

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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ
100

2
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

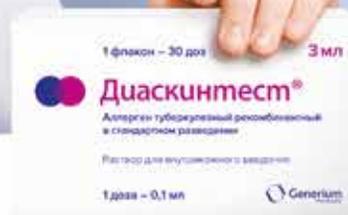
ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — № 1. — С. 99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 100

2

2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИНО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

2

2022

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 100, № 2, 2022

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

к.б.н. Д. В. Вахрушева

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписано в печать: 11 марта 2022 г.

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

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

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

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

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

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 100, no. 2, 2022

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: march 11, 2022

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

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

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

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

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

COVID-19

- Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы
Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Губнина М. Ф., Эргешов А. Э., Петракова И. Ю., Крушинская Е. А. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза?
Кулижская А. И., Гурьева Т. И., Никишова Е. И., Елисеев П. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. 13
- Система иммунодиагностики туберкулеза: анализ возможных потерь пациентов для регистрации
Стерликов С. А., Казыкина Т. Н. 18
- Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии
Шабалина И. Ю., Чесалина Я. О., Ларионова Е. Е., Березовский Ю. С., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. 24
- Особенности формирования и динамики показателя «смертность от туберкулеза» в Алтайском крае за тридцатилетний период 1991-2020 гг.
Сметанина Е. А., Сметанин А. Г. 33

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулезного перикардита
Великая О. В., Хорошилова Н. Е., Лушникова А. В., Прокушев Р. Ю. 39
- Клинический случай лимфангиолейомиоматоза легких
Казанова С. С., Афтаева Е. В., Зиновьева З. В. 44
- Язва языка как проявление ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью
Кунурика А. В., Юровская И. А., Юровская Е. И. 48

ОБЗОР

- Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения
Павлюченкова Н. А., Васильева И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е. 53

COVID-19

Tuberculosis and COVID-19 in children and adolescents. Two waves of the pandemic: experiences and conclusions

Ovsyankina E. S., Panova L. V., Gubkina M. F., Ergeshov A. E., Petrakova I. Yu., Krushinskaya E. A. 6

ORIGINAL ARTICLES

Is a 6-month treatment for isoniazid-resistant tuberculosis effective?

Kulizhskaya A. I., Gurieva T. I., Nikishova E. I., Eliseev P. I., Perkhin D. V., Maryandyshev A. O. 13

Tuberculosis immunodiagnosis system: analysis of potential losses of patients for registration

Sterlikov S.A., Kazykina T.N. 18

Evaluation of predictors of the effectiveness of bronchoscopic biopsies with navigation by endobronchial ultrasound mini probes in peripheral lung masses of various etiologies

Shabalina I. Yu., Chesalina Ya. O., Larionova E. E., Berezovskiy Yu. S., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E. 24

Peculiarities of formation and changes in the rate of tuberculosis mortality in Altai Kray over thirty-year period from 1991 to 2020

Smetanina E. A., Smetanin A. G. 33

CLINICAL CASES

Specific features of diagnosis, clinical course and treatment of tuberculosis pericarditis

Velikaya O. V., Khoroshilova N. E., Lushnikova A. V., Prokushev R. Yu. 39

A clinical case of pulmonary lymphangioliomyomatosis

Kazakova S. S., Aftaeva E. V., Zinovieva Z. V. 44

Tongue ulcer as a manifestation of secondary HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis

Kukurika A. V., Iurovskaia I. A., Iurovskaia E. I. 48

REVIEW

Video observed treatment is an innovative method of tuberculosis treatment observation in resource-limited health care settings

Pavlyuchenkova N. A., Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Tyulkova T. E. 53



Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы

Е. С. ОВСЯНКИНА, Л. В. ПАНОВА, М. Ф. ГУБКИНА, А. Э. ЭРГЕШОВ, И. Ю. ПЕТРАКОВА,
Е. А. КРУШИНСКАЯ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение диагностики, течения и исходов COVID-19 у детей и подростков, больных туберкулезом, во взаимосвязи с противоэпидемическими мероприятиями.

Материал и методы: за период пандемии коронавирусной инфекции (первая и вторая волны) под наблюдением находилось 83 пациента в возрасте от 2 до 17 лет (41 ребенок и 42 подростка). Новую коронавирусную инфекцию перенесли 62 (74,7%) из 82 пациентов, находившихся на лечении в клинике в эти временные периоды.

Результаты. Установлено, что COVID-19 имеет высокую контагиозность в условиях замкнутого детского коллектива, источниками инфекции являются сотрудники, работающие с детьми и подростками. При соблюдении санитарно-эпидемических мероприятий можно уменьшить вероятность распространения вирусной инфекции в детско-подростковом коллективе. Респираторный синдром не является основным компонентом для диагностики COVID-19 у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Для диагностики COVID-19 важны целенаправленные иммунологические и микробиологические методы обследования. У большей части пациентов с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции (79,4% случаев) диагностировано легкое течение заболевания. Коинфекция (туберкулез и COVID-19) протекала без взаимного отягощения. Не требовалась коррекция химиотерапии, не увеличивались сроки лечения, в том числе при укороченных режимах химиотерапии туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью и у оперированных пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, дети и подростки, диагностика, течение, исходы

Для цитирования: Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Губкина М. Ф., Эргешов А. Э., Петракова И. Ю., Крушинская Е. А. Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-6-12>

Tuberculosis and COVID-19 in Children and Adolescents. Two Waves of the Pandemic: Experiences and Conclusions

Е. С. OVSYANKINA, L. V. PANOVA, M. F. GUBKINA, A. E. ERGESHOV, I. YU. PETRAKOVA,
E. A. KRUSHINSKAYA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to investigate diagnostics, course and outcomes of COVID-19 in children and adolescents with tuberculosis in relation to the epidemic control activities.

Subjects and Methods: during the pandemic of coronavirus infection (the first and second waves), 83 patients aged 2 to 17 years (41 children and 42 adolescents) were followed up. 62 (74.7%) children got infected with the novel coronavirus infection among 82 patients treated at the clinic over this time.

Results. COVID-19 has been found to be highly contagious in the group of children staying in the ward, employees working with children and adolescents were the source of infection. Compliance with sanitary and infection control activities allows reducing the likelihood of the viral infection spread in the group of children and adolescents. The respiratory syndrome is not a major sign for the diagnosis of COVID-19 in children and adolescents with respiratory tuberculosis. For the diagnosis of COVID-19, targeted immunological and microbiological tests are important. Most patients with clinical manifestations of the coronavirus infection (79.4% of cases) were diagnosed with a mild course of the disease. Co-infection (tuberculosis and COVID-19) caused no mutual aggravation. No adjustment of chemotherapy was required, and the duration of treatment didn't increase including short-course chemotherapy regimens with multiple/extensive drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and in patients after surgery.

Key words: tuberculosis, COVID-19, children and adolescents, diagnosis, course, outcomes

For citations: Ovsyankina E. S., Panova L. V., Gubkina M. F., Ergeshov A. E., Petrakova I. Yu., Krushinskaya E. A. Tuberculosis and COVID-19 in children and adolescents. Two waves of the pandemic: experiences and conclusions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-6-12>

Для корреспонденции:
Овсянкина Елена Сергеевна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Elena S. Ovsyankina
Email: detstvocniit@mail.ru

Пандемия коронавирусной инфекции наибольшую опасность представляет для детей и подростков, у которых есть проблемы со здоровьем [2–4, 7].

Туберкулезная инфекция относится к тем заболеваниям, которые требуют особого внимания в связи с одинаковым путем передачи инфекции и преимущественным поражением органов дыхания. Кроме того, пандемия COVID-19 вызвала настороженность в отношении ее влияния на течение и исходы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, так как известен факт негативного воздействия на течение туберкулеза у детей и подростков вирусных инфекций – кори и ветряной оспы. Также нельзя исключить факт, что туберкулез может способствовать тяжелому течению коронавирусной инфекции. В настоящее время есть единичные работы о взаимном влиянии туберкулеза и COVID-19 на их течение и исходы у детей и подростков [1, 5, 6].

Цель исследования: изучить диагностику, течение и исходы COVID-19 у детей и подростков, больных туберкулезом, во взаимосвязи с противоэпидемическими мероприятиями.

Материал и методы

В период пандемии коронавирусной инфекции с апреля 2020 г. по апрель 2021 г. (первая и вторая волны пандемии) под нашим наблюдением в клиниках «Центрального НИИ туберкулеза» находилось 83 пациента в возрасте от 2 до 17 лет (41 ребенок и 42 подростка). Лиц женского пола было 55, мужского – 28. С активным туберкулезом находились на лечении 79 (95,2%) пациентов, а 4 (4,8%) – из групп риска по туберкулезу, у которых была исключена локальная форма заболевания. Из 79 пациентов заболевание впервые выявлено у 47 (59,5%), 32 (40,5%) ранее получали лечение по поводу туберкулеза.

Клинические формы туберкулеза у 39 детей представлены на рис. 1, традиционно у большинства детей был первичный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс. Однако были пациенты с туберкулезной эмпиемой плевры, туберкулезом с множественной локализацией, инфильтративным туберкулезом легких, что свидетельствует о тяжелом течении заболевания и позднем его выявлении. У 23 детей установлен контакт с больным туберкулезом, выделяющим *M. tuberculosis* (МБТ), из них в 14 (60,8%) случаях это были МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ).

Клинические формы туберкулеза у 42 детей старшего возраста и подростков представлены на рис. 2. У пациентов этой возрастной группы преобладал вторичный туберкулез, встречались поздно выявленные, распространенные и тяжелые процессы (фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез, туберкулез множественных локализаций). В этой

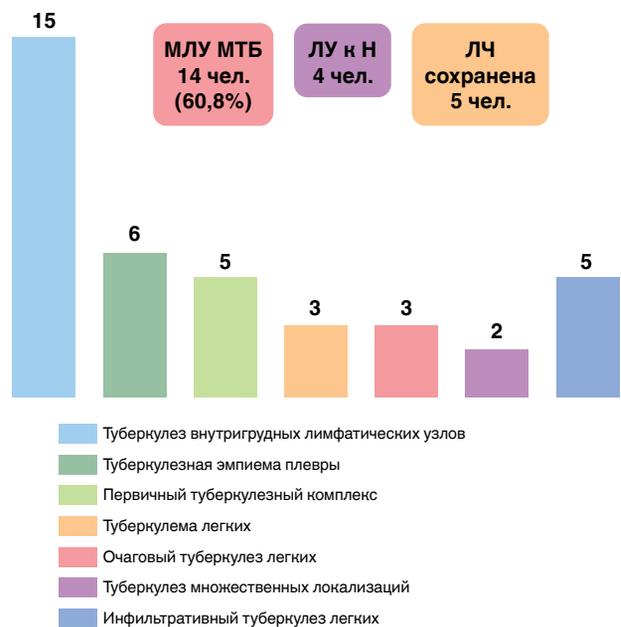


Рис. 1. Клинические формы туберкулеза (цветные столбики) у 39 детей, находившихся на лечении в период двух волн пандемии COVID-19, и характеристика лекарственной устойчивости МБТ у взрослых из их контактов (цветные прямоугольники)

Fig. 1. Clinical forms of tuberculosis (colored bars) in 39 children treated during the two waves of the COVID-19 pandemic and drug resistance patterns in adults from their contacts (colored rectangles)

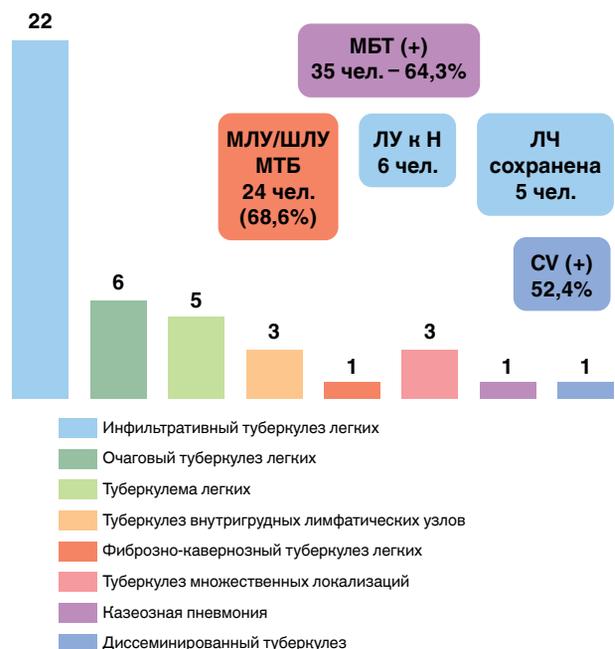


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза (цветные столбики) и характеристика лекарственной устойчивости МБТ (цветные прямоугольники) у 42 детей старшего возраста и подростков

Fig. 2. Clinical forms of tuberculosis (colored bars) and drug resistance pattern of *M. tuberculosis* (colored rectangles) in 42 older children and adolescents

группе клинические формы туберкулеза с распадом легочной ткани диагностированы у 22/42 (52,4%) пациентов, 35/42 (64,3%) пациентов выделяли МБТ, в том числе 24/35 (68,6%) – МБТ с МЛУ/ШЛУ.

Новую коронавирусную инфекцию за две волны пандемии перенесли 62 (74,7%) из 83 пациентов, находившихся на лечении в клинике в этот временной период. С клинической картиной острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) – 34/83 (54,8%) пациента, без клиники ОРВИ – 28/83 (45,2%), не болел – 21/83 (25,3%).

Диагностика коронавирусной инфекции проводилась по результатам оценки жалоб, клинического осмотра, лабораторной диагностики. Среди клинических проявлений были слабость, боль в горле, кашель, озноб, головная боль, насморк, потеря вкуса и запаха. Клинический осмотр включал: термометрию, оценку катаральных явлений в ротоглотке, аускультацию легких. Все результаты оценивались в динамике.

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции в первую волну пандемии в период карантина проводилась по положительному результату мазка из зева и носа на наличие РНК SARS-CoV-2. Следует отметить, что к началу второй волны в детских клиниках Центрального НИИ туберкулеза были усовершенствованы противоэпидемические мероприятия. Прежде всего изменился подход к обследованию на COVID-19 пациентов и сотрудников. При этом использовалась методика, разработанная в микробиологической лаборатории института, с забором для исследования мокроты. Все пациенты с признаками ОРВИ изолировались в боксированные палаты с обязательным обследованием на наличие РНК SARS-CoV-2. Сотрудники обследовались по разработанному в институте мониторингу: 1 раз в неделю исследование мокроты на наличие РНК SARS-CoV-2, 1 раз в месяц – анализ крови на антитела IgG к SARS-CoV-2. После завершения отпуска, любого заболевания допуск сотрудников к работе осуществлялся только после получения отрицательного результата на наличие РНК SARS-CoV-2.

Изменился режим приема пациентов на лечение – только в боксированную палату при наличии отрицательного анализа на COVID-19, проведенного по месту жительства. В боксированной палате в день приема, через неделю проводился забор мокроты на наличие РНК SARS-CoV-2. Таким образом, перед переводом в общую палату ребенок/подросток имел 3 отрицательных результата на наличие РНК SARS-CoV-2. Диагностическим тестом, прежде всего при бессимптомном течении COVID-19, служило появление положительных результатов на наличие IgG к SARS-CoV-2 (качественный анализ) у пациента.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) проводилась при наличии симптомов ОРВИ (лихорадка, сухой кашель), у ряда

пациентов – по плану динамического наблюдения за течением туберкулеза.

Характер течения и степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ от 03.07.2020 г. «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей».

У всех пациентов, которые перенесли COVID-19, проводилась оценка клинической, рентгенологической и лабораторной динамики туберкулезного процесса. У 22 пациентов проведена оценка ближайших (через год после выписки из клиники ЦНИИТ) и отдаленных результатов (через 2-3 года после выписки) лечения с учетом перенесенной коронавирусной инфекции.

Проведен анализ заболеваемости COVID-19 и вакцинации от COVID-19 сотрудников клиники.

Для оценки значимости различий между сравнимыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Проведена оценка силы связи между фактором риска (отсутствие карантинных мероприятий) и исходом (заболевание COVID-19) с помощью расчета коэффициента сопряженности Пирсона.

Результаты исследования

Анализ материала проведен по каждой волне пандемии отдельно, так как были существенные различия в организации противоэпидемических мероприятий и диагностике новой коронавирусной инфекции в эти периоды.

Первая волна – с марта 2020 г. по май 2020 г. в условиях карантина по COVID-19 находилось 53 пациента (дети и подростки), диагностирован COVID-19 у 46 (86,8%). У 24 чел. – бессимптомное течение заболевания, у 22 – отмечены клинические проявления заболевания, 7 чел. не заболели коронавирусной инфекцией.

Следует отметить, что эта волна совпала с подъемом уровня сезонных вирусных заболеваний и легкое их течение не давало повода думать о новой коронавирусной инфекции. Первый пациент был выявлен случайно при обследовании для выписки из стационара – на КТ ОГК выявлена вирусная пневмония (поражение < 10%), диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом лабораторной диагностики на РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа.

У пациентов с бессимптомным течением заболевания (24 чел.) только в 14 случаях был получен положительный мазок из зева и носа на наличие РНК SARS-CoV-2 при обследовании по контакту в период карантина. В остальных 10 случаях о перенесенной инфекции судили только по положительному анализу крови на наличие специфического IgG к SARS-CoV-2.

Течение COVID-19 с клиническими проявлениями ОРВИ наблюдалось у 22/53 (47,8%) пациентов.

Этиология заболевания только у 7 чел. была подтверждена наличием РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа, взятых в период клинической картины заболевания. В том числе при легком течении у 3 чел. из 17 и у 4 чел. из 5 – при среднетяжелом течении заболевания. У остальных 15 чел. при отрицательных результатах мазков из носа и зева на РНК SARS-CoV-2 после завершения карантина получен положительный результат в крови на наличие специфических IgG к SARS-CoV-2. Легкое течение коронавирусной инфекции (17 чел.) проявилось подъемом температуры тела до 38,0°С в течение 1-2 сут, симптомами интоксикации, кашлем, болью в горле, заложенностью носа. При осмотре отмечались незначительные катаральные изменения в ротоглотке, аускультативные изменения в легких отсутствовали. Не было жалоб на потерю вкуса и обоняния. Среднетяжелая форма COVID-19 (5 чел.) – 1 подросток, 4 ребенка. У всех пациентов на КТ ОГК выявлены незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легкой степени (не более 10%). Клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей не было. Результаты исследования мазков из зева и носа были положительными у 4 пациентов. У всех пациентов были положительные результаты анализа крови на наличие специфических IgG к SARS-CoV-2 после карантина.

Следует отметить, что забор материала проводился по контакту с первым выявленным пациентом у значительной части остальных пациентов на 3-5-й день болезни в период угасания клинических проявлений. Кроме того, в этот период были организационные проблемы с забором материала.

Представляли интерес 7/53 (13,2%) пациентов (1 ребенок и 6 подростков), у которых не было данных за COVID-19 ни по клиническим, ни по лабораторным данным за весь период нахождения в карантине. В этой группе были 2 подростка с тяжелой сопутствующей патологией, кроме туберкулеза (1 – с ювенильным ревматоидным артритом, 1 – с хроническим миелоидным лейкозом), и 1 ребенок, перенесший за 2 нед. до карантина по COVID-19 инфекционный мононуклеоз.

Вторая волна пандемии – с октября 2020 г. по апрель 2021 г. под наблюдением было 30 пациентов, COVID-19 за этот период диагностирован у 16 (53,3%), в их числе 3 пациента, которые переболели коронавирусной инфекцией по месту жительства во вторую волну до поступления в клинику. Из 27 чел. не заболели во вторую волну пандемии 14 (51,9%) пациентов.

Без клинических проявлений новая коронавирусная инфекция протекала в 25% случаев (4 из 16 чел.), с клиническими проявлениями – в 75% случаев (12 из 16 чел.). Бессимптомное течение заболевания у всех пациентов было диагностировано по наличию в крови антител IgG к SARS-CoV-2.

Коронавирусная инфекция во всех случаях, как при легком, так при среднетяжелом течении, была

подтверждена в период развития болезни положительными результатами исследования мокроты на наличие РНК SARS-CoV-2 и наличием в крови антител IgG к SARS-CoV-2.

Особое внимание обращено на пациентов, оперированных по поводу туберкулеза, которые перенесли коронавирусную инфекцию до (20 чел.) и после оперативного вмешательства (10 чел.). У большей части пациентов срок заболевания COVID-19 не превышал 3 мес. как перед операцией, так и после нее. Практически у всех пациентов отмечалось бессимптомное и легкое течение коронавирусной инфекции, только в одном случае диагностирована коронавирусная пневмония (изменения < 10%), без тяжелой клинической картины заболевания. Во всех случаях не было осложнений в послеоперационном периоде. У всех пациентов, оперированных после перенесенной коронавирусной инфекции, в операционном материале не было признаков, характерных для коронавирусной инфекции.

Представляют интерес результаты иммунологического исследования пациентов, перенесших COVID-19 через 2 и 5 мес. после карантина. Через 2 мес. антитела не определялись у 8 (40%) из 20 обследованных пациентов, имевших антитела после окончания карантина, к 5 месяцам – у 19 (82,6%) из 23 обследованных.

Большое значение для предупреждения распространения коронавирусной инфекции в замкнутом детском коллективе имеет заболеваемость сотрудников, которые не изолированы от внешних факторов заражения COVID-19. Переболели коронавирусной инфекцией в легкой и среднетяжелой формах 85,2% сотрудников (46 из 54 чел.) в основном в первую волну пандемии. Вакцинированы 50 (92,6%) из 54 сотрудников, в том числе переболевшие в первую волну.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция имеет высокую контагиозность в условиях замкнутого детского коллектива. COVID-19 в первую и вторую волну пандемии перенесли 74,7% пациентов, находившихся на лечении в клинике по поводу туберкулеза органов дыхания.

Источниками инфекции чаще всего являлись сотрудники клиники, которые переболели COVID-19 в 85,2% случаев в основном в первую волну пандемии.

В то же время при соблюдении санитарно-эпидемиологических мероприятий имеется реальная возможность уменьшения вероятности распространения вирусной инфекции в детско-подростковом коллективе. Примененные меры во время второй волны пандемии (выявление инфекции у персонала на доклиническом этапе при плановом ежедневном скрининге с исследованием мокроты на наличие РНК SARS-CoV-2 (результат через 4 ч); своевременная изоляция и обследование детей и подростков на РНК SARS-CoV-2 с минимальными

признаками ОРВИ и по контакту; уменьшение вероятности заноса инфекции извне путем обследования вновь поступающих пациентов с соблюдением карантинных мероприятий; создание локального коллективного иммунитета (92,6% сотрудников вакцинированы) дали эффект – статистически значимое различие числа заболевших детей и подростков в первую волну (86,8%) и во вторую волну (48,1%) пандемии ($\chi^2 = 11,647$; $p < 0,001$). Оценка силы связи между фактором риска (отсутствие карантинных мероприятий) и исходом (заболевание COVID-19) показала коэффициент сопряженности 0,356 (сила связи – средняя).

Респираторный синдром не является основным компонентом для диагностики COVID-19 у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Важны целенаправленные иммунологические и микробиологические методы обследования пациентов с учетом эпидемиологической ситуации в конкретном учреждении. Это позволяет выявить и подтвердить этиологию инфекции, в том числе и при бессимптомном ее течении, которое наблюдалось в 45,2% случаев. В то же время во вторую волну бессимптомное течение COVID-19 наблюдалось в 2 раза реже, чем в первую (25,0 и 52,2% соответственно). Это, скорее всего, связано с тем, что при минимальных симптомах, характерных для сезонных ОРВИ, проводилось обследование на COVID-19, а также обследование по контакту с пациентами с положительным результатом микроты на РНК SARS-CoV-2.

У большей части пациентов с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции (79,4% случаев) диагностировано легкое течение заболевания (первая волна – 77,3%; вторая волна – 83,3%). Среднетяжелое течение заболевания (20,6% – 7 чел.) с характерными для вирусного поражения изменениями в легких на КТ ОГК (не более 10%) не сопровождалось клинической картиной вирусной пневмонии или отмечены минимальные ее проявления без нарушения общего состояния пациентов.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, которые не заболели коронавирусной инфекцией, были пациенты с тяжелой сопутствующей инфекцией (ювенильный ревматоидный артрит, хронический миелоидный лейкоз) и ребенка, который за 2 нед. до карантина по COVID-19 перенес инфекционный мононуклеоз. Во вторую

волну пандемии девушка, страдающая хроническим миелоидным лейкозом, перенесла бессимптомную форму коронавирусной инфекции. Эти наблюдения требуют особого изучения.

У всех переболевших COVID-19 за две волны детей и подростков (68 чел.) не выявлено влияния коронавирусной инфекции на течение и исходы туберкулезного процесса. Не требовалась коррекция химиотерапии, не было необходимости в увеличении сроков лечения, в том числе у пациентов, получавших лечение по укороченным режимам химиотерапии, с МЛУ/ШЛУ МБТ и у оперированных пациентов.

После основного курса химиотерапии по поводу туберкулеза обследованы через 1-3 года 22 пациента, из них 5 чел. перенесли COVID-19 после клинического излечения туберкулеза, все во вторую волну. Перенесенный туберкулез, несмотря на его тяжесть течения, не определял высокую вероятность заболевания и тяжесть течения COVID-19. У всех 5 пациентов коронавирусная инфекция протекала в легкой форме. Рецидив туберкулеза наблюдался у 1 пациента через 1 год после выписки из стационара и через 2 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Заключение

В целом, коинфекция (туберкулез и COVID-19) протекала без взаимного отягощения заболеваний. Возможно, это связано с тем, что иммунная система при туберкулезной и коронавирусной инфекции имеет общие механизмы защиты.

При этом у детей и подростков, перенесших коронавирусную инфекцию и имевших в крови IgG к COVID-19, через 2 мес. после карантина антитела уже не определялись в 40% случаев, а через 5 мес. – в 82,6%.

Соблюдение санитарно-эпидемиологических норм уменьшает вероятность распространения коронавирусной инфекции в детско-подростковом коллективе. Большое значение для уменьшения распространения коронавирусной инфекции имеет локальный коллективный иммунитет (вакцинированы 92,6% сотрудников), косвенным свидетельством чего является отсутствие заболевших коронавирусной инфекцией пациентов в третью волну пандемии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Амансахедов Р. Б. Вспышка новой коронавирусной инфекции в детском туберкулезном отделении // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 6-10.

REFERENCES

1. Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Amansakhedov R.B. The outbreak of the new coronavirus infection in pediatric TB department. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 6-10. (In Russ.)

2. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. Коронавирусная инфекция у детей // Педиатрия им. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 270-278.
2. Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtishhev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N. Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatriya im. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 270-278. (In Russ.)
3. Мелехина Е. В., Горелов А. В., Музыка А. Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей разных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 7-20.
3. Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical features of the course of COVID-19 in children of different age groups. Literature review by early April 2020. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. 7-20. (In Russ.)
4. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 162-178.
4. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Coronavirus infection (COVID-19) in children (as of June 2020). *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 162-178. (In Russ.)
5. Севостьянова Т. А., Богданова Е. В., Ноздреватых И. В., Османов И. М., Самитова Э. Р. Особенности клинических проявлений и лечения сочетания туберкулеза и новой коронавирусной инфекции у детей // Туб. и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 3. – С. 32-38.
5. Sevostyanova T.A., Bogdanova E.V., Nozdrevatykh I.V., Osmanov I.M., Samitova E.R. Specific clinical manifestations and treatment of concurrent tuberculosis and new coronavirus infection in children. *Tub. I Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 3, pp. 32-38. (In Russ.)
6. Эргешов А. Э., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Панова Л. В., Хитева А. Ю., Крушинская А. Ю. Особенности диагностики и течения новой коронавирусной инфекции у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – № 4. – С. 43-48.
6. Ergeshov A.E., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Krushinskaya A.Yu. Peculiarities of diagnosis and course of the new coronavirus infection in children and adolescents with respiratory tuberculosis. *Vestnik TSNIT*, 2020, no. 4, pp. 43-48. (In Russ.)
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang Z et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // Pediatrics. – 2020. – № 145 (6). – Pe20200702.
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang Z et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020, no. 145 (6), pp. e20200702.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-0460-7585

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2417-8295

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (499) 785-90-19.
E-mail: cniit@ctri.ru
ORCID: 0000-0002-2494-9275

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая детским отделением.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5644-0687

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-0460-7585

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2417-8295

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (499) 785-90-19.
Email: cniit@ctri.ru
ORCID: 0000-0002-2494-9275

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Pediatric Department.
Phone: +7 (499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5644-0687

Крушинская Екатерина Александровна

*младший научный сотрудник детско-подросткового
отдела.*

Тел.: 8 (499) 785-90-05.

E-mail: detstvocniit@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4049-428X

Ekaterina A. Krushinskaya

*Junior Researcher of Children
and Adolescents Department.*

Phone: +7 (499) 785-90-05.

Email: detstvocniit@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4049-428X

Поступила 16.12.2021

Submitted as of 16.12.2021



Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза?

А. И. КУЛИЖСКАЯ¹, Т. И. ГУРЬЕВА², Е. И. НИКИШОВА², П. И. ЕЛИСЕЕВ¹, Д. В. ПЕРХИН¹,
А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ^{2,3}

¹ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

³ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность лечения и частоту рецидивов у больных с изониазид-устойчивым туберкулезом, получавших 9- и 6-месячные курсы химиотерапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемый период: 2010-2015 гг. Изучены случаи туберкулеза, зарегистрированные на территории Архангельской области. Все пациенты с изониазид-устойчивым туберкулезом в 2010-2013 гг. ($n = 130$) в области получили 9-месячный режим. С 2014 по 2015 г. на территории области продолжительность лечения изониазид-устойчивого туберкулеза была сокращена с 9 до 6 мес. Больные ($n = 54$) получали лечение по укороченной схеме: аминогликозид или полипептид (2 месяца), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол.

Результаты лечения изониазид-устойчивого туберкулеза двумя схемами не имели достоверной статистически значимой разницы: 76,2% результатов «эффективный курс лечения» у 9-месячной схемы и 74,1% – у 6-месячной схемы. Частота рецидивов на 100 человеко-лет составила 0,7 (95%-ный ДИ 0,1-1,9) для режима 9 мес. и 1,9 (95%-ный ДИ 0,2-6,7) для режима 6 мес. Наше исследование подтвердило необходимость сокращения сроков лечения изониазид-устойчивого туберкулеза до 6 мес.

Ключевые слова: туберкулез, устойчивость к изониазиду, короткие режимы

Для цитирования: Кулижская А. И., Гурьева Т. И., Никишова Е. И., Елисеев П. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза? // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 13-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>

Is a 6-month Treatment for Isoniazid-resistant Tuberculosis Effective?

А. И. KULIZHSKAYA¹, Т. И. GURIEVA², Е. И. NIKISHOVA², П. И. ELISEEV¹, Д. В. PERKHIN¹,
А. О. MARYANDYSHEV^{2,3}

¹Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³Northern (Arctic) Federal University Named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare treatment efficacy and relapse rates in patients with isoniazid-resistant tuberculosis treated with 9- and 6-month courses of chemotherapy.

Subjects and Methods. A retrospective cohort study was conducted. The period from 2010 to 2015 was evaluated. The cases of tuberculosis registered on the territory of Arkhangelsk Region were studied. In 2010-2013, all patients with isoniazid-resistant tuberculosis ($n = 130$) in the region received a 9-month course of treatment. From 2014 to 2015, the duration of treatment for isoniazid-resistant tuberculosis in the region was reduced from 9 to 6 months. The patients ($n = 54$) received short-course treatment: aminoglycoside or polypeptide (2 months), rifampicin, pyrazinamide, fluoroquinolone, and ethambutol.

There was no statistically significant difference in treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis between two regimens: The outcome of effective treatment made 76.2% for the 9-month regimen and 74.1% for the 6-month regimen. The relapse rate per 100 person-years was 0.7 (95% CI 0.1-1.9) for the 9-month regimen and 1.9 (95% CI 0.2-6.7) for the 6-month regimen. This study confirmed the need to decrease the duration of treatment for isoniazid-resistant tuberculosis to 6 months.

Key words: tuberculosis, isoniazid resistance, short course regimens

For citations: Kulizhskaya A. I., Gurieva T. I., Nikishova E. I., Eliseev P. I., Perkhin D. V., Maryandyshev A. O. Is a 6-month treatment for isoniazid-resistant tuberculosis effective? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 13-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>

Для корреспонденции:

Кулижская Анастасия Игоревна
E-mail: a_lamova@hotmail.com

Correspondence:

Anastasiya I. Kulizhskaya
Email: a_lamova@hotmail.com

Научные публикации последних лет показали, что устойчивость микобактерий к изониазиду при сохранении чувствительности к рифампицину снижает вероятность эффективного лечения туберкулеза

и увеличивает риск приобретения дополнительной лекарственной устойчивости [3]. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения от 2016 и 2020 г. по лечению туберкулеза с устойчивостью

к изониазиду рекомендовано использовать безынонционную схему 6-месячного применения этамбутола, пиразинамида, рифампицина, левофлоксацина [5, 6]. В случае дополнительной устойчивости (например, к фторхинолонам или пиразинамиду) следует применять индивидуальные схемы лечения, включающие препараты второго ряда.

В Российской Федерации Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» введен II режим лечения для изониазид-устойчивого туберкулеза: 3 мес. фаза интенсивной терапии и 6 мес. фаза продолжения без инъекционного препарата [2]. Выпущенные в 2020 г. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» устанавливают длительность лечения по II режиму не менее 6 мес., но предусматривают продление приема препаратов в случаях сохранения бактериовыделения, подтвержденного микроскопическими и/или культуральными методами, после приема 90 доз, отсутствия рентгенологической динамики после приема 90 доз и при распространенном деструктивном процессе. В схему лечения рекомендуется включать 4 препарата: этамбутол, пиразинамид, рифампицин и левофлоксацин [1]. Различия длительности лечения сроком 9 мес. в приказе № 951 и 6 мес. в последних клинических рекомендациях, а также разные рекомендации по количеству противотуберкулезных препаратов в схеме вызывают противоречивые мнения у специалистов об эффективности более короткого режима терапии. У врачей-фтизиатров в соответствии с вышеуказанными изменениями в клинических рекомендациях возникает вопрос о рисках возникновения рецидивов болезни и необходимости продления терапии после 6-месячного курса. Короткие курсы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза не отражены в должной мере в научных публикациях российских журналов.

Эффективное лечение туберкулеза с данным вариантом устойчивости является важным фактором предупреждения развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а сокращение сроков лечения повышает приверженность пациентов к лечению [7].

Цель исследования: сравнить эффективность лечения и частоту рецидивов у больных с изониазид-устойчивым туберкулезом, получавших 9- и 6-месячные курсы химиотерапии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемый период: 2010-2015 гг. Изучены случаи туберкулеза, зарегистрированные на территории Архангельской области.

Мокрота всех пациентов исследовалась микроскопией, культуральными и молекулярно-генетическими методами до начала лечения. Устойчивость к препаратам первого ряда в Архангельской области с 2010 г. определяется с помощью метода GenoTypeMTBDRplus. При получении данных об устойчивости к изониазиду или изониазиду и рифампицину образцы микобактерий туберкулеза (МБТ) дополнительно исследовались методом GenoTypeMTBDRs/ на устойчивость к офлоксацину, аминогликозидам (амикацин, канамицин), полипептиду (капреомицин) и этамбутолу [4].

Все данные для исследования получены из медицинской информационной системы InIT-MED, установленной в ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер». Частью данной программы является регистр всех больных туберкулезом в регионе, включая пенитенциарную систему. Пациенты из пенитенциарной системы не включены в исследование. Для данного исследования из регистра извлечена следующая информация: возраст, пол, форма и категория туберкулеза, ВИЧ-статус, результаты микроскопии, посева и молекулярно-генетических тестов МБТ на устойчивость к противотуберкулезным препаратам, схема лечения, результаты лечения, данные о рецидивах ТБ.

Количество зарегистрированных с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2015 г., имеющих туберкулез с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину (ИУ ТБ), составило 188 пациентов (табл. 1).

Исключены из исследования пациенты, имевшие туберкулез с ИУ и устойчивостью к фторхинолонам ($n = 1$) и туберкулез с ИУ и устойчивостью к кана-

Таблица 1. Доли ИУ ТБ среди зарегистрированных случаев с 2010 по 2015 г. в Архангельской области

Table 1. Proportion of isoniazid resistant cases among registered cases from 2010 to 2015 in Arkhangelsk Region

Год	Новые случаи ТБ, абс.	Из них ИУ ТБ, абс. (%)	Рецидивы ТБ, абс.	Из них ИУ ТБ, абс. (%)	ИУ ТБ из других категорий, абс.
2010	574	32 (5,6)	87	4 (4,6)	2
2011	494	33 (6,9)	93	4 (4,3)	
2012	431	30 (7,0)	82	2 (2,4)	1
2013	407	25 (6,1)	56	2 (3,6)	
2014	372	28 (7,5)	71	2 (2,8)	
2015	329	22 (6,7)	58		1
Итого	2 607	170	447	14	4

мицину и капреомицину ($n = 3$). Пациенты с ИУ туберкулезом и устойчивостью к этамбутолу включены в исследование, но этамбутол не был включен в схему их лечения (15 случаев по 9-месячному режиму; 9 случаев по 6-месячному режиму). Таким образом, результаты лечения и частота рецидивов были изучены у 184 пациентов с ИУ ТБ.

Все пациенты с ИУ ТБ в 2010-2013 гг. ($n = 130$) в области получили 9-месячный режим в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями: аминогликозид или полипептид (3 мес.), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол. Умерли до начала лечения 4 пациента. Получали полипептид (капреомицин) 14 пациентов, а 107 – аминогликозид (канамицин) в качестве инъекционного препарата. Только 2 пациента получали моноксифлоксацин, в то время как все остальные пациенты – левофлоксацин.

С 2014 по 2015 г. на территории области продолжительность лечения ИУ ТБ сокращена с 9 до 6 мес. Больные ($n = 54$) получали лечение по укороченной схеме: аминогликозид или полипептид (2 мес.), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол. Умерли до начала лечения 9 пациентов. Получали полипептид (капреомицин) 5 пациентов, в то время как 40 пациентов получали аминогликозид (канамицин) в качестве инъекционных препаратов.

Категориальные переменные проанализированы с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Непрерывные переменные сравнивались с использованием непарных t-тестов. Частота рецидивов на 100 человеко-лет наблюдения рассчитана для каждого пациента по времени наблюдения от даты излечения до даты рецидива туберкулеза, смерти или до последней даты наблюдения.

Этический комитет Северного государственного медицинского университета в г. Архангельске одобрил исследование (протокол 08 / 11-17 от 29 ноября 2017 г.).

Результаты исследования

По клиническим и демографическим переменным обе когорты пациентов были достоверно однородными (табл. 2).

Результаты лечения ИУ ТБ двумя отличающимися по длительности схемами не имели достоверной статистически значимой разницы: 76,2% результатов «эффективный курс лечения» при 9-месячной схеме и 74,1% – при 6-месячной схеме ($p = 0,91$; табл. 3). Частота рецидивов на 100 человеко-лет составила 0,7 (95%-ный ДИ 0,1-1,9) для схемы 9 мес. и 1,9 (95%-ный ДИ 0,2-6,7) для схемы 6 мес.

Результаты лечения ИУ ТБ в разных по длительности схемах по исходам «безуспешное ле-

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов с ИУ ТБ в двух когортах – 9 и 6 мес. лечения

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with isoniazid resistant tuberculosis in two cohorts - 9- and 6-month treatment

Характеристики		9 (3 + 6) мес., $n = 130$, абс. (%)	6 (2 + 4) мес., $n = 54$, абс. (%)	p -показатель
Пол	мужской	102 (78,5)	38 (70,4)	0,2
	женский	28 (21,5)	16 (29,6)	
Возраст	Средний (амплитуда)	42 (2-72)	42 (38-88)	0,9
Форма туберкулеза	легочная	128 (98,5)	53 (98,1)	0,5
	внелегочная	2 (1,5)	1 (1,9)	
ВИЧ-статус	положит.	3 (2,3)	1 (1,9)	0,85
	отрицат.	127 (97,7)	53 (98,1)	
Микроскопия мокроты	+	50 (38,5)	13 (24,1)	0,06
	-	80 (61,5)	41 (75,9)	
Посев мокроты	+	126 (96,9)	49 (91,0)	1,0
	-	4 (3,1)	5 (9,3)	

Таблица 3. Результаты лечения ИУ ТБ по двум схемам с 2010 по 2015 г. в Архангельской области

Table 3. Outcomes of isoniazid resistant treatment with two regimens from 2010 to 2015 in Arkhangelsk Region

Исход	Схема лечения		
	9 (3 + 6) мес., $n = 130$, абс. (%)	6 (2 + 4) мес., $n = 54$, абс. (%)	p -показатель
Эффективное лечение	99 (76,2)	40 (74,1)	0,91
Безуспешное лечение	7 (5,4)	2 (3,7)	0,64
Прервал лечение	8 (6,2)	3 (5,5)	0,88
Умер от туберкулеза	13 (10,0)	4 (7,4)	0,61
Умер от других причин	2 (1,5)	3 (5,5)	0,14
Выбыл	1 (0,8)	2 (3,7)	0,16
Рецидив	2 (1,5)	2 (3,7)	0,372

чение», «прерванное лечение», «смерть от туберкулеза» и «смерть от других причин» не имели статистически значимой разницы.

Заключение

По исходу «эффективное лечение» 6- и 9-месячные схемы лечения туберкулеза легких с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину имеют одинаковую эффективность. Другие исходы лечения при этих схемах также не имели статистически значимой разницы. Также не отличается количество рецидивов при этих схемах. Наше исследование подтвердило правильность сокращения сроков лечения изониазид-устойчивого туберкулеза до 6 мес. в

соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых», опубликованными в 2020 г. Сокращение сроков лечения позволило уменьшить количество противотуберкулезных препаратов для лечения, а также сократило сроки лечения туберкулеза на 3 мес. Одинаковое количество рецидивов заболевания при разных схемах лечения продемонстрировало отсутствие необходимости продления 6-месячных курсов терапии. Только при сохранении бактериовыделения, подтвержденного методами микроскопии и посева, на фоне лечения 3 мес. и более врачебная комиссия может продлить срок лечения. Уменьшение сроков лечения туберкулеза должно способствовать сокращению количества побочных действий противотуберкулезных препаратов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. МКБ 10: A15-A19. Год утверждения (частота пересмотра): 2020. М., 2020. - С. 121.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 17, № 2. - P. 223-234.
4. GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl. Instructions for use // Hain Lifescience. - 2008. URL: <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. - P. 262. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. - P. 146. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. - С. 45. URL: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»,
163000, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Кулижская Анастасия Игоревна
заведующая организационно-методическим кабинетом,
врач-методист.
E-mail: a_lamova@hotmail.com

Елисеев Платон Иванович
врач клинико-диагностической лаборатории.
E-mail: pediatric@yandex.ru

Перхин Дмитрий Валентинович
главный врач.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults. ICD 10: A15 - A19. Revised in 2020. Moscow, 2020, pp. 121.
2. Edict Russia no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics Treatment. (In Russ.)
3. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223 -234.
4. GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl. Instructions for use. *Hain Lifescience*, 2008, Available at: <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization; 2017. pp. 262. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. pp. 146. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2018. pp. 45. Available at: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000.

Anastasiya I. Kulizhskaya
Head of and Statistics and Reporting Unit,
Statistician Physician
Email: a_lamova@hotmail.com

Platon I. Eliseev
Physician of Clinical Diagnostic Laboratory.
Email: pediatric@yandex.ru

Dmitriy V. Perkhin
Head Physician.

Тел.: 8 (8182) 68-38-91.
E-mail: dperchin@gmail.com

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

Гурьева Татьяна Ивановна
ординатор 2-го года обучения по специальности
«фтизиатрия».
E-mail: tanya-gurieva@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
член-корреспондент РАН, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: maryandyshov@mail.ru

Phone: +7 (8182) 68-38-91.
Email: dperchin@gmail.com

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000.

Tatiana I. Gurieva
Resident Physician of the 2nd Year
of Training in Phthisiology.
Email: tanya-gurieva@yandex.ru

Elena I. Nikishova
Professor of Phthisiology Department.
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Andrey O. Maryandyshov
Correspondent Member of RAMS, Professor,
Head of Phthiopulmonology Department.
Email: maryandyshov@mail.ru

Поступила 16.04. 2021

Submitted as of 16.04. 2021



Система иммунодиагностики туберкулеза: анализ возможных потерь пациентов для регистрации

С. А. СТЕРЛИКОВ, Т. Н. КАЗЫКИНА

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать предложения по повышению эффективности системы иммунодиагностики туберкулеза у детей путем анализа возможных потерь в этой системе пациентов для регистрации.

Материалы: сведения, полученные из первичной медицинской документации на 605 детей в 5 регионах России, результаты опроса 513 законных представителей детей и 27 экспертов.

Результаты. Не охвачено 13,9% из подлежащих обследованию детей, тесты при наличии противопоказаний были поставлены у 1,1% детей, ошибки при постановке тестов ожидалось у 1,5% детей, применение антигистаминных препаратов, приводящее к дефектам выявления туберкулезной инфекции, – у 6,2% детей. Не были прочитаны ранее поставленные тесты у 3,7% детей, не направлено на консультацию врача-фтизиатра 3,1% от подлежащих детей, не завершили консультирование у врача-фтизиатра 6,5%.

Выводы. Кумулятивные потери в ходе иммунодиагностики туберкулеза составили 68,7%. Основные причины потерь – медицинские отводы и отказы от иммунодиагностики туберкулеза законных представителей детей, незавершенная консультация врача-фтизиатра и применение антигистаминных препаратов.

Для уменьшения этих потерь целесообразно рассмотреть следующие меры: организация консультации врача-фтизиатра на базе детских поликлиник и крупных детских коллективов; возможность выдачи законным представителям оплачиваемых больничных листов по уходу за ребенком в дни проведения ребенку назначенных консультаций фтизиатра; уточнение показаний к десенсибилизирующей терапии и запрещение ее проведения вне регламентированных показаний; организация системы внутреннего и внешнего контроля качества иммунодиагностики.

Ключевые слова: иммунодиагностика туберкулеза, система иммунодиагностики туберкулеза, дефекты проведения иммунодиагностики туберкулеза, рекомендации по иммунодиагностике туберкулеза

Для цитирования: Стерликов С. А., Казыкина Т. Н. Система иммунодиагностики туберкулеза: анализ возможных потерь пациентов для регистрации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 18-23. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-18-23>

Tuberculosis Immunodiagnosis System: Analysis of Potential Losses of Patients for Registration

S. A. STERLIKOV, T. N. KAZYKINA

Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

The objective: to develop proposals to improve the effectiveness of the tuberculosis immunodiagnosis system in children by analyzing potential losses of patients for registration.

Materials: data from primary medical records of 605 children in 5 regions of Russia, results of the survey in 513 legal guardians and 27 experts.

Results. 13.9% of the children subject for screening were not examined, tests were administered in 1.1% of children who had contraindications to them, errors in the test administration were expected in 1.5% of children, and in 6.2% of children, antihistamine medications were used leading to errors in the detection of tuberculosis infection. In 3.7% of children, results of the test were not assessed, 3.1% of eligible children were not referred to the phthisiologist, and 6.5% were lost to follow-up by the phthisiologist.

Conclusions. The cumulative loss during immunodiagnosis of tuberculosis made 68.7%. The main reasons for the losses are medical exceptions and refusals to have immunodiagnosis of tuberculosis by legal guardians, incomplete follow-up by the phthisiologist, and the use of antihistamines.

To reduce these losses, it is advisable to consider the following: organizing consultation with the phthisiologist at children's polyclinics and large children's groups; legal guardians should be able to have a paid sick leave on the days when the child has an appointment with the phthisiologist; specifying indications for desensitizing therapy and prohibiting it outside the indications; organizing internal and external quality control system for immunodiagnosics.

Key words: tuberculosis immunodiagnosics, tuberculosis immunodiagnostic system, defects of tuberculosis immunodiagnosics, recommendations for tuberculosis immunodiagnosics

For citations: Sterlikov S.A., Kazykina T.N. Tuberculosis immunodiagnosis system: analysis of potential losses of patients for registration. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 18-23. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-18-23>

ABSTRACT

Для корреспонденции:
Стерликов Сергей Александрович
E-mail: Sterlikov@list.ru

Correspondence:
Sergey A. Sterlikov
Email: Sterlikov@list.ru

Система ежегодной иммунодиагностики туберкулеза в Российской Федерации – одна из самых массовых скрининговых систем [1, 13]. Ежегодно с применением иммунологических кожных тестов осматривается свыше 25 млн детей (в 2019 г. – 23 523 918), что составляет 77,7% от числа детей в возрасте 0-17 лет. Она регламентирована рядом документов, основными из которых являются:

- приказ Минздрава России № 124н от 21 марта 2017 г. [7], который регламентирует периодичность проведения периодических осмотров на туберкулез и используемые при этом методы;

- санитарно-эпидемиологические правила [8], которые, помимо периодичности осмотров, также регламентируют планирование, проведение, ответственность, маршрутизацию пациентов с аномальными реакциями на туберкулиновые пробы;

- инструкции по применению туберкулиновых проб и аллергена туберкулезного рекомбинантного [6].

Несмотря на наличие нормативной базы для проведения осмотров и высокий показатель охвата методами иммунодиагностики туберкулеза, при анализе показателей по субъектам Российской Федерации выявляется ряд проблем. Так, показатель первичного инфицирования детей 0-17 лет изменяется от 2,2 (Архангельская область) до 1 455,6 (Оренбургская область) на 100 тыс. детей (при этом показатель заболеваемости туберкулезом изменяется в существенно меньших пределах) [5]. Число детей с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза существенно превышает регистрируемую заболеваемость детей туберкулезом [2]. Важную роль в несвоевременном выявлении случаев туберкулеза играет проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза [4, 11, 12]. Имеются проблемы постановки кожных тестов для иммунодиагностики туберкулеза при наличии противопоказаний, что создает риск неправильной интерпретации тестов [3]. Часть поставленных кожных туберкулиновых тестов остается непрочитанной [12].

Также известно, что часть пациентов, прошедших флюорографическое или бактериоскопическое обследование, по их итогам направленных для обследования в профильный кабинет или медицинскую организацию, оказывающую специализированную помощь по профилю «фтизиатрия», в ней не появляются. Этого же следует ожидать для иммунодиагностики туберкулеза. По данным главного санитарного врача Рязанской области [9], около 20% детей, отобранных для направления к фтизиатру, не обращаются к нему.

Цель исследования: разработать предложения по повышению эффективности системы иммунодиагностики туберкулеза у детей путем анализа возможных потерь в этой системе пациентов для регистрации.

Материалы и методы

Ведущим методом изучения был прикладной системный анализ, в рамках которого применял-

ся каскадный анализ, позволяющий оценить потери на каждом из этапов и по всем этапам в целом. Система иммунодиагностики туберкулеза у детей осуществляется с участием разных организаций (рис. 1) и включает несколько этапов: 1) отбор детей для обследования, 2) проведение обследования, 3) считывание результатов обследования, 4) отбор детей, подлежащих консультации врача-фтизиатра, 5) консультация детей врачом-фтизиатром с проведением дополнительных исследований и выдачей заключения, 6) учет выданных врачом-фтизиатром заключений в формах первичной медицинской документации.

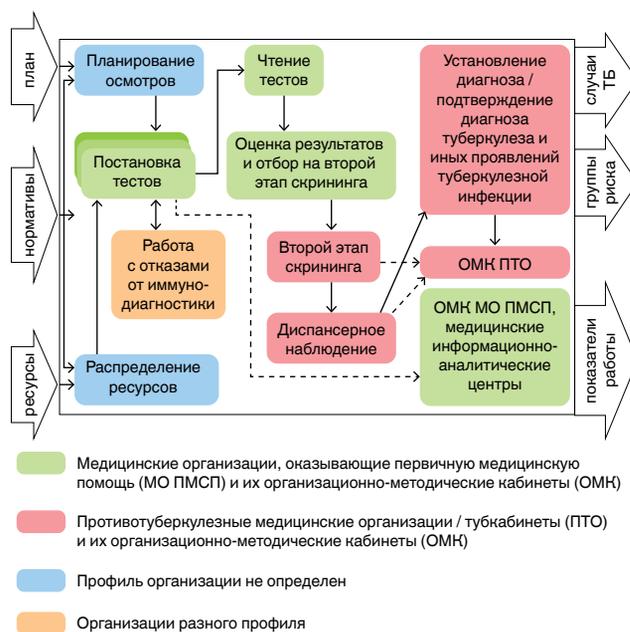


Рис. 1. Система иммунодиагностики туберкулеза у детей

Fig. 1. The system of tuberculosis immunodiagnosics in children

Для оценки всех указанных этапов обследования изучена медицинская документация 605 детей в возрасте 7 лет: медицинская карта амбулаторного больного (ф. 025/у), медицинская карта ребенка для образовательных учреждений дошкольного, начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования, учреждений начального и среднего профессионального образования, детских домов и школ-интернатов (ф. 026/у), карта профилактических прививок (ф. 063/у), журнал учета профилактических прививок (ф. 064/у). Кроме того, на 4-м этапе ретроспективно методом экспертной оценки определяли необходимость направления ребенка на консультацию фтизиатра согласно действовавшим нормативам [8]. Для обеспечения репрезентативности исследование проводилось в двух субъектах Центрального федерального округа, одном субъекте Южного федерального округа и двух субъектах Дальневосточного федерального округа.

Кроме того, даже у детей, не имеющих противопоказаний для иммунодиагностики туберкулеза,

возможно искажение результатов за счет нарушения техники введения препарата или при применении десенсибилизирующих антигистаминных препаратов, которые существенно искажают результаты иммунодиагностики туберкулеза [10]. Для изучения частоты применения антигистаминных препаратов мы, с одной стороны, провели опрос 513 законных представителей детей о применении у их детей антигистаминных препаратов, с другой – опрос 27 респондентов – специалистов, присутствовавших на заседании профильной комиссии при главном внештатном детском специалисте-фтизиатре. Также им задавали вопрос об их мнении относительно частоты технических нарушений при проведении иммунодиагностики туберкулеза.

В ходе статистической обработки информации рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы (95% CI) методом Уилсона, медиану и межквартильный размах (IQR), 5% и 95% центили.

Результаты

Определение потерь на этапах от отбора контингентов для обследования до получения результатов иммунодиагностики туберкулеза представлено на рис. 2. Потери на этапах от получения результатов иммунодиагностики туберкулеза до прохождения полного цикла обследования у врача-фтизиатра и получения заключения приведены на рис. 3.



Рис. 2. Диаграмма потока на этапах исследования 1-4: от отбора контингентов для обследования до получения результатов иммунодиагностики туберкулеза

Fig. 2. Flow diagram for study phases 1-4: from the selection of cohorts for examination to obtaining results of tuberculosis immunodiagnosis

Для проведения каскадного анализа необходимо также было учесть дополнительные факторы:

- ошибки при постановке иммунодиагностических проб (нарушение техники введения препарата, что приводит к подкожному его введению). Вероятность таких ошибок отметили 19 из 27 экспертов (70,4%; 95% CI 52,1-85,8). Медианная частота нарушений составила 1,5%; IQR 9,9%; 5% перцентиль 0,0%; 95% перцентиль 28,8%.



Рис. 3. Диаграмма потока на этапах исследования 5-6: от оценки результатов иммунодиагностики до получения заключения специалиста

Fig. 3. Flow diagram for study phases 5-6: from immunodiagnostic results assessment to the specialist's conclusion

- применение антигистаминных препаратов, по данным опроса законных представителей детей, отмечали 34 из 558 респондентов. В связи с тем, что число детей в расчете на одного респондента нам было неизвестно, однако опрос проводился в отношении конкретного ребенка, мы сочли возможным сделать допущение, что один респондент соответствует одному ребенку. Таким образом, частота применения антигистаминных препаратов, по результатам опроса законных представителей детей, составила 6,6%; 95% CI 4,6-8,9. Корректность данного значения косвенно подтверждена опросом экспертов, среди которых 26 из 27 (96,1%; 95% CI 86,1-100,0) подтвердили наличие проблемы применения антигистаминных препаратов; медианная частота применения антигистаминных препаратов составила 5,0%; IQR 9,3%. Поскольку выходной контроль респондентов, как нам представляется, дает наиболее объективную картину (которая лишь подтверждается опросом мнений экспертов), за основу было принято значение 6,6%. Вместе с тем применение антигистаминных препаратов лишь частично снижает частоту диагностики состояний, требующих осмотра врачом-фтизиатром: некоторая часть таких состояний выявляется даже при их применении. Опираясь на данные, полученные нами ранее при изучении результатов иммунодиагностики туберкулеза при применении антигистаминных препаратов и без их применения [10], путем умножения вероятностей мы установили значимость влияния применения антигистаминных препаратов. Частота выявления ситуаций, требующих консультации фтизиатром, при применении антигистаминных препаратов снижается в 15 раз (95% CI 2,2-116,4). Таким образом, с учетом расширения доверительных интервалов эффективное снижение выявления ситуаций, требующих консультации фтизиатром, составляет: 6,6% - (6,6%; снижение в 15 раз) = 6,2%. Аналогичным образом рассчитываем верхний и нижний 95%-ные интервалы неопределенности: 4,6% - (4,6%; снижение в 2,2 раза) = 2,5%; 8,9% - (8,9%; снижение в 116,4 раза) = 8,8%.

На рис. 4 приведены графические данные о снижении результативности системы иммунодиагностики туберкулеза на разных этапах.

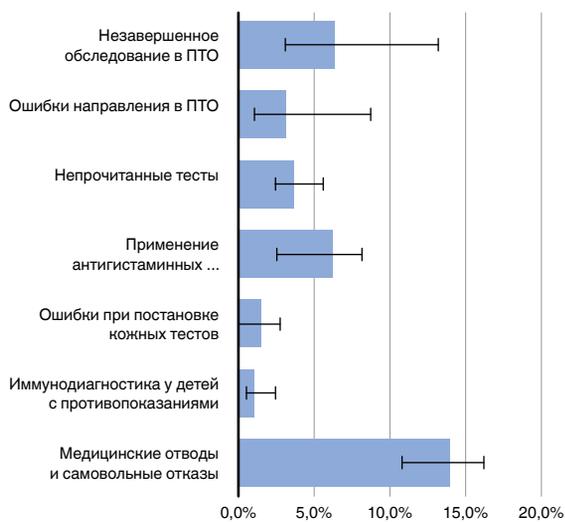


Рис. 4. Величина факторов, снижающих результативность иммунодиагностики туберкулеза на различных этапах (от направления до завершения оказания консультативной помощи по профилю «фтизиатрия»). Горизонтальными отрезками показаны границы 95% CI

Fig. 4. The magnitude of factors that reduce the effectiveness of tuberculosis immunodiagnosis at different stages (from referral to completion of care in phthisiology profile). The horizontal bars show the limits of 95% CI

По итогам анализа всех этапов иммунодиагностики туберкулеза рассчитаны кумулятивные потери в результате влияния всех причин, которые составляют 68,7%.

Кумулятивные потери в результате применения методов иммунодиагностики туберкулеза (68,7%) не согласуются с высокой долей больных туберкулезом детей, выявленных с применением методов иммунодиагностики туберкулеза (в 2019 г. по данным ф. № 33 – 86,1%). Однако в этом нет противоречия: большинство больных туберкулезом детей выявляются как дети с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза [2]. Если рассчитать долю больных туберкулезом детей, выявленных в ходе иммунодиагностики туберкулеза, среди всех детей с активным туберкулезом и впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза, то для 2019 г. она составит 35,2%. Это вполне согласуется с полученным нами значением кумулятивных потерь (100% - 68,7% = 31,3%).

Медицинские отводы от иммунодиагностики туберкулеза, а также самовольные отказы от ее проведения (13,9%) играют ведущую роль в снижении иммунодиагностики туберкулеза, однако совокупность иных факторов (суммарно – 22,0%), в первую очередь незавершенное обследование в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия» (6,4%), и применение антигистаминных препаратов (6,2%), также играют важную роль.

Поскольку пути снижения отказов от иммунодиагностики туберкулеза подробно рассматривались в публикации [4], здесь мы остановимся на возможных путях решения остальных слабых звеньев системы иммунодиагностики туберкулеза.

Незавершенное обследование является следствием того, что законный представитель ребенка, направленного в ПТО, не обеспечил его консультирование либо не завершил его на стадии формирования заключения. Одной из причин данного явления может быть страх перед посещением ПТО, что также является одной из значимых причин отказов от иммунодиагностики туберкулеза [4]. Кроме того, в ряде случаев у законного представителя ребенка могут отсутствовать время или средства для проезда к ПТО. Решить данный комплекс проблем можно путем переноса первичного приема врача-фтизиатра в МО ПМП. Возможную проблему нехватки времени можно было бы решить путем выдачи законным представителям оплачиваемых больничных листов по уходу за ребенком на дни проведения обследований. В настоящее время уже действует норматив по недопуску в детский коллектив детей, законные представители которых не представили в течение 1 мес. с момента постановки пробы Манту заключение врача-фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом [8]. Также возможно шире использовать возможности органов опеки как крайнюю меру обеспечения охвата детей консультативной помощью врача-фтизиатра в тех случаях, когда иные методы убеждения законных представителей, их мотивирования или стимулирования неэффективны.

Применение десенсибилизирующих средств регламентируется инструкцией по применению туберкулиновых проб только детям с частыми клиническими проявлениями неспецифической аллергии к туберкулину, частота которых невелика [6]. По-видимому, в инструкцию необходимо внести изменения: следует более точно и конкретно описать конкретные состояния, требующие проведения десенсибилизирующей терапии. Кроме того, следует явным образом внести запрет на применение десенсибилизирующей терапии во всех иных случаях. Указанные меры будут работоспособны только в том случае, если они будут сочетаться с обучением специалистов первичного звена, а также с целенаправленной работой по выявлению и проведению исследований по несанкционированному применению десенсибилизирующей терапии в случаях, отличающихся от показанных.

Уклонение от чтения тестов происходит как в случаях заболевания ребенка (в этом случае необходимо повторить иммунодиагностику после выздоровления ребенка), так и в случаях нарушения организации технологического процесса либо недостаточной приверженности к обследованию законного представителя ребенка. В последнем случае снижение частоты непрочитанных тестов возможно путем активного посещения детей, законные пред-

ставители которых не обеспечили явку ребенка для чтения пробы.

Последняя из значимых причин – ошибки направления к врачу-фтизиатру – могут быть ликвидированы или существенно снижены в случае наличия системы сплошного или выборочного контроля качества интерпретации иммунодиагностических проб. Такая интерпретация возможна как в результате организации системы внутреннего контроля качества (сплошная или выборочная интерпретация результатов теста иными сотрудниками МО ПМСП при условии предоставления только данных о поставленных туберкулиновых пробах, без предоставления персональной информации о пациенте и лечащем враче), так и в ходе внешнего контроля качества, осуществляемого куратором МО ПМСП.

Частота прочих причин невелика, и она также будет снижаться в ходе осуществления вышеописанных мероприятий.

Выводы

1. Кумулятивные потери в ходе иммунодиагностики туберкулеза у детей в возрасте 7 лет составили 68,7% от общего числа детей данного возраста, подлежащих массовой иммунодиагностике туберкулеза. Это приводит к несвоевременному выявлению туберкулезной инфекции, нерациональным тубодозатратам и финансовым издержкам.

2. Среди причин потерь в ходе иммунодиагностики туберкулеза лидируют: медицинские отводы и самовольные отказы от проведения кожных тестов (13,9%; 95% CI 10,8-16,2), незавершенная консультация врача-фтизиатра (6,4%; 95% CI 3,0-13,2), применение антигистаминных препаратов (6,2%; 95% CI 2,5-8,8). Менее значимы: непрочитанные кожные тесты (3,7%; 95% CI 2,4-5,6) и ошибки направления к врачу-фтизиатру (3,1%; 95% CI 1,1-8,7). Прочие причины – малозначительны.

3. Для снижения потерь в ходе иммунодиагностики туберкулеза среди детей, которым были поставлены кожные тесты, возможно рассмотреть следующее: организация консультативной помощи врача-фтизиатра на базе детских поликлиник и крупных детских коллективов; выдача законным представителям оплачиваемых больничных листов по уходу за ребенком в дни проведения консультаций ребенком врачом-фтизиатром; внесение дополнений в инструкцию по применению туберкулиновых проб и иных иммунодиагностических тестов о запрете проведения десенсибилизирующей терапии у детей без показаний к ней, активное посещение на дому детей, которые не явились для чтения иммунологических тестов; курация МО ПМСП специалистами ПТО для выявления случаев неправильного применения антигистаминных препаратов; организация внутреннего и внешнего контроля качества интерпретации результатов иммунодиагностических тестов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43. – DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
3. Казыкина Т. Н. Система иммунодиагностики и химиопрофилактики туберкулеза с точки зрения системного анализа // Тезисы VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». – URL: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Tezisy.pdf (дата обращения 15.12.2020).
4. Казыкина Т. Н., Стерликов С. А., Борисова Е. С., Грипекина Н. В., Долженко Е. Н., Еленкина Ж. В., Козлова Л. В., Малиев Б. М., Фадеев П. А., Хоротетто В. А. Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза: результаты многоцентрового социологического исследования // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 40-47.
5. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского населения России. – 18 с.
6. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109.
7. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан с целью выявления туберкулеза. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124 н.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
3. Kazykina T.N. The system of immunodiagnosis and preventive treatment of tuberculosis from the point of view of system analysis. *Tezisy VII Vserossiyskoj mezhdistsiplinarnoy nauchno-prakticheskoj konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Aktualnye voprosy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov*. [Abst. Book of All-Russian Inter-Disciplinary Scientific Practical Conference with International Participation on Topical Issues of Prevention, Diagnostics and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents]. Available: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Tezisy.pdf (Accessed 15.12.2020).
4. Kazykina T.N., Sterlikov S.A., Borisova E.S., Gripekina N.V., Dolzhenko E.N., Elenkina Zh.V., Kozlova L.V., Maliev B.M., Fadeev P.A., Khorotetto V.A. The problem of refusal from immunodiagnosis of tuberculosis: results of a multi-center sociological study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 40-47. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu detskogo naseleniya Rossii*. [TB situation in the pediatric population of Russia]. 18 p.
6. Edict no. 109 by RF MoH as of March 21, 2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
7. Edict no. 124n as of March 21, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)

8. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза». Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 № 60 (ред. от 14.09.2020).
9. Постановление главного санитарного врача по Рязанской области от 25.03.2008 г. № 6 «Об усилении мероприятий по борьбе с туберкулезом в Рязанской области».
10. Тихонова Ю. В., Бурт А. А., Стерликов С. А., Казыкина Т. Н. Влияние хлорпирамина на результаты массовой туберкулинодиагностики // VI конгресс национальной ассоциации фтизиатров 23-25 октября 2017 г.: тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 224-226.
11. Levesque J. F., Dongier P., Drassard P., Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 711-717.
12. Mulder C., Mulleners B., Borgdorff M. W., Leth F. Predictive Value of the Tuberculin Skin Test among Newly Arriving Immigrants // *PLOS One* [Электронный научный журнал]. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060130> (Дата обращения 02.05.19). DOI: 10.1371/journal.pone.0060130.
13. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № S56. – P. 416.
8. On Approval of Sanitary Epidemiological Regulations SP 3.1.2.3114-13 on Tuberculosis Prevention. Edict no. 60 by the Russian Chief State Sanitary Doctor as of October 22, 2013 (Revised on September 14, 2020). (In Russ.)
9. Edict no. 6 by the Ryazan Regional Chief Sanitary Doctor as of March 25, 2008 On Strengthening of Tuberculosis Control Activities in Ryazan Region. (In Russ.)
10. Tikhonova Yu.V., Burt A.A., Sterlikov S.A., Kazykina T.N. Influence of chlorpyramine on the results of mass tuberculin diagnostics. *VI Kongress Natsionalnoy Assotsiatsii Ftiziatrov 23-25 Oktyabrya 2017*. [Abst. Book. The Vith Congress of National Association of Phthysiologyists, October 23-25, 2017]. St. Petersburg, 2017, pp. 224-226. (In Russ.)
11. Levesque J.F., Dongier P., Drassard P., Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 6, pp. 711-717.
12. Mulder C., Mulleners B., Borgdorff M.W., Leth F. Predictive Value of the Tuberculin Skin Test among Newly Arriving Immigrants. *PLOS One*, Epub., Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060130> (Accessed 02.05.19). doi: 10.1371/journal.pone.0060130.
13. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Стерликов Сергей Александрович
доктор медицинских наук, заместитель руководителя.
Тел.: +7 (495) 618-22-10.
E-mail: Sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

Казыкина Татьяна Николаевна
аспирантка.
E-mail: tnk_kazikina@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5794-1184
SPIN-код: 2221-3250

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Research
Institute of Health,
11, Dobrolyubova
St., Moscow, 127254.

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head.
Phone: +7 (495) 618-22-10.
Email: Sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-code: 8672-4853

Tatiana N. Kazykina
Postgraduate Student.
Email: tnk_kazikina@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5794-1184
SPIN-code: 2221-3250

Поступила 13.03.2021

Submitted as of 13.03.2021



Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии

И. Ю. ШАБАЛИНА¹, Я. О. ЧЕСАЛИНА¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА¹, Ю. С. БЕРЕЗОВСКИЙ¹, О. В. ЛОВАЧЕВА²,
А. Э. ЭРГЕШОВ¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить и сравнить предикторы эффективности бронхобиопсий с навигационной методикой – эндобронхиальной ультрасонографией с мини-зондами радиального сканирования (рЭБУС) у пациентов с периферическими образованиями легких туберкулезного и онкологического генеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией рЭБУС и предикторов этой эффективности у 152 пациентов (71 мужчина и 81 женщина) с образованиями в легких, визуализированными при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) как периферическое образование легких. Все пациенты согласно верифицированным диагнозам разделены на 2 группы: группа ТБ – включены 83 пациента с туберкулезом легких без бактериовыделения на момент бронхологического обследования; группа НЕО – 69 пациентов с неопластическими процессами в легких.

Всем пациентам обеих групп бронхологическое обследование выполнялось с диагностической целью и включало несколько видов биопсий (комплекс биопсий): как минимум одна из жидкостных биопсий (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) или бронхиальный смыв) и одна тканевая биопсия (трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) или браш-биопсия). Материал всех видов бронхобиопсий направлялся на микробиологическое и цитологическое исследования, а материал ТББЛ – дополнительно на гистологическое исследование.

Результаты. Эффективность диагностики бронхобиопсий с навигацией рЭБУС в группах ТБ и НЕО была сопоставима – 81,9% (68/83) и 81,2% (56/69) ($p_{\chi^2} > 0,05$) соответственно. Факторами (предикторами), статистически значимо оказывающими влияние на эффективность бронхобиопсий в обеих группах, были: наличие на КТ ОГК симптома дренирующего бронха, визуализация образования в целом при рЭБУС, центральное положение ультразвукового зонда в образовании при навигации, локализация образования в верхней доле правого легкого по сравнению с нижней долей (суммарно в двух группах). Дополнительно для группы ТБ предиктором являлся размер образования более 20 мм.

Эффективность цитологической и гистологической верификации в группе НЕО в материале браш-биопсии и ТББЛ значимо превышала эффективность в группе ТБ, но микробиологическая диагностика *M. tuberculosis* в материале БАЛ / бронхиальный смыв увеличивала эффективность в группе ТБ и делала ее сопоставимой с группой НЕО.

Ключевые слова: рЭБУС, бронхоскопия, навигация, периферические образования легких, туберкулез, периферический рак легкого, предикторы эффективности

Для цитирования: Шабалина И. Ю., Чесалина Я. О., Ларионова Е. Е., Березовский Ю. С., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Оценка предикторов эффективности бронхоскопических биопсий с навигацией эндобронхиальными ультразвуковыми мини-зондами при периферических образованиях легких разной этиологии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 24-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-24-32>

Evaluation of Predictors of the Effectiveness of Bronchoscopic Biopsies with Navigation by Endobronchial Ultrasound Mini Probes in Peripheral Lung Masses of Various Etiologies

I. YU. SHABALINA¹, YA. O. CHESALINA¹, E. E. LARIONOVA¹, YU. S. BEREZOVSKIY¹, O. V. LOVACHEVA²,
A. E. ERGESHOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate and compare the predictors of effectiveness of navigation bronchobiopsy – radial endobronchial ultrasound with mini probes (rEBUS) in patients with peripheral pulmonary tumors of tuberculosis and oncological origin.

Subjects and Methods. The effectiveness of rEBUS-guided bronchoscopic biopsies and predictors of this effectiveness were retrospectively analyzed in 152 patients (71 men and 81 women) with pulmonary tumors visualized by chest computed tomography (CT) as peripheral lung masses. All patients were divided into 2 groups according to the verified diagnoses: TB Group included 83 patients with pulmonary tuberculosis without bacterial excretion at the time of bronchological examination; NEO Group included 69 patients with pulmonary neoplasms.

In all patients of both groups, a bronchological examination was performed for diagnostic purposes and included several types of biopsies (a set of biopsies): at least one of the liquid biopsies (bronchoalveolar lavage (BAL) or bronchial lavage) and one tissue biopsy (transbronchial lung biopsy (TBLB) or brush biopsy). Specimens of all types of bronchobiopsy were sent for microbiological and cytological tests, and the TBLB samples were additionally sent for histological examination.

Results. The efficiency of diagnosing bronchobiopsy with rEBUS navigation in TB and NEO Groups was comparable – 81.9% (68/83) and 81.2% (56/69) ($p_{\chi^2} > 0.05$), respectively. The factors (predictors) that statistically significantly influenced on effectiveness of bronchobiopsy in both groups were the following: signs of draining bronchus on chest CT, visualization of the mass in general during rEBUS, central position of the ultrasound probe in the mass during navigation, localization of the mass in the upper lobe of the right lung versus the lower lobe (summarized in two groups).

Additionally for TB Group, the predictor was the size of the mass exceeding 20 mm.

The effectiveness of cytological and histological verification in NEO Group with brush biopsy and TBLB samples significantly surpassed the effectiveness in TB Group, but the microbiological diagnosis of *M. tuberculosis* in BAL/bronchial lavage specimens increased the effectiveness in TB Group and made it comparable to NEO Group.

Key words: rEBUS, bronchoscopy, navigation, peripheral lung masses, tuberculosis, peripheral lung cancer, effectiveness predictors

For citations: Shabalina I. Yu., Chesalina Ya. O., Larionova E. E., Berezovskiy Yu. S., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E. Evaluation of predictors of the effectiveness of bronchoscopic biopsies with navigation by endobronchial ultrasound mini probes in peripheral lung masses of various etiologies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 24-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-24-32>

Для корреспонденции:
Шабалина Ирина Юрьевна
E-mail: bronholog@yandex.ru

Correspondence:
Irina Yu. Shabalina
Email: bronholog@yandex.ru

В эпоху прецизионной медицины получение адекватных тканевых и респираторных образцов из очага поражения у пациентов с периферическими образованиями легкого (ПОЛ) имеет важное значение при диагностике их генеза [16]. Поскольку эффективность биопсий при традиционной бронхоскопии с флюороскопическим контролем не превышала 65% при диагностике ПОЛ размером 3 см и больше [2], в клиническую практику были внедрены вспомогательные навигационные методики, в их числе эндобронхиальная ультрасонография с мини-зондами радиального сканирования (рЭБУС), электромагнитная навигационная бронхоскопия (ЭМН) и виртуальная бронхоскопия [5, 9, 11].

Эффективность бронхоскопических биопсий с навигацией рЭБУС при периферическом раке легкого в разных медицинских центрах колеблется от 46 до 91% [6, 12], а по данным метаанализа, оцененного навигационные бронхоскопии у 7 872 пациентов, составила 71% [2]. Причина различий диагностических результатов заключается в том, что процедура рЭБУС может содержать разные приемы: контроль взаимоположения биопсийного инструмента и образования с помощью тубус-проводника (guide sheath – GS) [4, 5, 14, 18], или флюороскопии [3], или комбинации обеих методик [10, 12]. Есть сообщения, что эти дополнительные опции повышают точность диагностики [10], имеются также сведения, что возможно выполнение рЭБУС без потери эффективности, не используя тубус-проводник и флюороскопический контроль, что снижает экономические затраты [7, 8, 15, 20]. Также отказ от флюороскопического контроля снижает лучевую нагрузку как для врачей и медицинских сестер, проводящих исследование, так и для пациентов [7, 8, 15]. Более того, рандомизированное

исследование S. J. Zhang et al. (2016) [20] показало, что диагностический результат биопсии с рЭБУС, полученный при измерении расстояния до объекта биопсии по мини-зонду (дистанционная «разметка»), не уступает таковому при использовании тубус-проводника (72,4% против 75,6% соответственно). В других исследованиях с применением дистанционной «разметки» при рЭБУС диагностическая точность процедуры была еще выше (77-87%) [7, 8, 15]. Добавление к ТББЛ еще браш-биопсии либо трансbronхиальной игловой аспирации, то есть выполнение комплекса биопсий, как правило, повышает диагностический выход [13]. После внедрения методики навигационной бронхоскопии с рЭБУС во многих медицинских центрах Японии, Европы и странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Южная Корея, Гонконг, Сингапур), в том числе в странах с высоким бременем туберкулеза, появились публикации, посвященные различным предикторам эффективности таких биопсий, к которым относят: среднедолевую локализацию ПОЛ [6, 19]; симптом дренирующего бронха на КТ ОГК [14, 15, 19], размер образования, превышающий 2 см [3, 10, 18]; солидная (плотная) структура образования при КТ ОГК по сравнению с симптомом матового стекла [19]; злокачественная этиология ПОЛ по сравнению с доброкачественной [2, 18]. Некоторые авторы отмечали, что центральное расположение зонда в очаге поражения по сравнению с прилежащим положением при рЭБУС повышало точность диагностики [9, 15, 19]. Публикации, посвященные эффективности навигационных методик при бронхоскопической биопсии ПОЛ туберкулезной этиологии, немногочисленны [9, 15], и анализ предикторов приводят только A. Chan et al. [4].

Цель исследования: оценить и сравнить предикторы эффективности бронхобиопсий с навигаци-

онной методикой – рЭБУС у пациентов с ПОЛ туберкулезного и онкологического генеза.

Методы исследования

В открытом ретроспективном когортном сравнительном исследовании проанализированы данные 152 пациентов с ПОЛ, которым проведена диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий при рЭБУС – навигации с дистанционной «разметкой» по ультразвуковому мини-зонду. Флюороскопический контроль и тубус-проводник в данном исследовании не использовались. Пациенты обследованы в Центре диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2015 по 2019 г. включительно в объеме: анамнез, физикальное обследование, клинико-лабораторные исследования крови, микробиологическое (микроскопия, посев) и молекулярно-генетическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, ДНК микобактерий туберкулеза, КТ ОГК. В исследование включено 152 пациента в возрасте от 17 до 84 лет (81 женщина и 71 мужчина) с впервые выявленными ПОЛ с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте. Исследования проведены в соответствии с требованиями биоэтической этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании решения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». Все пациенты согласно верифицированным диагнозам разделены на 2 группы: группа ТБ – включено 83 пациента с туберкулезом легких без бактериовыделения на момент бронхологического обследования; группа НЕО – 69 пациентов с неопластическими процессами в легких.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов обеих групп представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимые различия между группами были: по среднему воз-

расту (в группе НЕО возраст как мужчин, так и женщин был больше), по курению (в группе НЕО число курящих было выше), по наличию НЕО процесса другой локализации в анамнезе или у близких родственников (у 30,4% пациентов из группы НЕО такие данные были, а в группе ТБ – отсутствовали), по частоте коморбидной патологии (в группе НЕО частота достигала 56,2% при 26,5% – в группе ТБ, возможно, из-за статистически значимой разницы в возрасте). Также выяснилось, что примерно с одинаковой частотой (54,2% – в группе ТБ и 56,5% – в группе НЕО) ПОЛ протекало бессимптомно и выявлено при периодической флюорографии как методе скрининга туберкулеза в России.

Описание данных КТ ОГК по группам приведено в табл. 2.

Данные табл. 2 демонстрируют, что сравниваемые группы имели статистически значимые различия у пациентов по следующим рентгенологическим характеристикам по КТ ОГК: конфигурация ПОЛ (в группе ТБ чаще инфильтраты, чем в группе НЕО; округлые тени чаще при НЕО, чем в группе ТБ, при этом в группе ТБ среди округлых теней встречались очаги, а в группе НЕО таких случаев не было; в группе НЕО чаще были одиночные образования, чем в группе ТБ; в группе ТБ чаще фиксировалось наличие распада в образовании, чем в группе НЕО). Установлено, что средний размер образований был статистически значимо крупнее в группе НЕО, чем в группе ТБ.

Результаты

Всем пациентам для верификации этиологии выявленных ПОЛ выполнена гибкая видеобронхоскопия с комплексом биопсий, при этом в условиях местной анестезии – у 89,5% (136/152), из них у 94,0% (78/83) пациентов в группе ТБ и у 84,1% (58/69) пациентов в группе НЕО. У остальных 10,5% (16/152) пациентов исследование про-

Таблица 1. Сравнительный анализ различных параметров у пациентов обеих групп до выполнения навигационной биопсии при бронхоскопии

Table 1. Comparative analysis of various parameters in patients of both groups before the navigation biopsy during bronchoscopy

Параметр	Группа ТБ, n = 83		Группа НЕО, n = 69		p
	абс. или M ± m	%	абс. или M ± m	%	
Мужчины	42	50,6	29	42,0	> 0,05
Женщины	41	49,4	40	58,0	> 0,05
Мужчины/ср. возраст, лет	38,95 ± 0,10	-	59,73 ± 0,07	-	< 0,01
Женщины/ср. возраст, лет	32,73 ± 0,07	-	55,7 ± 0,00	-	< 0,01
Выявлен при периодическом осмотре	45	54,2	39	56,5	> 0,05
Выявлен при обращении в ЛПУ	38	45,8	30	43,5	> 0,05
Курение	19	22,9	38	55,1	< 0,001, $\chi^2 = 16,63$
Контакт с ТБ или ранее болел ТБ	12	14,5	9	13,0	> 0,05
Ранее было лечение по поводу НЕО или было у близких родственников	-	-	21	30,4	-
Наличие коморбидной патологии	22	26,5	39	56,2	< 0,05, $\chi^2 = 5,28$

Таблица 2. Описание данных КТ ОГК по группам

Table 2. Description of chest CT by groups

Параметр	Группа ТБ, n = 83		Группа НЕО, n = 69		p_{χ^2}
	абс. или M ± m	%	абс. или M ± m	%	
Конфигурация ПОЛ в виде					
инфильтрат	42	50,6	22	31,9	< 0,05
округлые тени	41	49,4	47	68,1	< 0,05
Количество ПОЛ у пациента					
одно	48	57,8	57	82,6	< 0,01
два и более	35	42,2	12	17,4	< 0,01
Средний максимальный размер наибольшего образования, мм					
инфильтраты	30,86 ± 0,12		45,27 ± 0,07		$p_t < 0,01$
округлые тени	23,94 ± 0,08		29,26 ± 0,04		$p_t < 0,01$
очаги	8,95 ± 0,01		0		
Локализация					
верхняя доля	65	69,3	45	65,2	> 0,05
средняя (язычковая доля)	0		1 (1,5)		
нижняя доля	18	21,7	23	33,3	> 0,05
Сторона поражения					
правое легкое	42	50,6	45	65,2	> 0,05
левое легкое	29	34,9	19	27,5	> 0,05
оба легких	12	14,5	5	7,3	> 0,05
Наличие распада	21	25,3	6	8,7	< 0,05

водилось под внутривенным наркозом с высокочастотной вентиляцией (у 5/83 (6,0%) в группе ТБ и у 11/69 (15,9%) пациентов в группе НЕО). Навигационная методика (рЭБУС) выполнялась по ранее описанной методике [1].

Эффективность навигационной бронхоскопии в группе ТБ составила 81,9% (68/83) наблюдений, в группе НЕО – 81,2% (56/69), $p_{\chi^2} > 0,05$. В общей группе (группа ТБ + группа НЕО) диагностическая эффективность бронхобиопсий с навигацией рЭБУС составила 81,6% (124/152). В остальных случаях диагноз верифицирован по материалу хирургической резекции образования. Одним из основных предикторов эффективности бронхобиопсий с рЭБУС является визуализация образования при рЭБУС.

Визуализация и позиция зонда. Общая визуализация ПОЛ при рЭБУС достигнута у 90,8% (138/152) пациентов (в группе ТБ – у 88,0% (73/83) пациентов, в группе НЕО – у 94,2% (65/69) пациентов) ($\chi^2 = 1,76$, $p > 0,05$). Центральная позиция радиального мини-зонда в очаге поражения зафиксирована у 84,8% (117/138) пациентов (в группе ТБ – у 90,4% (66/73) и в группе НЕО – у 78,5% (51/65) пациентов) ($\chi^2 = 3,80$, $p > 0,05$). Прилежащая позиция – в 15,2% (21/138) наблюдений (в группе ТБ – в 9,6% (7/73), в группе НЕО в 21,5% (14/65) случаев) ($\chi^2 = 3,80$, $p > 0,05$). Отсутствие визуализации ПОЛ при рЭБУС-навигации отмечено в целом у 9,2% (14/152) пациентов (в группе ТБ – у 12,0% (10/83), в группе НЕО – у 5,8% (4/69) пациентов) ($\chi^2 = 1,76$, $p > 0,05$). Таким образом, сравниваемые группы статистически значимо не различались по результатам визуализации

ПОЛ при рЭБУС-навигации, что позволяет высказать об отсутствии влияния этиологического фактора (туберкулез, онкология) на частоту визуализации ПОЛ при рЭБУС-навигации.

Эффективность получения диагностически значимого материала из ПОЛ, визуализированных при рЭБУС, в группе ТБ составила 86,3% (63/73) пациентов, в группе НЕО – 84,6% (55/65) ($\chi^2 = 0,07$, $p > 0,05$), суммарно (обе группы) составила 85,5% (118/138) наблюдений. Данный суммарный результат – 85,5% (118/138) – статистически значимо превышал таковой в случаях отсутствия визуализации ПОЛ при рЭБУС – 35,7% (5/14) наблюдений ($\chi^2 = 20,41$, $p < 0,001$).

Эффективность бронхобиопсии при разных позициях зонда. На рис. 1 показана эффективность диагностики при центральной позиции зонда в ПОЛ в группе ТБ – 90,9% (60/66) случаев, при прилежащей позиции зонда – 42,9% (3/7) ($p_{\text{ТТФ}} < 0,01$). Отсутствие визуализации в момент рЭБУС не было фактором, приводящим всегда к нулевой эффективности биопсий, и позволило получить диагностически значимый материал в 40,0% (4/10) наблюдений, что было статистически значимо ниже по сравнению с центральной позицией ($\chi^2 = 16,92$, $p < 0,001$) и не отличалось от результатов прилежащей позиции мини-зонда 42,9% (3/7) ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$).

На рис. 1 также показаны результаты в группе НЕО: эффективность бронхобиопсий при центральной позиции ультразвукового зонда составила 94,1% (48/51), что статистически значимо выше результата при прилежащей позиции – 50,0% (7/14)

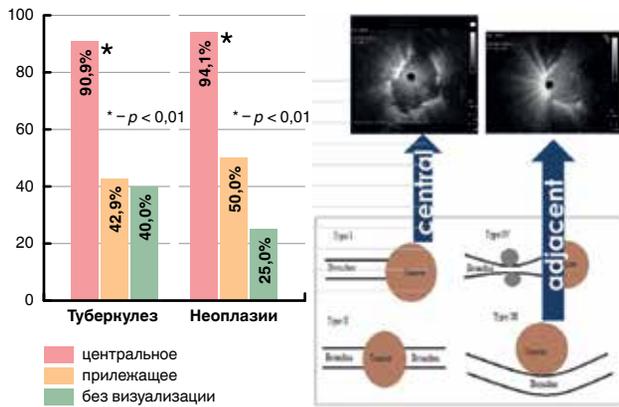


Рис. 1. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при разном положении мини-зонда во время рЭБУС у пациентов исследуемых групп
Fig. 1. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsies with different positions of the mini probe during rEBUS in patients of the studied groups

($\chi^2 = 16,42, p < 0,001$), а также при отсутствии визуализации – 25,0% (1/4) ($p_{\text{ТТФ}} < 0,01$). В то же время в группе НЕО, как и в группе ТБ, не было значимых различий между прилежащей позицией зонда и отсутствием визуализации ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$).

Суммарная (группы ТБ + НЕО) эффективность при центральной позиции зонда при рЭБУС составила 92,3% (108/117), что статистически значимо выше суммарных данных при прилежащей позиции – 38,1% (8/21) ($\chi^2 = 39,04, p < 0,001$). В целом при центральной и прилежащей позициях зонда результаты диагностики между группами ТБ и НЕО статистически значимо не различались – 90,9 и 94,1% ($\chi^2 = 0,41, p > 0,05$) и 42,9 и 50,0% ($p_{\text{ТТФ}} > 0,05$) наблюдений соответственно. Высокий результат при центральной позиции демонстрирует точное позиционирование очага поражения через дренирующее образование бронх при рЭБУС и хорошее качество дистанционной «разметки» по зонду глубины продвижения биопсийных инструментов вне зависимости от этиологии процесса.

Варианты расположения бронха и ПОЛ на КТ ОГК – из источника Minezawa T. et al. [14], нижний правый угол рис. 1.

Симптом дренирующего бронха на КТ ОГК

Понятие «дренирующий бронх» по отношению к ПОЛ было предложено еще в эру бронхоскопических биопсий при ПОЛ под рентгеноскопическим контролем и бронхографией группой японских авторов во главе с Tsuboi E. (1967) [17] и уже в течение 50 лет применяется в практической бронхологии. Появление КТ ОГК позволило более четко визуализировать дренирующий бронх на аксиальных и сагиттальных срезах и определить его тип (подходит к образованию – тип I, отдавливается образованием – тип III по E. Tsuboi) (рис. 1 правый нижний угол) [14]. Как видно на рис. 2, при наличии симптома дренирующего бронха (по КТ ОГК)

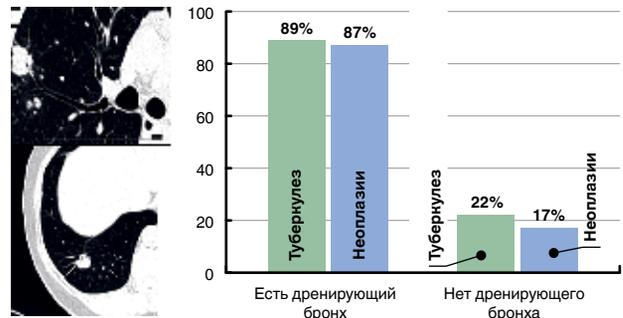


Рис. 2. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при наличии симптома дренирующего бронха по данным КТ ОГК
Fig. 2. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsies with the signs of draining bronchus according to chest CT data

достижение патологического очага при рЭБУС-навигации и выполнение биопсий из него позволило в 89,2% (66/74) наблюдений получить верификацию диагноза туберкулеза, в группе НЕО данный показатель составил 87,3% (55/64) ($\chi^2 = 1,76, p > 0,05$). В то время как при отсутствии симптома дренирующего бронха (тип III по E. Tsuboi) выполнение рЭБУС-биопсий ассоциировано со значительно меньшей эффективностью – 22,2% ($\varphi^*_{\text{ЭМП}} = 4,22; p_{\text{ТТФ}} < 0,01$) и 16,7% ($\varphi^*_{\text{ЭМП}} = 3,68; p_{\text{ТТФ}} < 0,01$) как для группы ТБ, так и для группы НЕО соответственно (рис. 2).

Размер образования. В группе ТБ размер образования менее 20 мм был ассоциирован с диагностической эффективностью биопсий, равной 71,0% (22/31), в то время как увеличение размера 20 мм и более сопровождалось ростом эффективности биопсий до 88,4% (46/52) ($\chi^2 = 4,01, p < 0,05$) (рис. 3). В группе НЕО эффективность диагностики ПОЛ при размере образований 20 мм более и менее 20 мм практически не различалась – 81,3% (52/64) и 80,0% (4/5) ($p > 0,05$), что отличается от известных данных [15, 18], в которых результаты при этих размерах имели статистически значимые различия. Полученный нами результат в группе НЕО, скорее

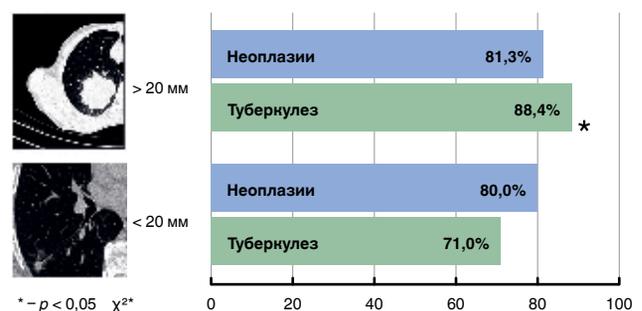


Рис. 3. Диагностическая эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации при разном размере образования
Fig. 3. Diagnostic effectiveness of bronchobiopsy during rEBUS navigation with different mass sizes

всего, связан с комбинацией двух предикторов: размер и наличие дренирующего бронха.

Эффективность бронхобиопсий при рЭБУС-навигации при разных рентген-синдромах. При ПОЛ в виде инфильтрата (КТ ОГК) результативность бронхобиопсий с рЭБУС обеспечила диагностику как в группе ТБ, так и в группе НЕО до 92,9% (39/42) и 95,5% (21/22) соответственно ($p_{\chi^2} > 0,05$), что значимо превышает эффективность при синдроме округлой тени как в группе ТБ – 70,7% (29/41) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,85$), так и в группе НЕО – 74,5% (35/42) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,31$). Суммарная диагностическая эффективность (группы ТБ + НЕО) бронхобиопсий с рЭБУС при ПОЛ в виде инфильтрата статистически значимо превышала таковую в виде округлой тени – 93,8% (60/64) и 72,7% (64/88) соответственно ($p < 0,01$; $\chi^2 = 10,89$).

По данным КТ ОГК, среднемаксимальный размер образований (измеренный функцией «линейка» в программе просмотра файлов DICOM) в группе НЕО статистически значимо превышал таковой в группе ТБ как при рентген-синдроме «инфильтрат» ($45,27 \pm 0,07$ мм против $30,86 \pm 0,12$ мм соответственно), так и при синдроме «округлая тень» ($29,26 \pm 0,04$ мм против $23,94 \pm 0,08$ мм), что могло прогнозировать большую эффективность диагностики в группе НЕО. Однако статистически значимых различий между группами НЕО и ТБ по результатам диагностики ПОЛ не выявлено (рис. 4), это еще раз подчеркивает, что уменьшение размера образования не оказывает влияния на эффективность диагностики при наличии синдрома дренирующего бронха.

Сегментарно/долевая локализация образования. В группе НЕО локализация ПОЛ в S_{1-3} обеспечила несколько лучшую эффективность бронхобиопсий – 88,3% (38/43) наблюдений по сравнению с нижнедолевой локализацией (71,4% (15/21) ($p > 0,05$)). В группе ТБ также была несколько выше эффективность при локализации образований в S_{1-3} (82,8% (53/64), чем при локализации в нижней

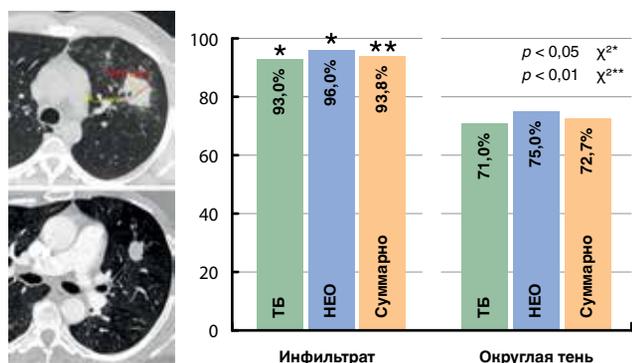


Рис. 4. Диагностическая эффективность бронхобиопсий с рЭБУС при разных рентген-синдромах

Fig. 4. Diagnostic effectiveness of bronchobiospy with rEBUS in various X-ray syndromes

доле S_{6-10} (77,8% (14/18), $p > 0,05$). Суммарный результат (группа ТБ + НЕО) показал, что верхнедолевая (S_{1-3}) локализация ПОЛ демонстрирует несколько более высокую эффективность бронхобиопсий с рЭБУС по сравнению с нижнедолевой (S_{6-10}) локализацией (85,0% (91/107) против 74,4% (29/39) наблюдений соответственно), но разница не достигала статистической значимости ($\chi^2 = 2,23$, $p > 0,05$). Эффективность биопсий при локализации в S_{4-5} правого и левого легких составила 50,0% (4/8) наблюдений.

Сторона поражения

При сравнительном анализе диагностической эффективности бронхобиопсий с рЭБУС при расположении ПОЛ в правом и левом легких значимой разницы между группами не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность диагностики в группах сравнения при расположении ПОЛ в разных легких

Table 3. Diagnostic effectiveness in comparison groups with peripheral lung masses location in different lungs

Группа	Правое легкое, абс/н (%)	Левое легкое, абс/н (%)	p^*
Группа ТБ	40/46 (87,0)	28/37 (75,7)	$> 0,05$
p^{**}	$> 0,05$	$> 0,05$	
Группа НЕО	38/46 (82,6)	18/23 (75,0)	$> 0,05$
Общая группа ТБ + НЕО	78/92 (84,8)	46/60 (76,7)	$> 0,05$

Примечание: p^* – разница в группе между правым и левым легким, p^{**} – разница между группами ТБ и НЕО

Плотность образования. В группах ТБ и НЕО при солидной плотности образования (определенной при рЭБУС) эффективность бронхобиопсий составила 86,2% (50/58) и 84,9% (45/53) наблюдений соответственно и не имела статистически значимых отличий ($p_{\chi^2} > 0,05$). В группе ТБ у пациентов отсутствовали частично солидные образования, но они имелись в группе НЕО, при этом в группе ТБ распад в ПОЛ встречался в 25,3%, а в группе НЕО лишь в 8,7% (табл. 2) случаев, наличие кальцинатов в ПОЛ было только у 4 пациентов, все в группе ТБ.

Биопсийные методики. Наиболее эффективными бронхобиопсиями с рЭБУС при диагностике этиологии ПОЛ в группе ТБ были браш-биопсия – у 57,6% (38/66) и БАЛ / бронхиальный смыв – у 71,1% (54/76) пациентов. При этом верификация возбудителя в БАЛ / бронхиальный смыв (по данным комплексного микробиологического исследования) в группе ТБ статистически значимо превышала выявление комплексов злокачественных клеток в цитограмме БАЛ в группе НЕО – 42,0% (21/50) против 71,1% (54/76) ($\chi^2 = 21,56$, $p < 0,001$). В группе НЕО эффективность браш-биопсии составила 72,0% (36/50) наблюдений без значимой разницы по сравнению с группой ТБ – 57,6% (38/66) ($p > 0,05$). В группе НЕО эффективность ТББЛ с рЭБУС по обнаружению злокачественных тканей составила 72,4% (42/58) наблюдений, что статистически

значимо превышало результаты гистологической диагностики гранулематозного процесса в группе ТБ – 45,0% (9/20 наблюдений) ($\chi^2 = 4,93$, $p < 0,05$).

Лабораторный метод верификации. При цитологическом исследовании получена статистически значимо большая эффективность тканевых бронхобиопсий (браш, ТББЛ), выполненных с рЭБУС-навигацией, в диагностике злокачественных образований (группа НЕО) по сравнению с выявлением гранулематозного воспаления (группа ТБ) – 80,6% (50/62) наблюдений против 58,2% (39/67) ($\chi^2 = 7,57$, $p < 0,01$). Гистологическая верификация при ТББЛ с рЭБУС в группе НЕО обеспечивала верификацию диагноза в 77,6% (45/58) наблюдений, что значимо превышало эффективность диагностики по сравнению с группой ТБ – 45,0% (9/20) ($\chi^2 = 6,53$, $p < 0,05$). Следует отметить, что в группе ТБ именно комплексное микробиологическое исследование биопсий при рЭБУС позволило выявить микобактерии туберкулеза у 80,7% (67/83) пациентов, что обеспечило в целом сопоставимый с группой НЕО результат эффективной диагностики. Данные в группе ТБ – 81,9% эффективности при бронхоскопии с рЭБУС соответствовали результатам, полученным в исследованиях Chan A. et al. (2015) [4], верифицировавших туберкулез в 77,3% (17/22) наблюдений, и Gu Y. et al. (2019) [15] с эффективностью навигационных методик рЭБУС + ЭМН до

76,0% (19/25), в случае применения только рЭБУС с тубус-проводником – 67,9% (36/53) в диагностике ПОЛ туберкулезного генеза с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что предикторы диагностической эффективности бронхобиопсий, выполненных с рЭБУС, при ПОЛ туберкулезного генеза не отличаются от таковых при ПОЛ злокачественного генеза. Наиболее значимые из них для диагностической эффективности: наличие визуализации образования при рЭБУС-навигации, положение зонда внутри визуализированного образования, наличие симптома дренирующего бронха на КТ ОГК, локализация ПОЛ в верхней доле правого легкого. Данные в группе ТБ – 81,9% (68/83) по эффективности выполнения комплекса бронхобиопсий с рЭБУС соответствовали результатам, полученным в исследованиях Chan A. et al. (2015) [4], верифицировавших туберкулез в 77,3% (17/22) наблюдений, и Gu Y. et al. (2019) [15] с эффективностью навигационных методик рЭБУС + ЭМН до 76,0% (19/25), в случае применения только рЭБУС с тубус-проводником – 67,9% (36/53) в диагностике ПОЛ туберкулезного генеза с отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалина И. Ю., Зайцева А. С., Попова А. И., Ларионова Е. Е., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 5. - С. 25-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>.
2. Ali M. S., Trick W., Mba B. I., Mohanane D., Sethi J., Musani A. I. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and metaanalysis // *Respirology*. - 2017. - № 22. - P. 443-453.
3. Casutt A., Prella M., Beigelman-Aubry C., Fitting J. W., Nicod L., Koutsokera. A. et al. Fluoroscopic-guided radial endobronchial ultrasound without guide sheath for peripheral pulmonary lesions: a safe and efficient combination // *Arch. Bronconeumol.* - 2015. - № 51. - P. 338-343.
4. Chan A., Devanand A., Low S. Y., Koh M. S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting // *BMC Pulm. Med.* - 2015. - № 15. - P. 90.
5. Chen A., Chenna P., Loisselle A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions: a 5-year institutional experience // *Ann. Am. Thorac Soc.* - 2014. - № 11. - P. 578-582.
6. Eberhardt R., Ernst A., Herth F. J. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34. - P. 1284-1287.
7. Evison M., Crosbie P. A., Morris J., Martin J., Barber P. V., Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions // *J. Thorac. Oncol.* - 2014. - № 9. - P. 1393-1397.

REFERENCES

1. Shabalina I.Yu., Zaytseva A.S., Popova A.I., Lariionova E.E., Lovacheva O.V., Ergeshov A.E. Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 25-34. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>.
2. Ali M.S., Trick W., Mba B.I., Mohanane D., Sethi J., Musani A.I. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and metaanalysis. *Respirology*, 2017, no. 22, pp. 443-453.
3. Casutt A., Prella M., Beigelman-Aubry C., Fitting J.W., Nicod L., Koutsokera. A. et al. Fluoroscopic-guided radial endobronchial ultrasound without guide sheath for peripheral pulmonary lesions: a safe and efficient combination. *Arch. Bronconeumol.*, 2015, no. 51, pp. 338-343.
4. Chan A., Devanand A., Low S.Y., Koh M.S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting. *BMC Pulm. Med.*, 2015, no. 15, pp. 90.
5. Chen A., Chenna P., Loisselle A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions: a 5-year institutional experience. *Ann. Am. Thorac Soc.*, 2014, no. 11, pp. 578-582.
6. Eberhardt R., Ernst A., Herth F.J. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34, pp. 1284-1287.
7. Evison M., Crosbie P.A., Morris J., Martin J., Barber P.V., Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions. *J. Thorac. Oncol.*, 2014, no. 9, pp. 1393-1397.

8. Fuso L., Varone F., Magnini D., Baldi F., Rindi G., Pagliari G. et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions // *Lung Cancer*. - 2013. - № 81. - P. 60-64.
9. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis // *Ann. Transl. Med.* - 2019. - Vol. 7, № 20. - P. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
10. Haidong H., Yunye N., Wei Z., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Man Y. G. et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study // *J. Cancer*. - 2017. - № 8. - P. 3514-3521.
11. Ishida T., Asano F., Yamazaki K., Shinagawa N., Oizumi S., Moriya H. et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial // *Thorax*. - 2011. - № 66. - P. 1072-1077.
12. Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Hayama M., Tsuchida T. The diagnostic value of histology and cytology samples during endobronchial ultrasound with a guide sheath // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2015. - № 45. - P. 362-366.
13. Kuo C. H., Lin S. M., Lee K. Y., Chung F. T., Lo Y. L., Hsiung T. C. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2014. - № 45. - P. 894-898.
14. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H., Yamamoto N., Morikawa S., Yamaguchi T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study // *BMC Med. Imaging*. - 2015. - № 15. - P. 21.
15. Moon S. M. et al. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. - 2019. - Vol. 82, № 4. - P. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
16. Politi K., Herbst R. S. Lung cancer in the era of precision medicine // *Clin. Cancer. Res.* - 2015. - № 21. - P. 2213-2220.
17. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M., Shimosato Y., Ishikawa S. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas // *Cancer*. - 1967. - № 20. - P. 687-698.
18. Xu C. H., Yuan Q., Yu L. K., Wang W., Lin Y. Endobronchial ultrasound transbronchial biopsy with guide-sheath for the diagnosis of solitary pulmonary nodules // *Oncotarget*. - 2017. - № 8. - P. 58272-58277.
19. Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K., Kanazawa K., Fukumoto S., Harada M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy // *Chest*. - 2007. - № 131. - P. 1788-1793.
20. Zhang S. J., Zhang M., Zhou J., Zhang Q. D., Xu Q. Q., Xu X. Comparison of radial endobronchial ultrasound with a guide sheath and with distance by thin bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective randomized crossover trial // *J. Thorac. Dis.* - 2016. - № 8. - P. 3112-3118.
8. Fuso L., Varone F., Magnini D., Baldi F., Rindi G., Pagliari G. et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*, 2013, 81, pp. 60-64.
9. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis. *Ann. Transl. Med.*, 2019, vol. 7, no. 20, pp. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
10. Haidong H., Yunye N., Wei Z., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Man Y.G. et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study. *J. Cancer*, 2017, no. 8, pp. 3514-3521.
11. Ishida T., Asano F., Yamazaki K., Shinagawa N., Oizumi S., Moriya H. et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*, 2011, no. 66, pp. 1072-1077.
12. Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Hayama M., Tsuchida T. The diagnostic value of histology and cytology samples during endobronchial ultrasound with a guide sheath. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2015, no. 45, pp. 362-366.
13. Kuo C.H., Lin S.M., Lee K.Y., Chung F.T., Lo Y.L., Hsiung T.C. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2014, no. 45, pp. 894-898.
14. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H., Yamamoto N., Morikawa S., Yamaguchi T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med. Imaging*, 2015, no. 15, pp. 21.
15. Moon S.M. et al. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
16. Politi K., Herbst R.S. Lung cancer in the era of precision medicine. *Clin. Cancer. Res.*, 2015, no. 21, pp. 2213-2220.
17. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M., Shimosato Y., Ishikawa S. Transbronchial biopsy smear for diagnostic of peripheral pulmonary carcinomas. *Cancer*, 1967, no. 20, pp. 687-698.
18. Xu C.H., Yuan Q., Yu L.K., Wang W., Lin Y. Endobronchial ultrasound transbronchial biopsy with guide-sheath for the diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Oncotarget*, 2017, no. 8, pp. 58272-58277.
19. Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K., Kanazawa K., Fukumoto S., Harada M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. *Chest*, 2007, no. 131, pp. 1788-1793.
20. Zhang S.J., Zhang M., Zhou J., Zhang Q.D., Xu Q.Q., Xu X. Comparison of radial endobronchial ultrasound with a guide sheath and with distance by thin bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: a prospective randomized crossover trial. *J. Thorac. Dis.*, 2016, no. 8, pp. 3112-3118.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Шабалина Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов
дыхания, врач-эндоскопист.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: bronholog@yandex.ru
ORCID Shabalina I.Yu.:
<https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

Чесалина Яна Олеговна

врач-эндоскопист отделения эндоскопии, младший

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Irina Yu. Shabalina

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis
and Rehabilitation, Endoscopist.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
Email: bronholog@yandex.ru
ORCID Shabalina I.Yu.:
<https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

Yana O. Chesalina

Endoscopist of Endoscopy Department, Junior Researcher of

научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации
заболеваний органов дыхания.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: chesalinaya@yandex.ru
ORCID Chesalina Ya.O.:
<https://orcid.org/0000-0003-1049-5994>

Ларионова Елена Евгеньевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: larionova_lena@mail.ru
ORCID Larionova E.E.:
<https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

Березовский Юрий Сергеевич
врач-патологоанатом патологоанатомического отделения
отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 785-91-79.
E-mail: report-q@yandex.ru
ORCID Berezovsky Yu. S.:
<https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Эргешов Атаджан Эргешович
доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (499) 785-90-19.
E-mail: cniit@ctri.ru
ORCID Ergeshov A.:
<https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Ловачева Ольга Викторовна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела дифференциальной диагностики и
лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID Lovacheva O.V.:
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Center for Respiratory Diseases Diagnosis
and Rehabilitation.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
Email: chesalinaya@yandex.ru
ORCID Chesalina Ya.O.:
<https://orcid.org/0000-0003-1049-5994>

Elena E. Larionova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
Email: larionova_lena@mail.ru
ORCID Larionova E.E.:
<https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

Yury S. Berezovskiy
Pathologist in Pathology Unit of Department of
Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry.
Phone: +7 (499) 785-91-79.
Email: report-q@yandex.ru
ORCID Berezovsky Yu. S.:
<https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Atadzhan E. Ergeshov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (499) 785-90-19.
Email: cniit@ctri.ru
ORCID Ergeshov A.:
<https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Olga V. Lovacheva
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID Lovacheva O.V.:
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Поступила 18.11.2021

Submitted ass of 18.11.2021



Особенности формирования и динамики показателя «смертность от туберкулеза» в Алтайском крае за тридцатилетний период 1991-2020 гг.

Е. А. СМЕТАНИНА, А. Г. СМЕТАНИН

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить многолетнюю динамику (1991-2020 гг.) показателя смертности от туберкулеза в Алтайском крае и оценить влияние на формирование этого показателя отдельных категорий жителей.

Материал и методы: статистические формы № 8, 30 и 33; статистические сборники; публикации.

Результаты. Для анализа динамические кривые показателя смертности от туберкулеза в Алтайском крае и России разделены на три условных периода. Установлены общие тенденции и особенности. К особенностям Алтайского края относятся: значительное превышение среднесного значения показателя по сравнению с российским показателем; более интенсивный рост показателя в условном периоде 1991-2005 гг. Статистическим методом установлено, что на формирование показателя смертности от туберкулеза населения Алтайского края оказывали показатели смертности от туберкулеза среди лиц, находившихся в учреждениях ФСИН, в 1997 и 1998 г. и среди лиц БОМЖ в 2005-2008 гг.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, влияющие факторы

Для цитирования: Сметанина Е. А., Сметанин А. Г. Особенности формирования и динамики показателя «смертность от туберкулеза» в Алтайском крае за тридцатилетний период 1991-2020 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 33-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-33-38>

Peculiarities of Formation and Changes in the Rate of Tuberculosis Mortality in Altai Kray over Thirty-Year Period from 1991 to 2020

Е. А. SMETANINA, А. G. SMETANIN

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the long-term changes (1991-2020) in tuberculosis mortality in population of Altai Kray and assess the impact of certain categories of citizens on the formation of this rate.

Subjects and Methods: Statistical Forms no. 8, 30, and 33, statistical compilations, and medical scientific publications.

Results. In order to analyze the curves reflecting changes in tuberculosis mortality in Altai Kray and Russia, these curves have been divided into three conventional periods. General trends have been identified but there are some peculiarities: a significant excess of the average longterm value of the rate versus this rate for whole of Russia; this rate increased faster in the conventional period of 1991-2005. Using the statistical method, it has been established that the formation of tuberculosis mortality rate in the population of Altai Kray was influenced by tuberculosis mortality rate in the Federal Penitentiary Service in 1997 and 1998 and in homeless people in 2005-2008.

Key words: mortality, tuberculosis, factors

For citations: Smetanina E.A., Smetanin A.G. Peculiarities of formation and changes in the rate of tuberculosis mortality in Altai Kray over thirty-year period from 1991 to 2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 33-38. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-33-38>

Для корреспонденции:

Сметанина Екатерина Александровна
E-mail: smekals@mail.ru

Correspondence:

Ekaterina A. Smetanina
Email: smekals@mail.ru

В 1992 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила туберкулез глобальной проблемой в мире. Какие же причины способствовали ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу в России, почему резко возросли заболеваемость и смертность? Перестройка и несколько социально-экономических кризисов 90-х разрушили промышленность и ослабили систему здравоохранения страны. Социальными факторами риска были безработица, плохое питание, нищета, наркомания, высокий уровень преступности и

вооруженные конфликты на территории России. Перебои в закупке противотуберкулезных препаратов послужили причиной возникновения случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза и начала формирования контингента больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [2, 7]. ВИЧ-инфекция, распространившаяся на территории России, стала одним из факторов, способствующих распространению туберкулеза, высокой летальности таких пациентов [6, 10]. В разработанных ВОЗ стратегиях

DOTS, Stop-TB и End-TB были заложены основные принципы борьбы с туберкулезом в мире [13]. В последние десятилетия в России произошли кардинальные изменения в подходах к диагностике и лечению туберкулеза, в повседневную практику внедрены компьютерная томография, тест-системы на туберкулез для взрослых и для скрининга детско-подросткового населения (проба с диаскин-тестом, T-SPOT.TB) [1, 5, 12], молекулярно-генетические методы диагностики ДНК микобактерий туберкулеза и резистентности к противотуберкулезным препаратам, новые противотуберкулезные препараты и схемы лечения [3, 4, 9]. ВОЗ в своих отчетах отмечала значительные успехи России в борьбе с туберкулезом – в 2020 г. Российская Федерация (РФ) достигла контрольных показателей заболеваемости туберкулезом и смертности от него, рекомендованных ВОЗ [11]. Несмотря на стойкую тенденцию к снижению показателя смертности от туберкулеза в России, в Сибирском федеральном округе, в состав которого входит Алтайский край (АК), этот показатель в 2,1 раза превышает среднероссийский [8].

Цель исследования: изучить многолетнюю динамику (1991-2020 гг.) показателя смертности от туберкулеза в АК и оценить влияние на формирование этого показателя отдельных категорий жителей.

Материал и методы

В работе использованы данные из государственных отчетных форм статистического наблюдения (№ 8, 30, 33); статистические сборники «Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах» ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России; статистические данные Министерства здравоохранения; материалы годовых отчетов КГБУЗ «Алтайский краевой противотубер-

кулезный диспансер»; публикации в медицинской научной литературе.

Применен описательный метод эпидемиологического исследования, включающий оперативный и ретроспективный анализы показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по туберкулезу, с математической обработкой данных в программе Microsoft Excel. Выделено три периода: 1991-2005, 2006-2011, 2012-2020 гг. Для определения многолетней динамики показателя смертности от туберкулеза и показателей, относящихся к его структуре в АК, построены динамические ряды и проведен их сравнительный анализ с аналогичными показателями в РФ. При сопоставлении показателей использовали расчет средних значений, стандартного отклонения, доверительных интервалов, сравнение средних в различных группах с помощью t-критерия Стьюдента. В качестве минимально допустимой вероятности для оценки выборочных средних использовали 0,95 (95%).

Результаты исследования

Многолетняя динамика показателей смертности от туберкулеза в АК и РФ в период с 1991 по 2020 г. имеет общие тенденции: рост показателя в период 1991-2005 гг., снижение – в периоды 2006-2011 и 2012-2020 гг. (рис. 1). Однако среднегодовое значение показателя смертности от туберкулеза в АК составляет 26,4 (95%-ный ДИ 23,3-29,5) на 100 тыс. населения, что в 1,9 раза превышает аналогичный показатель по России – 14,2 (95%-ный ДИ 12,2-16,2), $p_t = 0,000$. Показатель смертности от туберкулеза в АК в 2020 г. уже в 2,6 раза выше среднероссийского значения (11,8 и 4,6 на 100 тыс. населения соответственно, $p = 0,000$) (рис. 1). Колебания ежегодного показателя смертности от туберкулеза на 100 тыс. населения АК за 30-летний период носят выраженный волнообразный характер с амплиту-

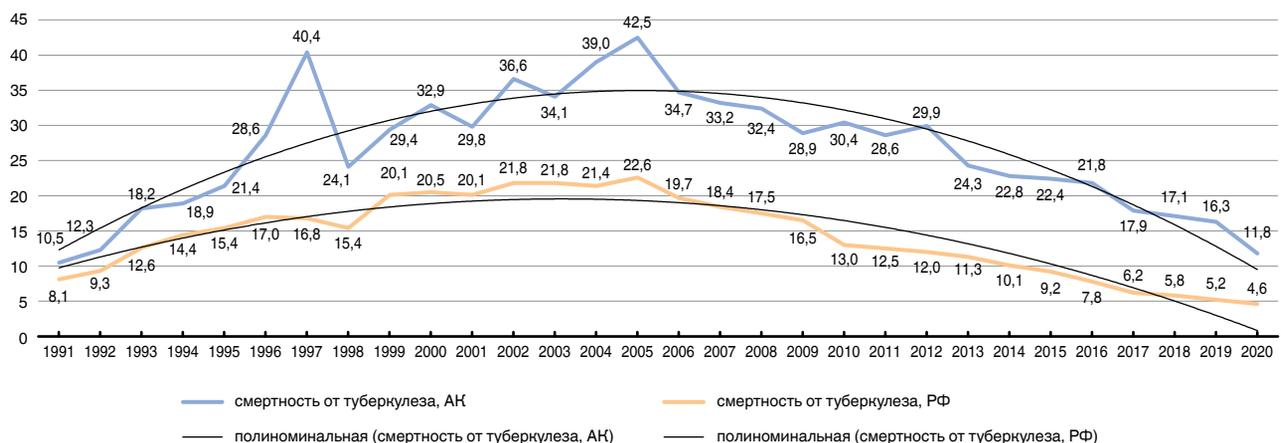


Рис. 1. Динамика показателей смертности от туберкулеза населения Алтайского края и Российской Федерации, на 100 тыс. населения, 1991-2020 гг. (вертикальные линии здесь и далее обозначают границы условных периодов)

Fig. 1. Changes in tuberculosis mortality rates in Altai Kray and the Russian Federation, per 100,000 population, 1991-2020. (Vertical lines hereafter denote the boundaries of conventional periods)

дой от 10,5 в 1991 г. до 42,5 в 2005 г. (в РФ – от 22,6 в 2005 г. до 4,6 в 2020 г.). В многолетней динамике смертности от туберкулеза на 100 тыс. населения АК были годы с наибольшими значениями показателя: в 1997 г. – 40,4; в 2000 г. – 32,9; в 2004 г. – 39,0; в 2005 г. – 42,5. В РФ годы, отмеченные максимальными значениями, были 2002 г. – 21,8; 2003 г. – 21,8 и 2005 г. – 22,6.

Для анализа динамические кривые показателей смертности от туберкулеза населения АК и РФ были рассчитаны для 3 условных периодов, а для наглядности их изменений применен коэффициент «средняя скорость изменения показателя за 1 год» (табл. 1).

В условном периоде 1991-2005 гг. среднемноголетнее значение показателя смертности от туберкулеза на 100 тыс. населения составило в АК 27,9, в РФ – 17,2 (разница в 1,6 раза), $p_t = 0,000$. При этом средняя скорость изменения показателя за 1 год составляла 2 и 1 единицу соответственно (табл. 1). При сравнении темпов прироста показателя смертности от туберкулеза в АК и РФ можно отметить значительный прирост в 1993 г. (48,0 и 35,5% соответственно) и 1999 г. (22,0 и 30,5% соответственно). Кроме того, в АК были еще годы с выраженными темпами прироста: 1996 г. – 33,6%, 1997 г. – 41,3% и 2002 г. – 22,8% (рис. 2).

В условном периоде 2006-2011 гг. показатели смертности от туберкулеза и в АК, и в РФ снижались почти с одинаковой скоростью (1,2 и 1,5 единицы за 1 год соответственно). Среднемноголетнее значение показателя в АК превысило значение сред-

нероссийского показателя в 1,9 раза и составило 31,4 на 100 тыс. населения (в РФ – 16,3), $p_t = 0,000$ (табл. 1). Темпы убыви показателя смертности от туберкулеза в АК и РФ достигли максимальных значений в 2006 г. (18,4 и 12,8% соответственно) (рис. 2).

В условном периоде 2012-2020 гг. в АК и РФ наблюдалось дальнейшее снижение показателя, однако средние скорости снижения были различными. Несмотря на более быстрое снижение показателя в АК (1,9 единицы за 1 год), его среднемноголетнее значение в 2,5 раза превышало показатель по РФ ($p = 0,000$). Наибольшие значения темпов убыви показателя смертности от туберкулеза в АК отмечались: в 2013 г. – 18,7%; в 2017 г. – 17,9%; в 2020 г. – 27,6%; в РФ: в 2016 г. – 15,2% и 2017 г. – 20,5%.

Туберкулез является социальным заболеванием, поэтому вклад отдельных категорий граждан в формирование показателя смертности от туберкулеза населения АК оценен с учетом абсолютного числа умерших от туберкулеза лиц БОМЖ и лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях (табл. 2). Несмотря на то что доля лиц, находящихся в учреждениях ФСИН, составляет менее 1% от населения АК, эта категория населения значительным образом повлияла на увеличение территориального показателя смертности от туберкулеза в 1997-1999 гг. Одним из самых высоких показателей смертности от туберкулеза населения АК был в 1997 г. (40,4 на 100 тыс. населения, темп прироста – 41,3%). При этом половину умерших составлял контингент пенитенциарных учреждений (50,6%). Резкий рост

Таблица 1. Сравнительная характеристика изменений показателя смертности от туберкулеза населения АК и Российской Федерации по временным периодам

Table 1. Comparative characteristics of changes in tuberculosis mortality rates in AK and the Russian Federation by time periods

Период (годы)	Алтайский край		Российская Федерация		p_t
	средняя скорость изменения показателя за 1 год (ед.)	среднее значение показателя (на 100 тыс. нас.)	средняя скорость изменения показателя за 1 год (ед.)	среднее значение показателя (на 100 тыс. нас.)	
1991-2005	2,0	27,9 ± 5,1	1,0	17,2 ± 4,6	0,000
2006-2011	-1,2	31,4 ± 2,0	-1,5	16,3 ± 2,3	0,000
2012-2020	-1,9	20,5 ± 3,5	-1,0	8,0 ± 1,8	0,000

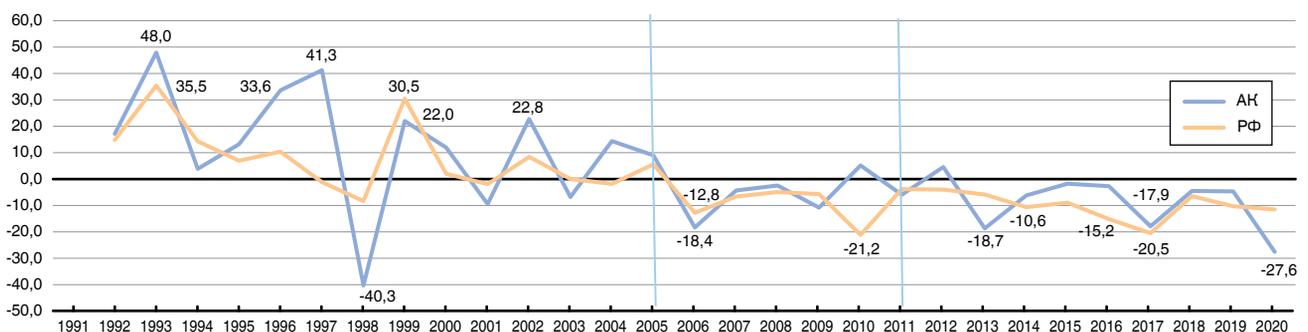


Рис. 2 Темпы прироста показателя смертности от туберкулеза населения Алтайского края и Российской Федерации, %, 1991-2020 г. г.

Fig. 2 The growth rate of tuberculosis mortality in Altai Kray and the Russian Federation, %, 1991-2020

Таблица 2. Структура показателя смертности от туберкулеза в Алтайском крае, 1997-1999 и 2004-2020 гг.

Table 2. Structure of tuberculosis mortality rate in Altai Kray, 1997-1999 and 2004-2020

Показатель	Абс. (%)										
	периоды 1997-1999 и 2004-2005 гг.					период 2006-2011 гг.					
	1997 n = 1082	1998 n = 642	1999 n = 785	2004 n = 1006	2005 n = 1090	2006 n = 882	2007 n = 838	2008 n = 816	2009 n = 719	2010 n = 752	2011 n = 717
Умершие от туберкулеза в учреждениях ФСИН	547 (50,6%)	124 (19,3%)	105 (13,4%)	38 (3,8%)	23 (2,1%)	13 (1,5%)	30 (3,6%)	16 (2,0%)	10 (1,4%)	24 (3,2%)	14 (2,0%)
Умершие от туберкулеза лица БОМЖ	-	-	-	84 (8,3%)	110 (10,1%)	104 (11,8%)	87 (10,4%)	59 (7,2%)	36 (5,0%)	49 (6,5%)	45 (6,2%)

Показатель	Абс. (%)									
	период 2012-2020 гг.									
	2012 n = 721	2013 n = 583	2014 n = 545	2015 n = 534	2016 n = 520	2017 n = 423	2018 n = 403	2019 n = 382	2020 n = 275	
Умершие от туберкулеза в учреждениях ФСИН	-	-	0	6 (1,1%)	0	9 (2,1%)	0	0	0	
Умершие от туберкулеза лица БОМЖ	21 (2,9%)	15 (2,6%)	18 (3,3%)	6 (1,1%)	11 (2,1%)	9 (2,1%)	13 (3,2%)	7 (1,8%)	1 (0,4%)	

смертности от туберкулеза в местах лишения свободы в 1997 г. был обусловлен недостатком противотуберкулезных препаратов и продуктов питания. Взаимодействие администрации АК, Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера и руководства пенитенциарной системы по снабжению колоний противотуберкулезными препаратами, другими медикаментами и продуктами питания позволило значительно снизить смертность от туберкулеза в учреждениях ФСИН уже в следующем, 1998 г. Реализация в АК Программы «ТБ-Алтай» с участием ВОЗ с 1999 г. обеспечила возможность проведения полноценного и контролируемого лечения всех впервые выявленных больных на территории АК и повышения эффективности лечения. После нормализации обстановки в пенитенциарных учреждениях в 1998 г. в АК смертность от туберкулеза значительно сократилась, уменьшилась до 19,3% доля умерших от туберкулеза в учреждениях ФСИН в структуре показателя смертности от туберкулеза. Проанализирована доля лиц БОМЖ в структуре смертности от туберкулеза населения АК, наибольшим этот показатель был в период 2005-2007 гг. (табл. 2). В условном периоде 2012-2020 гг. доля умерших среди лиц БОМЖ в

структуре смертности от туберкулеза населения АК составила 2,2%.

Проанализирована структура показателя «умершие от туберкулеза, не состоящие под наблюдением в системе Минздрава России» в АК, в котором учитываются несколько контингентов лиц: умершие в пенитенциарных учреждениях, лица БОМЖ, прибывшие с других территорий, не вставшие на учет в противотуберкулезных учреждениях края, и другие. Последние три категории условно назовем «остальные» (табл. 3). Мы имеем данные за 1998, 1999 г., 2004-2011 гг. (ф. № 33). В 1998, 1999, 2004 и 2005 г. отмечалось снижение доли умерших от туберкулеза в учреждениях ФСИН с 33,0 до 11,4%. По данным табл. 3, в 2006 г. зарегистрировано минимальное значение показателя – 7,6%, однако в 2007 г. он уже составил 19,0% и сохранялся до 2011 г. на достаточно высоком уровне (среднепогодный показатель за 2006-2011 гг. – 18,2%).

Умершие от туберкулеза лица БОМЖ в структуре показателя «умершие от туберкулеза, не состоящие под наблюдением в системе Минздрава России» в АК с 2004 по 2011 г. составляли 50,1% с наибольшими значениями в 2006 и 2007 г. (60,8 и 55,1% соответственно).

Таблица 3. Структура показателя «умершие от туберкулеза, не состоящие под наблюдением в системе Минздрава России», Алтайский край, (абс. числа, %), 1998-1999 гг. и 2004-2006 гг.

Table 3. Structure of the died of tuberculosis outside the follow-up system of the Russian Ministry of Health, Altai Kray, (abs. numbers, %), 1998-1999 and 2004-2006

Показатель	Абс. (%)										
	период 1998-1999 и 2004-2005 гг.					период 2006-2011 гг.					
	1998 n = 642	1999 n = 547	2004 n = 194	2005 n = 201	2006 n = 171	2007 n = 158	2008 n = 109	2009 n = 85	2010 n = 118	2011 n = 97	
ФСИН	212 (33,0%)	124 (22,7%)	38 (19,6%)	23 (11,4%)	13 (7,6%)	30 (19,0%)	21 (19,3%)	15 (17,6%)	24 (20,3%)	14 (14,4%)	
лица БОМЖ	-	-	84 (43,3%)	110 (54,8)	104 (60,8%)	87 (55,1%)	59 (54,1%)	36 (42,4%)	49 (41,5%)	45 (46,4%)	
Остальные	-	-	72 (37,1%)	68 (33,8%)	54 (31,6%)	41 (25,9%)	29 (26,6%)	34 (40,0%)	45 (38,2%)	38 (39,2%)	

Выводы

1. Для многолетней динамики показателя смертности от туберкулеза населения АК характерны:
 - значительное превышение среднемноголетнего значения показателя по сравнению с показателем в РФ;
 - интенсивный рост показателя в условном периоде 1991-2005 гг., умеренное снижение в условном периоде 2006-2011 гг. и ускоренное снижение в условном периоде 2012-2020 гг. (в РФ умеренный рост в условном периоде 1991-2005 гг. и снижение в последующих периодах);

- высокие темпы прироста показателя в периоде 1991-2005 гг. и умеренные темпы снижения в последующие периоды в отдельные годы в АК и в РФ;
 - тренд (полиномиальная линия) показателя – рост в условном периоде 1991-2005 гг. и снижение в последующие периоды в АК и в РФ.
2. Статистическим методом установлено, что на формирование показателя смертности от туберкулеза населения АК оказывали показатели:
 - смертность от туберкулеза в учреждениях ФСИН в 1997 и 1998 г.,
 - смертность от туберкулеза среди лиц БОМЖ в 2005-2008 гг.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 9. - С. 59-67.
2. Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Баласанянц Г. С., Васильева И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 1. - С. 54-61.
3. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 7-14.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
5. Еременко Е. П., Бородулина Е. А., Сергеева И. А., Кудлай Д. А., Бородулин Б. Е. Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 4. - С. 48-52.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 5. - С. 15-24.
7. Саенко С. С., Стерликов С. А., Саенко Г. И. Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 5. - С. 44-50.
8. Сборник статистических материалов ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России «Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах», Новосибирск, 2021. - 104 С.
9. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
10. Филинюк О. В., Аллилуев А. С., Амичба Д. Э., Голубчиков П. Н., Попелю Ю. С., Добкина М. Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 2. - С. 45-51.
11. Global Tuberculosis Report 2021, WHO.
12. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // Eur. Respir. J. - 2012. - Vol. 40 (S56). - P. 416.
13. The End TB Strategy, 2021, WHO.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-14. (In Russ.)
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
5. Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 48-52. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15-24. (In Russ.)
7. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Saenko G.I. Predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis, resistance to rifampicin, and HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 44-50. (In Russ.)
8. *Sbornik statisticheskikh materialov FGBU Novosibirskiy nauchno-issledovatel'skiy institut tuberkuleza Minzdrava Rossii Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [The collection of articles by Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Russian Ministry of Health. Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, 2021, 104 p.
9. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
10. Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Golubchikov P.N., Amichba D.E., Popelov Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 45-51. (In Russ.)
11. Global Tuberculosis Report 2021, WHO.
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40 (S56), pp. 416.
13. The End TB Strategy, 2021, WHO.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: 8 (385) 256-68-64.

Сметанина Екатерина Александровна
доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии
с курсом ДПО.
E-mail: smekals@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4985-5264

Сметанин Александр Георгиевич
профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии
с курсом ДПО.
E-mail: smetaleksandr@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8398-5743

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,
40, Lenin Ave.,
Barnaul, 656038.
Phone: +7 (385) 256-68-64.

Ekaterina A. Smetanina
Associate Professor of Pulmonology and Phthisiology
Department with Professional Development Training
Email: smekals@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4985-5264

Aleksandr G. Smetanin
Professor of Pulmonology and Phthisiology Department
with Professional Development Training
Email: smetaleksandr@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-8398-5743

Поступила 21.11.2021

Submitted as of 21.11.2021



Особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулезного перикардита

О. В. ВЕЛИКАЯ¹, Н. Е. ХОРОШИЛОВА¹, А. В. ЛУШНИКОВА¹, Р. Ю. ПРОКУШЕВ²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», г. Воронеж, РФ

²КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой», г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай туберкулезного перикардита у больного с диссеминированным туберкулезом легких. При рентгеновском обследовании у пациента выявлены значительное увеличение размеров тени сердца, наличие жидкости в перикарде до 1 л. Этиология процесса верифицирована выявлением микобактерий туберкулеза (МБТ) методом посева перикардиальной жидкости, при этом установлена лекарственная чувствительность МБТ. Это дало возможность составить эффективную схему лечения и излечить туберкулезный перикардит и диссеминированный туберкулез легких. Для диагностики и мониторинга за туберкулезным перикардитом использовали Эхо-КГ.

Ключевые слова: экссудативный перикардит, туберкулез, пункция перикарда

Для цитирования: Великая О. В., Хорошилова Н. Е., Лушникова А. В., Прокушев Р. Ю. Особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулезного перикардита // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 39-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-39-43>

Specific Features of Diagnosis, Clinical Course and Treatment of Tuberculosis Pericarditis

O. V. VELIKAYA¹, N. E. KHOROSHILOVA¹, A. V. LUSHNIKOVA¹, R. YU. PROKUSHEV²

¹Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Voronezh Regional Clinical TB Dispensary Named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of tuberculosis pericarditis in a patient with disseminated pulmonary tuberculosis. X-ray examination of the patient revealed a significant increase in the size of the heart shadow, some fluid in the pericardium up to 1 liter was visualized. The etiology of the disorder was verified by detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) by pericardial fluid culture, and drug sensitivity testing of MTB was performed. Thus an effective treatment regimen was developed, tuberculosis pericarditis and disseminated pulmonary tuberculosis were cured. Echo-CG was used for diagnosis and monitoring of the course of tuberculosis pericarditis.

Key words: exudative pericarditis, tuberculosis, pericardial puncture

For citations: Velikaya O.V., Khoroshilova N.E., Lushnikova A.V., Prokushev R.Yu. Specific features of diagnosis, clinical course and treatment of tuberculosis pericarditis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 39-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-39-43>

Для корреспонденции:

Хорошилова Надежда Егоровна
E-mail: Presto1502@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda E. Khoroshilova
Email: Presto1502@mail.ru

Одним из тяжелых проявлений туберкулеза является поражение перикарда. Туберкулезный перикардит (ТП) – патология относительно редкая, встречается в 4% случаев заболеваний перикарда в развитых странах, в развивающихся странах 50% кардиальных выпотов приходится на туберкулезную этиологию [4]. У пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции 90% перикардитов имеет туберкулезную этиологию [2].

ТП встречается в любом возрасте, чаще у лиц мужского пола. При жизни выявить перикардит, а главное определить его этиологию, бывает сложно. Обусловлено это большим разнообразием форм и клинических проявлений болезни, часто замаскированной симптомами сопутствующих заболеваний. Клиническая картина ТП определяется клиническим течением, зависит от количества и характера жидкости в перикардиальной сорочке, от осложнений и

главным образом от клинической формы туберкулеза [3]. ТП может быть самостоятельным и единственным проявлением туберкулеза, но чаще возникает на фоне поражения органов дыхания. В связи с трудностью диагностики летальность составляет 17-40% в течение 6 мес. после начала заболевания. Верификация диагноза основывается на обнаружении микобактерий туберкулеза в перикардиальной жидкости культуральным методом, ДНК микобактерий молекулярно-генетическим методом либо гистологическим исследованием перикарда [1]. Примером особенностей диагностики, клинического течения и лечения ТП служит следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной Н. (1966 г. р.) поступил в стационар Воронежского областного противотуберкулезного

диспансера 16.02.2018 г. При поступлении жалобы на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 38°C, учащенное сердцебиение, общую слабость.

Анамнез заболевания. Патология в легких выявлена в 2017 г. при проведении периодического флюорографического обследования, при предыдущем обследовании (2 года назад) патологии не было. Пациент на дообследование не являлся, злоупотреблял алкоголем, вел асоциальный образ жизни; 15.02.2018 г. пациент поступил в районную больницу с жалобами на сухой кашель, одышку, повышение температуры тела до 37,5°C. Проведено обследование: анализ мокроты методом микроскопии – кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены; при обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) выявлена патология легких. Консультирован врачом-фтизиатром, предварительный диагноз «диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ(-)», больной направлен в противотуберкулезный диспансер.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Больной пониженного питания. Периферических отеков нет. Кожные покровы бледные. Над легкими при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 24-26 в минуту. Тоны сердца глухие, ритмичные. Пульс – 115 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление – 90/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется на 5 см ниже края реберной дуги.

Ультразвуковое исследование ОГК и брюшной полости 18.02.2018 г.: в плевральной полости справа свободная жидкость до 25 мм с гиперэхогенными перегородками; в плевральной полости слева свободная жидкость до 10 мм; признаки выраженных диффузных изменений печени с начальными признаками билиарной гипертензии.

На ЭКГ от 16.02.2018 г.: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120 в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Диффузные изменения миокарда (рис. 1).

Обзорная рентгенография ОГК от 15.02.2018 г.: по всем легочным полям, больше в верхних отде-

лах, множественные мелкие очаги. С обеих сторон множественные костные мозоли ребер, обширные плевральные наложения. Границы сердца расширены. Рентгенологическая картина соответствует диссеминированному туберкулезу легких в фазе инфильтрации (рис. 2).



Рис. 2. Пациент Н. Рентгенограмма ОГК от 15.02.2018 г. Описание в тексте

Fig. 2. Patient N. Chest X-ray as of 15.02.2018, described in the text

Общий анализ крови: гемоглобин – 111 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,9, лейкоциты – $5,2 \times 10^9$ /л, базофилы – 1%, эозинофилы – 2%, П – 2%, сегментоядерные – 53%, лимфоциты – 14%, моноциты – 18%, СОЭ – 20 мм/ч, тромбоциты – 98×10^{12} /л.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, мутная, удельный вес – 1010, белок – 0,11 г/л, эпителий плоский – 0-1 в поле зрения, лейкоциты – 1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,2 ммоль/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, билирубин общий – 36 мкмол/л, билирубин связанный – 11,0 мкмол/л, билирубин свободный – 25 мкмол/л,

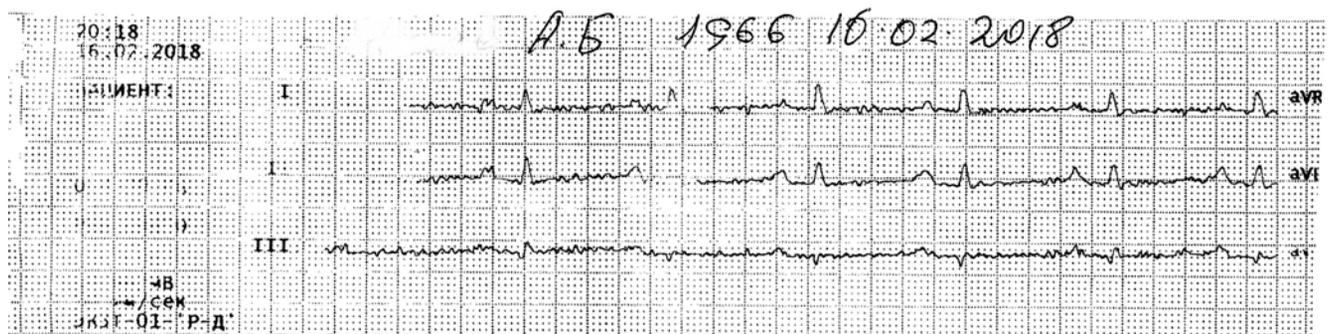


Рис. 1. Больной Н. ЭКГ от 16.02.2018 г. Описание в тексте

Fig. 1. Patient N. ECG of 16.02.2018, described in the text

АСАТ – 32 МЕ/л, АЛАТ – 24 МЕ/л, холестерин – 2,2 ммоль/л, общий белок – 68 г/л, креатинин – 0,086 мкмоль/л.

Результат анализа мокроты молекулярно-генетическим методом с использованием GeneXpert получен 19.02.2018 г. – выявлена ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину. Исследования мокроты методом люминесцентной микроскопии положительных результатов не дали.

С 19.02.2018 г. пациент начал лечение противотуберкулезными препаратами по IV режиму химиотерапии (пиразинамид – 2,0 г, капреомицин – 1,0 г, левофлоксацин – 0,75 г, протионамид – 0,75 г, циклосерин – 0,75 г, аминосалициловая кислота – 8,0 г). Учитывая жидкость в плевральной полости, был назначен фуросемид 10 мг/сут. На фоне лечения состояние не улучшалось: сохранялись выраженная одышка, тахикардия (до 100 в минуту), при компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлена жидкость в плевральных полостях, расширение тени сердца (рис. 3 а, б).

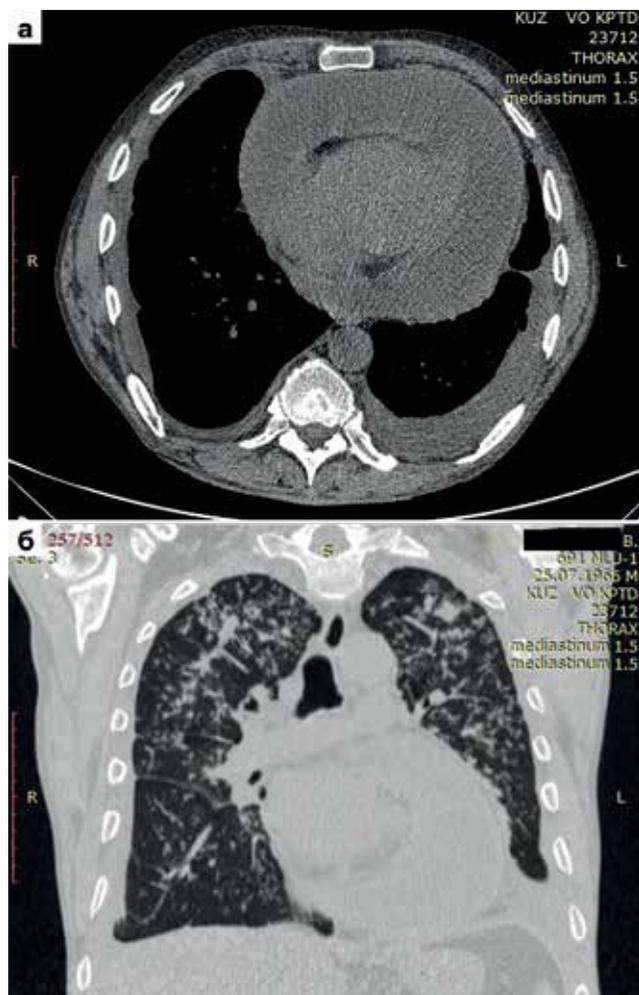


Рис. 3. КТ ОГК от 21.02.2018 г. (а), реконструкция, фронтальный срез (б). Диффузные изменения в легких, жидкость в плевральных полостях
Fig. 3. Chest CT as of 21.02.2018. (a), reconstruction, frontal slice (b). Diffuse changes in lungs, fluid in pleural cavities

22.02.2018 г. проведена Эхо-КГ: выявлены картина «качающегося» сердца, выраженная сепарация листков перикарда, выпот в полости перикарда объемом до 1 л (рис. 4 а, б).

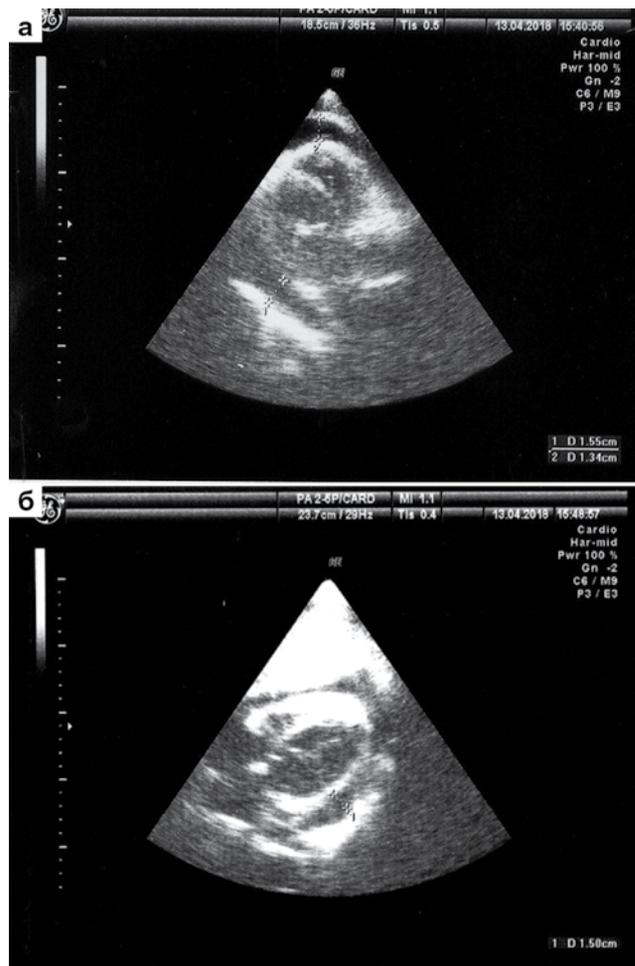


Рис. 4. Пациент Н. Эхо-КГ от 22.02.2018 г. Описание в тексте

Fig. 4. Patient N. Echo CT as of 22.02.2018, described in the text

Больной консультирован кардиохирургом, предварительный диагноз «туберкулезный перикардит?» Рекомендовано: увеличить суточную дозу фуросемида до 80 мг, при отсутствии эффекта консервативного лечения провести пункцию перикарда.

При проведении контрольной Эхо-КГ 26.02.2018 г. динамики нет; 02.03.2018 г. проведена пункция перикарда: получено до 1 200 мл мутной серозной жидкости. Пробы жидкости направлены для исследования на МБТ, неспецифическую флору и цитологию.

После удаления жидкости из перикарда наблюдалось кратковременное улучшение состояния пациента. Однако вскоре вновь усилилась одышка, на контрольных Эхо-КГ отмечалось продолжение накопления жидкости в перикарде; 27.03.2018 г. назначены преднизолон 30 мг/сут в течение 14 дней с постепенной отменой препарата 5 мг в неделю, симптоматическая терапия.

Методом Vactec 11.04.2018 г. получен результат посева на жидкие питательные среды жидкости из перикарда – обнаружены МБТ с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, капреомицину, амикацину.

Лечение скорректировано, назначена схема: пиразинамид – 2,0 г, левофлоксацин – 0,75 г, протионамид – 0,75 г, циклосерин – 0,75 г, линезолид – 0,6 г, этамбутол – 1,6 г.

При последующем наблюдении в состоянии пациента отмечалось улучшение: уменьшилась одышка, наблюдалось урежение пульса до 80 уд/мин, на контрольных Эхо-КГ отмечалось постепенное уменьшение количества жидкости в перикарде.

Электрокардиограмма от 08.05.2018 г.: синусовый ритм с ЧСС 85 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Диффузные изменения миокарда (рис. 5).

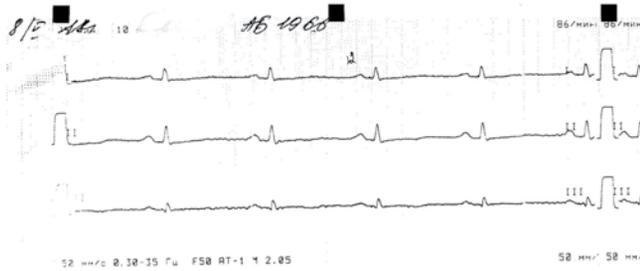


Рис. 5. Пациент Н. Электрокардиограмма от 08.05.2018 г. Описание в тексте

Fig. 5. Patient N. Electrocardiogram of 08.05.2018, described in the text

На КТ ОГК от 20.09.2018 г.: динамика положительная: инфильтративно-очаговые изменения в легких частично рассосались, уменьшилось количество жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда (рис. 6).

Больной получил 08.11.2018 г. 240 доз от начала химиотерапии. Учитывая положительную клинико-рентгенологическую динамику, отсутствие бактериовыделения, пациент переведен на фазу продолжения лечения: пиразинамид – 2,0 г, циклосерин – 0,75 г, левофлоксацин – 0,75 г, линезолид – 0,6 г, этамбутол – 1,6 г до момента достижения 310 доз.

02.04.2019 г. Пациент выписан на амбулаторное лечение. При контрольной КТ ОГК от 25.07.2019 г. отмечалось дальнейшее уплотнение очаговых и фокусных теней в легких, жидкости в перикарде и плевральных полостях нет (рис. 7).

Заключение

Представлен случай диссеминированного туберкулеза легких в сочетании с туберкулезным плевритом и ТП. У пациента отсутствовало бактериовыделение, но в мокроте были обнаружены ДНК МБТ, и лишь из перикардиальной жидкости



Рис. 6. Пациент Н. КТ ОГК от 20.09.2018 г. (а), реконструкция фронтальная проекция (б). Описание в тексте

Fig. 6. Patient N. Chest CT as of 20.09.2018. (a), reconstruction, frontal slice (b) Described in the text

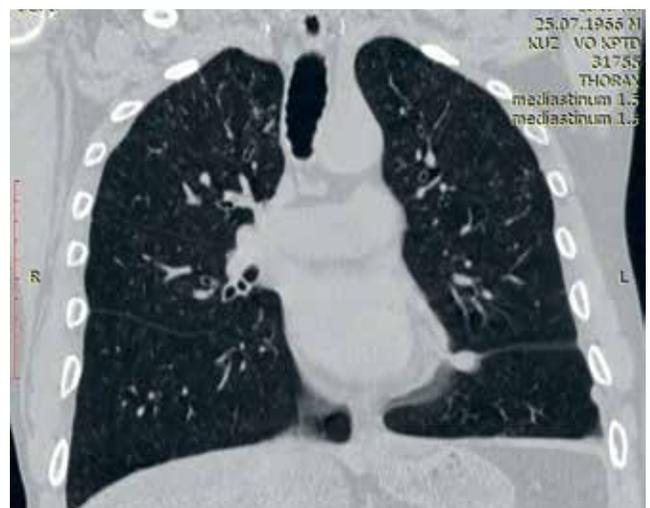


Рис. 7. КТ ОГК от 25.07.2019 г. реконструкция, фронтальная проекция. Описание в тексте

Fig. 7. Chest CT as of 25.07.2019. Reconstruction, frontal slice. Described in the text

удалось получить МБТ методом посева и установить весь спектр лекарственной устойчивости. Полученные сведения позволили назначить эффективную схему лечения. Кроме этого, в течение

14 дней использовался преднизолон 30 мг/сут с постепенной отменой. В результате длительного лечения удалось достичь излечения туберкулеза легких и перикарда.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Благова О. В., Алиева И. Н., Сенчихин П. В., Назарова Л. Д., Чернявский С. В., Сорокин Г. Ю., Павленко Е. В., Седов В. П., Гагарина Н. В., Саркисова Н. Д. Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 55-62.
2. Демин А. А., Дробышева В. П. Болезни перикарда // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 1, № 129. – С. 90-98.
3. Курамшин Д. А., Бузина Н. Е., Степанова Н. А. Перикардит, вызванный микобактерией туберкулеза (клиническое наблюдение) // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 41-44.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>

REFERENCES

1. Blagova O.V., Alieva I.N., Senchikhin P.V., Nazarova L.D., Chernyavskiy S.V., Sorokin G.Yu., Pavlenko E.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Sarkisova N.D. Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment. *Rossiysky Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2019, vol. 24, no. 11, pp. 55-62. (In Russ.)
2. Demin A.A., Drobysheva V.P. Pericarditis diseases. *Rossiysky Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016, vol. 1, no. 129, pp. 90-98. (In Russ.)
3. Kuramshin D.A., Buzina N.E., Stepanova N.A. Pericarditis caused by Mycobacterium tuberculosis (a clinical case). *Novaya Nauka: Sovremennoye Sostoyaniye I Puti Razvitiya*, 2017, vol. 3, no. 3, pp. 41-44. (In Russ.)
4. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: 8 (473) 237-28-54.

Великая Ольга Викторовна
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Хорошилова Надежда Егоровна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: Presto1502@mail.ru

Лушникова Анна Владимировна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: anna-lushnikova@yandex.ru

Прокушев Роман Юрьевич
КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой»,
заведующий отделением.
394070, г. Воронеж, ул. Тепличная, д. 1.
Тел.: 8 (473) 234-38-05.
E-mail: prok2r@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 237-28-54.

Olga V. Velikaya
Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

Nadezhda E. Khoroshilova
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: Presto1502@mail.ru

Anna V. Lushnikova
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: anna-lushnikova@yandex.ru

Roman Yu. Prokushev
Voronezh Regional Clinical TB Dispensary
named after N.S. Pokhvisneva,
Head of Department.
1, Teplichnaya St., Voronezh, 394070.
Phone: +7 (473) 234-38-05.
Email: prok2r@gmail.com

Поступила 4.06.2021

Submitted as of 4.06.2021



Клинический случай лимфангиолейомиоматоза легких

С. С. КАЗАКОВА, Е. В. АФТАЕВА, З. В. ЗИНОВЬЕВА

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) легких у пациентки Н. 44 лет, длительное время страдающей этим заболеванием. Продемонстрированы характерные классические признаки ЛАМ – прогрессирующее течение, тонкостенные воздушные полости в легких, забрюшинная лимфаденопатия, рецидивирующие пневмотораксы.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, пневмоторакс, компьютерная томография высокого разрешения

Для цитирования: Казакова С. С., Афтаева Е. В., Зиновьева З. В. Клинический случай лимфангиолейомиоматоза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 44-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-44-47>

A Clinical Case of Pulmonary Lymphangiomyomatosis

S. S. KAZAKOVA, E. V. AFTAeva, Z. V. ZINOVIEVA

Ryazan State Medical University Named after I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) in a 44-year-old female Patient N., who has been suffering from this disease for a long time. It depicts characteristic classic signs of LAM – a progressive course, thin-walled air cavities in the lungs, retroperitoneal lymphadenopathy, and recurrent pneumothoraxes.

Key words: lymphangiomyomatosis, pneumothorax, high resolution computed tomography

For citations: Kazakova S. S., Aftaeva E. V., Zinovieva Z. V. A clinical case of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 44-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-44-47>

Для корреспонденции:

Казакова Светлана Сергеевна
E-mail: kz-swetlana@yandex.ru

Correspondence:

Svetlana S. Kazakova
Email: kz-swetlana@yandex.ru

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое мультисистемное заболевание, возникающее самостоятельно или в сочетании с туберозным склерозом, приводящее к диффузному кистозному поражению легочной паренхимы с прогрессирующим нарушением функции легких и нередко сочетающееся с опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства (ангиомиолипомы, лимфангиолейомиомы и др.) [4, 8]. Важной особенностью ЛАМ является поражение только женщин репродуктивного возраста [6]. По данным статистики, заболеваемость составляет 1 : 400 000 [5].

Впервые лейомиоматоз легких описан в 1937 г. L. Burell и J. Ross.

В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения внесла изменения в классификацию и ЛАМ был отнесен в новую группу периваскулярных эпителиоидно-клеточных опухолей. Раньше ЛАМ считался интерстициальным заболеванием легких, но теперь известен как деструктивное метастазизирующее новообразование низкой степени злокачественности [10].

ЛАМ может быть связан с микронодулярной гиперплазией пневмоцитов II типа, особенно у людей с туберозным склерозом [9, 10]. Этиология ЛАМ неизвестна, однако тот факт, что это заболевание возникает в основном у женщин детородного возраста и усугубляется высоким уровнем эстрогена, предполагает роль гормонов. Также существуют

данные о наличии мутаций в генах туберозного склероза (TSC1 и TSC2) в случаях спорадического ЛАМ и ЛАМ, ассоциированного с туберозным склерозом [2].

ЛАМ характеризуется персистирующим расширением лимфатических сосудов и интерстициальной пролиферацией патологических гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клетки) в легких, почках и лимфатических узлах, что может вызывать обструкцию венул, лимфатических сосудов и малых дыхательных путей. Причиной развития хилоторакса или кашля с хилезной мокротой при ЛАМ является поражение лимфатических сосудов. Поражение стенок кровеносных сосудов приводит к внутрилегочным микрокровоотечениям, а поражение дыхательных путей с последующей бронхиальной обструкцией и изменением архитектоники легочной паренхимы – к появлению «воздушных ловушек», а позже и кист. В легких существуют две возможные фазы распространения ЛАМ. Ранняя фаза – пролиферация незрелых мышечных клеток, которые покрывают альвеолярные стенки, бронхиолы, плевру и стенки сосудов, включая лимфатические пути. В поздней фазе происходят развитие кистозных полостей и более широкое разрастание мышечных клеток по всей легочной паренхиме. Патологические процессы в легких необратимы. Частым осложнением ЛАМ является пневмоторакс [3].

Существуют две морфологические формы данного заболевания: очаговая (возникновение в легких опухолевидных образований, морфологическая структура которых соответствует лейомиомам) и диффузная (на поверхности легких множество мелкокистозных эмфизематозных вздутий, которые по мере прогрессирования заболевания увеличиваются в объеме). Очаговая форма может протекать бессимптомно и выявляться при периодическом флюорографическом исследовании и имеет более благоприятное течение. При диффузной же форме первым клиническим проявлением является одышка, неуклонно усиливающаяся при прогрессировании заболевания, а наиболее частым осложнением – пневмоторакс [2].

Менее распространенные клинические проявления связаны с хилотораксом и хилезным асцитом. Интересно отметить, что обострения ЛАМ могут появляться во время беременности и менструации, а также при приеме экзогенных эстрогенов [7].

Согласно «Клиническим рекомендациям Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза» (2010 г.), диагноз ЛАМ ставится на основании: данных компьютерной томографии высокого разрешения, типичных для этого заболевания (множественные небольшие (около 5 мм в диаметре) тонкостенные кисты, не имеющие зональной тенденции в легких, пневмоторакс, хилезный выпот и др.); свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого; наличия хилоторакса [5]. При отсутствии информации о внелегочных проявлениях в период постановки диагноза ЛАМ рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) брюшной полости для выявления ангиомиолипом и поражения лимфатических узлов. Лейомиомы могут развиваться в брюшной полости, забрюшинном пространстве, матке, кишечнике, почках. Также рекомендована магнитно-резонансная томография головного мозга ввиду нередкой встречаемости менингиом у пациентов с ЛАМ.

Дифференциальная диагностика обычно проводится с гистиоцитозом X (гистиоцитоз из клеток Лангерганса), интерстициальными заболеваниями легких, кистозными бронхоэктазами и др. и требует не только компьютерной томографии высокого разрешения, но и гистологических и иммуногистохимических методов [1, 2].

Пациентка Н. (44 года) неоднократно проходила обследование и лечение в торакальном отделении ГБУ РО «ОКБ» (г. Рязань) с диагнозом ЛАМ легких. Каждая госпитализация была связана с ухудшением состояния (одышка, боль в грудной клетке), вызванного спонтанным пневмотораксом и прогрессированием заболевания. ЛАМ был диагностирован в 2003 г. по данным компьютерной томографии высокого разрешения (множественные тонкостенные воздушные полости в легких, пневмоторакс) и патолого-анатомического исследования (фрагменты

легочной ткани с выраженным пневмосклерозом, эмфиземой, хроническим неспецифическим воспалением, очаговым гемосидерозом, плевра с очаговой лимфоидной инфильтрацией). Из анамнеза известно: профессиональных вредностей не имела, курение отрицала, наследственность не отягощена.

Госпитализация пациентки Н. летом 2020 г. вызвана жалобами на одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке, общую слабость, болезненность в грудной клетке справа. Лабораторное и инструментальное обследование выполнено: группа крови 0(1), Rh – отрицательный. Общий анализ крови: эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 152 г/л, лейкоциты – $13,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, нейтрофилы – 73%, лимфоциты – 17%, моноциты – 8%, СОЭ – 9 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 60 г/л, билирубин общий – 9,4 мкмоль/л (прямой – 2,0, непрямой – 7,4), АСАТ – 15 Ед, АЛАТ – 32 Ед, мочевины – 3,3 ммоль/л, креатинин – 0,040 ммоль/л, остаточный азот – 14,2. Коагулограмма: тромбиновое время – 16,9 с, фибриноген – 4,53 г/л, АЧТВ – 18,8 с, МНО – 0,88, протромбиновое время – 9,9. RW – антитела не обнаружены.

По данным компьютерной томографии в легких с обеих сторон по всем легочным полям определялись множественные тонкостенные воздушные полости без содержимого. В переднебазальном отделе справа выявлен участок пневмоторакса размером $75 \times 33 \times 128$ мм, а также пристеночный пневмоторакс в апикальной зоне небольших размеров, коллапс правого легкого, в нижней доле субплеврально фиброзные тяжи, плевра в этой области утолщена, умеренный осумкованный плевральный выпот. Просветы трахеи, главных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов прослеживаются, обычного размера, проходимы. Заключение: КТ-картина ЛАМ. Пневмоторакс, осумкованный плевральный выпот справа. Выполнена операция торакоцентез, дренирование правой плевральной полости (рис. 1).

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастным усилением выявлена лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов, что весьма характерно для пациентов с ЛАМ.

Также выполнена КТ головы ввиду нередкого сочетания ЛАМ и опухолей мозговых оболочек. По результатам исследования – органических изменений в головном мозге не выявлено.

Проводилось лечение: антибактериальная терапия, обезболивающая терапия, постоянная инсуффляция O_2 . На фоне лечения общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые – чистые, обычного цвета. Температура тела – $36,6^\circ C$. Система органов дыхания: частота дыхательных движений 17 в минуту. При аускультации дыхание проводилось с обеих сторон. Система кровообращения: артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений –



Рис. 1. Селективные фронтальные, сагиттальный и аксиальный КТ-срезы в режиме легочного окна пациентки Н. демонстрируют выраженные патологические изменения в легких, характерные для ЛАМ (тонкостенные воздушные полости, фиброзные тяжи, участки пневмоторакса, умеренный плевральный выпот). Определяются тени дренажных трубок, подкожная эмфизема справа

Fig. 1. Selective frontal, sagittal and axial CT-sections in the lung window mode of Patient N. demonstrate pronounced pathological changes in the lungs characteristic of LAM (thin-walled air cavities, fibrous cords, areas of pneumothorax, and moderate pleural effusion). Shadows of drainage tubes and subcutaneous emphysema on the right are visualized

68 уд/мин. Желудочно-кишечный тракт: живот правильной формы, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Физиологические отправления в норме. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки отмечалась положительная динамика – легкие расправлены. Выполнен химический плевродез. Дренаж удален. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Спустя 4 мес. пациентка Н. снова поступила в больницу с жалобами на выраженную одышку. На рентгенограмме органов грудной клетки в верхнем отделе слева определялся пневмоторакс. Фиброзный тяж на границе средних и нижних отделов правого легкого. Диффузные, преимущественно ретикулярные изменения в обоих легких. Реберно-диафрагмальные синусы облитерированы. Тень сердца

и крупных сосудов без особенностей. Заключение: ЛАМ, пневмоторакс слева (рис. 2).

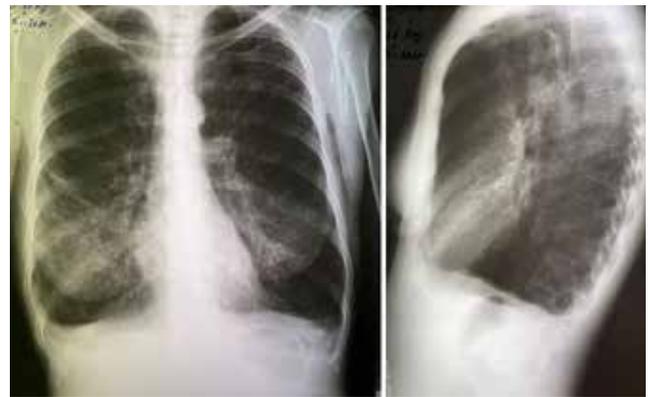


Рис. 2. Обзорные рентгенограммы грудной клетки в прямой и левой боковой проекции пациентки Н. демонстрируют левосторонний апикальный пневмоторакс, интерстициальные изменения в легких, ассоциированные с ЛАМ

Fig. 2. The plain chest X-ray in the frontal and left lateral views of Patient N. demonstrates left-sided apical pneumothorax and interstitial changes in the lungs associated with LAM

Таким образом, ЛАМ является заболеванием хроническим, прогрессирующим, полностью вовлекающим в патологический процесс легочную паренхиму, что наблюдалось у нашей пациентки. Фиброзные субплевральные изменения формировались на фоне многократных рецидивирующих пневмотораксов и последующих лечебных вмешательств. Особенностью демонстрации данного клинического случая явилась весьма характерная клиническая, морфологическая и лучевая картина ЛАМ, а также длительное прогрессирующее течение заболевания (более 17 лет) с классическими для ЛАМ изменениями легочной паренхимы, забрюшинной лимфаденопатией, осложнявшееся рецидивирующими пневмотораксами.

ЛАМ является относительно редким заболеванием, поэтому часто врачи могут быть недостаточно осведомлены о характере и сущности патологических процессов, протекающих в легких и других органах при данной нозологии. Это в свою очередь приводит к достаточно поздней постановке диагноза ЛАМ, развитию осложнений, что снижает качество жизни пациентов, а иногда приводит к преждевременной летальности. Благодаря широкому внедрению КТ в клиническую практику показатели заболеваемости и распространенности ЛАМ в ближайшее время будут непременно возрастать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова С. С., Хазов П. Д., Колесов В. Ю. МСКТ в диагностике лимфоидной пневмонии: Мат-лы Межрегион. науч. конф. РязГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2014. - С. 121-124.
2. Шашина М. М., Шаповалова Т. Г., Казиминова Н. Е., Рябова А. Ю., Архангельская Е. Е., Лифанова Д. В., Чернышкова М. А. Лимфангиолейомиоматоз легких (описание клинического случая) // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2017. - Т. 13, № 4. - С. 828-833.
3. Ataya A., Brantly M., Riley L. Lymphangioliomyomatosis (LAM) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2018. - Vol. 198, № 4. - P. P7-P8.
4. Bissler J. J., Kingswood J. C., Radzikowska E. et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, № 8. - P. e0180939
5. Johnson S. R., Cordier J. F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 35, № 1. - P. 14-26. doi:10.1183/09031936.00076209 - Pubmed citation
6. Liu J., Zhao W., Ou X. et al. Mutation spectrums of TSC1 and TSC2 in Chinese women with lymphangioliomyomatosis (LAM) // *PLoS One.* - 2019. - Vol. 14, № 12. - P. e0226400.
7. Oberstein E. M., Fleming L. E., Gomez-Marin O., Glassberg M. K. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease // *J. Womens Health (Larchmt).* - 2003. - Vol. 12, № 1. - P. 81-85.
8. Sclafani A., VanderLaan P. Lymphangioliomyomatosis // *N. Engl. J. Med.* - 2018. - Vol. 378, № 23. - P. 2224.
9. Silva D. L., Pinto P., Costa M., Maia R., Rodrigues C. Pneumothorax as a presentation of tuberous sclerosis-associated lymphangioliomyomatosis // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* - 2019. - Vol. 6, № 10. - P. 001264.
10. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A. G. et al. for the WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification // *J. Thorac. Oncol.* - 2015. - Vol. 10, № 9. - P. 1243-1260.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
Тел.: 8 (4912) 97-18-01.

Казакова Светлана Сергеевна
доцент кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.
E-mail: kz-svetlana@yandex.ru

Афтаева Елена Васильевна
ассистент кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.
E-mail: aftaeva.elena@gmail.com

Зиновьева Зоя Валерьевна
ординатор кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.
E-mail: zoyazinoveva.1994@mail.ru

REFERENCES

1. Kazakova S.S., Khazov P.D., Kolesov V.Yu. MSCT in the diagnosis of lymphocytic pneumonia. *Mat-ly Mezhregion. Nauch. Konf. RyazGMU Im. Akad. I.P. Pavlova.* [Abst. Book of Inter-Regional Research Conference of Ryazan State Medical University Named after I.P. Pavlov]. 2014. pp. 121-124. (In Russ.)
2. Shashina M.M., Shapovalova T.G., Kazimirova N.E., Ryabova A.Yu., Arkhangel'skaya E.E., Lifanova D.V., Chernyshkova M.A. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (a clinical case). *Saratovsky Nauchno-Meditsinsky Journal*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 828-833. (In Russ.)
3. Ataya A., Brantly M., Riley L. Lymphangioliomyomatosis (LAM). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 198, no. 4, pp. P7-P8.
4. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 8, pp. e0180939.
5. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, no. 1, pp. 14-26. doi:10.1183/09031936.00076209, Pubmed citation.
6. Liu J., Zhao W., Ou X. et al. Mutation spectrums of TSC1 and TSC2 in Chinese women with lymphangioliomyomatosis (LAM). *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 12, pp. e0226400.
7. Oberstein E.M., Fleming L.E., Gomez-Marin O., Glassberg M.K. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2003, vol. 12, no. 1, pp. 81-85.
8. Sclafani A., VanderLaan P. Lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, no. 23, pp. 2224.
9. Silva D.L., Pinto P., Costa M., Maia R., Rodrigues C. Pneumothorax as a presentation of tuberous sclerosis-associated lymphangioliomyomatosis. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2019, vol. 6, no. 10, pp. 001264.
10. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. for the WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. 1243-1260.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ryazan State Medical University Named after I.P. Pavlov,
9, Vysokovoltnaya St.,
Ryazan, 390026.
Phone: 8 (4912) 97-18-01.

Svetlana S. Kazakova
Associate Professor at Phthysiology Department with Training
in X-ray Diagnostics.
Email: kz-svetlana@yandex.ru

Elena V. Aftaeva
Assistant of Phthysiology Department with Training in X-ray
Diagnostics.
Email: aftaeva.elena@gmail.com

Zoya V. Zinovieva
Resident Physician at Phthysiology Department with Training
in X-ray Diagnostics.
Email: zoyazinoveva.1994@mail.ru

Поступила 5.04.2021

Submitted as of 5.04.2021



Язва языка как проявление ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

А. В. КУКУРИКА¹, И. А. ЮРОВСКАЯ², Е. И. ЮРОВСКАЯ³

¹Городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

³Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

РЕЗЮМЕ

Туберкулез языка относится к числу редких локализаций внелегочного туберкулеза. Приведен клинический случай туберкулезного глоссита на фоне легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больного с ВИЧ-инфекцией 35 лет. Несмотря на относительно быструю верификацию диагноза, сложность клинической ситуации состояла в дифференциальной диагностике с неспецифическим поражением, отсутствием сведений о ВИЧ-статусе, выявлении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Данный случай демонстрирует поэтапную диагностику и лечение туберкулезной язвы языка. Комплексное обследование с применением молекулярно-генетических, бактериологических, гистологических и лучевых методов диагностики способствовало своевременному назначению адекватной схемы противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулез языка, язва языка, внелегочный туберкулез, МЛУ-ТБ, ВИЧ-инфекция, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Кукурика А. В., Юровская И. А., Юровская Е. И. Язва языка как проявление ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 48-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-48-52>

Tongue Ulcer as a Manifestation of Secondary HIV-Associated Multidrug-Resistant Tuberculosis

A. V. KUKURIKA¹, I. A. IUROVSKAIA², E. I. IUROVSKAIA³

¹Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine

²M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

³Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

Tuberculosis of the tongue is one of the rare localizations of extrapulmonary tuberculosis. The article presents a clinical case of secondary tuberculous glossitis with concurrent multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in a 35-year-old HIV-infected patient. Despite relatively rapid verification of the diagnosis, the clinical situation was difficult due to differential diagnosis with nonspecific lesions, unknown HIV status, and detection of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. This case illustrates the step-by-step diagnosis and treatment of tuberculous ulcers of the tongue and lungs. The comprehensive examination with the use of molecular genetic, bacteriological, histological, and X-ray diagnostic tools contributed to the timely prescription of the adequate anti-tuberculosis therapy regimen.

Key words: tuberculosis of tongue, tongue ulcer, extrapulmonary tuberculosis, MDR-TB, HIV infection, differential diagnosis

For citations: Kukurika A. V., Iurovskaia I. A., Iurovskaia E. I. Tongue ulcer as a manifestation of secondary HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 48-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-48-52>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nasty_a_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nasty_a_kukurika@mail.ru

Несмотря на многочисленные достижения в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза, относительная частота случаев внелегочного туберкулеза (ВЛ ТБ) увеличивается. В настоящее время оральные проявления туберкулеза выявляются наряду со многими забытыми ВЛ локализациями со средней частотой менее 1% случаев [6-8].

Среди мягкотканых структур ротовой полости язык является наиболее частым очагом поражения туберкулезом [15]. Туберкулез языка (ТЯ) – явление редкое даже в регионах с высоким бременем

туберкулеза, частота которого не превышает 0,1%. Механизм заражения изучен недостаточно, предполагается, что основной путь передачи – спутогенный, обусловленный аутоинокуляцией микобактерий туберкулеза (МБТ) с мокротой в пораженные участки слизистой оболочки или гематогенный из первичных очагов инфекции [1]. Редкость ТЯ связана с защитными свойствами слюны за счет ферментов и антител, pH ротовой полости, особенностями кровоснабжения, наличием изменчивой сапрофитной микрофлоры, малым количеством лимфоидных

фолликулов [5, 16]. Клиническая картина ТЯ разнообразна и обычно представлена долго не заживающей язвой, узелками, опухолью, трещинами. Язвы чаще единичные, имеют уплотненный, неровный и подрытый край с некротическим основанием [11, 14]. Изначально язва может быть безболезненной, но со временем нарастает болевой синдром [13]. Язвы следует дифференцировать с новообразованиями, травматическими, сифилитическими язвами, актиномикозом, гистоплазмозом, гранулемой Вегенера, саркоидозом, лейкокератозом, волосатой лейкоплакией, афтозным стоматитом, пузырчаткой обыкновенной [4, 17, 19]. Верификация диагноза, особенно когда ТЯ не сопровождается туберкулезом легких, затруднительна, поэтому необходим гистопатологический анализ, для которого используется глубокая биопсия из-за гиперплазии эпителия [2, 10].

Туберкулезные поражения ротовой полости часто манифестируют на ранней стадии ВИЧ-инфекции и отражают лежащую в основе иммуносупрессию [9, 18]. Своевременное выявление ТЯ является актуальным в практике врачей различного профиля, а поражения полости рта могут быть индикатором иммуносупрессии у пациентов. Представляем случай ТЯ на фоне туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Клинический случай

Пациент М. (35 лет) поступил в противотуберкулезный стационар с жалобами на наличие долго не заживающей язвы на языке, кашель со слизистой мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке. Из анамнеза жизни известно, что 10 лет назад болел туберкулезом брат, с которым постоянно контактировал. Профилактические осмотры проходит нерегулярно, последний – 2 года назад. Аллергологический и генетический анамнез не отягощены. В прошлом злоупотреблял инъекционными наркотическими веществами. Находился в местах лишения свободы на протяжении 6 лет.

Считает себя больным в течение месяца, когда появились жалобы на долго не заживающую язву на языке. Обратился в общую лечебную сеть, консультирован стоматологом и онкологом. Выставлен предварительный диагноз: новообразование языка. Дообследован, выявлена патология в легких. Консультирован фтизиатром, для дальнейшего лечения госпитализирован в противотуберкулезный стационар.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное, индекс массы тела – 18,23 кг/м², температура – 36,8°С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Язык чистый, на спинке визуализируется трещенообразная язва размером 4,0 × 2,0 см с неровными краями, без налета (рис. 1). Пальпируются переднешейные и



Рис. 1. Пациент М. Туберкулёзная язва языка при поступлении в стационар

Fig. 1. Tuberculous tongue ulcer on admission

заднешейные лимфоузлы диаметром до 2 см, плотные, безболезненные, не спаянные с окружающими мягкими тканями. Над легкими перкуторно ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

В мазке мокроты методом микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) – 7 в 300 полях зрения, методом GeneXpert выявлены МБТ, устойчивые к рифампицину (R). При посеве мокроты на жидкую питательную среду на аппарате Bactec MGIT 960 получен рост МБТ.

Впервые обнаружены антитела к ВИЧ, иммунный статус: CD4 – 24 кл/мкл (3,19%), вирусная нагрузка – 123 000 РНК-копий/мл. По данным общего анализа крови – признаки воспаления и железодефицитной анемии легкой степени тяжести (гемоглобин – 116,0 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $3,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 66%, лимфоциты – 8%, моноциты – 15%, эозинофилы – 3%, СОЭ – 52 мм/ч). В общем анализе мочи признаки нефропатии, вероятно, обусловленной ВИЧ (удельный вес – 1 021, белок – 0,43 г/л, эритроциты неизмененные – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 16-20 в поле зрения). Биохимический анализ крови в пределах нормы.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в легких рассеянные очаги диссеминации, образующие инфильтраты в S_{1,2} правого, S₃ левого легкого неоднородного характера. Корни не расширены, структурны. Плевродиафрагмальная спайка слева (рис. 2).

На основании клинико-рентгенологической картины и данных дополнительных исследований



Рис. 2. Пациент М. Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении в стационар
Fig. 2. Chest X-ray on admission

центральной врачебной консультативной комиссией (ЦВКК) выставлен клинический диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования без антиретровирусной терапии (АРТ). Диссеминированный туберкулез легких, МБТ(+), ЛУ (R), туберкулез периферических лимфатических узлов. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести».

До получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) назначено лечение по схеме: пиперазид (Z) 1,5 г, амикацин (Am) 1,0 г, моксифлоксацин (Mfx) 0,4 г, циклосерин (Cs) 0,75 г, клофазимин (Cfz) 0,1 г, линезолид (Lzd) 0,6 г, ПАСК (PAS) 8,0; АРТ по схеме: зидовудин/ламивудин/долутегравир (ZDV/ЗТС/DTG).

В процессе лечения получен результат ТЛЧ – выявлена устойчивость МБТ к изониазиду (H) и рифампицину (R). Скорректирован режим лечения: беквифлоксацин (Bdq) по схеме, линезолид (Lzd) 0,6 г, левофлоксацин (Lfx) 1,0 г, клофазимин (Cfx) 0,1 г, циклосерин (Cs) 0,75 г.

После установления основного диагноза встал вопрос об идентификации поражения языка. В мазке-отпечатке из очага поражения методом микроскопии КУМ не обнаружены, посев на жидкую и твердую питательные среды роста не дал. Выполнена инцизионная биопсия края язвы спинки языка. В препарате акантоз многослойного эпителия, в подлежащих тканях гранулематозное воспаление с лимфоидно-эпителиоидно-клеточной инфильтрацией, единичными клетками Пирогова – Лангханса (рис. 3). Данных за карциному не выявлено.

Сформулирован окончательный диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на АРТ. Диссеминированный туберкулез легких, МБТ(+), МЛУ (HR), туберкулез периферических лимфатических узлов,

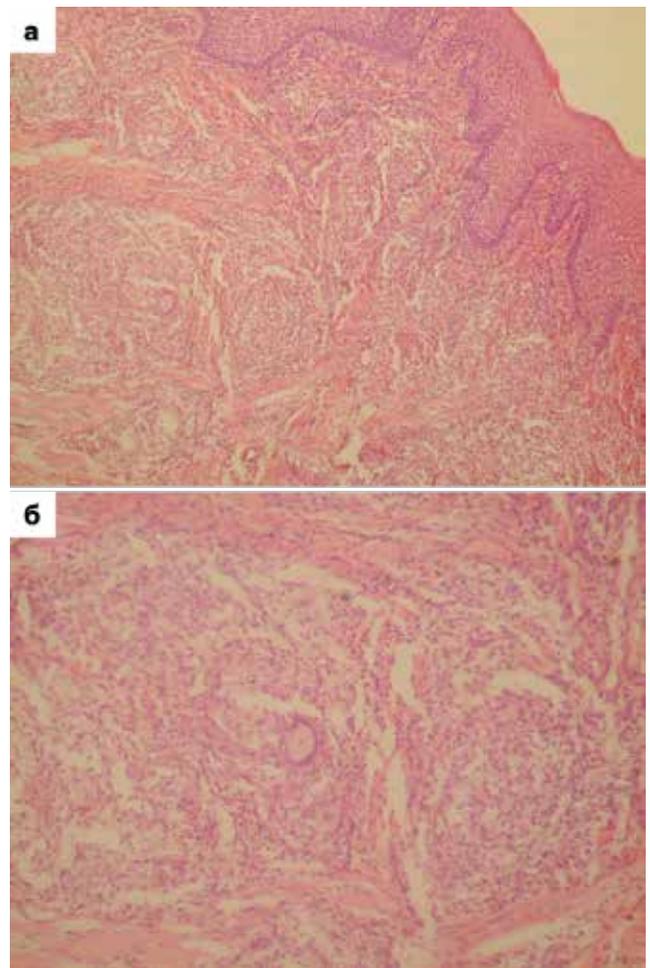


Рис. 3. Пациент М. Биоптат ткани из края язвы языка. Гранулематозное воспаление, склероз, единичная клетка Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилин-эозином: а – ув. $\times 10$, б – ув. $\times 20$

Fig. 3. Patient M. Tongue tissue. Granulomatous inflammation, sclerosis, a single Pirogov-Langhans cell. Hematoxylin-eosin staining: a – mag. $\times 10$, b – mag. $\times 20$

туберкулезная язва спинки языка, МБТ(-). Железодефицитная анемия легкой степени тяжести».

Спустя 6 нед. на фоне проводимой терапии язва сначала уменьшилась в размере, затем зажила с эпителизацией поверхности. Рентгенологически – динамика частичного рассасывания инфильтратов, очагов в легких (рис. 4). Больной продолжает лечение в специализированном стационаре.

Комментарий

Данный случай показывает, что ТЯ развился у больного вследствие генерализации туберкулезного процесса на фоне выраженной иммуносупрессии, вызванной ВИЧ. Сходство клинической картины с онкологическим процессом не позволило заподозрить и диагностировать специфическое поражение при первичном обращении. Верификацию диагноза также затруднило отсутствие информации о ВИЧ-статусе, что могло бы способствовать пред-



Рис. 4. Пациент М. Рентгенограмма органов грудной клетки в динамике на фоне противотуберкулезной и АРТ терапии
Fig. 4. Patient M. Changes on chest X-ray

положению о туберкулезной этиологии язвенного поражения. При рентгенологическом обследовании ОГК выявлен классический синдром диссеминации, диагноз туберкулеза легких подтвержден микробиологически. Скорее всего, развитие ТЯ произошло вследствие инокуляции МТБ с мокротой в слизистую оболочку языка. Несмотря на отсутствие лабораторной идентификации МБТ в язвенном поражении языка, в пользу туберкулезной этиологии свидетельствовала характерная гистологическая картина биоптата. Так как в мокроте молекулярно-генетическим методом были выявлены МБТ, устойчивые к рифампицину, сразу начато лечение туберкулеза по IV режиму, затем, после выявления лекарственной устойчивости еще и к изониазиду, схема была скорректирована. Согласно данному и другим наблюдениям, ТЯ достаточно хорошо поддается этиотропному лечению и имеет благоприятный исход [3, 12].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукурика А. В. Туберкулезный глоссит – редкая внелегочная локализация // *Juvenis Scientia*. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 12-21.
2. Arora K. S., Garg S., Kaur P., Mohapatra S. Primary oral tuberculosis on the tongue mimicking squamous cell carcinoma // *Indian J. Tuberc.* – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 84-86.
3. Battista G., Lo Russo L., Padovano Di Leva A., Rubini C., Sberna M. T., Bollero R., De Santis D., D'agostino A., Bertossi D., Lo Muzio L. Oral tuberculosis: a tongue case report // *Minerva Stomatol.* – 2013. – Vol. 62 (4 Suppl. 1). – P. 75-81.
4. Benitez B., Mülli J., Tzankov A., Kunz C. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia - clinical case report, literature review, and differential diagnosis // *World J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 184.
5. Boras V. V., Gabrić D., Smiljanić Tomičević L., Seiwerth S., Gršić K., Šarčević B., Lončar Brzak B., Marunica E., Glavina A. Tuberculosis of the oral cavity misdiagnosed as precancerous lesion // *Acta Stomatol. Croat.* – 2017. – Vol. 51, № 4. – P. 326-331.
6. Deshpande A., Gupta P., Simha Reddy A. V., Ramachandra Reddy G. V. Atypical presentation of tuberculosis // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 404.
7. Dogra S. S., Chander B., Krishna M. Tuberculosis of oral cavity: a series of one primary and three secondary cases // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 275-279.
8. Fragoso J., Oliveira M. M., Gonçalves C., Méndez J., Sarmiento-Castro R. Oral ulcer as presentation of cavitating pulmonary tuberculosis // *IDCases*. – 2020. – Vol. 1, № 22. – P. e00976.
9. Gannepalli A., Krishna A. B., Baghirath P. V., Vinay B. H., Khaled S., Anjum B. Oral manifestations in HIV-TB co-infected patients and their correlation with CD4 count in Telangana State, India // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 21-35.
10. Gupta L., Bhatt A. S., Mallya V., Rana D., Khurana N., Singh I. Oro-facial tuberculosis - Is it still an enigmatic entity? // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2021. – Vol. 64, № 2. – P. 250-253.
11. Hamid R., Sharma P., Sheikh R. A., Bhat M. Primary oral tuberculosis: A case series of a rare disease // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 332-338.
12. Jain P., Adhikari A., Mandal P. K., Minz R. S. Tuberculosis of tongue, an enigma: Report of two cases. *CHRISMED* // *J. Health Res.* – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 117-118.

REFERENCES

1. A.V. Kukurika Tuberculous glossitis is a rare extrapulmonary localization. *Juvenis Scientia*, 2021, vol. 7, no. 4, pp. 12-21. (In Russ.)
2. Arora K.S., Garg S., Kaur P., Mohapatra S. Primary oral tuberculosis on the tongue mimicking squamous cell carcinoma. *Indian J. Tuberc.*, 2018, vol. 65, no. 1, pp. 84-86.
3. Battista G., Lo Russo L., Padovano Di Leva A., Rubini C., Sberna M.T., Bollero R., De Santis D., D'agostino A., Bertossi D., Lo Muzio L. Oral tuberculosis: a tongue case report. *Minerva Stomatol.*, 2013, vol. 62, 4 suppl. 1, pp. 75-81.
4. Benitez B., Mülli J., Tzankov A., Kunz C. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia - clinical case report, literature review, and differential diagnosis. *World J. Surg. Oncol.*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 184.
5. Boras V.V., Gabrić D., Smiljanić Tomičević L., Seiwerth S., Gršić K., Šarčević B., Lončar Brzak B., Marunica E., Glavina A. Tuberculosis of the oral cavity misdiagnosed as precancerous lesion. *Acta Stomatol. Croat.*, 2017, vol. 51, no. 4, pp. 326-331.
6. Deshpande A., Gupta P., Simha Reddy A.V., Ramachandra Reddy G.V. Atypical presentation of tuberculosis. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.*, 2020, vol. 24, no. 2, pp. 404.
7. Dogra S.S., Chander B., Krishna M. Tuberculosis of oral cavity: a series of one primary and three secondary cases. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2013, vol. 65, no. 3, pp. 275-279.
8. Fragoso J., Oliveira M.M., Gonçalves C., Méndez J., Sarmiento-Castro R. Oral ulcer as presentation of cavitating pulmonary tuberculosis. *IDCases*, 2020, vol. 1, no. 22, pp. e00976.
9. Gannepalli A., Krishna A.B., Baghirath P.V., Vinay B.H., Khaled S., Anjum B. Oral manifestations in HIV-TB co-infected patients and their correlation with CD4 count in Telangana State, India. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 21-35.
10. Gupta L., Bhatt A.S., Mallya V., Rana D., Khurana N., Singh I. Oro-facial tuberculosis - Is it still an enigmatic entity? *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2021, vol. 64, no. 2, pp. 250-253.
11. Hamid R., Sharma P., Sheikh R.A., Bhat M. Primary oral tuberculosis: A case series of a rare disease. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.*, 2020, vol. 24, no. 2, pp. 332-338.
12. Jain P., Adhikari A., Mandal P.K., Minz R.S. Tuberculosis of tongue, an enigma: Report of two cases. *CHRISMED. J. Health Res.*, 2019, vol. 6, no. 2, pp. 117-118.

13. Ju W, Fu Y, Liu Y, Tan Y, Dong M, Wang L. Clinical and pathologic analyses of tuberculosis in the oral cavity: report of 11 cases // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* - 2018. - Vol. 125, № 1. - P. 44-51.
14. Kim S. Y., Byun J. S., Choi J. K., Jung J. K. A case report of a tongue ulcer presented as the first sign of occult tuberculosis // *BMC Oral. Health.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 67.
15. Pasticci M. B., Floridi P., Schiaroli E., Stagni G. M., De Socio G. V., Longari F., Baldelli F. Lingual tuberculosis: a rare disease in Western countries // *New microbiologica.* - 2012. - Vol. 35. - P. 233-237.
16. Pratt S., Henderson A., Gillett S. Disseminated tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* presenting as a tongue base mass // *BMJ Case Rep.* - 2018;2018:bcr2018225436.
17. Razem B., El Hamid S., Salissou I., Raiteb M., Slimani F. Lingual primary tuberculosis mimicking malignancy // *Ann. Med. Surg. (Lond).* - 2021. - Vol. 67. - P. 102525.
18. Rodríguez J. Y., Rodríguez G. J., Álvarez-Moreno C. A. Lingual tuberculosis in an HIV/AIDS patient // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 58. - P. 43-44.
19. Saugat R., Soni G., Shivranjani R., Gujrani M., Thakral P., Kapoor A. Lingual tuberculosis mimicking malignant lesion: A rare manifestation of a common disease // *J. Associat. Chest Physicians.* - 2016. - Vol. 4, № 2. - P. 87-90.
13. Ju W, Fu Y, Liu Y, Tan Y, Dong M, Wang L. Clinical and pathologic analyses of tuberculosis in the oral cavity: report of 11 cases. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 2018, vol. 125, no. 1, pp. 44-51.
14. Kim S.Y., Byun J.S., Choi J.K., Jung J.K. A case report of a tongue ulcer presented as the first sign of occult tuberculosis. *BMC Oral. Health*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 67.
15. Pasticci M.B., Floridi P., Schiaroli E., Stagni G.M., De Socio G.V., Longari F., Baldelli F. Lingual tuberculosis: a rare disease in Western countries. *New Microbiologica*, 2012, vol. 35, pp. 233-237.
16. Pratt S., Henderson A., Gillett S. Disseminated tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* presenting as a tongue base mass. *BMJ Case Rep.*, 2018;2018:bcr2018225436.
17. Razem B., El Hamid S., Salissou I., Raiteb M., Slimani F. Lingual primary tuberculosis mimicking malignancy. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2021, vol. 67, pp. 102525.
18. Rodríguez J.Y., Rodríguez G.J., Álvarez-Moreno C.A. Lingual tuberculosis in an HIV/AIDS patient. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 58, pp. 43-44.
19. Saugat R., Soni G., Shivranjani R., Gujrani M., Thakral P., Kapoor A. Lingual tuberculosis mimicking malignant lesion: A rare manifestation of a common disease. *J. Associat. Chest Physicians*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 87-90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер,
врач-фтизиатр.

г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.

E-mail: nastyia_kukurika@mail.ru

Юровская Ирина Александровна

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»,

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры терапевтической стоматологии,

г. Донецк, пр. Ильича, д. 16.

E-mail: terstom@dnmu.ru

Юровская Екатерина Игоревна

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
врач-фтизиатр, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104а.

E-mail: doctorstoptb@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anastasia V. Kukurika

Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka.

Email: nastyia_kukurika@mail.ru

Irina A. Iurovskaia

M. Gorky Donetsk National Medical University,

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor

of Therapeutic Stomatology Department.

16, Iliicha Ave., Donetsk.

Email: terstom@dnmu.ru

Ekaterina I. Iurovskaia

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,

Phthisiologist. 104a, Iliicha Ave., Donetsk.

Email: doctorstoptb@gmail.com

Поступила 16.10.2021

Submitted as of 16.10.2021



Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения

Н. А. ПАВЛЮЧЕНКОВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА², А. Г. САМОЙЛОВА², Т. Е. ТЮЛЬКОВА²

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ возможностей видеоконтролируемой терапии (ВКТ) как одного из направлений мобильного здравоохранения для мониторинга процесса лечения больных туберкулезом, обоснование перспектив применения ВКТ как альтернативы непосредственно контролируемой терапии, в том числе в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Материалы и методы. Проведен поиск исследований из библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, IMEMR и IMSEAR, а также clinicaltrials.gov. Отобрано 40 публикаций по применению видеоконтролируемой терапии туберкулеза за рубежом и в РФ. Изучены рекомендации Всемирной организации здравоохранения по применению цифровых технологий в терапии туберкулеза, в частности видеоконтролируемого лечения.

Результаты. Определены преимущества видеоконтролируемой терапии туберкулеза, возможности реализации данного подхода в различных группах пациентов с учетом критериев включения и исключения с оценкой эффективности его применения (повышение приверженности к терапии, увеличение числа завершенных наблюдений, повышение ответственности пациента за заболевание и терапию, экономическая выгода для системы здравоохранения и пациента). Исследование предопределяет возможности реализации видеоконтролируемой терапии туберкулеза в Российской Федерации.

Ключевые слова: туберкулез, инновации, мобильное здравоохранение, видеоконтролируемая терапия, эффективность, выгода

Для цитирования: Павлюченкова Н. А., Васильева И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 53-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60>

Video Observed Treatment is an Innovative Method of Tuberculosis Treatment Observation in Resource-Limited Health Care Settings

N. A. PAVLYUCHENKOVA¹, I. A. VASILYEVA², A. G. SAMOYLOVA², T. E. TYULKOVA²

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

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

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze the potential use of video observed therapy (VOT) as one of the fields of mobile health care for treatment of patients with tuberculosis, to substantiate prospects of using VOT as an alternative to directly observed therapy including settings with limited health care resources.

Subjects and Methods. The relevant studies were searched for in the following bibliographic databases: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, IMEMR and IMSEAR, and clinicaltrials.gov. 40 publications devoted to video observed treatment of tuberculosis abroad and in Russia were selected. The recommendations of the World Health Organization on the use of digital technology in tuberculosis treatment, in particular video observed treatment have been studied.

Results. The article highlights the advantages of video observed treatment of tuberculosis, the possibility of implementing this approach in different groups of patients taking into account the inclusion and exclusion criteria, assessing effectiveness of its use (improved treatment adherence, higher number of completed observations, better responsibility of patients for the disease and therapy, economic benefits for the health system and the patient). The study speculates on the potential implementation of video observed therapy of tuberculosis in the Russian Federation.

Key words: tuberculosis, innovation, mobile health, video observed therapy, efficiency, benefit

For citations: Pavlyuchenkova N. A., Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Tyulkova T. E. Video observed treatment is an innovative method of tuberculosis treatment observation in resource-limited health care settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 53-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60>

Для корреспонденции:

Павлюченкова Надежда Александровна
E-mail: paramonovanadezhda@gmail.com

Correspondence:

Nadezhda A. Pavlyuchenkova
Email: paramonovanadezhda@gmail.com

Туберкулез по-прежнему остается одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем, входя в перечень 10 основных

причин смертности населения в мире [10, 36]. Амбициозная цель Стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом

Материалы и методы

(2015-2035 гг.) заключается в ликвидации туберкулеза как угрозы общественному здравоохранению, ориентируясь на уровень заболеваемости ниже 10 случаев на 100 тыс. населения в год. Тремя основными направлениями Стратегии являются: комплексное лечение и профилактика туберкулеза, ориентированные на пациента, энергичная политика и поддерживающие системы, а также активизация научных исследований и инноваций [5, 39]. Система нововведений затрагивает не только процесс организации работы медицинских учреждений, диагностику, оказание медицинских услуг, но также и мониторинг терапии пациентов.

Так, ранее в качестве пациент-ориентированного подхода в лечении туберкулеза реализовывалась непосредственно контролируемая терапия (НКТ), заключающаяся в наблюдении и регистрации каждой принятой пациентом дозы противотуберкулезных препаратов (ПТП), что осуществлялось медицинским работником, общественным добровольцем или членом семьи больного [7, 8, 31]. Подобный подход имеет ряд недостатков: это принудительная модель, представляющая пациента в качестве пассивного получателя терапии [18], развивает стигматизацию больного [28], затратна для медицинских служб, а в некоторых странах и для пациентов, трудно реализуема в условиях географической удаленности [6, 8, 24], потому НКТ часто невозможна в странах с низким и средним уровнем дохода [27].

Новые возможности в борьбе с глобальной эпидемией туберкулеза появились благодаря развитию инновационного направления в медицине – цифрового здравоохранения, которое дает возможность осуществлять индивидуальный подход к больному, приближать пациента к врачу, формировать самостоятельность и ответственность в борьбе с заболеванием, делая пациентов равноправными участниками процесса оказания медицинской помощи [3, 4]. Одним из направлений цифровой медицины, активно используемым в рамках реализации противотуберкулезных мероприятий, является мобильное здравоохранение (МБЗ), которое может широко применяться и в странах с ограниченными ресурсами за счет возможности быстрого развития инфраструктур мобильной связи [17, 35]. Оно позволяет охватить широкие географические территории и обеспечить всеобщий доступ к медицинским услугам [38]. Экономия ресурсов при этом дает возможность более рационально распределить финансы для реализации их в других областях, необходимых для борьбы с туберкулезом [17].

Цель исследования: анализ возможностей видеоконтролируемой терапии (ВКТ) как одного из направлений МБЗ для мониторинга процесса лечения больных туберкулезом, обоснование перспектив применения ВКТ как альтернативы НКТ, в том числе в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Проведен поиск исследований из следующих библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, IMEMR и IMSEAR, а также clinicaltrials.gov в период с 1 ноября по 31 декабря 2019 г. с использованием следующих ключевых слов или поисковых терминов / комбинаций слов на английском языке: tuberculosis / TB, video directly observed therapy / treatment, video-observed therapy / treatment, smartphone, videophones, wirelessly observed therapy / treatment, TB-online, digital technolog». Отобрано 20 публикаций по применению ВКТ туберкулеза за рубежом. Изучены рекомендации ВОЗ относительно возможности применения цифровых технологий в лечении туберкулеза, в частности ВКТ.

Результаты исследования

Особенности использования видеоконтролируемой терапии туберкулеза

Цифровые технологии все чаще применяются при поддержке лечения больных туберкулезом для улучшения приверженности их к терапии и повышения эффективности лечения за счет снижения случаев «отрыв от лечения», формирования у пациента ответственности и самостоятельности. Примеры включают: использование видеозвонков для наблюдения за приемом лекарственных средств и обсуждения в реальном времени любых проблем и вопросов, волнующих пациента; использование службы коротких сообщений (SMS) для общения между пациентами и медицинскими работниками; использование SMS или электронного медицинского мониторинга для автоматических напоминаний и мониторинга в режиме реального времени за процессом самостоятельного приема лекарственного средства пациентом [16, 25].

Учитывая повышение доступности техники в виде смартфонов и планшетов для населения с различным уровнем дохода, а также увеличивающийся географический охват сотовыми и интернет-сетями, в настоящее время получает распространение ВКТ туберкулеза. Данный метод мониторинга терапии становится наиболее актуальным для развивающихся стран в условиях ограниченных ресурсов и сохраняющегося высокого бремени туберкулеза. ВКТ туберкулеза – новое перспективное направление пациент-ориентированного подхода в оказании противотуберкулезной помощи [15, 23].

Синхронная видеоконтролируемая терапия (СВКТ) подразумевает в режиме онлайн удаленное наблюдение за приемом препаратов пациентом с помощью программного обеспечения медицинским работником с последующим документированием получения дозы препарата в истории болезни. Медицинский работник, общаясь с пациентом, также получает сведения о возникших побочных

эффектах и проблемах переносимости ПТП. Второй подход к удаленному мониторингу, называемый асинхронной видеонаблюдаемой терапией (АВКТ), позволяет пациентам вести видеозапись своего приема лекарственных средств и отправлять медицинскому работнику для просмотра в иное от манипуляции время. Так осуществляется контроль вечернего приема доз ПТП, а также в выходные или праздничные дни. При этом сохраненные на смартфон видео отправляются посредством мультимедийных сообщений или файлом по электронной почте [14]. Применение АВКТ и СВКТ возможно за счет использования пациентами программного обеспечения на компьютерах, планшетах или смартфонах в виде специальных приложений. Например, AiCure: AiView, Eموcha: miDOT, SureAdhere – приложения на основе искусственного интеллекта, разработанные в США для АВКТ, HiraBridge – для СВКТ, на базе Apple и Android [32].

Развитие и применение подобных цифровых медицинских технологий находится в зоне внимания глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Цифровая медицина, предложенная ВОЗ в рамках реализации стратегии «THE END TB» в 2015 г., определяет ВКТ как метод поддержки пациентов для повышения приверженности и, как следствие, завершения полного курса лечения. ВКТ может быть условно рекомендована для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью и лекарственной устойчивостью, в том числе множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [37, 40]. ВКТ содействует более целостному подходу к наблюдению за пациентом с сопутствующей патологией, имеющему риск ухудшения состояния здоровья. Помимо этого, ВОЗ отмечает экономическую эффективность подобного подхода прежде всего для пациента [34]. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний указывает на реальность и эффективность применения цифровых технологий (телефонов, компьютеров) в рамках НКТ, уделяя внимание и пациентам из группы социально дезадаптированных лиц [12].

География применения видеоконтролируемого лечения туберкулеза

Как показал анализ публикаций начиная с 1998 г., когда 6 пациентов приняли участие в пилотном проекте внедрения телемедицины в рамках ВКТ туберкулеза, реализованном в штате Такома (США), география применения ВКТ увеличивалась наряду с развитием и расширением возможностей применения цифровых технологий. Помимо 45% проанализированных исследований, зарегистрированных в США, подобный способ ведения пациентов опробован в Пуэрто-Рико и Канаде, странах Евросоюза (Англии, Испании), Восточной Европы (Белоруссии, Молдавии), Азии (Армении, Киргизии, Вьетнаме, Индии), Австралии.

Анализ критериев отбора пациентов в группы ВКТ туберкулеза

Как указано в 75% исследований и проектов, все пациенты, участвовавшие в исследованиях, имели определенный набор характеристик (критерии включения), позволяющих им быть включенными в группу и, соответственно, у них отсутствовали характеристики (критерии исключения), при которых они не могли быть приняты в исследование. Последние не носили дискриминационный характер, а имели значение для обеспечения безопасности участников и минимизации рисков, а также обеспечивали возможность получения достоверных результатов для специалистов. Участие пациентов осуществлялось при их личном непосредственном согласии, заверенном подписями.

Анализ статей позволил сформировать общий перечень критериев включения пациентов в исследование, выявив некоторые закономерности. Так, были определены социально-демографические характеристики для включения пациентов в группу ВКТ. Установлено, что в подавляющем большинстве исследований (70%) не было предпочтений по гендерному признаку. В остальных публикациях (30%) какие-либо указания на этот счет отсутствовали, что дает возможность предположить, что и в этих исследованиях принимали участие и мужчины, и женщины. Однако в 90% исследований среди пациентов все же преобладали мужчины.

Нижний возрастной порог пациентов, лечение которых осуществлялось с использованием ВКТ, в 50% исследований составлял 18 лет. В Англии многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование проведено при участии больных туберкулезом старше 16 лет [31]. Во Вьетнаме в группу пациентов в рамках проспективного когортного исследования включены больные туберкулезом от 15 лет и старше [24]. Отсутствие абсолютных ограничений по возрасту отмечено при реализации пилотного проекта в Австралии [33]. При этом средний возраст, как отмечено в некоторых исследованиях, составлял от 31 до 44 лет [8, 9, 13, 15, 24, 29, 30]. Причем в 4 исследованиях участие принимали престарелые граждане, больные туберкулезом, в возрасте 80 лет и старше (диапазоны: 18-80, 18-85, 18-86, 18-87) [8, 9, 13, 15]. Подобное зарегистрировано в различных штатах США. В остальных публикациях верхняя возрастная граница не превышала 48-65 лет.

Помимо пола и возраста, при отборе пациентов в группу учитывалось наличие социальной дезадаптации у пациента, так как она снижает приверженность к терапии. В частности, в 6 (30%) исследованиях присутствовали указания об исключении из группы ВКТ больных туберкулезом, имеющих в анамнезе или в настоящее время алкоголизм, наркоманию, употребление психоактивных веществ, в 4 (20%) исследованиях в группы с ВКТ туберкулеза не вошли лица, не имеющие стабильного места

жительства (бездомные), в 1 (5%) – отбывающие тюремное заключение [31]. Беременные женщины не принимали участия в рандомизированном контролируемом исследовании в США [8]. В ряде исследований (25%) указывалось на обязательную способность человека «распознавать» принимаемое лекарство, а в 2 (10%) из 20 публикаций отмечалось обязательное отсутствие у пациентов проблем со здоровьем, ограничивающих их возможность коммуникации (нарушение слуха, зрения, тяжелый артрит) [13, 19, 22]. Психосоциальная неустойчивость, наличие психических заболеваний явились критериями исключения в 25% публикаций. В таком же проценте случаев оговаривалась необходимость стабильного нахождения пациента по определенному адресу на время всего периода исследования.

В критериях включения были прописаны также и характеристики самого заболевания. Обязательным условием в 25% исследований явилось отсутствие в схеме ПТП, назначенных пациенту, инъекционной формы препарата. В 40% исследований оговаривалось невключение в группу ВКТ больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Но при реализации проектов в Минске [30], США [9, 15] и Киргизии [2] больные туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя участвовали.

Клиническая стабильность и туберкулеза в тяжелой форме [2, 21, 22], отсутствие побочных эффектов или непереносимости ПТП [9, 20, 30] были критериями включения в 15% исследований. Для снижения степени риска развития осложнений и с целью определения приверженности пациентов к лечению в 45% исследований перед включением в группу с ВКТ была предусмотрена терапия под непосредственным наблюдением в течение 2-4 нед. или 2 мес. Помимо этого, в 4 из упомянутых исследований указывался и необходимый при этом показатель приверженности: более 90% – в 3 из них, более 80% – в 1. Длительность исследования с ВКТ составляла от 5 нед. до 16 мес. (фаза продолжения).

Пациенты с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (6 (10%) человек от группы) принимали участие в проспективном исследовании внедрения видеотехнологий при реализации НКТ в Нью-Йорке (США) [9]. В остальных публикациях указания на данный счет отсутствовали.

Помимо всех указанных аспектов, предполагалось, что все участники умеют пользоваться смартфонами или планшетами, причем в месте нахождения пациента покрытие сети должно было обеспечить надлежащее качество передачи видео, особенно если таковое осуществлялось в онлайн-режиме. Дополнительно в ряде публикаций упоминается обязательное предварительное обучение больных туберкулезом работе с приложением для смартфонов для реализации ВКТ (55% – 11 статей).

Оценка эффективности применения ВКТ туберкулеза

Оценка результатов применения ВКТ туберкулеза в различных странах позволила определить значимость этого подхода для повышения терапевтической и экономической эффективности противотуберкулезных мероприятий. Так, в 80% публикаций отмечалось, что внедрение в практику мобильных приложений для ВКТ обеспечивает повышение приверженности к лечению, которое определялось более высоким по сравнению с НКТ процентом завершенных наблюдений (от 80 до 100%) и более низким процентом пропущенных эпизодов контроля приема препаратов. Улучшение показателей приверженности к терапии повышает показатели эффективного завершения лечения, снижает число новых случаев туберкулеза и способствует профилактике развития лекарственной устойчивости туберкулеза [13].

Удобство применения ВКТ

Отмечено во всех исследованиях. Данный подход снижает стигматизацию пациента, позволяет проводить лечение без отрыва от места работы, взаимодействовать пациенту и медицинскому работнику, находясь в территориально удаленных районах, сокращает затрачиваемое на поездки время с обеих сторон, что дает возможность врачу наблюдать в 2 раза больше пациентов по сравнению с НКТ [9]. Важным аспектом в данном случае является снижение риска заражения окружающих при поездках, то есть предотвращение распространения заболевания [30]. ВКТ обеспечивает гибкость планирования наблюдений, позволяет исключить дискомфорт, испытываемый при посещении как медицинского учреждения пациентом, так и больного медицинским работником, в том числе связанным с погодными условиями [9]. Выступая одним из аспектов пациент-ориентированного подхода, ВКТ формирует самостоятельность пациента, чувство ответственности за исход заболевания [13, 15]. Учитывая широкое распространение мобильных технологий в современном мире, пациентами отмечалась простота реализации ВКТ. Подобная оценка проводилась по результатам опроса больных туберкулезом. Сложности в освоении методики ВКТ, как отмечалось в исследованиях, возникали только у пожилых людей, но при должном разъяснении и обучении алгоритму работы с приложениями все было компенсировано [24]. Кроме того, например, обучение пожилых пациентов методу ВКТ (в исследовании, проведенном в Сан-Диего [13]), позволило им не чувствовать себя ущемленными среди лиц молодого возраста, предоставило возможность приобрести дополнительные навыки в пользовании смартфоном. Доля пациентов, рекомендовавших ВКТ после прохождения лечения, варьировала от 87,5 до 100% (данные представлены в различных штатах США, Вьетнаме). Участники исследования в Южной Индии предложили использование новых

приложений, включающих информацию, связанную с болезнью, изменением поведения, которые могут быть включены в существующие или более новые опции. Одним из вариантов можно считать концепцию photovoice, в которой пациенты, вылеченные от туберкулеза, делились своим опытом лечения и в какой-то мере заменяли медицинский персонал. Photovoice также может быть включен в ВКТ для медицинского просвещения и общения с пациентами [21].

Определенное значение для пациентов, как установлено по результатам исследований, имела некая озабоченность в связи с тем, что их видеозапись была направлена медицинскому работнику. Поводом для беспокойства послужили: боязнь рассказать о своей болезни семье, участие неизвестных лиц, просматривающих их видео, страх того, что эти записи будут опубликованы в социальных сетях, а также дискомфорт от самого видео [9, 13, 21].

Мониторинг терапии с использованием ВКТ дает возможность контроля приема лекарственных средств в выходные и праздничные дни, в момент переезда пациента или пребывания в отпуске [8, 9, 15]. Это реализуется особенно путем записи видео и отправки его в удобное для больного время, независимо от текущего покрытия сети и графика работы медицинского персонала (АВКТ). Исследователи США отмечают и важность данного подхода для лиц определенных религиозных конфессий (прием препарата и запись видео в момент поста мусульман осуществляется в ночное время). Из проанализированных 20 публикаций сравнение синхронной ВКТ и АВКТ проведено в 2 из них [15, 26]. Причинами выбора ВКТ туберкулеза, как отмечено пациентами в США, являются и более высокая степень конфиденциальности, и ограничение пределов вмешательства в частную жизнь.

Снижение финансовых нагрузок. Учитывая, что туберкулез по-прежнему остается проблемой стран с низким и средним уровнем дохода, особое значение имеет уменьшение финансовой нагрузки на медицинские учреждения и самого пациента при переходе на ВКТ. Оценка реальных или плановых затрат на ВКТ проведена в 9 исследованиях, в 7 из которых в сравнении с НКТ данный подход оказался финансово более приемлемым (США, Англия). В иных исследованиях хоть и отсутствуют конкретные расчеты, но также отмечено сокращение затрат со стороны человеческих ресурсов, времени, расстояния и, как следствие, денежных средств пациента и лечебных учреждений при применении ВКТ туберкулеза (Канада, Беларусь, США, Пуэрте-Рико, Киргизия). И, если даже учитывать возможное наличие расходов на оборудование (компьютеры, смартфоны), что в настоящее время может быть исключено или сведено к минимуму при условии наличия у большинства подобной техники, это все компенсируется экономией командировочных расходов и оплаты медицинскому персоналу при НКТ [11].

Помимо вышесказанного, практически во всех исследованиях отмечены важность и актуальность применения ВКТ туберкулеза, что связано с ее реальной осуществимостью в эпоху развития цифровой медицины, в частности МБЗ, и необходимостью применения в регионах с высокой распространенностью заболевания. Это способствует преодолению ряда барьеров в направлении борьбы с туберкулезом, в частности расширяет возможности получения квалифицированной помощи в районах с ограниченным доступом к ней (пригород, сельская местность).

Опыт реализации ВКТ туберкулеза в России

В РФ ВКТ туберкулеза впервые была применена в Воронежской области. Видеосвязь осуществляется через камеру с медсестрой тубдиспансера, в процессе чего пациент показывает препарат, демонстрирует прием, рассказывает о своем самочувствии. При наличии жалоб на видеосеанс приглашается врач-фтизиатр.

С 2016 г. данный подход внедрен в г. Томске и Томской области. Пациентам выдается смартфон, объясняются правила приема препаратов. Выходя на видеосвязь, больные туберкулезом при враче принимают дозу лекарственного средства. Реализация ВКТ осуществляется в том числе за счет грантов.

В г. Иркутске реализуется пилотный проект контролируемого лечения, в котором задействованы сотрудники организованного call-центра, отправляющие сообщения пациенту о необходимости принять ПТП. При отсутствии ответа на SMS или звонки к больному туберкулезом выезжает медицинский персонал.

В 2018 г. в Кемерово для больных туберкулезом внедрена ВКТ. В систему «Теледоктор» включаются пациенты, не нуждающиеся в круглосуточном наблюдении, получающие таблетированные препараты не менее 2 мес. ПТП выдаются больному на руки на 7 дней. Контролирует прием медсестра посредством видеозвонка пациента в тубдиспансер в заранее условленное время. При этом она оценивает общее состояние больного на основании предъявляемых жалоб и ставит отметку о принятой дозе в медицинской карте [1].

Заключение

В связи с ограниченными возможностями традиционных медицинских услуг люди все больше склоняются к использованию мобильных услуг и технологий в области здравоохранения. Внедрение в практику цифрового здравоохранения позволяет повысить доступ населения к квалифицированной медицинской помощи. Понятие мобильности в здравоохранении сводится к использованию информационных технологий в медицине для предоставления большого количества услуг и сервисов – обмена и поиска информации,

диагностики и лечения патологий, моделировании хода заболевания, мониторинга состояния здоровья, хранения персонифицированных медицинских данных.

ВКТ туберкулеза может быть рекомендована в том числе в РФ как более эффективный метод кон-

троля лечения, имеющий целый ряд сопутствующих положительных моментов: повышение приверженности к терапии, конфиденциальность информации, снижение стигмации, повышение комфортности лечения, экономия денежных средств системы здравоохранения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Елькина И. А., Саранчина С. В., Плохих Д. А. Опыт организации видеоконтролируемого лечения туберкулеза в г. Кемерово // Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию юбилею Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра. ГБУЗ КО КОКФПМЦ; ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ России. Кемерово. – 2018. – С. 41-42.
2. Кадыров А. С., Мырзалиев Б. Б., Ахматов М. Б., Сулайманова М. И. Предварительные результаты пилотирования видео-контролируемого лечения для пациентов с туберкулезом в Кыргызской Республике // Здравоохранение Кыргызстана. – 2019. – № 1. – С. 68-72.
3. Карпов О. Э., Субботин С. А., Шишканов Д. В., Замятин М. Н. Цифровое здравоохранение. Необходимость и предпосылки // Врач и информационные технологии. – 2017. – № 3. – С. 6-22.
4. Никитин П. В., Мурадянц А. А., Шостак Н. А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 13-21.
5. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15.
6. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N. N., Falzon D., Jaramillo E., Nahid P. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. e1002595. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002595.
7. Bayer R., Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea // Lancet. – 1995. – Vol. 345, № 8964. – P. 1545-1548. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91090-5.
8. Browne S. H., Umlauf A., Tucker A. J., Low J., Moser K., Gonzalez Garcia J., Peloquin C. A., Blaschke T., Vaida F., Benson C. A. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16, № 10. – P. e1002891. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002891.
9. Chuck C., Robinson E., Macaraig M., Alexander M., Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 588-593. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0738>.
10. Daley C. L. The global fight against tuberculosis // Thorac. Surg. Clin. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 19-25. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.010.
11. DeMaio J., Schwartz L., Cooley P. The application of telemedicine technology to a directly observed therapy program for tuberculosis: a pilot project // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33, № 12. – P. 2082-2084. DOI: 10.1086/324506.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC (2016). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf>. [Accessed 4 January, 2020].
13. Garfein R. S., Collins K., Muñoz F. Moser K., Cerecer-Callu P., Raab F., Rios P., Flick A., Zúñiga M. L., Cuevas-Mota J., Liang K., Rangel G., Burgos J. L., Rodwell T. C., Patrick K. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 1057-1064. DOI: 10.5588/ijtld.14.0923.
14. Garfein R. S., Doshi R. P. Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2019. – Vol. 17. – P. 100098. DOI: 10.1016/j.jctube.2019.100098.

REFERENCES

1. Elkina I.A., Saranchina S.V., Plokhikh D.A. *The experience of video observed treatment of tuberculosis in Kemerovo. Aktualnyye voprosy ftiziatrii: materialy mezhhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyaschennoy 75-letnemu yubileyu Kemerovskogo oblastnogo klinicheskogo ftiziopulmonologicheskogo meditsinskogo tsentra.* [Topical issues of phthisiology: Abst. Book of the Interregional Scientific Practical Conference dedicated to the 75th anniversary of the Kemerovo Regional Clinical Phthisiopulmonology Medical Center]. GBUZ KO KOKFPMTS; FGBOU VO KemGMU MZ Rossii Publ., Kemerovo, 2018, pp. 41-42. (In Russ.)
2. Kadyrov A.S., Myrzaliev B.B., Akhmatov M.B., Sulaymanova M.I. Preliminary results of pilot video observed treatment for patients with tuberculosis in the Kyrgyz Republic. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*, 2019, no. 1, pp. 68-72. (In Russ.)
3. Karpov O.E., Subbotin S.A., Shishkanov D.V., Zamyatin M.N. Digital health care. Necessity and prerequisites. *Vrach I Informatsionnye Tekhnologii*, 2017, no. 3, pp. 6-22. (In Russ.)
4. Nikitin P.V., Muradyants A.A., Shostak N.A. Mobile health care: possibilities, problems, perspectives. *Klinitsist*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)
5. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
6. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N.N., Falzon D., Jaramillo E., Nahid P. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 7, pp. e1002595. doi: 10.1371/journal.pmed.1002595.
7. Bayer R., Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*, 1995, vol. 345, no. 8964, pp. 1545-1548. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91090-5.
8. Browne S.H., Umlauf A., Tucker A.J., Low J., Moser K., Gonzalez Garcia J., Peloquin C.A., Blaschke T., Vaida F., Benson C.A. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. *PLoS Med.*, 2019, vol. 16, no. 10, pp. e1002891. doi: 10.1371/journal.pmed.1002891.
9. Chuck C., Robinson E., Macaraig M., Alexander M., Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 588-593. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0738>.
10. Daley C.L. The global fight against tuberculosis. *Thorac. Surg. Clin.*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19-25. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.010.
11. DeMaio J., Schwartz L., Cooley P. The application of telemedicine technology to a directly observed therapy program for tuberculosis: a pilot project. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, vol. 33, no. 12, pp. 2082-2084. doi: 10.1086/324506.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC (2016). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf>. (Accessed 4 January, 2020).
13. Garfein R.S., Collins K., Muñoz F. Moser K., Cerecer-Callu P., Raab F., Rios P., Flick A., Zúñiga M.L., Cuevas-Mota J., Liang K., Rangel G., Burgos J.L., Rodwell T.C., Patrick K. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2015, vol. 19, no. 9, pp. 1057-1064. doi: 10.5588/ijtld.14.0923.
14. Garfein R.S., Doshi R.P. Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2019, vol. 17, pp. 100098. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100098.

15. Garfein R. S., Liu L., Cuevas-Mota J. Tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy in 5 health districts, California, USA // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 1806-1815. DOI: 10.3201/eid2410.180459.
16. Goldfarb N. M. Improving subject compliance with smart pill bottles // *J. Clin. Res. Best Pract.* – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 1-5.
17. Guo P., Qiao W., Sun Y., Liu F., Wang C. Telemedicine technologies and tuberculosis management: a randomized controlled trial // *Telemed. J. E-Health.* – 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794684>. [Accessed 4 January, 2020]. DOI: 10.1089/tmj.2019.0190.
18. Karumbi J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Issue 5. – Art. No.: CD003343. DOI:10.1002/14651858.CD003343.pub4.
19. Khachtryan N. Video-DOT implementation in Armenia // 5th TB Symposium – Eastern Europe and Central Asia Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia and Médecins Sans Frontières 22-23 March, 2016, TBILISI, GEORGIA. Available at: http://www.tb-symposium.org/documents/en/6_IMPROVING_PATIENTS_EXPERIENCE/naira_khachtryan_video-dot_implementation.pdf. [Accessed 4 January, 2020].
20. Krueger K., Ruby D., Cooley P., Montoya, B., Exarchos, A., Djojonegoro B. M., Field K. Videophone utilization as an alternative to directly observed therapy for tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 779-781.
21. Kumar A. A., De Costa A., Das A., Srinivasa G., D'Souza G., Rodrigues R. Mobile health for tuberculosis management in South India: Is video-based directly observed treatment an acceptable alternative? // *JMIR Mhealth Uhealth.* – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. e11687. DOI: 10.2196/11687.
22. Lesnic E., Osipov T., Malic A. Eligibility criteria for video-observed anti-tuberculosis treatment at patients from Chisinau // *The Moldovan Med. J.* – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 14-20. DOI: 10.5281/zenodo.3556469.
23. Mirsaedi M., Farshidpour M., Banks-Tripp D., Hashmi S., Kujoth C., Schraufnagel D. Video directly observed therapy for treatment of tuberculosis is patient-oriented and cost-effective // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 3. – P. 871-874. DOI: 10.1183/09031936.00011015.
24. Nguyen T. A., Pham M. T., Nguyen T. L., Nguyen V. N., Pham D. C., Nguyen B. H., Fox G. J. Video directly observed therapy to support adherence with treatment for tuberculosis in Vietnam: A prospective cohort study // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65. – P. 85-89. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.09.029.
25. Ngwatu B. K., Nsengiyumva N. P., Oxlade O., Mappin-Kasirer B., Nguyen N. L., Jaramillo E., Falzon D., Schwartzman K. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 1701596. DOI: 10.1183/13993003.01596-2017.
26. Olano-Soler H., Thomas D., Joglar O. Notes from the Field: Use of Asynchronous video directly observed therapy for treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection in a long-term – care facility – Puerto Rico, 2016–2017 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2017. – Vol. 66, № 50. – P. 1386-1387. DOI: 10.15585/mmwr.mm6650a5.
27. Pettit A. C., Jenkins C. A., Blevins Peratikos M. Directly observed therapy and risk of unfavourable tuberculosis treatment outcomes among an international cohort of people living with HIV in low- and middle-income countries // *J. Int. AIDS Soc.* – 2019. – Vol. 22, № 12. – P. e25423. DOI: 10.1002/jia2.25423.
28. Sagbakken M., Bjune G. A., Frich J. C. Humiliation or care? A qualitative study of patients' and health professionals' experiences with tuberculosis treatment in Norway // *Scand. J. Caring Sci.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 313-23. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2011.00935.x.
29. Seiguer J. D. S., Rios K., Townsend K. Video DOT Implementation in Maryland: Outcomes & Opportunities. Available at: [https://phpa.health.maryland.gov/OIDPCS/CTBCP/CTBCPDocuments/2017%20Annual%20Update/VideoDOT%20\(1\).pdf](https://phpa.health.maryland.gov/OIDPCS/CTBCP/CTBCPDocuments/2017%20Annual%20Update/VideoDOT%20(1).pdf). [Accessed 4 January, 2020].
30. Sinkou H., Hurevich H., Rusovich V., Zhylevicet L., Falzon D., De Colombani P., Dadu A., Dara M., Story A., Skrahina A. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 1602049. <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2016>.
31. Story A., Aldridge R. W., Smith C. M., Garber E., Hall J., Ferenando G., Possas L., Hemming S., Wurie F., Luchenski S., Abubakar I., McHugh T. D., White P. J., Watson J. M., Lipman M., Garfein R., Hayward A. C. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10177. – P. 1216-1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32993-3.
32. Technology Options for Video Directly Observed Therapy (VDOT) MHD. Available at: <https://www.health.state.mn.us/diseases/tb/lph/vdot/techoptions.pdf>. [Accessed 4 January, 2020].
15. Garfein R.S., Liu L., Cuevas-Mota J. Tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy in 5 health districts, California, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 2018, vol. 24, no. 10, pp. 1806-1815. doi: 10.3201/eid2410.180459.
16. Goldfarb N.M. Improving subject compliance with smart pill bottles. *J. Clin. Res. Best Pract.*, 2007, vol. 8, no. 3, pp. 1-5.
17. Guo P., Qiao W., Sun Y., Liu F., Wang C. Telemedicine technologies and tuberculosis management: a randomized controlled trial. *Telemed. J. E-Health*, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794684>. (Accessed 4 January, 2020). doi: 10.1089/tmj.2019.0190.
18. Karumbi J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, issue 5, art. no. CD003343. doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4.
19. Khachtryan N. Video-DOT implementation in Armenia. 5th TB Symposium – Eastern Europe and Central Asia Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia and Médecins Sans Frontières 22-23 March, 2016, TBILISI, GEORGIA. Available at: http://www.tb-symposium.org/documents/en/6_IMPROVING_PATIENTS_EXPERIENCE/naira_khachtryan_video-dot_implementation.pdf. (Accessed 4 January, 2020).
20. Krueger K., Ruby D., Cooley P., Montoya, B., Exarchos, A., Djojonegoro B.M., Field K. Videophone utilization as an alternative to directly observed therapy for tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. 779-781.
21. Kumar A.A., De Costa A., Das A., Srinivasa G., D'Souza G., Rodrigues R. Mobile health for tuberculosis management in South India: Is video-based directly observed treatment an acceptable alternative? *JMIR Mhealth Uhealth.*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. e11687. doi: 10.2196/11687.
22. Lesnic E., Osipov T., Malic A. Eligibility criteria for video-observed anti-tuberculosis treatment at patients from Chisinau. *The Moldovan Med. J.*, 2019, vol. 62, no. 4, pp. 14-20. doi: 10.5281/zenodo.3556469.
23. Mirsaedi M., Farshidpour M., Banks-Tripp D., Hashmi S., Kujoth C., Schraufnagel D. Video directly observed therapy for treatment of tuberculosis is patient-oriented and cost-effective. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 3, pp. 871-874. doi: 10.1183/09031936.00011015.
24. Nguyen T.A., Pham M.T., Nguyen T.L., Nguyen V.N., Pham D.C., Nguyen B.H., Fox G.J. Video directly observed therapy to support adherence with treatment for tuberculosis in Vietnam: A prospective cohort study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, pp. 85-89. doi: 10.1016/j.ijid.2017.09.029.
25. Ngwatu B.K., Nsengiyumva N.P., Oxlade O., Mappin-Kasirer B., Nguyen N.L., Jaramillo E., Falzon D., Schwartzman K. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 1, pp. 1701596. doi: 10.1183/13993003.01596-2017.
26. Olano-Soler H., Thomas D., Joglar O. Notes from the Field: Use of Asynchronous video directly observed therapy for treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection in a long-term – care facility – Puerto Rico, 2016–2017. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2017, vol. 66, no. 50, pp. 1386-1387. doi: 10.15585/mmwr.mm6650a5.
27. Pettit A.C., Jenkins C.A., Blevins Peratikos M. Directly observed therapy and risk of unfavourable tuberculosis treatment outcomes among an international cohort of people living with HIV in low- and middle-income countries. *J. Int. AIDS Soc.*, 2019, vol. 22, no. 12, pp. e25423. doi: 10.1002/jia2.25423.
28. Sagbakken M., Bjune G.A., Frich J.C. Humiliation or care? A qualitative study of patients' and health professionals' experiences with tuberculosis treatment in Norway. *Scand. J. Caring Sci.*, 2012, vol. 26, no. 2, pp. 313-23. doi: 10.1111/j.1471-6712.2011.00935.x.
29. Seiguer J. D. S., Rios K., Townsend K. Video DOT Implementation in Maryland: Outcomes & Opportunities. Available at: [https://phpa.health.maryland.gov/OIDPCS/CTBCP/CTBCPDocuments/2017%20Annual%20Update/VideoDOT%20\(1\).pdf](https://phpa.health.maryland.gov/OIDPCS/CTBCP/CTBCPDocuments/2017%20Annual%20Update/VideoDOT%20(1).pdf). (Accessed 4 January, 2020).
30. Sinkou H., Hurevich H., Rusovich V., Zhylevicet L., Falzon D., De Colombani P., Dadu A., Dara M., Story A., Skrahina A. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 1602049. <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2016>.
31. Story A., Aldridge R.W., Smith C.M., Garber E., Hall J., Ferenando G., Possas L., Hemming S., Wurie F., Luchenski S., Abubakar I., McHugh T.D., White P.J., Watson J.M., Lipman M., Garfein R., Hayward A.C. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. *Lancet.*, 2019, vol. 393, no. 10177, pp. 1216-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32993-3.
32. Technology Options for Video Directly Observed Therapy (VDOT) MHD. Available at: <https://www.health.state.mn.us/diseases/tb/lph/vdot/techoptions.pdf>. (Accessed 4 January, 2020).

33. Wade V.A., Karnon J., Elliott J.A., Hiller J.E. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. e50155. DOI: 10.1371/journal.pone.0050155.
34. World Health Organization. Digital health for the end TB strategy: an agenda for action (2015). Available at: https://www.who.int/tb/areas-of-work/digital-health/Digital_health_EndTBstrategy.pdf. [Accessed 4 January, 2020].
35. World Health Organization. From innovation to implementation – eHealth in the WHO European Region (2016). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf. [Accessed 4 January, 2020].
36. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2019). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>. [Accessed 4 January, 2020].
37. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>. [Accessed 4 January, 2020].
38. World Health Organization. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth (2013). Available at: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/87688/9789244564257_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Accessed 4 January, 2020].
39. World Health Organization. The END TB Strategy (2014). Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf. [Accessed 4 January, 2020].
40. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>. [Accessed 4 January, 2020].
33. Wade V.A., Karnon J., Elliott J.A., Hiller J.E. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. e50155. doi: 10.1371/journal.pone.0050155.
34. World Health Organization. Digital health for the end TB strategy: an agenda for action (2015). Available at: https://www.who.int/tb/areas-of-work/digital-health/Digital_health_EndTBstrategy.pdf. (Accessed 4 January, 2020).
35. World Health Organization. From innovation to implementation – eHealth in the WHO European Region (2016). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf. (Accessed 4 January, 2020).
36. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2019). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>. (Accessed 4 January, 2020).
37. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>. (Accessed 4 January, 2020).
38. World Health Organization. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth (2013). Available at: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/87688/9789244564257_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y. (Accessed 4 January, 2020).
39. World Health Organization. The END TB Strategy (2014). Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf. (Accessed 4 January, 2020).
40. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>. (Accessed 4 January, 2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павлюченкова Надежда Александровна

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры управления и экономики фармации.
214019, г. Смоленск, Крупской ул., д. 28.
E-mail: paramonovanadezhda@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1219-2180

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел.: 8 (495) 631-15-15.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: nmrc@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.
E-mail: SamoylovaAG@nmrc.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук, руководитель отдела координации научных исследований.
E-mail: tulkova@urniif.ru
ORCID: 0000-0002-2292-1228

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Nadezhda A. Pavlyuchenkova

Smolensk State Medical University,
Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor of Department
of Pharmacy Management and Economics.
28, Krupskoy St., Smolensk, 214019
Email: paramonovanadezhda@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1219-2180

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and
Infectious Diseases
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 631-15-15.

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: nmrc@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.
Email: SamoylovaAG@nmrc.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Coordination.
Email: tulkova@urniif.ru
ORCID: 0000-0002-2292-1228

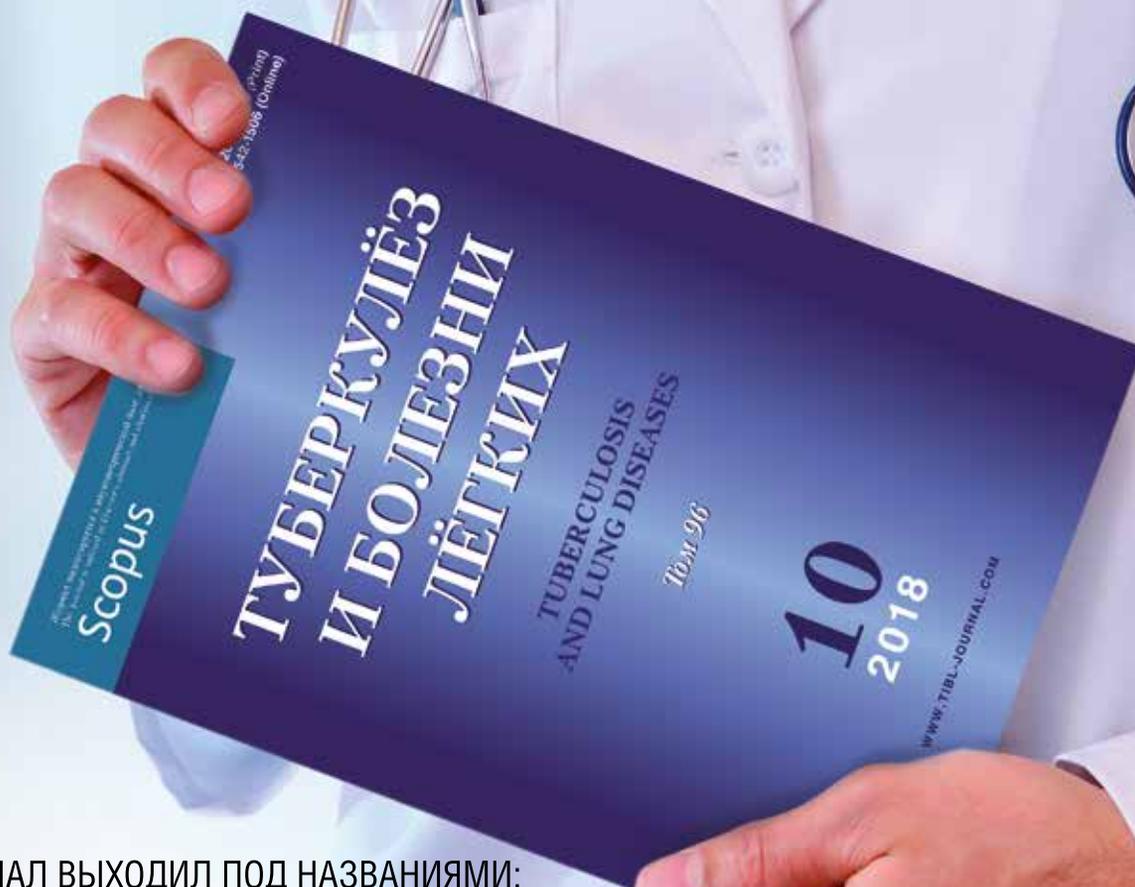
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
 - «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)
- С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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

ЛП-002281-221013



Реклама

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквиллина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



Sirturo™

Generium

Фармстандарт