с серым веществом, выявлены множественные округло-овальной формы, с неоднородной структурой образования, размерами 2-3 мм, в некоторых из них имеется центральный гиподенсивный участок, изменения в виде отека в прилежащей паренхиме мозга отсутствовали.



**Рисунок 1. А.** Округло-овальной формы образование в проекции мозжечка справа, с гиподенсивным центральным участком и гиперденсивным ободком, выявленный у пациента Ж., 2 года.

**Рисунок Б.,** пример из обзора литературы клинического случая токсоплазмоза головного мозга. МРТ без контрастного усиления



**Рисунок 2. А.** Округло-овальной формы образования в белом веществе мозга слева, в проекции теменной доли, с однородной структурой у пациента Ж., 2 года.

**Рисунок Б.,** пример из обзора литературы клинического случая токсоплазмоза головного мозга. МСКТ с контрастным усилением.

Учитывая, что у пациента наличие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезного плеврита и диссеминированных изменений в паренхиме легких, выявленные изменения в головном мозге необходимо было дифференцировать с туберкулемами головного мозга, туберкулезным менингоэнцефалитом, токсоплазмозом, абсцессами (бактериальными, амёбным). Учитывая анамнез, клиничко-лабораторные показатели, характер и распространенность патологических изменений

в головном мозге, проведение дифференциальной диагностики между туберкулезным поражением и токсоплазмозом головного мозга становилось наиболее вероятным.

Дифференциально-диагностические сканологические признаки скрупулезно интерпретировались между собой, используя стандартную общепринятую методику, которая используется в рентгенологии и является базовой при любых выявленных изменениях на рентгенограмме и томограммах.

**Таблица 1.** Дифференциально-диагностические признаки выявленных изменений при туберкулезном поражении головного мозга и токсоплазмозе головного мозга.

Выявленные рентгенологические изменения	Заболевания при которых может быть данный симптом	
	Токсоплазмоз	Туберкулезный менингоэнцефалит
<b>Локализация очагов:</b> - в субкортикальных отделах белого вещества - на границе серого и белого). - базальные ядра, кора мозга.	+	+
<b>Размеры очагов</b>	1-3 см	1 мм-6 см
<b>Контур</b>	четкие, ровные	Туберкулемы – четкие Туберкулезный абсцесс – нечеткие
<b>Структура</b>	Мелких очагов однородная Крупные очаги неоднородные, за счет некроза. Могут быть точечные кальцинаты	Мелкие очаги однородные, крупные неоднородные, за счет некроза и кальцинации в 20% случаев
<b>Кольцевидное усиление очагов вследствие центрального некроза при контрастировании</b>	+	+ при туберкулезе симптом “мишени” – центральный участок накопления контрастного вещества и периферический кольцевой. При туберкулезном абсцессе кольцевой характер контрастирования, с многокамерной структурой.
<b>Перифокальный отек</b>	Может не быть, выраженный в острой стадии	Выраженный при туберкулезных абсцессах
<b>Накопление контрастного вещества оболочками мозга</b>	Может не быть	Интенсивное накопление контрастного вещества оболочками мозга в области основания мозга, с утолщением оболочки – пахименингит.
<b>Поражение сосудов, ишемия</b>	-	часто

Благодаря проведенной дифференциальной диагностике, выявленные изменения в головном мозге мы оценили как поражение ЦНС при токсоплазмозе. В связи с этим был проведен иммунологическое исследование, где выявлены: anti-Toxoplasma gondii Ig M (положительный), anti CMV Ig G (положительный).

**Таким образом:** при правильной, детальной

интерпретации выявленных изменений на МСКТ или МРТ сканах, а также учитывая анамнез и результаты клиничко-лабораторных исследований, можно с высокой долей вероятности диагностировать поражение головного мозга при токсоплазмозе. Контрастное усиление необходимо выполнять в исключительных случаях, для получения дополнительных скиалогических признаков.

#### Список литературы:

1. Channon JY, Kasper LH: Toxoplasma gondii-induced immune suppression by human peripheral blood monocytes: Role of gamma interferon. Infect Immun 64:1181, 1996.

2. Fadul CE et al: Survival of immunoglobulin G-opsonized Toxoplasma gondii in nonadherent human monocytes. Infect Immun 63:4290, 1995.

3. Kasper LH, Boothroyd JC: T. gondii and

toxoplasmosis, in Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infections, 3d ed., KS Warren, N Agabian (eds). Oxford, Blackwell Scientific, 1993.

4. Luft BJ, Remington JS: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 15:211, 1992.

5. McAuley J et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children with congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis 18:38, 1994

## ХАРАКТЕР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Ауезов А.Ш., Чингисова Л.Т., Ракишева А.С., Бисмилда В.Л., Нурбаева К.Ж., Шамурова З.М.**  
*«Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК  
КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова*

**Резюме:** у больных туберкулезом неспецифическая флора чаще всего представлена грамположительными кокками, преимущественно *Streptococcus pneumoniae*. Среди пациентов с МЛУ-ТБ в два раза чаще в мокроте встречаются грибы рода *Candida*. Следует отметить, что выделенная вторичная флора отличается устойчивостью к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Все это указывает на практическую важность определения характера флоры биологического материала у больного туберкулезом, а данные об устойчивости к антибактериальным препаратам позволяют выбрать более правильную схему лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез, неспецифическая микрофлора, микробиологическое исследование, мокрота, грамотрицательные, грамположительные микроорганизмы.

### Туберкулезбен ауыратын науқастардағы бейспецификалық микрофлоралардың сипаты

**Әуезов А.Ш., Чингисова Л.Т., Ракишева А.С., Бисмилда В.Л., Нурбаева Қ.Ж., Шамурова З.М.**  
*ҚРДМ «Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы»,  
С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ*

**Түйіндеме:** туберкулезбен ауыратын науқастардың бейспецификалық флорасы көбінесе грамоң кокктардан тұрады, негізінен *Streptococcus pneumoniae* көбірек кездеседі. Көпдәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқастардың арасында *Candida* тектес саңырауқұлақтар қақырықта екі есе жиі кездеседі. Бөлініп алынған екіншілік флора кең спектрлі антибактериалды дәрілерге төзімді екенін атап өткен жөн. Мұның бәрі туберкулезбен ауыратын науқастардан алынған биологиялық материалдың флорасының табиғатын анықтаудың практикалық маңыздылығын көрсетеді, ал бактерияға қарсы препараттарға төзімділік туралы деректер емдеу режимін неғұрлым дұрыс таңдауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** туберкулез, екіншілік микрофлора, микробиологиялық зерттеу, қақырық, грам-теріс, грамоң микроорганизмдер.

### Nature of non-specific microflora in patients with tuberculosis

**Auevov A.Sh., Chingisova L.T., Rakisheva A.S., Bismilda V.L., Nurbaeva K.Zh., Shamurova Z.M.**  
*National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,  
KazNMU named after Asfendiyarov*

**Summary:** in patients with tuberculosis, nonspecific flora is most often represented by gram-positive cocci, mainly *Streptococcus pneumoniae*. Among patients with MDR-TB, fungi of the genus *Candida* are twice as common in sputum. It should be noted that the isolated secondary flora is resistant to broad-spectrum antibacterial drugs. All this indicates the practical importance of determining the nature of the flora of biological material in a patient with tuberculosis, and data on resistance to antibacterial drugs allow choosing a more correct treatment regimen.

**Key words:** Tuberculosis, nonspecific microflora, microbiological examination, sputum, gram-negative, gram-positive microorganisms.

**Актуальность:**

Туберкулез – инфекционная болезнь, одна из ведущих причин заболеваемости, которая входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире и чаще других инфекционных возбудителей (включая ВИЧ/СПИД) становится причиной смерти людей, унося ежегодно более миллиона жизней в мире. За последние годы в Казахстане отмечается стабилизация и устойчивое снижение показателей заболеваемости и смертности туберкулеза. Однако при ежегодном снижении этих показателей в структуре туберкулеза произошли серьезные изменения, из которых самым негативным является увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) - проблема, которая является общемировой [1]. Течение туберкулёза нередко осложняется присоединением неспецифического воспаления, что изменяет клиническое проявление туберкулёза и ухудшает эффективность лечения. Совместное сочетание инфекционных патогенов оказывает взаимное негативное влияние на прогноз и возможность клинического выздоровления [2-3]. Кроме того, туберкулезный процесс зачастую развивается на фоне неспецифических патологических воспалительных изменений в органах дыхания [4]. Совместное сочетание инфекционных патогенов оказывает вза-

имное негативное влияние на прогноз и возможность клинического выздоровления.

**Цель исследования:**

Изучить спектр нетуберкулёзной патогенной микрофлоры, высеваемой из патологического материала у больных активным туберкулёзом, находящихся на стационарном лечении, и оценить её чувствительность к антибактериальным препаратам

**Материалы и методы:**

Проанализированы данные проведенных микробиологических исследований на неспецифическую микрофлору 2282 пациентов, находящихся на лечении в отделениях ННЦФ МЗ РК в период 2016-2020 годы. Микробиологические исследования на вторичную микрофлору проведены в Национальной референс-лаборатории (НРЛ) ННЦФ МЗ РК. Изучен спектр нетуберкулёзной микрофлоры, а также ее лекарственная чувствительность к антимикробным препаратам. Выявление неспецифической микрофлоры и определение чувствительности выделенных микробов проводилось на анализаторе Vitek 2 Compact 30. Анализатор Vitek 2 Compact – полностью автоматическая система, обеспечивающая идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам за один день (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Анализатор Vitek 2 Compact

Система предназначена для идентификации грамотрицательных палочек, грамположительных кокков, анаэробных бактерий, нейссерий, гемифильных палочек, других прихотливых бактерий, коринебактерий, лактобактерий, бацилл, грибов (более 450 таксонов). Очень простой процесс проведения анализа. Благодаря высокоавтоматизированному считывающему устройству (ридеру) и совершенному программному обеспечению Vitek

2 Compact предлагает максимально упрощенный процесс проведения анализа, включающий 6 очень простых операций.

Среди обследованных пациентов 1167 были с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), а 1115 – с лекарственной чувствительностью МБТ.

Биологический материал был представлен мокротой (1381), бронхоальвеолярным смывом



- 378 (БАС), гнойным отделяемым (268), операционным материалом (226), плевральной жидкостью (58).

#### Результаты:

Из 1381 посевок мокроты неспецифическая флора была выделена в 12,3% случаев (178 исследований), при этом среди 816 больных с МЛУ-ТБ – у 126 (15, 4%), среди 565 чувствительных пациентов – 52 (9,3%), т.е. достоверной разницы выявлено не было. Чаще всего из мокроты высевался

*Streptococcus pneumoniae* - в 40,0% случаев, одинаково часто у пациентов с устойчивыми и чувствительными формами туберкулеза (41%-39%). В 12,0% из мокроты был выделен *Staphylococcus aureus* (11,0 - среди МЛУ-ТБ, 14,0% - среди чувствительных). В 11,0% выделенная флора была представлена *Klebsiella pneumoniae*. 8,4% составила *Escherichia coli*, 7,6% - *Raoultella ornithinolytica*, 6,7% - *Sphingomonas paucimobilis*, 6,0% - *Enterobacter aerogenes*, по 4,0% - *Raoultella planticola* и *Pseudomonas aeruginosa* (Рисунок 1).

■ Красным цветом обозначены Грамположительная микрофлора  
■ Синим цветом – Грамотрицательная микрофлора

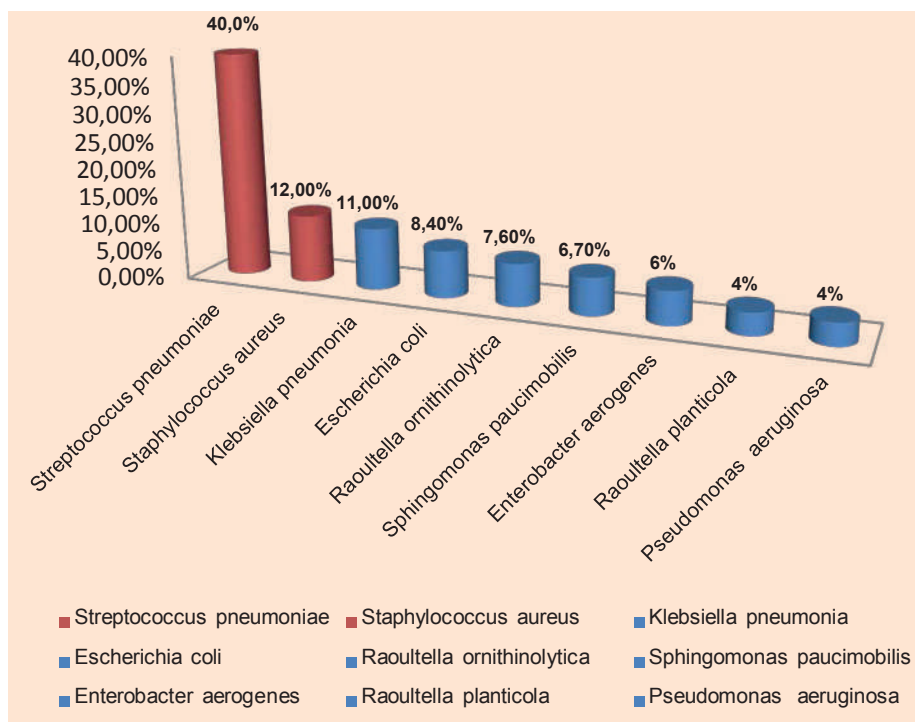


Рисунок 1. Характер неспецифической флоры, выделенной из мокроты больных туберкулезом

Грибы рода *Candida* были выделены в 8,0% случаев (98 из 1192 посевок), при этом у пациентов с МЛУ-ТБ они встречались в 2 раза чаще, чем у больных с чувствительным туберкулезом (11,0%-5,0%).

Из бронхоальвеолярных смывов (БАС) вторичная флора выделена в 3,3%, при этом также чаще всего был высеян *Streptococcus pneumoniae* – 38,0%, *Staphylococcus aureus* – в 31,0%, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Sphingomonas paucimobilis* - в 7,7% случаев.

В гнойном отделяемом свищей неспецифическая флора определялась в 5,0%, при этом чаще выделялся *Staphylococcus aureus* – 40,0%, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* – по 15,0%, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* – в 8,0% случаев. В операционном материале неспецифическая флора была в 4,0%, при этом в

половине случаев определялась грамположительная флора - *Staphylococcus aureus*, у каждого пятого - *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*. В плевральной жидкости вторичная флора выделена в 3,0%, при этом определялись грамотрицательные условно-патогенные *Sphingomonas paucimobilis* и *Stenotrophomonas maltophilia*.

При определении чувствительности к антибиотикам широкого спектра действия выявлена высокая частота лекарственной устойчивости выделенной неспецифической микрофлоры к пенициллину, амоксициллину, цефалоспорином 3 поколения, макролидам. Чаще всего чувствительность вторичной флоры сохранялась к карбопенемам, фторхинолонам, ванкомицину, нитрофуранам, что важно учитывать при лечении пациентов с вторичной инфекцией.

Таким образом, сочетание специфических и неспецифических инфекционных патогенов оказывает взаимное негативное влияние на эффективность лечения и прогноз заболевания. У больных туберкулезом неспецифическая флора чаще всего представлена грамположительными кокками, преимущественно *Streptococcus pneumoniae*. Среди пациентов с МЛУ-ТБ в два раза чаще в мокроте встречаются

грибы рода *Candida*. Следует отметить, что выделенная вторичная флора отличается устойчивостью к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Все это указывает на практическую важность определения характера флоры биологического материала у больного туберкулезом, а данные об устойчивости к антибактериальным препаратам позволяют выбрать более правильную схему лечения.

### Список литературы:

1. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С., Яблонский П. К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12
2. Николаян Л. Т., Давтян А. Г. Сопутствующая неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом при разной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза/ Tuberculosis and Lung Diseases, Vol. 96, No. 7, 2018. – С.68-69
3. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и отоларингология. 2019. Т. 15. №. 7. С. 8–11. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11.
4. Гизатуллина Э.Г. Изучение неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом органов дыхания и пути оптимизации воздействия на нее во фтизиатрической клинике/Автореферат дис.канд., Москва.- 2006.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ДЕРМАТИТА У ПАЦИЕНТА С МЛУ ТБ В ДЛИТЕЛЬНОМ РЕЖИМЕ ЛЕЧЕНИЯ

*М.Б. Истелюева,<sup>1</sup> Х.М. Даутова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>«Национальный Научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова

**Резюме:** В статье приведено описание клинического случая развития аллергического дерматита как нежелательного явления в результате применения ПТП у пациентки Б. 66 лет. В связи с применением в химиотерапии больных туберкулезом новых лекарственных препаратов актуальным является тщательное изучение их безопасности. Своевременное выявление СНЯ, особенности взаимодействия химиотерапевтических средств с другими лекарственными препаратами.

**Ключевые слова:** множественный лекарственный туберкулез; длительный режим лечения; неблагоприятное явление; аллергический дерматит.

**Емдеудің ұзақ мерзімді режимінде ҚДТ ТБ бар пациентте дерматит клиникалық жағдайы**

*М.Б. Истелюева,<sup>1</sup> Даутова Х.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ҚР ДМ «Ұлттық фтизиопульмонологиялық ғылыми орталығы»

<sup>2</sup>С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ

**Тұжырым:** Мақалада 66 жас Б. деген пациентте ТҚП қолдану нәтижесінде елеулі жағымсыз құбылыс ретінде атопикалық дерматит дамуының клиникалық жағдайының сипаттамасы келтірілген.

**Түйінді сөздер:** көптеген дәрілік төзімділігі бар туберкулез; емдеудің ұзақ мерзімді режимі; ауыр жағымсыз құбылыс; аллергиялық дерматит.

**The clinical state of the development of a serious adverse event in a patient with MDR-TB in the long-term treatment regimen**

*M.B.Istelyuyeva<sup>1</sup>, Dautova Kh.M.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Scientific Center of Phthiopolunology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>KazNMU named after Asfendiyarov

**Summary:** The article describes a clinical case of the development of allergic dermatitis as a serious adverse event as the result of the use of anti-tuberculosis therapy in a 66 years old patient B.

**Key words:** multidrug tuberculosis; long-term treatment regimen; severe adverse.

### **Введение:**

Лечение больных туберкулезом направлено на излечение больного от недуга и восстановление качества жизни и трудоспособности. Современная химиотерапия создала возможность лечения больных не только с ограниченными свежими формами туберкулеза, но и с тяжело протекающим, распространенным процессом. Цель назначения лекарственного средства – избавление пациента от того

или иного заболевания, т.е. восстановление его здоровья [1.2]. Фармакологический эффект, который при этом оказывает лекарственное средство, называется лечебным и является проявлением его основного действия. Однако при проведении лекарственной терапии достаточно часто возникают различные осложнения, обусловленные нежелательными влияниями лекарственных средств на организм пациента. Такие нежелательные эффекты

обозначают термином «побочное действие лекарственного средства». В соответствии с принятым в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определением к побочному действию относят «любую реакцию на лекарственное средство, вредную или нежелательную для организма, которая возникает при использовании его для лечения, диагностики или профилактики заболевания». По данным ВОЗ, осложнения лекарственной терапии находятся на пятом месте среди причин смертности в мире (после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, травм, болезней легких) [3.4]. Основным компонентом лечения лекарственно- устойчивых форм туберкулеза является химиотерапия – длительное одновременное назначение нескольких противотуберкулезных препаратов резервного ряда [5]. Побочные реакции, вызываемые препаратами резервного ряда, могут ограничить возможности проведения полноценного курса химиотерапии. При использовании режимов химиотерапии, включающих в себя только препараты первого ряда, частота нежелательных побочных реакций колеблется от 8 до 61 %, то при применении резервных препаратов эти показатели достигают 92 % [6.7]. Побочные реакции на туберкулостатическую терапию разнообразны и многочисленны, что доказывают различные классификации;

На примере нашего случая: **Медицинская карта больного № 981**

Пациентка Б., 66 лет, поступила в ЛТО-1 04.08.2021г. с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого МТ отр, новый случай МЛУ ТБ.

Выписана из отделения: 29.10 2021г. Провела в клинике 87 койко-дней.

Жалобы при поступлении: на общую слабость, утомляемость, понижение аппетита, зуд кожи, высыпания+ корочки на нижних конечностях, на спине, одышка после ходьбы, повышение АД до 130/80 мм. рт. ст..

#### **Анамнез заболевания.**

Ранее туберкулезом легких не болела. Туберкулезный контакт отрицает. При прохождении ФГ осмотра от 19.04.21г. выявлены изменения в легких. На КТ ОГК от 20.04.2021г. Заключение: КТ картина соответствует туберкулезу верхней доли правого легкого с признаками активизации на фоне имеющихся остаточных следов перенесенного ТБ легких. Хронический бронхит. Консультирована фтизиатром от 26.04.2021г. Дообследована, БСМ от 25.04.21г. №143 МБТ(+), методом G-Xpert/RIF - пол.,

RIF - уст. Выставлен диагноз: Очаговый туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации. МБТ+, ЛУ. 4 категория. Лечение в режиме ИРЛ начала с 29 апреля 2021 г.. На фоне лечения у больной появились НЯ в виде зуда, расчесов кожи на спине, нижних конечностях. По заочной консультации Бектасова С.Ж., приглашена для коррекции лечения. Госпитализирована в ЛТО 1 для коррекции лечения, в связи с НЯ.

#### **Анамнез жизни:**

Росла и развивалась соответственно возрасту. Кожно-венерические заболевания, сахарный диабет, вирусные гепатиты отрицает. Операций и травм не было. Гемотрансфузия в течение 6 месяцев не проводилась. На «Д» учете в ПМСП состоит по поводу АГ. Наследственность не отягощена. Вредных привычек нет.

#### **Эпид. анамнез:**

за пределы Казахстана не выезжала. Контакт с инфекционными больными отрицает.

#### **Аллергологический анамнез:**

аллергическая реакция на антибиотики (названия не помнит).

Объективный статус: Нормального телосложения, нормального питания. Рост- 168 см, вес –68 кг. Положение- активное, самостоятельно передвигается. Общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное, адекватно. На кожных покровах высыпания+ корочки на нижних конечностях, на спине, расчесы, слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Температура тела -36,6 С. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Костно-суставная система: без видимой патологии.

Дыхательная система: Дыхание через нос, свободное. Грудная клетка обычной формы. Обе половины грудной клетки одинаково участвуют в акте дыхания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД -19 в одну минуту.

Сердечно-сосудистая система: Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс –88 ударов в минуту.

Пищеварительная система: Язык обложен серым налетом, влажный. Живот мягкий, безболезненный, мягкий. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный.

Мочевыделительная система: Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.





Рисунок 1. Кожные покровы при поступлении



Рисунок 2. Кожные покровы при поступлении

**Лабораторно-диагностические исследования:**  
ИФА на ВИЧ № 935 от 09.08.21г отрицательный;  
ПЦР на КВИ от 29.07.21г. отрицательный.

05.08.2021 17:33 АЧТВ на анализаторе АЧТВ (анализатор) - 30,8 сек; ТВ на анализаторе ТВ анализатор - 22 сек; Фибриноген на анализаторе фибриноген (анализатор) - 2,70000 г/л; ПВ-ПТИ-МНО на анализаторе международное нормализованное отношение (МНО) - 0,79; протромбиновое отношение (ПО) - 0; ПТИ анализатор - 93 %; ПВ анализатор - 11,9 сек;

05.08.2021 ОАМ реакция мочи - 5,00000 (5); соли в моче - сп,др,гр,+++; относительная плот-

ность (удельный вес) мочи - 1 005,0; лейкоциты в моче - 19,0 в п/зр; эпителий плоский в моче - 15,0 в п/зр; белок в моче (анализатор) - 0,033г/л; количество мочи - 75,0 мл; почечный эпителий в моче - 4,0 мл; прозрачность мочи - прозрачная; слизь в моче - не обнаружено; цвет мочи - светло-желтый; бактерии в моче - отсутствует; оксалаты - отсутствует; фосфаты - отсутствует; ураты - отсутствует;

05.08.2021 Альбумин на анализаторе альбумин в сыворотке крови (анализатор) - 35,00000 г/л; амилаза панкреатическая в сыворотке крови - 55,0 ЕД/л; ЩФ - 220,0МЕ/л; глюкоза в сыворотке крови - 5,2ммоль/л; креатинин в крови - 80,0 мкмоль/л; мочевины в сыворотке крови - 7,08 ммоль/л; общий белок в сыворотке крови - 66,0 г/л; общий билирубин в сыворотке крови - 11,0 мкмоль/л; АЛат - 3,40МЕ/л; АСаТ - 21,9МЕ/л; ГГП на анализаторе ГГП - 25,0 МЕ/л;

05.08.2021 Мокрота на МТ КУБ - Отрицательный; КУБ 2 - Отрицательный;

05.08.2021 Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном антитела к *Treponema pallidum* (с кардиолипиновым антигеном) - отрицательно;

05.08.2021 ОАК (6 параметров) на анализаторе гематокрит в крови - 33,5 %; лейкоциты в крови - 6,80 /л; тромбоциты в крови - 188,0 /л; эритроциты в крови - 3,87 /л; гемоглобин в крови - 116,0 г/л; СОЭ - 27,0 мм/ч; Подсчет лейкоформулы; лимфоциты в крови - 33,0 %; моноциты в крови - 8,0 %; палочкоядерные нейтрофилы в крови - 2,0 %; сегментоядерные нейтрофилы в крови - 53,0%; эозинофилы в крови - 4,0 %; анизоцитоз - отсутствует в п/зр; пойкилоцитоз - отсутствует в п/зр; гипохромия - отсутствует в п/зр;

06.08.2021 Проба Реберга на анализаторе канальцевая реабсорбция (КР) - 98,4 %; суточный диурез - 1 400,0 мл; минутный диурез - 0,97мл/мин; клубочковая фильтрация - 57,3 мл/мин; креатинин в моче - 4,2 ммоль/сутки

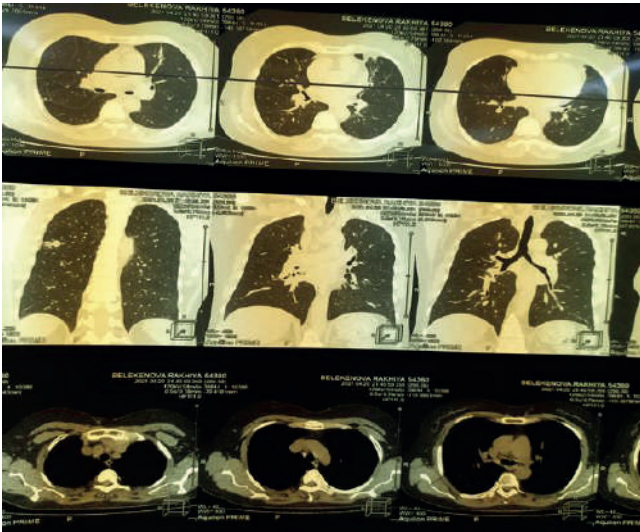
06.08.2021 10:28 Са на анализаторе кальций в сыворотке крови (анализатор) - 1,16000 ммоль/л; К на анализаторе калий в сыворотке крови - 4,34000 ммоль/л;

09.08.2021 ИФА HBsAg HBsAg - Отсутствует ; ИФА суммарных антител к вирусу гепатита С суммарные антитела к вирусу гепатита С - Отсутствует ;

**Компьютерная томография органов грудной клетки** (05.08.2021) В верхней доле справа S2 определяются округлой формы инфильтрат с относительно четким ровным контуром однородной структуры с очагам отсева вокруг. Правый корень инфильтрирован, расширен, контур его полициклический. Слева легкое без видимых очаговых теней. Средостение



не смещено. Синусы свободные. Сердце возрастные изменения. Заключение: Инfiltrативный туберкулез верхней доли правого легкого.



**Рисунок 3.** КТ ОГК от 05.08.2021 г.  
при поступлении

Электрокардиографическое исследование (05.08.2021)

**Заключение:**

Синусовый ритм с чсс 80. ЭОС нормальная. QTC - 386 мм/сек.

Исследование функции внешнего дыхания (05.08.2021). Средне тяжелая степень рестрикции, УЗИ гепатобилиопанкреатической области (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка) (08.08.2021). Заключение: Диффузное изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы (по типу жировой дистрофии).

Консультация дерматолога 04.08.21г ДЗ: Другие atopические дерматиты. L20.8; Рекомендовано: 1) тиосульфат натрия 30%-10 на 200 мл - 0,9% натрия хлорид в/в капельно № 7 дней; 2) таб . цетрин 10 мг x 1 таб в день №10 дней; 3) наружно крем белогент + метилурациловая мазь 10 %- смешать x 2 раза в день смазывать №10-14 дней;

Консультация дерматолога 22.09.21г ; ДЗ: Другие atopические дерматиты. L20.8; Рекомендовано: 1) Полисорб порошок до еды по 1 ст.л + с водой утром 10 дней.

Консультация дерматолога от 19.10.21г; ДЗ: Другие atopические дерматиты. L 20.8 Рекомендовано: 1)Диета гипоаллергенная; 2)дипроспан 1,0 мл в/м 1 раз x №1 раз;3) никсар по 1 таб x1 раз в день №10 дней вечером; 4) метилурациловая мазь 10% + белогент крем 1:1 смешать 2 раза в день №14 дней;

Принимала лечение ДРЛ по схеме: Линезолид 600 мг;Левифлоксацин 1000мг ; Циклосерин

750мг;Клофазимин 100 мг;Пиразинамид 1500мг; С 04.08.21 в ННЦФ ЛТО-1 продолжено лечение по схеме: левифлоксацин 1000 мг; линезолид 600 мг; циклосерин 750 мг; пиразинамид и клофазимин временно не принимала;

В связи с аллергическим дерматитом, кожным зудом и расчесами на теле, в течении 1 месяца больная также принимала лечение, назначенное дерматологом. Пациентке дополнительно проведено 3 курса плазмафереза- № 9 дней;

Выписана в удовлетворительном состоянии. Кожные покровы очистились, расчесы и зуд кожный купированы. После купирования явлений НЯ повторно назначены противотуберкулезные препараты. Больная продолжила лечение в индивидуальном режиме.



**Рисунок 4.** КТ ОГК от 05.08.2021 г.  
при поступлении



**Рисунок 5.** Кожные покровы спины после курса лечения НЯ

### Заключение:

Следует отметить, что наиболее тяжелые лекарственные осложнения являются следствием неполного обследования, неправильного проведения терапии и недостаточного наблюдения за пациентом в процессе лечения. Поэтому соблюдая основные принципы химиотерапии и своевременно проводя замену препаратов, большинства ос-

ложнений удается избежать.

Несмотря на то, что список противотуберкулезных препаратов достаточно широк, проблема лечения туберкулеза у лиц с лекарственной устойчивостью и сопутствующими заболеваниями остается нерешенной. В настоящее время продолжается поиск эффективных и низкотоксичных лекарственных средств, обладающих противотуберкулезным действием.

### Список литературы:

1. Мишин В Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. - М., 2004. - 208 с.
2. Кантемирова Б. И. Клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности и безопасности применения лекарственных средств в педиатрической практике: Автореферат . ... д-ра мед. наук - Волгоград. 2013. -43с.
3. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Учебное пособие. Санкт Петербург, 2011. - С.88.
4. Фирсова Л. П. Классификация, распознавание и терапевтическая тактика при побочном действии туберкулостатических препаратов у больных туберкулезом легких. Методические указания. – Минск, 1971. – С.20.
5. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни лёгких. Том 94. № 5. 2016. С.42-44.
6. Исмаилов Ш. Ш. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан. – Алматы, 2009. – 108 с.
7. Чуканов В. И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 10. – С. 6-10.

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА ПРИ СЛАБО ИЛИ МИНИМАЛЬНО ВЫРАЖЕННЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКАХ

**Аденов М. М., Карев О. С., Ералиева Л.Т., Бектасов С.Ж., Канлыбаева Л. Н., Галиева К.Б.**  
«Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК

**Резюме:** Диагностика саркоидоза в некоторых случаях по данным рентгенографии и высокоразрешающей мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ), представляет и вызывает сложности. В данной публикации, приведены клинические примеры, при которых на рентгенограммах и МСКТ сканах, выявленные физиологические признаки были скудными и ограниченными и представляли трудности в установлении характера патологического процесса, вызвавшего данные изменения.

**Ключевые слова:** саркоидоз, дифференциальная диагностика, рентгенография, мультисрезовая компьютерная томография.

**Әлсіз немесе аз айқындалған рентгенологиялық белгілері кезінде саркоидозды диагностикалау мен дифференциалды диагностикалаудың күрделілігі**

**Аденов М. М., Караев О. С., Ералиева Л.Т., Бектасов С.Ж., Канлыбаева Л. Н., Галиева К.Б.**  
ҚР ДСМ «Ұлттық фтизиопульмонологиялық ғылыми орталығы»

**Түйіндеме:** Саркоидоздың диагностикасы кейбір жағдайларда рентгенография және жоғары шешілген мультисрездік компьютерлік томография (МСКТ) бойынша қиындықтар туғызады. Бұл жарияланымда рентгенограммалар мен МСКТ сканерлерінде анықталған физиологиялық белгілер аз және шектеулі болған және осы өзгерістерді тудырған патологиялық процестің сипатын анықтауда қиындықтар туындаған клиникалық мысалдар келтірілген.

**Түйінді сөздер:** саркоидоз, дифференциалды диагностика, рентгенография, мультисрезді компьютерлік томография.

**Difficulties of diagnosis and differential diagnosis of sarcoidosis in mild or minimally severe x-ray signs**

**Adenov M.M., Karaev O.S., Eralieva L.T., Bektasov S.Zh., Kanlybaeva L.N., Galieva K.B.**  
National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

**Summary:** Diagnosis of sarcoidosis, in some cases based on X-ray and high-resolution multislice computed tomography (MSCT), presents and causes difficulties. In this publication, clinical examples are given in which on radiographs and MSCT scans, the revealed physiological signs were scarce and limited and presented difficulties in establishing the nature of the pathological process that caused these changes.

**Key words:** sarcoidosis, differential diagnosis, radiography, multislice computed tomography.

### Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ или ДИЗЛ) представлены большой группой заболеваний воспалительной, опухолевой и другой природы. Основную часть ИЗЛ составляют хрониче-

ские воспалительные процессы неинфекционной или неизвестной природы, основным морфологическим проявлением которых является повреждение легочного интерстиция. Этиология значительной части этих заболеваний недостаточно изучена.



Эти заболевания в свою очередь разделяются на острые и хронические. Понятие “диффузные” является в значительной степени условным, так как нередко распределение изменений в легочной ткани может быть неравномерным и даже локальным.

Задачей лучевой диагностики при исследовании больных с интерстициальными заболеваниями легких является первичное выявление патологии, определение нозологической формы патологического процесса, уточнение его морфологических особенностей (локализация, распространенность (сочетанное поражение плевры и средостения)), определения необходимости вида и места проведения биопсии, изучение динамики изменений в легких под влиянием лечения.

Диагностика саркоидоза в некоторых случаях по данным рентгенографии и высокоразрешающей мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ), представляет и вызывает сложности. Причиной которых могут быть изолированность или же не выраженность скиологических изменений на рентгенограммах и МСКТ сканах, а так же эти изменения могут встречаться и при других интерстициальных заболеваниях легких (диссеминированный туберкулез, пневмокониозы, пневмониты и др.).

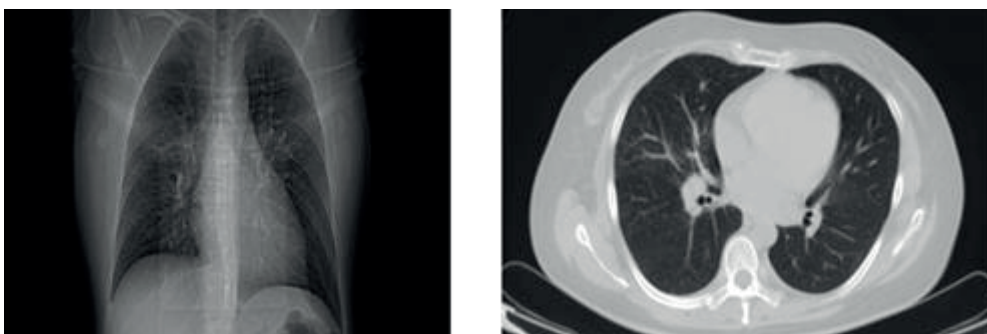
Чаще всего вопрос окончательной и точной постановки диагноза остается открытым и устанавливается

на основании совокупности клинических, лабораторных исследований и в основном после диагностической бронхоскопии с последующим забором материала на гистологическое исследование.

В данной публикации, приведены примеры (3 случая), при которых на рентгенограммах и МСКТ сканах, выявленные скиологические признаки были скудными и ограниченными и представляли трудности в установлении характера патологического процесса, вызвавшего данные изменения.

Клинический случай. Была предпринята попытка путем детального изучения скиологических признаков, выявленных на рентгенограммах и МСКТ сканах и сравнения их с другими интерстициальными заболеваниями, при которых также могут быть аналогичные характерные рентгенологические изменения, проведена дифференциальная диагностика и с высокой долей вероятности установлен диагноз саркоидоза легких. В дальнейшем диагноз у 2 пациентов был установлен при проведении бронхоскопии с биопсией, а у одного пациента бронхоскопическое исследование было выполнено до проведения МСКТ исследования.

На представленных рентгенограммах и МСКТ сканах отражены в различной степени выраженность выявленных изменений у этих пациентов.



**Рисунок 1.** Пациентка О. 50 лет. На рентгенограмме усиление легочного рисунка, на МСКТ множественные очаги диссеминации, хаотично расположены, преимущественно перилимфатической локализации, больше выраженные в правом легком. Расширение корня правого легкого.



**Рисунок 2.** Пациент К. 51 лет. На рентгенограмме инфильтративные изменения в легочном интерстиции в проекции верхней доли, расширение корней легких, больше справа, на МСКТ очаговые изменения в виде множественных очагов, хаотично расположены, преимущественно перилимфатической локализации, больше выраженные в правом легком. Смешанная эмфизема. Расширение корня легких, больше справа.

Выявленные изменения на рентгенограммах и МСКТ сканах были сгруппированы по положению, форме, локализации, интенсивности количеству и внесены в таблицу по преимущественной встречаемости при том или ином патологическом про-

цессе. По характеру выявленных изменений дифференциальный ряд был сужен в пределах трех заболеваний – саркоидоз, диссеминированный туберкулез, метастазы.

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика саркоидоза с другими интерстициальными заболеваниями легких.**

Выявленные рентгенологические изменения	Заболевания при которых может быть данный симптом			
	Саркоидоз	Бронхолимфогенная диссеминация туберкулеза	Милиарная и гематогенная диссеминация туберкулеза	Метастазы, в том числе лимфогенный карциноматоз
Очаговые, преимущественно локализирующиеся перилимфатически (1-3 мм.)	+	+	-	+
Единичные перибронховаскулярные муфты (ретикулярные изменения), преимущественно в верхних долях	+	+	-	+
Изменения на плевре - неравномерное, четкообразное утолщение, очаги на костальной плевре и по ходу междолевой плевры	+	+	+	-
Увеличенные лимфатические узлы - двухсторонние, больше справа	+	-	-	+
Симптом матового стекла	+	-	-	-

Проведенный анализ и интерпретация выявленных рентгенологических признаков в представленных клинических наблюдениях, позволили максимально сузить дифференциально диагностический ряд. В результате, по данным таблицы, выявленные рентгенологические признаки могут быть характерны для саркоидоза легких, некоторые для бронхолимфогенно диссеминированного туберкулеза, лимфогенного канцероматоза. Однако учитывая характер и объем очаговых изменений в легких, а также двухстороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, а также учитывая анамнез заболевания, при окончательном

принятии решения по заключению мы склонились в пользу саркоидоза.

Таким образом, в тех случаях, когда на рентгенограмме или МСКТ- сканах, выявленные изменения слабо выражены и представляют определенные сложности в верификации патологического процесса, вызвавшего данные изменения, целесообразно максимально скрупулезно интерпретировать и сгруппировать эти сциалогические признаки в определенные, предполагаемые нозологические заболевания, что позволяет достоверно предположить характер изменений, или хотя бы максимально сузить дифференциально диагностический ряд.

#### Список литературы:

1. Казакова С.С., Диллон Х.С. Многообразиие КТ-проявлений саркоидоза органов дыхания/Современные проблемы науки и образования, 2019. - №6. – С.
2. Сперанская А., Баранова О.П., Васильева М.А., Амосов И.В. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания/ Вестник рентгенологии и радиологии. 2018; 99 (4) DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-175-183
3. Илькович М.М., Баранова О.П. Саркоидоз органов дыхания. В кн.: Интерстициальные и орфаные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 163–234.
4. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003.
5. Прош Х. КТ-диагностика фиброзных заболеваний легких: Семинар по ВРКТ. 19 сентября 2016 г. Санкт-Петербург.



## ВРОЖДЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

**Серикбаева К.С., Исмаилова Х.Х., Исмагулова А.М., Сейдалиева А.М.**  
«Национальный научный центр фтизиопульмонологии»  
«Областной центр фтизиопульмонологии» УЗ Туркестанской области

**Резюме:** В статье представлен редкий случай – врожденный туберкулез, диагностированный на 25 сутки жизни ребенка. Он демонстрирует сложность диагностики данного заболевания и указывает на необходимость исключения туберкулеза (ТБ) у новорожденных с инфекционными заболеваниями органов дыхания, при отсутствии клинико-рентгенологических признаков, улучшения от лечения неспецифическими антибактериальными препаратами. Одновременно с новорожденным на ТБ обследуется мать ребенка, независимо от результата рентгенологического обследования, проведенного перед выпиской из учреждения родовспоможения.

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденный туберкулез, беременность, микобактерии туберкулеза, лечение.

### Туа біткен туберкулез

**Серікбаева Қ. С., Исмаилова Х.Х., Исмагулова А.М., Сейдалиева А. М.**  
«Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы»  
Түркістан облысы ДСБ-ның «Облыстық фтизиопульмонология орталығы»

**Түйін:** Мақалада сирек кездесетін жағдай – бала өмірінің 25 күніне диагноз қойылған туа біткен туберкулез. Ол осы ауруды диагностикалаудың күрделілігін көрсетеді және клиникалық-рентгенологиялық белгілері болмаған кезде тыныс алу органдарының инфекциялық аурулары бар жаңа туған нәрестелерде туберкулезді (ТБ) алып тастау, спецификалық емес бактерияға қарсы препараттармен емдеуді жақсарту қажеттілігін көрсетеді. Жаңа туған нәрестемен бір мезгілде босандыру мекемесінен шығару алдында жүргізілген рентгенологиялық тексеру нәтижесіне қарамастан, баланың анасы ТБ-ға тексеріледі.

**Түйінді сөздер:** жаңа туған нәресте, туа біткен туберкулез, жүктілік, туберкулез микобактериялары, емдеу.

### The congenital tuberculosis

**Serikbayeva K.S., Ismailova Kh.Kh., Ismagulova A.M., Seydaliyeva A. M.**  
"National Scientific Center of Phthiopulmonology"  
"Regional Center of Phthiopulmonology" of the Health Department of Turkestan region

#### Introduction

The article presents a rare case - congenital tuberculosis, diagnosed on the 25th day of a child's life. It shows the complexity of diagnosing this disease and indicates the need to exclude tuberculosis (TB) in newborns with infectious diseases of the respiratory system, in the absence of clinical and radiological signs, improvement from treatment with nonspecific antibacterial drugs. Simultaneously with the newborn, the mother of the child is examined for TB, regardless of the result of the X-ray examination performed before discharge from the obstetric facility.

**Keywords:** newborn, congenital tuberculosis, pregnancy, mycobacterium tuberculosis, treatment.

Врожденный ТБ определяет как развитие первичного заболевания ребенка вследствие внутриутробного заражения МБТ при заболевании беременной туберкулезом матери, хотя этот путь передачи инфекции наиболее редкий.

Врожденный туберкулез был впервые описан Veitzke Н. в 1935 году на основании результатов вскрытия. Длительный период времени проблема врожденного ТБ рассматривалась, в основном, со стереотических позиций развития инфекционного процесса, так как практически все случаи внутриутробного заражения плода заканчивались его гибелью на различных сроках беременности матери, или же смертью ребенка не позднее второго месяца после рождения. В последние годы чаще стали появляться сообщения о случаях врожденного ТБ, в том числе и с благоприятным исходом.

Источником инфекции является больная ТБ беременная женщина. Современное представление механизма инфицирования плода о патогенезе внутриутробного ТБ позволяет выделить трансплацентарный (частый) и алиментарный путь. Наиболее вероятен трансплацентарный гематогенный путь заражения плода при тяжелой форме туберкулеза у матери (милиарный и диссеминированный), туберкулезном поражении плаценты (ТБ децидуит, плацентит), либо при аспирации плодом инфицированных МБТ околоплодных вод [1,2,4]. При гематогенном пути заражения инфекция проникает в организм плода через пупочную вену в печень, в лимфатические узлы ворот печени и далее в нижнюю полую вену с последующей генерализацией инфекционного процесса. Первичный аффект формируется в печени с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов ворот печени, мезентеральных и реже внутригрудных лимфатических узлов [5,6,7]. В любом случае внутриутробное заражение плода сочетается с обострением ТБ у матери, чаще всего, развитием у беременной специфической бактериемии.

Второй путь заражения ребенка чаще встречается у женщин страдающих ТБ половых органов: тела, шейки матки и придатков, нередко с развитием специфического эндометрита. При генитальном ТБ возможен восходящий путь проникновения инфекции из цервикального канала в плодные оболочки и околоплодные воды. Алиментарный путь заражения наблюдается при распаде туберкулезного очага в плаценте и массовом рассеивании микобактерий туберкулеза в околоплодные воды. В таких случаях плод заглатывает околоплодные воды до или во время родов при преждевременных дыхательных движениях, в результате чего

происходит образование множественных узелковых первичных очагов в легких и кишечнике [6]. При скрыто протекающем туберкулезе женских половых органов, беременность протекает внешне нормально, и инфицирование происходит на последних сроках беременности или во время родов, первичный очаг формируется в легких, среднем ухе, кишечнике [4].

При бессимптомно протекающем ТБ женских половых органов, беременность протекает внешне нормально, инфицирование плода происходит на последних сроках беременности или во время родов. Если заражение плода происходит рано, у матери наблюдается выкидыш или мертворождение [1,3,4]. При сохранении беременности дети рождаются недоношенными, с гипотрофией, хотя возможно и рождение на первый взгляд здорового ребенка с нормальной массой тела. Во всех вариантах заражения МБТ высока вероятность генерализации процесса в организме ребенка.

Варибельность и неспецифичность симптомов врожденного туберкулеза затрудняет раннюю диагностику [6]. Многообразие клинической картины врожденного ТБ обуславливается его генезом, характером ТБ процесса у матери, сроками инфицирования плода и сроками беременности, вспышки туберкулезного процесса, вирулентности и массивности инфекции, а также клинической формой ТБ у новорожденного [1,6]. Клиническая картина врожденного ТБ у новорожденных напоминает сепсис и другие врожденные инфекции, включая врожденную пневмонию. Вариант проявления заболевания с момента рождения ребенка, обычно характеризуется милиарной диссеминацией с неуклонно нарастающим ухудшением состояния, проявляется остро, сопровождается лихорадкой, одышкой, цианозом. Состояние их прогрессивно ухудшается и возможно присоединение неврологической симптоматики.

При относительно благополучном рождении ребенка к концу второй недели отмечается ухудшение состояния, проявляющееся снижением аппетита, появлением слабости, вялости, сонливости, лихорадкой, нарастанием симптомов интоксикации, диспепсическими явлениями, гепатолиенальным синдромом и признаками дыхательной недостаточности [1-5,6,11]. Возможны такие проявления, как гипербилирубинемия, геморрагический синдром, неспецифическая неврологическая симптоматика.

В связи со схожестью клинической картины врожденного ТБ со многими заболеваниями, необходимо дифференцировать от внутриутробной инфекции, респираторно-вирусной инфекцией, ос-

ложнившейся пневмонией, сепсисом. [1,6,9].

У 75 % женщин ранее не болевших туберкулезом впервые заболевание диагностируется после родоразрешения [3,11].

При подозрении на туберкулез, должны исследоваться все доступные биологические материалы микроскопическим и молекулярно-генетическим (МГМ) методами, проводится рентгенография ОГК как у ребенка так и у матери [1,3–5,10]. При легочных процессах частота положительного результата исследования в промывных водах желудка (ПМЖ) новорожденного доходит до 75% случаев [7,8].

В связи с редкостью каждый случай врожденного туберкулеза представляет практический и теоретический интерес. Приводим собственное наблюдение ребенка с врожденным туберкулезом.

Мальчик Р., родился от 9 беременностей, 7 – родов, протекавших на фоне пиелонефрита и ОРВИ. Из 9 две беременности завершились самопроизвольным выкидышем в ранние сроки. Роды разрешились на 37 недели физиологическим путем - 11.04.2020г. Вес при рождении – 3645 гр., рост – 54 см. Закричал сразу, к груди приложен на 1-е сутки. Состояние ребенка на момент рождения и в последующие дни оценивалось удовлетворительным. Привит вакциной БЦЖ производства Япония, местная реакция в виде папулы, диаметром - 3 мм. Выписаны из роддома на 3 сутки. Со слов матери в течение последующих 2 недель ребенок находился в относительно удовлетворительном состоянии. Участковым педиатром патронаж новорожденного осуществлен дважды - на 1 и 10 сутки после выписки из родильного дома. Заболел ребенок на 15 сутки, что связывали с простудой, так как мать с новорожденным выезжали в другое село к родителям. Заболевание началось остро с повышением температуры тела до 38,0° и кашлем. Дома лечение не получали, в динамике усилились кашель и одышка. На 3 сутки заболевания обратились в центральную районную больницу (ЦРБ) и с диагнозом: Пневмония, новорожденный госпитализирован в детское отделение, в последние 3 суток находился в отделении реанимации в связи с ухудшением состояния. Проведенное лечение неспецифическими антибактериальными и противовирусными препаратами (цефIII, гентамицин, зитмак, виферон, ингаляции беродуалом, интенсивная терапия), без положительного эффекта. На 6 сутки (05.05.2020г.) ребенок переведен в областную детскую больницу (ОДБ), и по тяжести состояния госпитализирован в отделение неонатальной реанимации.

При поступлении в ОДБ состояние расценивалось как тяжелое за счет симптомов интоксикации,

дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома. Беспокоит частый, непродуктивный приступообразный кашель, одышка, плохой аппетит, на фоне температуры тела до субфебрильных цифр. Кормление грудью, сосет плохо из-за затрудненного дыхания. Со слов мамы, наряду с вышеперечисленными жалобами имели место рвота, вздутие живота.

Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания, физическое развитие соответствует возрасту. Вес-3800,0. Рост-54см. ИМТ-13%. ЧСС - 158 в 1 мин. ЧД - 64 в 1 мин., сатурация - 87% , Т- 36,90. Время капиллярного наполнения менее 3 секунд. Подкожно жировой слой развит равномерно, удовлетворительно. Тургор ткани, эластичность кожи сохранены. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Цианоз носогубного треугольника. Оксигенация не нарушена. Дыхание учащенное, с втяжением нижней части грудной клетки. В легких дыхание ослабленное, выслушиваются свистящие сухие, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы с обеих сторон. Перкуторно - укорочение легочного звука. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, шумов нет. Живот мягкий, не вздут, перистальтика кишечника выслушивается. Печень и селезенка не увеличены. Стул при осмотре не было. Мочеиспускание не нарушено, моча светлая.

#### **Неврологический статус:**

Голова округлой формы. Окружность головы - 37,0 см. Малый родничок закрыт, большой – 2,0x2,0см, на уровне костей черепа, не напряжен, швы черепа сомкнуты. Менингеальные знаки отрицательные. Лицо симметричное. Очаговые симптомы поражения ЧМН не выявлены. Зрачки равновеликие, ОД=ОС, фотореакция сохранена. Тонус мышц, двигательная активность сохранена. Судорог нет.

В общем анализе крови (ОАК) выявлены изменения в виде: анемии (эритроциты – 3,0x10<sup>12</sup>, Hb - 97 г/л), умеренного лейкоцитоза (14,5x10<sup>9</sup>/л), лимфоцитопении (38%), при нормальной СОЭ (10 мм в час), СРБ – положительный (1,0 мг/л).

#### **С диагнозом:**

Пневмония, внебольничная, очаговая, острое течение, тяжелая форма, ДН 2ст., ГИЭ, острый период, риск по развитию сепсиса, проводилось лечение: меропенем (500мг в/в капельно), флуимуцил-антибиотик ингаляционно, эритроцитарная масса, на фоне дезинтоксикационной, дегидратационной, посиндромной и гормональной терапии

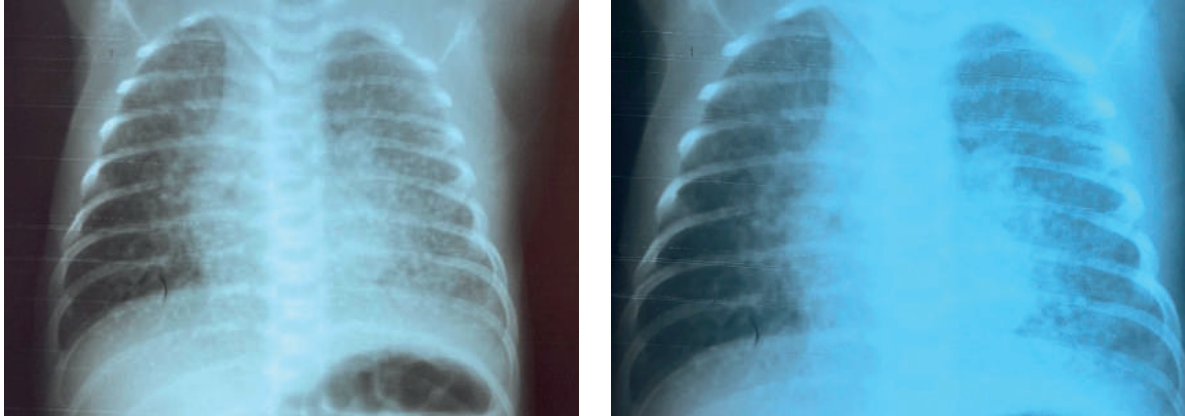
(преднизолон-30 мг/сутки). Ребенок переведен на искусственное вскармливание.

На УЗИ органов брюшной полости и малого таза выявлены реактивные изменения паренхимы печени, свободная жидкость в межпетлевых пространствах в небольшом количестве.

При ретроспективном анализе обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) от

01.05.2020г., произведенной в ЦРБ, обнаружены мелкоочаговые тени от верхушки до купола диафрагмы в обоих легких.

На 6 сутки в ОАК имело место увеличение лейкоцитов ( $21,6-27,3 \times 10^9$ ), тромбоцитов ( $563,0 \times 10^9$ ) в биохимическом анализе крови – нарастание билирубина ( $50,5 \text{ мкмоль/л}$ ) за счет прямой фракции ( $30,2 \text{ мкмоль/л}$ ).

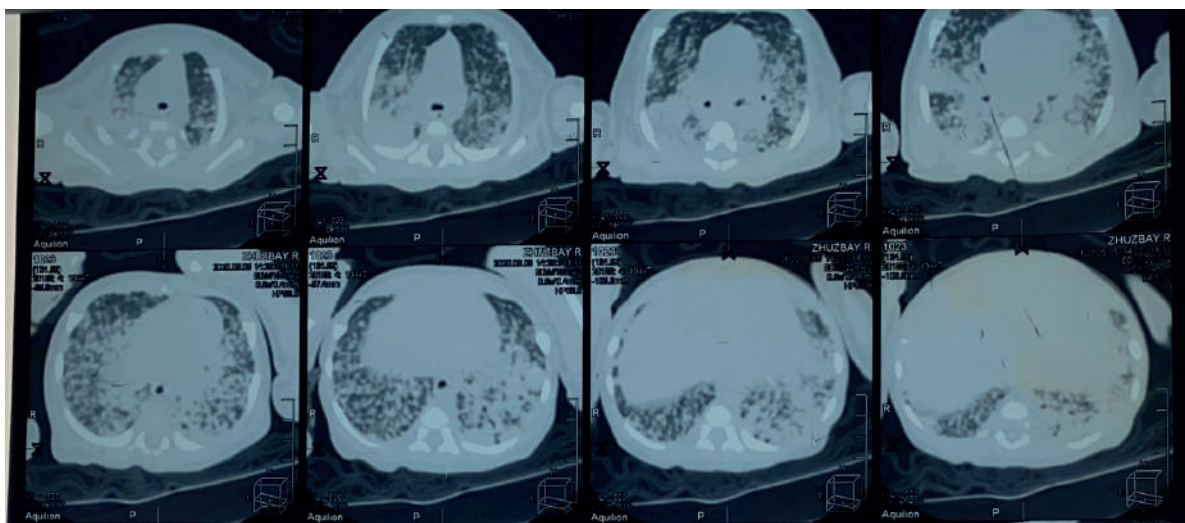


**Рисунок 1.** Рентгенограмма ОГК от 01.05 и 05.05.2020г. – в обоих легких от верхушки до купола диафрагмы мелкоочаговые тени.

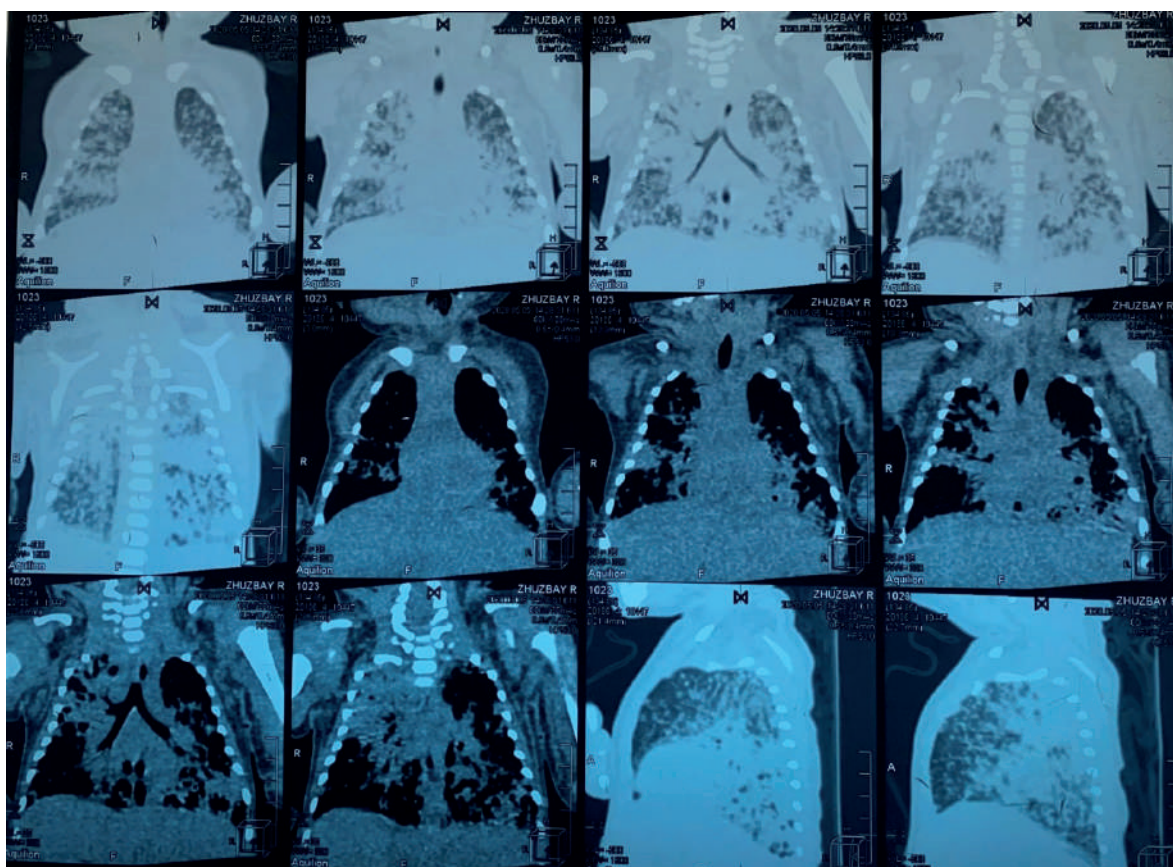
В связи с отсутствием эффекта от проводимой комплексной терапии и данных рентгенологического обследования от 01.05 и 05.05.2020г. назначена консультация фтизиопедиатра, который на основании рентгенологической картины был предварительно выставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких. По рекомендации фтизиопедиатра проведено обследование на ТБ, микроскопическим методом в мокроте обнаружены КУБ+3,

G-Xpert ТБ+, Rif-ч. Также в ПВЖ микроскопическим методом обнаружены - 8 КУБ и G-Xpert ТБ+, Rif-ч.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК - признаки очагово-инfiltrативных очагов в паренхиме обоих легких (не исключается диссеминированный ТБ) с ателектазированным участком в паренхиме правого легкого, интерстициальной реакцией и расширением бронхов. Внутригрудные лимфоузлы без признаков увеличения.







**Рисунок 2.** На МСКТ ОГК – по всем легочным определяются очаги диссеминации местами сгруппированные, ателектаз S2, S6 правого легкого.

Анализ кала на МБТ методом Ассурower (Biopower) тоже выявил чувствительность к НР.

На МСКТ органов брюшной полости и малого таза: признаки перегиба желчного пузыря в проекции его дна, нетипичная локализация тонкого кишечника в правой подвздошной области, возможно, спаечный процесс. По остальным отделам структурных изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

Нейросонография – эхографических изменений не выявлено.

Решением ЦВКК ОЦФ от 07.05.2020г. выставлен клинический диагноз: Врожденный туберкулез. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, острое течение, осложненный ателектазом S2, S6 правого легкого, МБТ+. Новый случай. Лекарственно-чувствительный ТБ.

В связи с тяжестью состояния лечение начато в условиях неонатальной реанимации ОДБ препаратами первого ряда HRZE.

Таким образом, туберкулезная этиология заболевания установлена на 11 сутки от начала заболевания и на 25 сутки жизни новорожденного. Основными клиническими симптомами на момент диагностики заболевания у ребенка были лихорадка, одышка, кашель, цианоз, желтушность кожи,

влажные хрипы в легких, и вздутие живота, которые описаны в изученной нами литературе. Гепатомегалия и спленомегалия присоединилась на второй неделе лечения.

Одновременно с новорожденным была обследована на ТБ мать, хотя она проходила рентгенологическое обследование перед выпиской из родильного дома, результат оценен - как норма. Ретроспективный анализ рентгенограммы ОГК матери показал имевшие место изменения в нижнем легочном поле справа в виде сгущения легочного рисунка, перибронхиальная и периваскулярная инфильтрация. При сборе анамнеза у матери выяснилось, что в последний месяц беременности и во время пребывания в родильном доме беспокоил непродуктивный кашель, на который не обратили внимания. Ранее туберкулезом не болела, в семье все члены семьи здоровые. Рентгенологически у матери был выявлен диссеминированный процесс в легких. В мокроте и бронхоальвеолярном смыве (БАС) микроскопическим методом мокроты КУБ не обнаружены. Методом G-Xpert в БАС ТБ+, Rif-чувствительный. С диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, острое течение, МБТ-, Новый случай, лекарственно-чувствительный ТБ, матери ребенка начато лечение ПТП первого ряда.



На 7 сутки лечения ПТП первого ряда получен результат анализа мокроты новорожденного на аппарате Accupower (Bioneer) от 11.05.2020г., где выявлена устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R), с сохраненной чувствительностью к препаратам второго ряда. В связи с установленной множественной лекарственной устойчивостью, больному консультированы специалистами Национального научного центра фтизиопульмонологии (ННЦФ), которые установили диагноз: Врожденный туберкулез. Диссеминированный туберкулез легких, острое течение, в фазе инфильтрации, осложненный ателектазом S2, S6 правого легкого, МБТ+, НС, МЛУ-ТБ. ДН II степени. Анемия I степени. Белково-энергетическая недостаточность I степени. В связи с положительным результатом исследования кала методом Bioneer, результатами УЗИ и МСКТ органов брюшной полости к ранее установленному диагнозу, дополнительно вынесен диагноз: Туберкулез кишечника, активная стадия, осложненный асцитом.

Больной перерегистрирован в Национальном регистре больных ТБ (НРБТ) в IV категорию, начато лечение в стандартном режиме по схеме: 8СmLfxCsPtoZE на фоне кортикостероидной, симптоматической, дезинтоксикационной и витаминотерапии, под постоянным активным мониторингом безопасности препаратов. Питание корректировалось под контролем усвоения, с учетом возраста и увеличения веса ребенка. Низкий уровень белка восполнялся парентеральным введением альбумина.

В возрасте 2 месяца (13.06.2020г.) больному переведен в отделение реанимации ОЦФ, где по тяжести состояния находился 48 дней.

При переводе в ОЦФ, через месяц лечения ПТП второго ряда, общее состояние ребенка оставалось тяжелым за счет симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности II степени, значительных изменений в общей клинической картине не наблюдалось несмотря на проводимое лечение ПТП. За время лечения прибавил в весе, уменьшился дефицит веса с 13% до 5%. Сохранялись одышка, дыхательная недостаточность и хрипы в легких. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС - 140 в мин., АД-85/51 мм рт. ст. Появились гепатолиенальный синдром в виде увеличения размеров печени (+3,0см+3,5см+3,5см,) и селезенки (+ 3,0 см.). Физиологические отправления: стул 1 раз в сутки, кашицеобразной консистенции, без патологических примесей. Мочеиспускание в памперс.

В биохимическом анализе крови отмечалась гипербилирубинемия (82,3мкмоль/л) за счет прямого, гипопропротеинемия (56 г/л). Анализ ПВЖ на ВАСТЕС от 12.06.2020г. - отр. Через месяц лечения в мазке из

зева высеяна *Candida albicans* 106, с умеренной чувствительностью к нистатину.

Больной перенес лечение удовлетворительно.

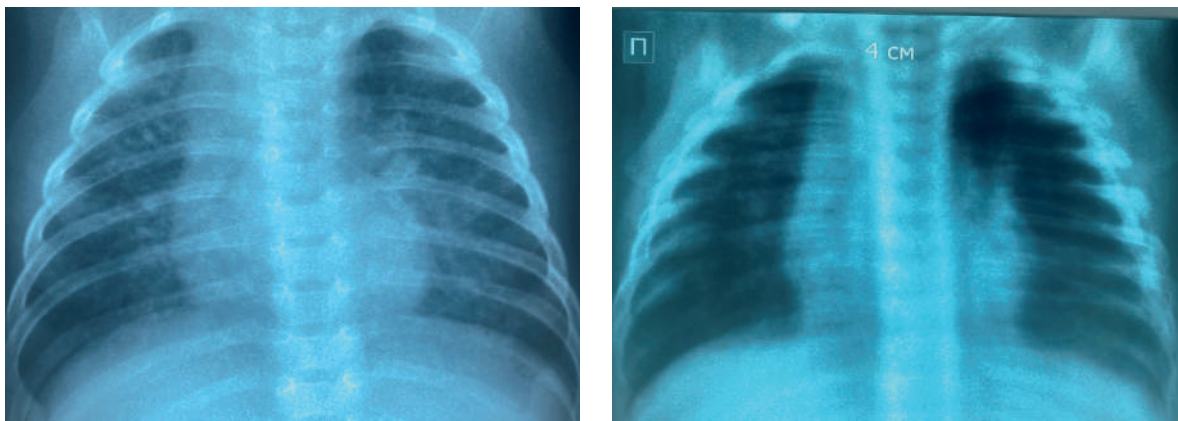
На фоне лечения в ОАК сохранялись; лейкоцитоз (14,5-22,1-12,6x10<sup>9</sup>) - в течение 2 месяцев, лимфоцитопения (19%-34%) - в течение 12 месяцев, на 5 и 8 месяцах - наблюдалось умеренное повышение уровня ионизированного кальция (1,31-1,52ммоль/л). Ко второму месяцу лечения нормализовался уровень эритроцитов, гемоглобин - до нижней границы нормы, билирубин - к концу 1 месяца лечения. Другие показатели общего и биохимических анализов крови были нормальными. Конверсия мокроты наступила через один месяц и результаты последующих ежемесячных исследований на МБТ микроскопическим и культуральными методами были отрицательными.

Таким образом, при тяжелом и осложненном генерализованном туберкулезном процессе у новорожденного, выраженные нарушения со стороны общеклинических и биохимических анализов, нормализовались в течение двух месяцев лечения.

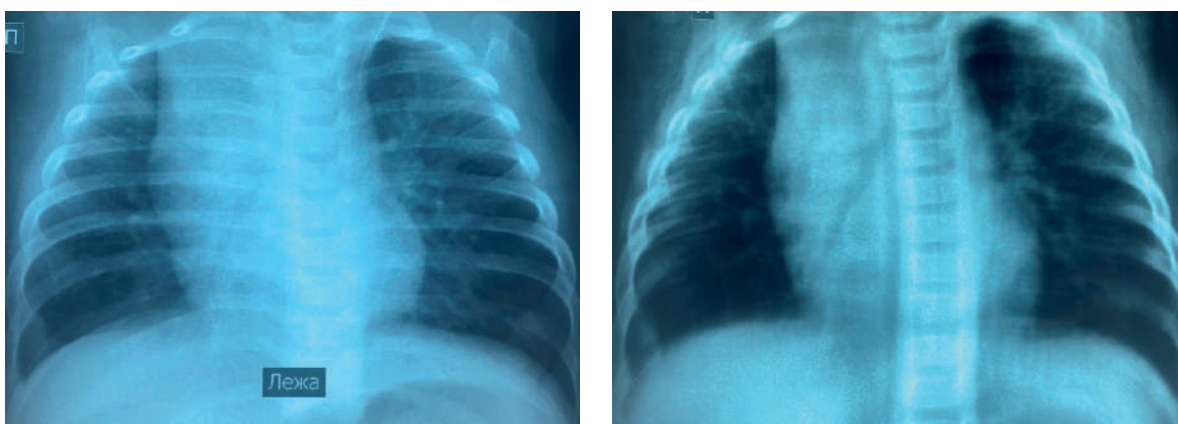
Однако, рентгенологическая динамика процесса через месяц от начала лечения была торпидной с некоторым увеличением мелкоочаговых низкоинтенсивных очагов диссеминации местами сливного характера и только к концу 3го месяца отмечено значительное рассасывание очагов диссеминации в обоих легких.



**Рисунок 3.** Обзорная рентгенограмма ОГК от 12.06.2020 г. - по всем легочным полям определяется увеличение количества мелких однотипных низкоинтенсивных очагов диссеминации без четких контуров, местами сливного характера.



**Рисунок 4-5.** Обзорная рентгенограмма ОГК и Т-грамма ср. 4,0 см. от 10.08.2020г. – по всем легочным полям значительное рассасывание очагов диссеминации. Корни легких бесструктурные, деформированы. Сердечная Тень верхнего средостения расширена справа.



**Рисунок 6-7.** Обзорная рентгенограмма ОГК и томограмма легких 5,0 см. (02.11.2021г.) – легочные поля прозрачные, определяются единичные, рассеянные очаги в обеих легких, справа тень верхнего средостения расширена. Больной завершает стандартный режим лечения в январе 2022 года с хорошей рентгенологической динамикой процесса.

### Заключение

Настоящий клинический случай демонстрирует трудности диагностики генерализованной формы туберкулезной инфекции у новорожденного при отсутствии контакта с ТБ больным в анамнезе. Диссеминированный туберкулез легких диагностирован на основании рентгенологической картины и подтвержден результатами лабораторных (микроскопических и МГ методов) исследований мокроты, ПВЖ, кала. Источником заражения является мать ребенка, у которой ТБ легких диагностирован при обследовании после установления заболевания у ребенка. Остается неясным не идентичность результатов теста на лекар-

ственную чувствительность МБТ, у ребенка – множественная лекарственная устойчивость, у матери – чувствительность к ПТП первого ряда.

Диагноз врожденного генерализованного туберкулеза, с неспецифической клинической картиной, можно было установить в более ранние сроки, в случае правильной оценки первой рентгенограммы ОГК.

В данном случае показана высокая информативность результатов исследований различных биологических образцов на микобактерии туберкулеза, которые должны проводиться при неэффективной неспецифической терапии воспалительных процессов органов дыхания.

### Список литературы:

1. Beitzke H. Uber die angeborene tuberculosis Infection. *Ergeb Ges Tuberk Forsch.* 1935; 7:1-30.
2. Cantwell M, Shehab Z, Costello A, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med.* 1994; 330(15):1051-1054.
3. Hageman J, Shulman S, Schreiber M, et al.

Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*. 1980; 66(6):980-984.

4. Врожденный туберкулез. Основные представления (обзор литературы). Фролова И.П., Веселая Е.Н., Коломийцева Ю.В. Ж-л «Универсальная клиника» № 4-2 (25), 2017г.С. 191-194

5. Vallejo J, Ong L, Starke J. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994;94(1):1-7.

6. Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1215-122

7. Lee L, LeVea C, Graman P. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit:

case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis*. 1998; 27:474-477.

8. Lee MH, Lim GY, Chung JH, Kim SY. Disseminated congenital tuberculosis presenting as peritonitis in an infant. *Jpn J Radiol*. 2013;31(4):282–5.

9. Burkett E, Bradshaw W. Neonatal tuberculosis. *Adv Neonatal Care*. 2011; 11(6):376-381.

10. Espiritu N, Aguirre L, Jave O, Sanchez L, Kirwan DE, Gilman RH. Congenital transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(1):92–5.

11. Obring E, Heald-Sargent T, Hageman JR. Neonatal tuberculosis. *Pediatr Ann*. 2015; 44(5):e126–30.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ВНЕДРЕНИЯ АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЗАХСТАНЕ

**Аденов М.М.<sup>1,3</sup>, Түйебаева Б.Т.<sup>1</sup>, Сағымбекова А.Б.<sup>1</sup>, Ералиева Л.Т.<sup>1</sup>, Рамазанова З.А.<sup>1</sup>, Тулепова Г.Э.<sup>1</sup>, Бектасов С.Ж.<sup>1</sup>, Маретбаева Ш.М.<sup>2</sup>, Сейкас Р.<sup>1</sup>, Рақишева А.С.<sup>3</sup>, Занканов А.З.<sup>4</sup>;**

<sup>1</sup>Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК

<sup>2</sup>Проект «Элиминация Туберкулеза в центральной Азии», USAID

<sup>3</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

<sup>4</sup>Назарбаев Интеллектуальная школа физико-математического направления

**Резюме:** Активный мониторинг безопасности лекарственных средств (аМБЛ), является неотъемлемым компонентом при назначении новых противотуберкулезных препаратов при лечении резистентных форм туберкулеза. Для внедрения нового препарата большое значение имеет постмаркетинговый эпиднадзор и активный мониторинг безопасности на местах, что будет способствовать принятию своевременных мер для предотвращения прерывания лечения и других неблагоприятных условий для пациента. В течение 2016-2019 годов в стране удалось добиться успеха в менеджменте лечения резистентных форм туберкулеза и увеличить охват пациентов, получающих новые и перепрофилированные противотуберкулезные препараты. Внедрение новых ПТП сопровождалось получением многостороннего опыта, связанного с применением их на страновом уровне, в том числе: пересмотр системных приказов и национальных клинических протоколов лечения, которые способствовали расширенному внедрению инноваций; улучшения менеджмента и мониторинга ЛУ-ТБ; внедрение активного метода мониторинга безопасности препаратов, ведущую роль принадлежавшая национальной программе по контролю туберкулеза и медицинским организациям; надлежащий систематический клинический и лабораторный мониторинг, пересмотр системы учета и отчетности в фармаконадзоре ПТП; усиление человеческого потенциала для внедрения и обеспечения функциональности системы; сбор и интерпретация данных; усиление сотрудничества НПП с национальной системой фармаконадзора, сотрудничество с международными проектами, содействующие внедрению новых технологий и расширению их применения на уровне страны.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, фармаконадзор, активный мониторинг безопасности лекарственных средств.

### Қазақстанда туберкулезге қарсы жаңа дәрілерді қолдануда дәрілердің қауіпсіздігіне белсенді бақылауды енгізуді ұйымдастыру

**Әденов М.М.<sup>1,3</sup>, Түйебаева Б.Т.<sup>1</sup>, Сағымбекова А.Б.<sup>1</sup>, Ералиева Л.Т.<sup>1</sup>, Рамазанова З.А.<sup>1</sup>, Төлепова Г.Е.<sup>1</sup>, Бектасов С.Ж.<sup>1</sup>, Маретбаева Ш.М.<sup>2</sup>, Сейкас Р.<sup>1</sup>, Рақышева А.С.<sup>3</sup>, Заңқанов А.З.<sup>4</sup>;**

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы

<sup>2</sup>Орталық Азиядағы туберкулезді жою жобасы, USAID

<sup>3</sup>С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

<sup>4</sup>Физика-математика бағытындағы Назарбаев Зияткерлік мектебі

**Түйіндеме:** Дәрілік заттардың қауіпсіздігін белсенді бақылау (ДҚББ) туберкулездің төзімді түрлерін емдеуде жаңа туберкулезге қарсы препараттарды тағайындаудың маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Жаңа дәріні енгізу үшін постмаркетингтік қадағалау және жергілікті қауіпсіздіктің белсенді бақылау өте маңызды, бұл қабылдап жатқан емнің үзілуін және науқастар үшін басқа да қолайсыз жағдайлардың алдын алу бойынша уақтылы шаралар қабылдауды жеңілдетеді. 2016-2019 жылдар ішінде елімізде туберкулездің төзімді түрлерін емдеуді басқаруға қол жеткізілді. Сонымен қатар осы жылдары жаңа және қайта тағайындалған туберкулезге қарсы препараттармен қамту ұл-



ғайды. Туберкулезге қарсы жаңа дәрі-дәрмектерді енгізу, оларды мемлекет деңгейінде қолдануға байланысты көп қырлы тәжірибелер қатар жүрді, соның ішінде: инновацияларды енгізуді арттыруға ықпал еткен жүйелік тапсырыстарды және емдеудің ұлттық клиникалық хаттамаларын қайта қарау; дәріге тұрақты туберкулезді басқару мен мониторингті жетілдіру; туберкулезбен күресудің ұлттық бағдарламасы және медициналық ұйымдар жетекшілік ететін дәрілік заттардың қауіпсіздігі мониторингінің белсенді әдісін енгізу; дұрыс жүйелі клиникалық және зертханалық мониторинг жүргізу, туберкулезге қарсы препараттарды фармакологиялық қадағалауда есепке алу және есеп беру жүйесін қайта қарау; жүйенің функционалдығын енгізу және қамтамасыз ету үшін адами әлеуетті күшейту; деректерді жинау және түсіндіру; ҰТП мен ұлттық фармакологиялық қадағалау жүйесінің ынтымақтастығын нығайту, жаңа технологияларды енгізуге және оларды ел деңгейінде қолдануды кеңейтуге ықпал ететін халықаралық жобалармен ынтымақтастық.

**Түйінді сөздер:** туберкулез, дәріге төзімді туберкулез, фармакологиялық қадағалау, дәрілік заттардың қауіпсіздігінің белсенді мониторингі.

### **Organization of the introduction of active monitoring of the safety of medicine in the use of new anti-tuberculosis drugs in Kazakhstan**

**Adenov M.M.<sup>1,3</sup>, Tuyebayeva B.T.<sup>1</sup>, Sagimbekova A.B.<sup>1</sup>, Yeralieva L.T.<sup>1</sup>, Ramazanova Z.A.<sup>1</sup>, Tulepova G.E.<sup>1</sup>, Bektasov S.Zh.<sup>1</sup>, Maretbayeva Sh.M.<sup>2</sup>, Seicas R.<sup>1</sup>, Rakisheva A.S.<sup>3</sup>, Zankanov A.Z.<sup>4</sup>;**

<sup>1</sup>*National Scientific Center for Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan*

<sup>2</sup>*«Eliminating Tuberculosis in Central Asia» project, USAID*

<sup>3</sup>*«Kazakh National Medical University» named after S.D. Asfendiyarov*

<sup>4</sup>*Nazarbayev Intellectual School of Physics and Mathematics*

**Abstract:** Active drug safety monitoring (aDSM) is an essential component in prescribing new anti-tuberculosis drugs during the treatment of resistant forms of tuberculosis. For a new drug introduction, post-marketing surveillance and active safety monitoring in the field have great importance. It will facilitate the adoption of timely measures to prevent the interruption of treatment and other adverse conditions for the patient. During 2016-2019, the country managed to achieve success in the treatment of resistant forms of tuberculosis and increase the coverage of patients receiving new and repurposed anti-TB drugs. The introduction of new anti-TB drugs has been accompanied by multilateral experience related to their application at the country level, including: revision of systemic regulations and national clinical protocols for treatment, which contributed to the expanded introduction of innovations; improving the management and monitoring of DR-TB; introduction of an active drug safety monitoring method, led by the national tuberculosis control program and medical organizations; proper systematic clinical and laboratory monitoring; revision of the system of recording and reporting in the pharmacovigilance of anti-TB drugs; strengthening of human potential for the implementation and maintenance of the functionality of the system; data collection and interpretation; strengthening cooperation between the NTP and the national pharmacovigilance system, cooperation with international projects that promote the introduction of new technologies and the expansion of their application at the country level.

**Keywords:** tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, pharmacovigilance, active drug safety monitoring.



### Актуальность

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза, в 2016 году в Казахстане началось использование новых противотуберкулезных препаратов для лечения резистентных форм туберкулеза [1]. Активный мониторинг безопасности лекарственных средств (аМБЛ), является неотъемлемым компонентом комплексного подхода при внедрении новых противотуберкулезных препаратов и новых схем лечения ЛУ-ТБ [2]. Для внедрения всестороннего подхода на пути обеспечения доступа к применению новых и перепрофилированных противотуберкулезных (ТБ) препаратов и, в ходе этого процесса, для снижения рисков для здоровья пациентов и для получения дополнительных доказательств, касающихся эффективности и безопасности, национальная противотуберкулезная программа (НТП) Казахстана внедрила систематический надзор и сбор данных о безопасности лечения путем расширенного клинического и лабораторного мониторинга пациентов. К определению "новые" противотуберкулезные препараты относятся бедаквилин и деламаид, которые были разработаны специально для лечения туберкулеза. К "перепрофилированным" препаратам относятся линезолид и клофазимин, которые изначально были разработаны для лечения других заболеваний, но были перепрофилированы для лечения туберкулеза [3, 4].

Доступность данных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) до конца 2019 года в стране была доступна в рамках наблюдательных исследований (675 пациентов с ЛУ-ТБ взято на лечение) и закупок на средства гранта Глобального фонда (907 пациентов с ЛУ-ТБ взято на лечение), которые включали в общей сложности 1582 пациентов, начавших лечение бедаквилин и/или деламаид содержащимися схемами лечения. Бедаквилин был условно одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2012 году, и Европейским агентством по лекарственным средствам в декабре 2012 года, Деламаид был зарегистрирован условно Европейским агентством по лекарственным средствам в 2014 году и до начала 2016 года был доступен только в рамках донорской помощи. Условная регистрация лекарственных средств выдается с целью обеспечения раннего доступа к новым технологиям лечения, профилактики или диагностики в отношении которых не завершены проводимые клинические исследования, если польза применения лекарственного препарата превышает риск, но одновременно подразумевает выполнение специфических обязательств со сторо-

ны держателей регистрационного удостоверения относительно завершения проводимых или новых клинических исследований или сбор дополнительных данных для подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск».

В основном такое решение относится к оригинальным лекарственным препаратам для лечения, профилактики или диагностики жизнеугрожающих или тяжелых инвалидизирующих заболеваний в интересах общественного здравоохранения или к категории лекарственных препаратов для лечения орфанных (редких) заболеваний.

Следовательно активный сбор достоверной информации о безопасности и эффективности в отношении Бедаквилина и Деламаида для заблаговременного обнаружения потенциально неустановленных нежелательных явлений и реакций, и доизучения уже существующих нежелательных явлений при применении их в более широкую практику является неременным условием внедрения данных препаратов в лечение ЛУ-ТБ. Линезолид был одобрен для лечения других бактериальных инфекций в начале 2000-х годов, но позже, он появился в рекомендациях международных организаций вовлеченных в борьбу с туберкулезом и в руководствах ВОЗ, где был включен в качестве ПТП для лечения ЛУ-ТБ [5]. Клофазимин десятилетиями использовался для лечения лепры, но позже стратегии в лечении ЛУ-ТБ расширили ориентир на микобактериальные препараты и клофазимин вызвал интерес научного мира и был включен в группы противотуберкулезных препаратов «В» в руководствах ВОЗ для применения в схемах лечения МЛУ-ТБ [6].

Обсуждение. В течение 2016-2021 годов в Казахстане удалось увеличить число пациентов, получающих новые и перепрофилированные противотуберкулезные препараты (Таблица 1.Количество случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ взятые на лечение ИРЛ в Республике Казахстан), в рамках операционных исследований и как ИРЛ.

Начиная с 2019 года, ВОЗ рекомендует применение новых и перепрофилированных препаратов в качестве наиболее эффективных препаратов для лечения резистентных форм туберкулеза в обычную практику лечения, а старые препараты и схемы лечения туберкулеза второго ряда широко признаны малоэффективными из-за их высокой токсичности и низкоэффективности [2]. В этой связи, были пересмотрены национальные руководства в стране, которые основываясь на своем и мировом опыте применения новых противотуберкулезных препаратов, начали процесс внедрения рекомендованных для лечения ЛУ-ТБ новых лекарств в ши-

рокую практику. Так начиная с 2019 года в стране начался процесс закупки новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов для лечения резистентных форм туберкулеза.

**Таблица 1.** Количество случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ взятые на лечение ИРЛ в Республике Казахстан.

ИРЛ с новыми ПТП	Случаи	Комментарии
ИРЛ 2016-2018 (ПВИЗ в РК)	675	ОИ
ИРЛ 2018-2019 (ГФ грант)	907	Из них 80 в КУИС
ИРЛ 2020 (Республиканский бюджет)	2000	В 2021 НТП РК охватила новыми ПТП все случаи с ЛУ-ТБ
ИРЛ 2021 (Республиканский бюджет)	4814	

В начале 2020 года, новые препараты были определены для лечения всех пациентов с ЛУ-ТБ в стране с использованием в схемах лечения бедаквилина, деламанида и других перепрофилированных препаратов. Однако, учитывая новизну данных о новых ПТП, ВОЗ в отношении бедаквилина и деламанида и новых схем лечения ЛУТБ рекомендовал активный фармаконадзор как одно из пяти условий, которые необходимо соблюдать при использовании этих препаратов для лечения больных МЛУ-ТБ из-за ограниченности научных данных в условиях комбинированного применения. Применение новых ПТП требует дополнительных усилий со стороны национальной программы, с целью обеспечения надлежащей практики назначения и ведения случаев, усиление роли ЦВКК национального и областной уровней в координации лечения, сотрудничества с национальной системой фармаконадзора, активный мониторинг пациентов на страновом уровне для эффективности и безопасности лечения, система постоянного обучения специалистов, определение стратегии бесперебойного обеспечения новыми ПТП учитывая незначительное количество производителей новых ПТП.

*1. Активный мониторинг безопасности препаратов и упор на хороший клинический мониторинг.*

Активный мониторинг безопасности ПТП является неотъемлемым компонентом при назначении новых противотуберкулезных препаратов, новых схем лечения ЛУ-ТБ. Бедаквилин и деламанид, являются новыми ПТП и имеют условную регистрацию, что подразумевает дополнительный сбор достоверной информации об безопасности и эффективности в отношении новых ПТП для того чтобы подтвердить, что соотношение польза - риск препарата остается положительным, заблаговременно обнаружить потенциально неустановленных нежелательных явлений и реакций, и доизучения уже существующих нежелательных явлений при применении их в более широкую практику. Безусловно, для внедрения

нового препарата все большее значение приобретает постмаркетинговый эпиднадзор и активный мониторинг безопасности на местах, что будет способствовать принятию своевременных мер для предотвращения прерывания лечения и других неблагоприятных условий для пациента [7].

Активный мониторинг безопасности лекарств (аМБЛ) active drug safety monitoring -aDSM), как специальный подход для мониторинга безопасности ПТП, было введено в руководствах и нормативных документах, разработанных Национальной Программы Контроля Туберкулеза Республики Казахстан. [8]. Следуя рекомендациям ВОЗ системе фармаконадзора, сегодня страна имеет разработанный всесторонний механизм применения активного метода сбора данных при назначении новых и/или перепрофилированных лекарственных средств для лечения ТБ, как основных препаратов в схемах лечения, в обычной практике для большинства пациентов с ЛУ туберкулезом.

На основе успешного опыта внедрения компонентов активного мониторинга в рамках операционных исследований новых противотуберкулезных препаратов и схем лечения, страной были определены ключевые шаги, которым следует национальная программа Казахстана при введении мониторинга безопасности противотуберкулезных препаратов при их назначении в рутинную практику. Противотуберкулезная программа инициировала создание рабочей группы по вопросам фармаконадзора и включила вопросы активного мониторинга безопасности ПТП в самостоятельный раздел комплексного плана фтизиопульмонологической службы в Республике Казахстан на 2021-2025 гг., с разработкой мероприятий по совершенствованию фармаконадзора в противотуберкулезной программе. В этом разделе были определены мероприятия для совершенствования компонентов активного мониторинга безопасности новых и перепрофилированных препаратов для ЛУ ТБ для минимизации рисков и усилению мер по управлению

побочными реакциями, для усиления сотрудничества с национальной системой фармаконадзора и для оптимизации процессов и инструментов.

Фармаконадзор, как часть системы обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств регламентируется Кодексом Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения». Национальное законодательство в области лекарств устанавливает основные требования к системе фармаконадзора, включая мониторинг побочных реакций, сбор данных, оценка отчетов о побочных реакциях и принятие соответствующих мер, согласно подзаконным документам, утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-320/2020, Об утверждении Правил проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, а также Приказом МЗСР РК № 392 от 27 мая 2015 г. «Надлежащие фармацевтические практики» Приложение 6 «Стандарт надлежащей практики фармаконадзора (GVP)». Следовательно, фармаконадзор и мониторинг безопасности, качества и эффективность лекарственных средств и медицинских изделий является обязательным требованием

для всех организации системы здравоохранения. Однако, применение аМБЛ медицинскими организациями не регламентируется комплексно общими регулирующими документами в системе фармаконадзора. Также многие медицинские учреждения, специализирующиеся в области туберкулеза и лечении пациентов с активным туберкулезом, включая учреждения ПМСП районного уровня, где пациенты с туберкулезной инфекцией получают амбулаторное лечение, не имеют отдельных ответственных лиц по фармаконадзору и аМБЛ. Так, по данным опроса проводимого в стране, среди 620 медицинских организаций, которые были вовлечены в лечение туберкулеза (Таблица 2. Медицинские учреждения опрошенные о доступности ресурсов для проведения аМБЛ), только 39,7% имеют ответственного лица по вопросам фармаконадзора и аМБЛ и 29% ответственного по общим вопросам фармаконадзора. Третья часть (31,3%) из опрошенных медицинских организаций не имеют в своих учреждениях работников ответственных по вопросам ФН и аМБЛ. Однако, не имея отдельной освобожденной штатной единицы, ответственного лица за фармаконадзор на национальном, областном уровне ТБ службы, будет трудно достичь требований ВОЗ в этом направлении.

**Таблица 2. Медицинские учреждения опрошенные о доступности ресурсов для проведения аМБЛ:**

Тип учреждений	Общая доля	Всего количество
ОПТД, ОЦФ, ГЦФ	9,5%	59
РЦФ	1,45%	9
Городской ПМСП	24,80%	154
Районный ПМСП	46,05%	285
СВА	18,20%	113
	<b>Всего участников опроса</b>	<b>620</b>

2. Сбор данных для регулярного клинического мониторинга требует финансовых и человеческих ресурсов.

Другим важным аспектом клинического мониторинга пациентов с ЛУ-ТБ является то, что неблагоприятные явления требуют диагностики на начальных этапах, когда они легко управляемы. Выявление нежелательного явления у пациентов, получавших противотуберкулезные препараты на более ранних стадиях, повышает шансы не только на благоприятный исход возникшего НЯ, но также увеличивает вероятность того, что вызвавший неблагоприятное явление препарат будет сохранен в схеме лечения путем коррекции дозировки, уменьшит риски развития резистентности к новым препаратам, что немаловажно при условиях высокой бремени ле-

карственно -резистентного ТБ в стране [9]. Это требуют регулярности в проведении клинических, лабораторных, инструментальных исследований для обеспечения систематического сбора стандартизованных данных с целью выявления НЯ и принятия своевременных решений по их управлению и обеспечения оптимального лечения пациентов, а также предоставление сообщений о возникшем НЯ. Сбор качественных стандартизованных данных требует финансовых и человеческих ресурсов, которые необходимы для быстрого обнаружения различных сигналов, их оценки и уменьшения риска от вреда, связанного с приемом ПТП.

В процессе внедрения новых препаратов для ТБ был выпущен ряд модулей для тренингов в ходе которых врачи, работающие на местах, обучались

последним рекомендациям ВОЗ. Клиническое руководство по менеджменту ЛЧТБ и ЛУТБ также включает важную информацию о новых и перепрофилированных препаратах для лечения ТБ. Для обеспечения постоянного обучения и роста потенциала врачей в вопросах активного фармаконадзора в медицинских организациях ПТУ и ПМСП, в рамках платформы он-лайн обучения специалистов ТБ службы, был разработан и включен модуль по фармаконадзору и аМБЛ. Особый упор делается на повышение профессионализма специалистов – экспертов, которые входят в состав ЦВКК и принимают решения об изменении схем лечения при возникновении НЯ при применении новых противотуберкулезных препаратов. По мере увеличения числа пациентов с НЯ при активном выявлении НЯ, недостаточная осведомленность врачей по вопросам активного мониторинга может быть административным препятствием при оценке сигналов для установления причинно-следственных связей и идентификации факторов риска, и корректном управлении НЯ на новые противотуберкулезные препараты.

На операционном уровне для сбора высококачественных данных по аМБЛ потребовались введение стандартизированных инструментов и процессов, которые будут способствовать своевременному обнаружению сигналов и определять их частоту. Например, на уровне информационных систем НТП создал ряд инструментов, облегчающих извлечение данных из клинических записей, в том числе стандартизированный график мониторинговых обследований, в котором четко определяются все необходимые клинические и лабораторные исследования необходимые для пациентов, с указанием референтных индикаторов. Электронная медицинская карта- КМИС, которая используется во всех регионах страны для управления НЯ и проведения аМБЛ требовала обсуждений и пересмотров.

*3. Международные проекты могут способствовать расширению национальных масштабов.*

В последние несколько лет развилось ряд предпосылок и факторов, способствующих расширению масштабов применения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, в том числе новые рекомендации ВОЗ, расширяющие показания к применению этих препаратов; доступность этих препаратов через Глобальный фонд лекарственных средств; и снижение цен на бедаквилин и перепрофилированных препаратов, таких как линезолид и клофазимин, вызванное дополнительными соглашениями, а также выходом на рынок дополнительных непатентованных производителей. Проекты End TB, ГРП ГФ, ETICA USAID

по борьбе с ТБ, привлечение к работе международных экспертов сыграли важную роль в стране, поддерживая развитие контекста для расширения применения этих препаратов и содействуя доступу к ним всех нуждающихся в них пациентов.

Первоначальный опыт применения новых и перепрофилированных препаратов, в рамках обсервационных наблюдений, внедренные в партнерстве с международными организациями был успешным [1], и Министерство здравоохранения приняло решение о расширении масштабов применения новых ПТП еще в пяти областях Казахстана, в том числе и в тех, где ЛУ-ТБ является большим бременем в 2017 году. В дополнение к лекарственным препаратам, проектами предоставлено обширное клиническое и программное сопровождение, внедрены программные элементы, направленные на приверженность терапии, такие как терапия с помощью видеонаблюдения и ориентированные на пациента на дому модели сопровождения лечения. Использование новых противотуберкулезных препаратов позволило Казахстану повысить эффективность лечения ЛУ ТБ [10], перейти к использованию полностью оральных схем лечения без инъекций и предоставить амбулаторную помощь при МЛУ-ТБ.

В результате успешного внедрения новых противотуберкулезных препаратов, НТП институционализировал их использование в обновленной версии национального руководства по борьбе с туберкулезом, руководящих принципах и протоколах. В 2019 году Единый дистрибьютор по закупкам Министерство здравоохранения начало закупать новые ПТП через Глобальный фонд лекарственных средств (GDF) - бедаквилин, для более чем 2000 пациентов. Начиная с 2021 года страна охватила лечением и обеспечила доступ к новым ПТП уже всех 4814 пациентов с ЛУ-ТБ, выявленных в стране.

#### **Выводы:**

1. В процессе внедрения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в Казахстане, НТП комплексно рассмотрела введение этих ПТП и создала нормативный и операционный контекст для улучшения надзора безопасности противотуберкулезных препаратов, усилило сотрудничество с национальной системой фармаконадзора, которые влияют на безопасное применение последних, а также будущих препаратов, которые будут разработаны для борьбы с туберкулезом и другими заболеваниями.

2. Для обеспечения доступа к новым и перепрофилированным противотуберкулезным препаратам, страна обосновала и включила МЛУ-ТБ и



ШЛУ-ТБ в список орфанных заболеваний и Казах-  
станский Национальный лекарственный формуляр

3. Перспективы утверждения новых противо-  
туберкулезных препаратов и новых схем лечения  
требует усиления системы постоянного обучения  
врачей по вопросам управления лечения ЛЧ-ТБ и  
ЛУ-ТБ и мониторинга безопасности ПТП на основе  
национальных руководств и новых научных дости-

жений в диагностики и лечения туберкулезе и по-  
следних рекомендаций ВОЗ.

4. Постмаркетинговый фармаконадзор и про-  
ведения клинико-лабораторного мониторинга па-  
циентов крайне важны, что требует планирование  
финансовых и обеспечение человеческих ресурсов  
для надлежащего выявления, оценки, управления  
и рапортования нежелательных явлений.

### Список литературы:

1. Shynar M. Maretbayeva<sup>1</sup>, Anar S. Rakisheva<sup>2</sup>,  
Malik M. Adenov<sup>3</sup>, Lyazzat T. Yeraliyeva<sup>3</sup>, Yerkebulan  
Zh. Algozhin<sup>1</sup>, International Journal of Infectious  
Diseases, 2021 Apr 3., «Culture conversion at six  
months in patients receiving bedaquiline- and  
delamanid-containing regimens for the treatment of  
multidrug-resistant tuberculosis» стр. 91-95;

2. Практический справочник ВОЗ по туберку-  
лезу, Модуль-4, Лечение. Лечение лекарственно-у-  
стойчивого туберкулеза, ВОЗ, Копенгаген, Дания,  
2021 год<sup>2</sup>;

3. Sotgiu G, et al. Efficacy, safety and tolerability  
of linezolid containing regimens in treating MDR-TB  
and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur  
Respir J* 2012; 40(6): 1430–1442.

4. Dalcolmo M, et al. Effectiveness and safety  
of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a  
nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* 2017; 49(3):  
1602445.

5. Руководство по лечению туберкулеза с мно-  
жественной лекарственной устойчивостью, 2-е издание.

Партнеры во имя здоровья, Бостон, США, 2013 год;

6. Dey T, et al. Outcomes of clofazimine for the  
treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic  
review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*  
2013; 68(2): p.284–293.

7. Mofenson L M, et al. Optimizing responses  
to drug safety signals in pregnancy: the example of  
dolutegravir and neural tube defects. *I J Int AIDS Soc*  
2019; 22(7): e25352

8. Active tuberculosis drug-safety monitoring and  
management (aDSM): framework for implementation.  
WHO/HTM/TB/2015.28. Geneva, Switzerland: WHO,  
2015. <https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>;

9. Проект endTB. Клиническое и программное  
руководство по лечению туберкулеза с примени-  
ем новых противотуберкулезных препаратов: вер-  
сия 4.0. 2018 год. <http://endtb.org/guide>;

10. Всемирная организация здравоохра-  
нения. Глобальный доклад по борьбе с ТБ, ВОЗ, 2020  
год, стр 7. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf>

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ РАБОТНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

*М.М. Аденов, П.М. Джазыбекова, К.Х. Баймуханова*

*Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК*

**Резюме:** Туберкулез давно признан заболеванием, представляющим профессиональный риск для персонала противотуберкулезных организаций как наиболее уязвимой категории работников системы здравоохранения.

На современном этапе одним из неотложных задач здравоохранения являются проблемы распространения туберкулеза среди медицинских работников, оказывающих противотуберкулезную помощь населению.

Так, по данным ряда авторов, в структуре профессиональных заболеваний медицинских работников на долю туберкулеза органов дыхания приходится от 50,4 до 67,9%, что позволяет поставить туберкулез на первую ранговую позицию среди всех регистрируемых профессиональных заболеваний. Число профессиональных заболеваний туберкулезом органов дыхания среди медицинского персонала в 2006-2010 годах в регионах Российской Федерации в 3-50 раз было выше, чем среди остального населения (5).

**Ключевые слова:** туберкулез, работники противотуберкулезных организаций, стаж работы.

### Туберкулезге қарсы ұйымдар қызметкерлерінің туберкулезбен сырқаттанушылығын талдау

*М. М. Аденов, П. М. Джазыбекова, К. Х. Баймұханова*

*ҚР ДСМ Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы*

**Түйіндеме:** Туберкулез бұрыннан бері туберкулезге қарсы ұйымдардың қызметкерлері үшін денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінің ең қауіпті санаты ретінде кәсіби қауіп төндіретін ауру деп танылған.

Қазіргі кезеңде денсаулық сақтаудың кезек күттірмейтін міндеттерінің бірі халыққа туберкулезге қарсы көмек көрсететін медицина қызметкерлері арасында туберкулездің таралу проблемасы болып табылады.

Сонымен, бірқатар авторлардың пікірінше, медицина қызметкерлерінің кәсіби аурулары құрылымында тыныс алу туберкулезінің үлесі 50,4-тен 67,9% - ға дейін, бұл барлық тіркелген кәсіби аурулар арасында Туберкулезді бірінші орынға қоюға мүмкіндік береді. 2006-2010 жылдары Ресей Федерациясының аймақтарында медициналық қызметкерлер арасында тыныс алу туберкулезінің кәсіби ауруларының саны қалған тұрғындарға қарағанда 3-50 есе көп болды (5).

**Түйінді сөздер:** туберкулез, туберкулезге қарсы ұйымдардың қызметкерлері, жұмыс өтілі.

### Analysis of the incidence of tuberculosis of workers of anti-tuberculosis organizations

*M.M. Adenov, P.M. Jazybekova, K.H. Baymukhanova*

*National Scientific Center of Phthisiopumonology Ministry of health of the Republic of Kazakhstan*

**Summary:** Tuberculosis has long been recognized as a disease that poses an occupational risk to the staff of anti-tuberculosis organizations as the most threatened category of health care workers.

At the present stage, one of the urgent tasks of public health is the problem of the spread of tuberculosis among medical workers providing TB care to the population.

Thus, according to a number of authors, in the structure of occupational diseases of medical workers, re-

spiratory tuberculosis accounts for from 50.4 to 67.9%, which makes it possible to put tuberculosis in the first rank position among all registered occupational diseases. The number of occupational diseases of respiratory tuberculosis among medical personnel in 2006-2010 in the regions of the Russian Federation was 3-50 times higher than among the rest of the population (5).

**Keywords:** tuberculosis, workers of anti-tuberculosis organizations, work experience.

**Цель:** оценка динамики заболеваемости туберкулезом персонала противотуберкулезных организаций за период с 2016 по 2020 годы.

#### **Материалы и методы.**

Проанализированы оперативные данные, представленные центрами фтизиопульмонологии областей за период 2016-2020 годы.

Для анализа и расчета основных эпидемиологических показателей по туберкулезу применялись стандартные статистические методы.

#### **Результаты.**

На фоне общего снижения уровня основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в стране, проблема заболеваемости отдельной категории персонала противотуберкулезных организаций (далее - ПТО) остается актуальной, что требует особо пристального внимания к организации труда с учетом мер системы инфекционного контроля и техники безопасности.

Одной из особенностей, отражающей степень тяжести эпидемиологической ситуации, является заболеваемость туберкулезом персонала ПТО.

Так, заболеваемость туберкулезом персонала ПТО в республике остается на высоком уровне и за последние 5 лет превышает в разы уровень средних величин показателя заболеваемости населения в целом по стране

(по РК 2016 год - 122,4 на 100 тысяч численности работников ПТО против 52,7 на 100 тысяч населения; 2017 год - 219,7 против 52,2; 2018 год - 343,4 против 48,2; 2019 год - 263,6 против 45,6; 2020 год - 213,1 против 35,7).

К сожалению, заболеваемость туберкулезом персонала ПТО с периода 2016 по 2020 годы в республике выросла на 57,4%.

Изучение данных эпидемиологии заболеваемости туберкулезом работников ПТО показало, что в период с 1998 года по 2004 год в Казахстане отмечался рост показателя на 35,1%, а с внедрением в масштабе страны комплекса мероприятий, направленных на борьбу с туберкулезом, в период с 2005 года по 2010 год показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 60,7%, а в период с 2011 года по 2015 год снижение показателя заболеваемости

персонала ПТО отмечено на 46,8%. Безусловно, принятые меры существенным образом повлияли на снижение заболеваемости туберкулезом медицинского персонала ПТО.

Нами была проанализирована ситуация по заболеваемости персонала ПТО туберкулезом за период с 2016 года по 2020 годы.

В республике за указанный период зарегистрировано 108 заболевших работников ПТО, из них на I месте стоят средние медицинские работники - 41,7%, на II месте - младший медицинский персонал - 22,2%, на III - врачи 20,4%, а доля заболевших технического персонала равна 15,7%.

Из общего числа заболевших удельный вес больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (далее - МЛУ ТБ) составил 26,9%, в том числе среди врачей - 34,5 %, среди медсестер - 27,6%, среди младшего медицинского персонала -17,2%, среди технических работников -20,7%.

Удельный вес выявленных с рецидивом заболевания составил 13%, в том числе наибольший процент наблюдается среди врачей и медицинских сестер по 42,9% соответственно, среди технического персонала до 14,2%, выявленных больных с рецидивом ТБ среди младшего медицинского персонала не наблюдалось.

Среди медицинских работников разных профессиональных групп наиболее часто заболевали туберкулезом лица, имеющие тесный контакт с больными, страдающими активной формой заболевания.

Таким образом, из вышесказанного следует, что в ПТО наиболее подвержен заболеваемости туберкулезом средний, младший и врачебный персонал, непосредственно обслуживающий больных в условиях недостаточного соблюдения мер инфекционного контроля.

В период с 2016 по 2020 годы по республике всего заболело 49 работников **стационарных** ПТО, причем наибольший удельный вес составляют медицинские сестры (40,8%), младший медицинский персонал (22,4%), на долю заболевшего технического персонала приходится - 16,3%, а доля заболевших врачей в условиях стационара выросла более чем в 3 раза, по сравнению с периодом 2011-2015гг (5,9%) и составила - 20,5%. Таким образом, из общего числа заболевшего персонала ПТО

в период 2016-2020 годы (108 чел.), 45,4% приходится на долю заболевших лиц в условиях стационара (49 человек). Это указывает на недостаточную организацию устойчивой системы инфекционного контроля, что способствует распространению нозокомиальной передачи инфекции.

Доля заболевших ТБ амбулаторных работников ПТО составила 54,6%. Среди амбулаторных работников ПТО также отмечается высокая заболеваемость среднего медицинского персонала – 54,2%. Заболеваемость младшего медицинского персонала амбулаторных ПТО составила 25,4% и заболеваемость врачей составила – 20,4%.

Основным фактором риска заболевания туберкулезом персонала ПТО, несомненно, является их производственный контакт с больными туберкулезом.

Определенную роль в частоте возникновения заболевания играет медицинский стаж.

Анализ показал, что в 50,9% случаев медицинские работники заболевали при длительности работы в ПТО от 1 года до 5 лет, в 13,9% - при длительности работы от 6 до 10 лет, в 11,2% - при стаже трудовой деятельности от 11 до 15 лет, 12,0% - от 16 до 20 лет и при стаже работы более 20 лет в ПТО - 12,0%. То есть, наибольший удельный вес заболеваемости сотрудников ПТО отмечается в первые 5 лет работы. Из числа заболевших при длительности работы в ПТО от 1 года до 5 лет врачи составили 22,7% случаев, средний медицинский персонал - 54,6%, а младший и технический персонал - 22,7% случаев.

Анализ материала за период 2016-2020 годы

показал, что не всегда случаи заболевания у персонала были связаны с профессиональным контактом с больными туберкулезом и неблагоприятными условиями труда. Порой имело место сочетание ряда важных факторов, способствующих снижению резистентности организма и развитию заболевания таких как психогенный стресс, наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких, ревматизм и т. д.), беременность, социальная дезадаптация (отсутствие собственного жилья, злоупотребление алкоголем, ВИЧ-инфекция, курение и т. д.).

#### **Заключение.**

Таким образом, несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в целом по стране, проблема заболеваемости отдельной категории персонала противотуберкулезных организаций остается актуальной. В современных условиях медицинские работники, особенно сотрудники противотуберкулезных организаций являются одной из основных групп «риска» заболевания туберкулезом. Наибольший удельный вес заболевших составили медицинские сестры – 53,8%, доля заболевших врачей равна - 38,5%. Из общего числа заболевшего персонала ПТО большую часть составляют специалисты амбулаторного звена – 54,6%. Наиболее высокий удельный вес заболеваемости ТБ отмечается в первые 5 лет работы в ПТО (50,9%).

#### **Список литературы:**

1. Джайшева К.Т., Узбекова А.А. и соавторы // Фтизиопульмонология.-2008,-№1(13).-С.31-33
2. Тимошина Н.В., Морева З.В., Мусанова Г.К., Бронич И.И. // Фтизиопульмонология.-2010.-№1(16).-С.23-24
3. Зорина М.М., Филимонов П.Н., Фелькер И.Г., Мальцев А.В. // Туберкулез и болезни легких.-2014.-№5.-С.66-68
4. Батыров Ф.А., Оганезова Г.С., Рыманова И.В., Мартынова Т.Г. // Туберкулез и болезни легких.-2011.-№4.- С.51-52
5. Бурухина Л.В., Сергеев В.И., Гуляев Д.Л., Тюрин Ж.Г., Ждакаев М.С., Перминова И.В. // Туберкулез и болезни легких.-2010.-№10.-С.17-20
6. Мордык А.В., Иванова О.Г., Руднева С.Н. // Туберкулез и болезни легких.-2015.-№6.-С.102-103
7. Абдылаева Г.М. // Туберкулез и болезни легких.-2018.-Т.96.-№4.-С.27-30