

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

3
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

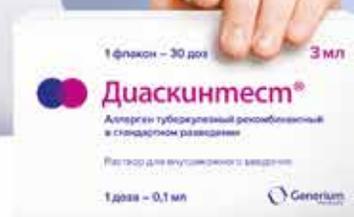
ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



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., Мартынов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) 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
3
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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор 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

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

3

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 Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' 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

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, № 3, 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: 31 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. 3, 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 31, 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

- Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг.
Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. 6
- Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты
Савинцева Е. В., Исаева П. В., Низамова Г. Ф. 13
- Случай туберкулезного перикардита на фоне ВИЧ-инфекции и COVID-19
Мордык А. В., Калинина И. Ю., Котов И. И., Багишева Н. В. 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Возможности использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких у взрослых
Стогова Н. А. 23
- Остановка легочного кровотечения при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких
Белов С. А., Григорюк А. А. 28
- Эпидемиологический надзор за туберкулезом в г. Душанбе: пути совершенствования
Сиджотхонов А. А., Тиллоева З. Х., Джафаров Н. Дж., Амирзода А. А., Пирмахмадзода Б. П., Набилова Д. А. 33
- Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации
Пономарев С. Б., Стерликов С. А., Михайлов А. Ю. 39

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Персонифицированный подход к хирургическому лечению лекарственно-устойчивого двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, осложненного пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости
Худряшов Г. Г., Аветисян А. О., Табанакова И. А., Зайцева Е. В., Нирюхина Л. Д., Яблонский П. К. 46

ОБЗОР

- Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью
Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 53

COVID-19

Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021 <i>Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A.</i>	6
Tuberculosis and COVID-19: medical and social aspects <i>Savintseva E. V., Isaeva P. V., Nizamova G. F.</i>	13
A clinical case of tuberculosis pericarditis associated with HIV infection and COVID-19 <i>Mordyk A. V., Kalinina I. Yu., Kotov I. I., Bagisheva N. V.</i>	18

ORIGINAL ARTICLES

Possible use of tuberculous recombinant allergen test in the differential diagnosis of diseases in the upper lung lobes in adults <i>Stogova N. A.</i>	23
Control of pulmonary bleeding in disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis <i>Belov S. A., Grigoryuk A. A.</i>	28
Tuberculosis surveillance in Dushanbe: a way forward to strengthening <i>Sidzhotkhonov A. A., Tilloeva Z. Kh., Dzhafarov N. Dzh., Amirzoda A. A., Pirmakhmadzoda B. P., Nabirova D. A.</i>	33
HIV situation in the penitentiary system of the Russian Federation <i>Ponomarev S. B., Sterlikov S. A., Mikhaylov A. Yu.</i>	39

CLINICAL CASES

A clinical case of the personalized approach to surgical treatment of drug-resistant bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis complicated by pyopneumothorax and pleural cavity empyema <i>Kudryashov G. G., Avetisyan A. O., Tabanakova I. A., Zaytseva E. V., Kiryukhina L. D., Yablonskiy P. K.</i>	46
---	----

REVIEW

Prospects for expanding drug therapy for multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis <i>Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A.</i>	53
---	----



Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг.

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, В. В. ТЕСТОВ¹, С. А. СТЕРЛИКОВ^{1,2}

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

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализирована динамика предварительных и расчетных эпидемиологических показателей: заболеваемость туберкулезом (ТБ), смертность от ТБ, клинико-социальная структура ТБ у впервые выявленных больных. Установлено, что на фоне продолжающегося улучшения эпидемической ситуации (снижение заболеваемости ТБ, смертности от ТБ) клиническая структура ТБ у больных, выявленных в 2020-2021 гг., ухудшилась по сравнению с 2015-2019 гг., что проявилось ростом частоты деструкции легочной ткани, массивного бактериовыделения (метод бактериоскопии мокроты), фиброзно-кавернозной формы ТБ легких. Увеличилось число случаев ТБ, выявленного посмертно, возрос показатель одногодичной летальности. Указанные изменения свидетельствуют о недостаточном выявлении больных ТБ в 2020 г. Динамика заболеваемости ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и число впервые выявленных больных ТБ с бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью принципиально повторяют динамику показателя заболеваемости ТБ постоянного населения в этот период.

Ключевые слова: туберкулез в России в 2021 г., туберкулез в период пандемии COVID-19, динамика эпидемиологических показателей

Для цитирования: Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>

Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic – 2020-2021

I. A. VASILYEVA¹, V. V. TESTOV¹, S. A. STERLIKOV^{1,2}

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

²Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the analysis of changes in preliminary and estimated epidemiological rates: tuberculosis (TB) incidence, TB mortality, and clinical and social structure of new TB cases. It has been found that against the background of continuing improvement of the epidemic situation (reduction of TB incidence and mortality), the clinical structure of TB cases detected in 2020-2021 deteriorated compared to 2015-2019 which was manifested by higher frequency of pulmonary tissue destruction, massive bacterial excretion (by smear), and fibrous cavernous pulmonary TB. The number of TB cases detected post mortem has increased, as well as one-year mortality. These changes indicate low detection of TB cases in 2020. Changes in the incidence of TB/HIV co-infection and the number of new cases with bacterial excretion and multiple drug resistant TB essentially repeat the changes in TB incidence in the resident population during this period.

Key words: tuberculosis in Russia in 2021, tuberculosis during the COVID-19 pandemic, changes in epidemiological rates

For citations: Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>

Для корреспонденции:

Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:

Sergey A. Sterlikov
Email: sterlikov@list.ru

Регулярный мониторинг и оценка эпидемической ситуации по туберкулезу необходимы для понимания протекающих в системе оказания противотуберкулезной помощи процессов, планирования мероприятий по оказанию и совершенствованию фтизиатрической помощи. Особую важность эти сведения приобрели в 2020 и 2021 г., когда Российская Федерация, как и многие государства мира, была вынуждена принимать меры, сдерживающие распространение эпидемии COVID-19. Эти меры привели к изменению уклада жизни населения, а также оказали существенное влияние на систему оказания медицинской, в том числе противотуберкулезной помощи [2, 3, 5, 9].

Вместе с тем в Российской Федерации за счет сокращения числа трудовых мигрантов отмечались снижение безработицы, быстрое восстановление рынка труда [2]. В качестве мер социальной поддержки населения осуществлялись единовременные выплаты и пособия. Это позволило избежать выраженного снижения уровня жизни населения, которое способно негативно повлиять на эпидемическую ситуацию по туберкулезу [10].

Тем не менее большинство экспертов высказывали опасения, что пандемия COVID-19 может привести к ухудшению эпидемической ситуации

по туберкулезу, в том числе за счет формирования отсроченных осложнений, связанных с формированием фиброзных изменений в легких, а также нарушением адаптивного иммунного ответа на инфекции [1]. В связи с этим анализ даже предварительных показателей (которыми мы сейчас располагаем) об эпидемической ситуации по туберкулезу важен для планирования противотуберкулезных мероприятий.

Цель исследования: провести оценку эпидемической ситуации по туберкулезу в 2020-2021 гг. (первые два года пандемии COVID-19) в сравнении с допандемическим периодом (2015-2019 гг.).

Материалы и методы

Анализировали данные официального статистического наблюдения за 2015-2021 гг. Основанием выбора периода наблюдения было формирование современного территориального состава Российской Федерации, что обеспечивало возможность долговременного анализа динамики показателей и трендов, а также их изменения под воздействием пандемии COVID-19 в 2020-2021 гг.

При расчете интенсивных показателей 2021 г. использовали численность населения на начало 2021 г., в связи с чем данные показатели считаются предварительными; окончательные значения показателей будут рассчитаны после получения численности населения на окончание 2021 г. По процитированной ТАСС оценке Росстата [8], число жителей на 01.01.2022 г. может составить 145 478 097 чел., однако до выхода соответствующих официальных электронных документов Росстата мы учитываем данную численность населения только как гипотетическую возможность при обсуждении полученных результатов.

Методика расчета большинства показателей (если не указано иное) изложена в ежегодных статистических материалах [7].

Показатель заболеваемости постоянного населения рассчитывали по данным формы Федерального статистического наблюдения (ФСН) № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее ф. № 8), где в качестве числителя использовали число впервые выявленных больных туберкулезом за вычетом больных, зарегистрированных в уголовно-исполнительной системе (УИС), лиц без определенного места жительства (БОМЖ) и иностранных граждан.

Число впервые выявленных больных туберкулезом, лиц БОМЖ, иностранных граждан и лиц, находящихся в учреждениях УИС России, определяли по данным ф. № 8 Росстата.

Долю деструктивных форм туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом легких рассчитывали по данным формы отраслевого статистического наблюдения № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний

туберкулезом» по гражданскому здравоохранению (далее ф. № 7-ТБ) как отношение числа больных туберкулезом легких с деструкцией легочной ткани (т. 1000, с. 2, гр. 4 + 6) к числу больных туберкулезом легких (т. 1000, с. 1, гр. 4 + 6).

Долю впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТЛ) рассчитывали по данным ф. № 8 Росстата как процентное отношение числа впервые выявленных больных ФКТЛ к числу больных туберкулезом легких.

Число умерших от туберкулеза постоянных жителей рассчитывали по данным формы № 33 Росстата «Сведения о больных туберкулезом» (далее ф. № 33) как сумму числа умерших больных туберкулезом, состоявших на учете и выявленных посмертно постоянных жителей. Показатель смертности от туберкулеза постоянного населения рассчитывали как умноженное на 100 000 отношение числа умерших от туберкулеза постоянных жителей (ф. № 33) к среднегодовой численности населения.

Прогнозирование ожидаемого показателя смертности от туберкулеза в 2021 г. проводили путем умножения значения показателя смертности постоянного населения на среднюю величину отношения показателя смертности всего населения к показателю смертности постоянного населения по данным с 2015 по 2020 г., которое составило $1,23 \pm 0,01$.

Показатель одногодичной летальности от туберкулеза рассчитывался как умноженное на 100 отношение числа больных туберкулезом, умерших до года наблюдения (ф. № 33), к полусумме числа больных туберкулезом, взятых на диспансерный учет в предыдущем и отчетном году.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) рассчитывался как умноженное на 100 000 отношение суммы числа впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ-и (в гражданском здравоохранении – по данным формы № 33, в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) – по данным формы № туб-4 «Отчет о больных туберкулезом») к среднегодовой численности населения.

Показатель распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и продолжающимся бактериовыделением рассчитывали как отношение числа таких пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении на окончание отчетного года (по данным форм № 33 и туб-4 «Отчет о больных туберкулезом»), к численности населения на окончание отчетного года (для 2021 г. – на начало года).

При анализе межгодовой динамики показателей рассчитывали: темп прироста (снижения), статистическую значимость различий показателей с использованием статистического калькулятора NanoStat версии 1.14, проводили регрессионный анализ с расчетом коэффициента детерминации (R^2) с использованием Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В 2021 г. продолжилось снижение показателя заболеваемости туберкулезом (территориального), в том числе постоянного населения (рис. 1).

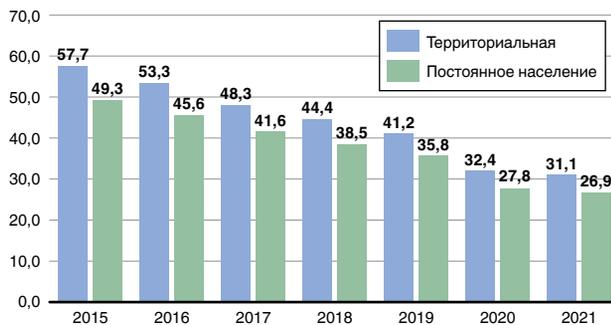


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости туберкулезом (в целом и постоянного населения), на 100 000 населения в 2015-2021 гг.

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence (total and resident population), per 100,000 population in 2015-2021

Показатель заболеваемости всего населения за период 2020-2021 гг. снизился на 4,0%, постоянного населения – на 3,4%.

Построенная регрессионная модель показателя заболеваемости всего населения для периода 2015-2019 гг. ($-4,2 \cdot x + 61,5$; $R^2 = 0,99$) позволяла предполагать в 2021 г. значение показателя заболеваемости всего населения 32,3 на 100 000 населения при фактическом предварительном значении показателя для 2021 г. 31,1 на 100 000 населения.

Построенная модель динамики показателя заболеваемости постоянного населения для периода 2015-2019 гг. ($-3,411 \cdot x + 52,397$; $R^2 = 0,99$) позволяла при равномерном снижении предполагать величину показателя заболеваемости туберкулезом 28,5 на 100 000 населения, что несколько выше его предварительного значения для 2021 г. (26,9 на 100 000 населения).

Таким образом, снижение показателя заболеваемости происходило в большей мере за счет пациентов, которые не относятся к постоянному населению. Это иностранные граждане, лица БОМЖ, контингенты УИС и пациенты, выявленные в других ведомствах (Федеральное медико-биологическое агентство, Министерство обороны, Министерство внутренних дел и пр.). Динамика числа впервые выявленных больных – иностранных жителей, лиц БОМЖ и контингентов ФСИН России показана на рис. 2.

Число впервые выявленных больных туберкулезом иностранных граждан выросло на 27,4%, в то время как число впервые выявленных больных туберкулезом среди лиц БОМЖ существенно (на 29,4%) снизилось. Это позволяет предполагать недо выявления больных туберкулезом среди лиц БОМЖ в 2021 г. Согласно построенной

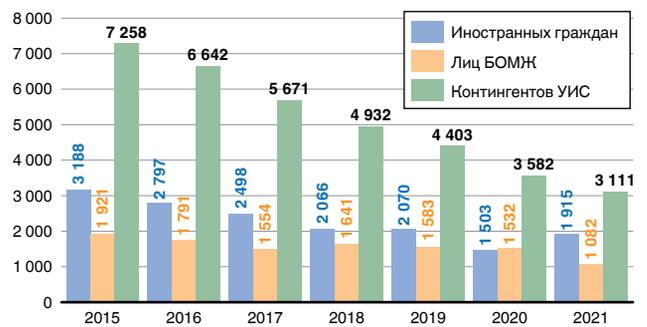


Рис. 2. Динамика численности впервые выявленных больных: иностранных жителей, лиц БОМЖ, контингентов ФСИН России (абсолютные значения)

Fig. 2. Changes in the number of new cases: foreign residents, homeless, and inmates of the Russian Federal Penitentiary Service (absolute values)

регрессионной модели анализа динамики числа впервые выявленных лиц БОМЖ в 2015-2020 гг. ($-320,4 \cdot \ln(x) + 1976,5$; $R^2 = 0,86$), в 2021 г. ожидалось выявление 1 353 больных туберкулезом лиц БОМЖ, т. е. на 271 пациента больше, чем было выявлено.

Более низкое по сравнению с прогнозируемым ранее (на 1,6 на 100 000 населения) значение показателя заболеваемости постоянного населения соответствует дефициту выявления 237 новых случаев туберкулеза среди постоянных жителей. Тем не менее снижение показателя заболеваемости туберкулезом – объективный процесс. Даже если учесть новые оценки численности населения (которые сообщены Росстатом ТАСС [8]), а также возможное недо выявление 271 больного туберкулезом среди лиц БОМЖ, снижение заболеваемости туберкулезом (при условии указанных допущений – на 3,2%) является статистически значимым ($p < 0,01$). Кроме того, предполагая возможное недо выявление больных туберкулезом, следует учесть, что снижение заболеваемости происходило в изменившихся условиях, что ограничивает применение регрессионного анализа для прогнозирования ситуации. Не исключено и реальное снижение трансмиссии туберкулеза в 2020 г. на фоне противоэпидемических мероприятий, связанных с COVID-19, подобно тому, как в 2020 г. снизилась заболеваемость другими, прежде всего респираторными инфекциями [4].

Число впервые выявленных больных туберкулезом в учреждениях ФСИН России снижалось равномерно и линейно; пандемия COVID-19 не оказала значимого влияния на выявление больных туберкулезом в пенитенциарных учреждениях [6].

Анализ клинической структуры впервые выявленных больных туберкулезом установил утяжеление форм туберкулеза и повышение их эпидемической опасности. Прекратилось снижение заболеваемости туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты (2020 г. – 14 684 чел. – 10,0 на

100 000 населения; 2021 г. – 14 915 чел. – 10,2 на 100 000 населения; прирост 1,8%; $p = 0,1$), выросла доля таких пациентов среди больных туберкулезом легких (с 34,0% в 2020 г. до 36,0% в 2021 г.; $p < 0,001$). Увеличилась доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с деструкцией легочной ткани с 42,4% в 2020 г. до 45,5% в 2021 г. ($p < 0,001$). Выросла доля больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (2020 г. – 641 чел. – 1,5%; 2021 г. – 698 чел. – 1,7%; $p = 0,01$). Также косвенным свидетельством увеличения числа источников туберкулезной инфекции является прекращение снижения заболеваемости туберкулезом детей 0-17 лет (2020 г. – 2 176 чел. – 7,2 на 100 000 детского населения; 2021 г. – 2 272 чел. – 7,5; $p = 0,2$).

Охват населения периодическими осмотрами на туберкулез составил: в 2015 г. – 68,1%; в 2016 г. – 69,3%; в 2017 г. – 71,3; в 2018 г. – 72,7; в 2019 г. – 73,7; в 2020 г. – 66,7; в 2021 г. – 70,8%. При этом продолжилось начавшееся еще в 2017 г. снижение доли взрослых пациентов, выявленных при периодических осмотрах на туберкулез (рис. 3).

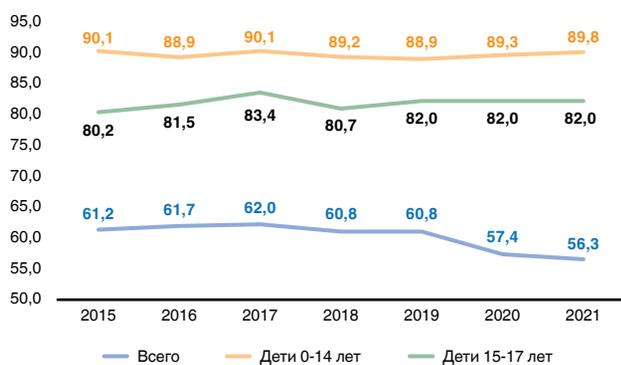


Рис. 3. Доля (%) впервые выявленных больных туберкулезом легких при периодических осмотрах среди пациентов, взятых на диспансерное наблюдение по поводу туберкулеза в 2015-2021 гг., ф. № 33

Fig. 3. Proportion (%) of new tuberculosis patients detected during screening of patients enrolled for follow-up by TB Dispensaries in 2015-2021, Form no. 33

Подобное значение доли впервые выявленных при периодических осмотрах больных туберкулезом среди взрослых ранее отмечалось в 2006 г. Этому соответствует и утяжеление клинико-эпидемиологической структуры у впервые выявленных больных туберкулезом: подобная (1,4%) доля фиброзно-кавернозного туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом легких ранее имела место в 2012 г. Эти негативные изменения вместе с ростом доли впервые выявленных больных туберкулезом легких с деструкцией и с бактериовыделением могут быть следствием недостаточного выявления больных туберкулезом в 2020 г. Вероятнее всего, в 2021 г. происходило выявление тех больных туберкулезом,

которые не были выявлены в 2020 г. вследствие проблем, связанных с оказанием медицинской помощи во время пандемии COVID-19.

Число умерших от туберкулеза постоянных жителей на 100 000 населения составило в 2015 г. 7,4; в 2016 г. – 6,3; в 2017 г. – 5,4; в 2018 г. – 4,8; в 2019 г. – 3,7; в 2020 г. – 3,5. В период с 2020 по 2021 г. показатель снизился на 7,0% ($p < 0,01$). На основании учета ежегодных различий показателя смертности по данным Роскомстата и числа умерших постоянных жителей был составлен прогноз показателя смертности от туберкулеза в 2021 г. (рис. 4).

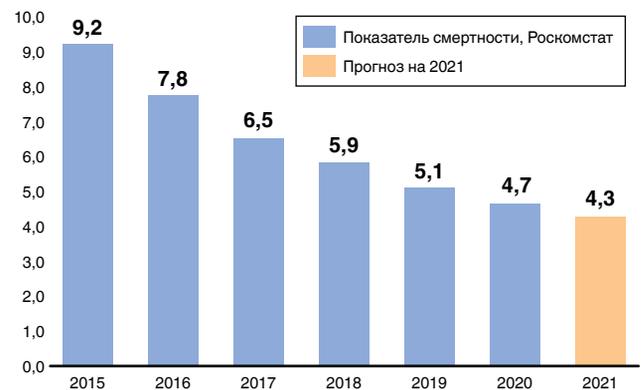


Рис. 4. Динамика показателя смертности от туберкулеза в 2015-2020 гг. и прогноз показателя смертности в 2021 г., на 100 000 населения

Fig. 4. Changes in tuberculosis mortality in 2015-2020 and predicted mortality in 2021, per 100,000 population

В отличие от ожиданий, связанных с ростом смертности от туберкулеза во всем мире [11], в Российской Федерации удалось этого избежать как в 2020, так и в 2021 г.

При использовании численности населения на 01.01.2021 г. ожидается снижение показателя смертности от туберкулеза с 4,7 в 2020 г. до 4,3 на 100 000 населения в 2021 г. (8,2%; $p < 0,01$). При пересчете прогнозируемого показателя на оцениваемую среднегодовую численность населения [8] снижение будет менее выраженным, однако статистически значимым (8,0%; $p < 0,01$).

Тем не менее при анализе структуры контингентов, умерших от туберкулеза, и в 2020, и в 2021 г. отмечается рост числа постоянных жителей, у которых заболевание туберкулезом было выявлено посмертно, практически до уровня 2016 г. (2015 г. – 1 011 чел., 2016 г. – 836 чел., 2017 г. – 723 чел., 2018 г. – 748 чел., 2019 г. – 749 чел., 2020 г. – 792 чел., 2021 г. – 847 чел.). Доля впервые выявленных больных туберкулезом постоянных жителей, у которых заболевание было выявлено посмертно, среди впервые выявленных больных туберкулезом постоянных жителей выросла с 1,7-1,8 в 2015-2019 гг. до 2,7% в 2020 г. и 2,9 в 2021 г. Также отмечался рост доли «одногодичной летальности» больных туберкулезом (2015 г. – 2,7; 2016 г. – 2,4; 2017 г. – 2,3;

2018 г. – 2,3; 2019 г. – 2,5; 2020 г. – 2,8; 2021 г. – 3,1). Структура больных туберкулезом постоянных жителей, выявленных посмертно и умерших до года наблюдения, наглядно свидетельствует об ухудшении выявления больных туберкулезом в 2020-2021 гг., что приводит к посмертному (рост доли больных с посмертно выявленным туберкулезом) и запоздалому (рост доли больных туберкулезом, умерших до года наблюдения) выявлению случаев заболевания туберкулезом.

Динамика числа впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ-и и показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и представлена на рис. 5.



Рис. 5. Динамика числа впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ-и и показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в 2015-2021 гг.

Fig. 5. Changes in the number of new TB/HIV cases and TB/HIV incidence in 2015-2021

В период с 2019 по 2020 г. отмечалось существенное (на 20,5%) снижение показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и, что обусловлено влиянием пандемии COVID-19. Его дальнейшая тенденция к снижению в 2021 г. была менее выраженной (3,3%), однако статистически значимой ($p = 0,02$).

Динамика заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в целом повторяет динамику заболеваемости среди всего населения. Это свидетельствует о том, что процессы, происходящие среди всего населения и среди лиц, живущих с ВИЧ, а также влияние на эти процессы пандемии COVID-19 не имеют принципиальных различий.

Изменение числа впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением и МЛУ за весь период наблюдения в гражданском здравоохранении было невелико, кроме 2019-2020 гг., особенно существенным (на 19,4%) зафиксировано снижение в 2020 г. (2015 г. – 7 602 чел., 2016 г. – 8 162 чел., 2017 г. – 8 036 чел., 2018 г. – 8 179 чел., 2019 г. – 7 896 чел., 2020 г. – 6 367 чел., 2021 г. – 6 280 чел.). Данное снижение также связано со снижением заболеваемости туберкулезом в связи с пандемией COVID-19.

Анализ числа бактериовыделителей с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), состоящих на диспансерном наблюдении на окончание года, представлен на рис. 6.

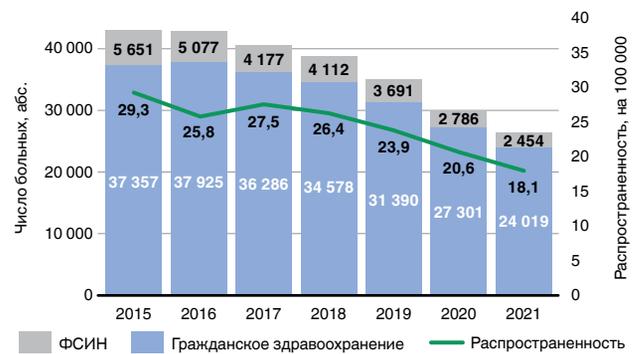


Рис. 6. Число больных МЛУ-туберкулезом с бактериовыделением, состоящих на диспансерном наблюдении в 2015-2021 гг. (абсолютные значения и распространенность)

Fig. 6. Number of MDR TB patients with bacterial excretion who were on the dispensary follow-up in 2015-2021 (absolute numbers and prevalence)

С 2018 г. по настоящее время отмечается равномерное снижение числа больных МЛУ-туберкулезом с бактериовыделением со среднегеометрическим ежегодным темпом 9,1%. Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на динамику показателя распространенности туберкулеза с МЛУ и бактериовыделением. По-видимому, на данный процесс влияет не столько изменение притока пациентов за счет впервые выявленных больных, сколько динамика выявления МЛУ МБТ среди контингентов больных туберкулезом и снятия с учета по бактериовыделению (в первую очередь вследствие успешного лечения).

Заключение

Несмотря на существенное снижение показателя заболеваемости туберкулезом в 2020 г., в 2021 г. продолжилось ее снижение одновременно с утяжелением клинической структуры туберкулеза: ростом доли впервые выявленных больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Выросла доля больных, у которых туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью. Это можно отнести к последствиям несвоевременного выявления больных туберкулезом в 2020 г., во время ввода ограничений, связанных с новой коронавирусной инфекцией.

Также в 2021 г. прогнозируется дальнейшее снижение показателя смертности от туберкулеза, однако его темпы замедляет рост посмертного и позднего выявления случаев заболевания.

Динамика числа впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ и бактериовыделением, а также ТБ/ВИЧ-и в целом повторяет динамику впервые выявленных больных туберкулезом – быстрое снижение в 2020 г. и медленное снижение в 2021 г., в то время как на динамику распростра-

ненности туберкулеза с МЛУ и бактериовыделением пандемия COVID-19 существенного влия-

ния не оказала вследствие превалирования иных процессов.

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. Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. № 10. – С. 214-220. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4087.
2. Доклад об экономике России № 46, декабрь 2021. Группа Всемирного Банка, 2021. – 82 с.
3. Есипов А. В., Алехнович А. В., Абушинов В. В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 5-8.
4. Кандрычын С. В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19 // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 66-68. – DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68.
5. Кучерявая Д. А., Стерликов С. А., Русакова Л. И., Сон И. М., Пономарев С. Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 г.: данные оперативного мониторинга // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 312-327. – DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00074.
6. Михайлова Ю. В., Бурыхин В. С., Стерликов С. А. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации // Здоровье и демография финно-угорских народов. – 2020. – № 4. – С. 18-20.
7. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2021. – 112 с. – ISBN: 978-5-94116-032-7.
8. Росстат сообщил о снижении численности населения на 0,7 млн человек по итогам 2021 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/13561573> (дата обращения 20.03.2022).
9. Стародубов В. И., Кадыров Ф. Н., Обухова О. В., Базарова И. Н., Ендовицкая Ю. В., Несветайло Н. Я. Аналитический доклад: влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении (по состоянию на 26.04.2020). М., 2020. – URL: https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf (Дата обращения: 22.03.2022).
10. Gupta A., Singla R., Caminero J. A., Singla N., Mrigpur P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 637-639. DOI: 10.5588/ijtld.20.0212.
11. Global Tuberculosis Report 2021 / Geneva: WHO, 2021. – 43 с. – ISBN: 978-92-4-003702-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: + 7 (495) 631-15-15, доб. 1001.
E-mail nmrc@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

REFERENCES

1. Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 10, pp. 214-220. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-4087.
2. *Doklad ob ekonomike Rossii no. 46, dekabr 2021.* (Russ. Ed.: December 1, 2021: 46th Issue of the Russia Economic Report). The World Bank, 2021, 82 p.
3. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: the first experiences with medical care and possible solutions of difficult issues (review). *Gospitalnaya Meditsina: Nauka I Praktika*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)
4. Kandrychyn S.V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 66-68. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68.
5. Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care provision to the population as of May 2020: routine monitoring data. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki*, 2020, no. 3, pp. 312-327. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2020-00074.
6. Mikhaylova Yu.V., Burykhin V.S., Sterlikov S.A. The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care in penitentiary units of the Russian Federation. *Zdorovye I Demografiya Finno-Ugorskikh Narodov*, 2020, no. 4, pp. 18-20. (In Russ.)
7. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy).* [Resources and activities of TB units in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2021, 112 p. ISBN: 978-5-94116-032-7.
8. *Rosstat soobshchil o snizhenii chislennosti naseleniya na 0,7 mln chelovek po itogam 2021 g.* [Rosstat reported a decrease in the population by 0.7 million people in 2021]. Available: <https://tass.ru/obschestvo/13561573> (Accessed 20.03.2022).
9. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu.V., Nesvetaylo N.Ya. *Analiticheskiy doklad: vliyaniye koronavirusa COVID-19 na situatsiyu v rossiyskom zdravookhraneni (po sostoyaniyu na 26.04.2020).* [Analytical report: the impact of COVID-19 on the Russian healthcare (as of 26.04.2020)]. Moscow, 2020, Available: https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf (Accessed: 22.03.2022).
10. Gupta A., Singla R., Caminero J.A., Singla N., Mrigpur P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 6, pp. 637-639. doi: 10.5588/ijtld.20.0212.
11. Global Tuberculosis Report 2021. *Geneva, WHO*, 2021. 43 p. ISBN: 978-92-4-003702-1.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: + 7 (495) 631-15-15, доб. 1001.
Email nmrc@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Тестов Вадим Витальевич

кандидат медицинских наук, заместитель директора
по организационно-методической работе.
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, заведующий отделом
эпидемиологии и мониторинга туберкулеза
и ВИЧ-инфекции.
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

Vadim V. Testov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Reporting and Statistics.
Email: testov.vadim@mail.ru

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Tuberculosis
and HIV Infection Epidemiology and Monitoring.
Email: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-code: 8672-4853

Поступила 25.02.2022

Submitted as of 25.02.2022



Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты

Е. В. САВИНЦЕВА, П. В. ИСАЕВА, Г. Ф. НИЗАМОВА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены данные из 28 источников литературы о взаимном влиянии COVID-19 и туберкулеза. Описываются диагностика, клинические проявления при сочетании заболеваний. Обсуждается социальное влияние самоизоляции и ограничительных мер, принятых в пандемию COVID-19, на лечение туберкулеза. Обсуждены сведения о влиянии БЦЖ на иммунный ответ при коронавирусе.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, вакцина BCG

Для цитирования: Савинцева Е. В., Исаева П. В., Низамова Г. Ф. Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 13-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17>

Tuberculosis and COVID-19: Medical and Social Aspects

E. V. SAVINTSEVA, P. V. ISAEVA, G. F. NIZAMOVA

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The review considers data from 28 publications devoted to the specific impact of COVID-19 on the course of tuberculosis. It describes diagnosis and clinical manifestations in case of co-infection of these two diseases. Also, it discusses the social impact of lockdowns and restrictive measures taken during the COVID-19 pandemic on the treatment of tuberculosis. The article discusses the impact of BCG vaccination on the immune response to the coronavirus.

Key words: COVID-19, tuberculosis, BCG vaccine

For citations: Savintseva E. V., Isaeva P. V., Nizamova G. F. Tuberculosis and COVID-19: medical and social aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 13-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17>

Для корреспонденции:

Исаева Полина Владимировна
E-mail: polina.polina.isaeva.1997.isaev@mail.ru

Correspondence:

Polina V. Isaeva
Email: polina.polina.isaeva.1997.isaev@mail.ru

В современном мире COVID-19 стоит на первом месте среди причин смертности от инфекционных болезней, однако второе место занимает туберкулез [1]. Несмотря на то что туберкулез не считается распространенным сопутствующим заболеванием при COVID-19 [22], эти две респираторные патологии могут протекать одновременно в организме человека и влиять на течение друг друга. Наличие этих заболеваний у пациентов вызывает дисфункцию дыхательной системы и легких, что, по мнению ряда авторов, делает туберкулез фактором риска для COVID-19 [14].

При COVID-19 и туберкулезе имеются похожие способы передачи инфекции и некоторые клинические проявления, такие как лихорадка, одышка и кашель. Отличие этих заболеваний во времени развития клинических симптомов – быстром при COVID-19, но обычно постепенном при туберкулезе. Поскольку симптомы обоих заболеваний схожи, то при одновременном развитии диагноз туберкулеза ставится позже, что определяет прогрессирование и тяжесть заболевания. Обе патологии обладают похожими факторами риска: возраст, диабет, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких [16].

Диагностические сложности

Коинфекция туберкулез и COVID-19 может быть трудной для диагностики. Инфекция SARS-CoV-2

может маскировать клинически и рентгенологически активный туберкулез [10]. Согласно исследованиям Tadolini M. et al. [26], среди 49 пациентов с таким сочетанием у одной трети COVID-19 был диагностирован до туберкулеза, а у 18% – диагностированы одновременно оба заболевания. Возможно, диагноз COVID-19 был поставлен до туберкулеза из-за острого появления симптомов и настороженности, обусловленной пандемией, объявленной в 2020 г. Быстрый доступ к радиологическим исследованиям при COVID-19 способствует и обнаружению туберкулеза [2]. В 7/49 случаях COVID-19 возник у больных с посттуберкулезными изменениями, выявленными рентгенологически.

Выводы по исследованию из Индии [15], страны, на которую приходится более четверти случаев заболевания туберкулезом в мире, свидетельствуют о необходимости одновременного тестирования как на туберкулез, так и на COVID-19 при нетипичном проявлении симптомов у пациентов.

Эпидемиология

У людей с туберкулезом не больше шансов заразиться SARS-CoV-2, но уже существующий туберкулез увеличивает вероятность развития серьезных осложнений, связанных с COVID-19 [15]. Sy K. T. L. et al. [25] сравнили выборки пациентов с COVID-19 без туберкулеза и с туберкулезом. Риск

смерти при сочетании туберкулеза и COVID-19 был в 2,17 раза выше, чем у пациентов без туберкулеза. При сочетании с туберкулезом период от заболевания COVID-19 до наступления летального исхода был значительно короче, а выздоровления от COVID-19 – дольше. Исследование Wang Y. et al. [28] подтверждает, что существует значимая связь между наличием туберкулеза и повышенным риском тяжести течения и летальности при заболевании COVID-19.

В итальянском исследовании, проведенном в медицинском центре провинции Сондрио [24], описываются клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики пациентов, больных туберкулезом и COVID-19. Среднее время с момента постановки диагноза туберкулеза и выявления SARS-CoV-2 составило 30 дней (диапазон 19-69 дней). Помимо лихорадки, присутствующей у большинства пациентов, не наблюдалось значительного клинического ухудшения. В большинстве случаев туберкулезные поражения не прогрессировали при COVID-19, только у 4 пациентов были признаки вирусной пневмонии. Тяжелая дыхательная недостаточность наблюдалась только у 1 пациента, который вскоре умер. У большинства применялась стандартная схема противотуберкулезного лечения (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиперазидин). Противовирусная терапия не проводилась. Пациенты, которые получали противотуберкулезные препараты второй линии (протионамид, линезолид, теризидон и клофазимин) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, продолжали их получать на фоне COVID-19, при этом удлинения интервала QT при ЭКГ не отмечено.

Есть и другие мнения. Так, Chen Y. et al. [8] считают, что латентный или активный туберкулез является фактором риска заражения SARS-CoV-2. Специальные медицинские ресурсы должны быть заранее подготовлены для пациентов с коинфекцией в связи с повышенной вероятностью быстрого развития тяжелых или критических симптомов. Терапевтические подходы при лечении COVID-19 должны учитывать наличие туберкулеза; например, следует пересмотреть методы лечения, включающие иммуносупрессивные препараты, поскольку они потенциально могут реактивировать латентную туберкулезную инфекцию.

Патофизиология

Клеточный иммунный ответ на *M. tuberculosis* характеризуется преобладанием специфических фагоцитов и CD4⁺ Т-лимфоцитов; также защита от SARS-CoV-2 зависит от лимфоцитов [23, 30]. Коинфекция туберкулез и COVID-19 ставит под угрозу формирование реакции против SARS-CoV-2, в то время как постоянная стимуляция вирусом может вызвать истощение Т-клеток [12]. При туберкулезе, как и при COVID-19, лимфоциты стимулируют выход цитокинов в очаге инфекции; снижение ко-

личества лимфоцитов, возникающее в результате коинфекции, влияет на регуляцию иммунного ответа против патогенов. Следствием лимфопении является усиление выделения цитокинов, в основном провоспалительных [13, 17], что приводит к накоплению активных клеток в легких, цитокиновому шторму [20].

С точки зрения общей структуры полостные поражения, вызванные туберкулезом, изменяют архитектуру легких. Некротизированная паренхима заменяется фиброзной соединительной тканью, уменьшая поверхность газообмена. Образующиеся бронхоэктазы и бронхостенозы уменьшают поток воздуха, вместе с тем стеноз капилляров затрудняет дренаж легочной жидкости [20].

Таким образом, структурные изменения в результате туберкулеза ухудшают функционирование нижних дыхательных путей, что может способствовать тяжелым осложнениям: отеку; дыхательной недостаточности, прогрессированию пневмонии. Ряд авторов считают, что это одна из причин, по которой лица с посттуберкулезными изменениями в легких более восприимчивы к SARS-CoV-2 и имеют худший прогноз COVID-19 [11, 26, 27].

Социальные трудности

Способ распространения как COVID-19, так и туберкулеза происходит преимущественно воздушно-капельным путем. Использование масок, социальное дистанцирование и соблюдение этикета при кашле могут сократить распространение туберкулеза и COVID-19.

Так, есть сведения, что самоизоляция, карантин и стратегии сдерживания, введенные правительством для предотвращения распространения коронавируса, привели к снижению в Индии на 78% числа новых случаев заболевания туберкулезом в апреле 2020 г. по сравнению с тем же месяцем в 2019 г. (портал Центрального отдела по борьбе с туберкулезом Nikshay). Но закрытие амбулаторных отделений в различных больницах, трудности с доступом в противотуберкулезные учреждения повысили сложность лечения туберкулеза в Индии во время пандемии COVID-19 [15, 18]. COVID-19 вызвал смещение на себя усилий здравоохранения, уменьшив внимание к другим заболеваниям, в том числе к туберкулезу. Кроме того, сокращение доступа к эффективному противотуберкулезному лечению может повысить инфицированность *M. tuberculosis* среди населения [5].

Влияние вакцины BCG на заболеваемость, течение и летальность при COVID-19

В литературе обсуждается влияние вакцинации BCG на различные аспекты COVID-19. Было опубликовано несколько противоречивых данных о потенциальной связи между частотой и тяжестью COVID-19 и вакцинацией BCG [6, 7, 19].

В исследовании Torun S. et al. пришли к выводу, что увеличение частоты контактов с больными туберкулезом может привести к эффекту, анало-

гичному вакцинации BCG, которая индуцирует иммунитет и вызывает более сильную реакцию при рестимуляции [27]. В странах, реализующих давние программы массовой вакцинации BCG, наблюдались меньшая заболеваемость и смертность при COVID-19 [9]. Как показано в обзоре Yitbarek K. et al., вакцина BCG обладает потенциалом для обеспечения неспецифической иммунной защиты от многих инфекций дыхательных путей, включая COVID-19 [3, 29].

Вакцина BCG улучшала иммунный ответ организма, включающий антигенспецифичные Т-клетки и клетки памяти. Она также индуцировала адаптивное функциональное перепрограммирование мононуклеарных фагоцитов, которые индуцируют защитные

эффекты против различных респираторных инфекций, отличных от туберкулеза. Вакцина усиливала Th1-ответ, проявляющийся повышением уровня ИФН- γ , что отражается в образовании инфильтратов и рубцов в месте введения вакцины BCG [4].

Но, учитывая все вышесказанное, на данный момент недостаточно доказательств для поддержки гипотезы о положительном влиянии вакцинации BCG при COVID-19, так как другие факторы могли повлиять на результаты представленных исследований [21]. Поэтому Всемирная организация здравоохранения не рекомендует вакцинацию BCG для предотвращения COVID-19 и предлагает ее проводить новорожденным из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом.

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. ВОЗ. Информационный бюллетень. Март 2021 // Социальные аспекты здоровья населения. - 2021. - № 2 (67). - С. 19.
2. Екатеринбург О. Л., Малкова А. М., Карев В. Е., Кудрявцев И. В., Зинченко Ю. С., Потепун Т. Б., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 // Журнал инфектологии. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 117-123.
3. Шварц Я. Ш., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 5. - С. 6-14.
4. Ahmed S. M., Nasr M. A., Elshenawy S. E., Hussein A. E., El-Betar A. H., Mohamed R. H., El-Badri N. BCG vaccination and the risk of COVID 19: A possible correlation // Virology. - 2022. - Vol. 565. - P. 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.10.003>.
5. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? // Trop. Med. Health. - 2020. - № 48. - P. 32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>.
6. Aspatwar A., Gong W., Wang S., Wu X., Parkkila S. Tuberculosis vaccine BCG: the magical effect of the old vaccine in the fight against the COVID-19 pandemic // Intern. Rev. Immunol. - 2022. - Vol. 41, № 2. - P. 283-296. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1922685>.
7. Bagheri N., Montazeri H. On BCG Vaccine Protection from COVID-19: A Review // SN Compr. Clin. Med. - 2021. - № 3. - P. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00835-1>.
8. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu C., Fan L., Wang X., Cheng M., Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity // MedRxiv. - 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03>.
9. Chopra K.K., Arora V.K., Singh S. COVID 19 and tuberculosis // Indian J. Tuberc. - 2020. - Vol. 67, № 2. - P. 149-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.06.001>. 2020.
10. Crisan-Dabija R., Grigorescu C., Pavel C. A., Artene B., Popa I. V., Cernomaz A., Burlacu A. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes // Can. Respir. J. - 2020. - Vol. 2020. - P. 1401053. <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>.
11. Davies M. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the // Western Cape Province, South Africa // The preprint server for health sciences. - 2020. - № 3. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>.
12. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Front. Immunol. - 2020. - Vol. 11. - P. 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
13. Etna M. P., Giacomini E., Severa M., Coccia E. M. Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis // Semin. Immunol. - 2014. - Vol. 26, № 6. - P. 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.011>.

REFERENCES

1. WHO. Information Bulletin. March 2021. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2021, no. 2 (67), pp. 19. (In Russ.)
2. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in case of concurrent COVID-19. *Journal Infekologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
3. Shvarts Ya.Sh., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 6-14. (In Russ.)
4. Ahmed S.M., Nasr M.A., Elshenawy S.E., Hussein A.E., El-Betar A.H., Mohamed R.H., El-Badri N. BCG vaccination and the risk of COVID 19: A possible correlation. *Virology*, 2022, vol. 565, pp. 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.10.003>.
5. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Trop. Med. Health*, 2020, no. 48, pp. 32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>.
6. Aspatwar A., Gong W., Wang S., Wu X., Parkkila S. Tuberculosis vaccine BCG: the magical effect of the old vaccine in the fight against the COVID-19 pandemic. *Intern. Rev. Immunol.*, 2022, vol. 41, no. 2, pp. 283-296. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1922685>.
7. Bagheri N., Montazeri H. On BCG Vaccine Protection from COVID-19: A Review. *SN Compr. Clin. Med.*, 2021, no. 3, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00835-1>.
8. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu C., Fan L., Wang X., Cheng M., Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03>.
9. Chopra K.K., Arora V.K., Singh S. COVID 19 and tuberculosis. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67, no. 2, pp. 149-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.06.001>. 2020.
10. Crisan-Dabija R., Grigorescu C., Pavel C.A., Artene B., Popa I.V., Cernomaz A., Burlacu A. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Can. Respir. J.*, 2020, vol. 2020, pp. 1401053. <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>.
11. Davies M. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the. Western Cape Province, South Africa. *The preprint server for health sciences*. 2020, no. 3. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>.
12. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
13. Etna M.P., Giacomini E., Severa M., Coccia E.M. Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.011>.

14. Gao Y., Liu M., Chen Y., Shi S., Geng J., Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* - 2021. - Vol. 93, № 1. - P. 194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>.
15. Iyengar K. P., Jain V. K. Tuberculosis and COVID-19 in India- double trouble! // *Indian J. Tuberc.* - 2020. - № 67 (4S). - P. 175-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.014>.
16. Koupaei M., Naimi A., Moafi N., Mohammadi P., Tabatabaei F. S., Ghazizadeh S., Heidary M., Khoshnood S. Clinical characteristics, diagnosis, treatment, and mortality rate of TB/COVID-19 coinfectetd patients: A systematic review // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2021. - Vol. 8. - P. 740593. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.740593>.
17. Mack U., Migliori G. B., Sester M., Rieder H. L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S. M., Detjen A., Both G., Zellweger J. P., Milburn H., Diel R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P. J., Kan B. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* - 2009. - Vol. 33. - № 5. - P. 956-973. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120908>.
18. Marwah V., Peter D. K., Ajai Kumar T., Bhati G., Kumar A. Multidrug-resistant tuberculosis in COVID-19: Double trouble // *Med. J. Armed Forces India.* - 2021. - № 77. - P. 479-482. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.05.002>.
19. Morrison A. L., Sharpe S., White A. D., Bodman-Smith M. Cheap and commonplace: making the case for BCG and $\gamma\delta$ T cells in COVID-19 // *Front. Immunol.* - 2021. - Vol. 12. - P. 743924. Published 2021 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743924>.
20. Mousquer G. T., Peres A., Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace // *Tuberculosis*. - 2021. - № 126. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102020>.
21. Ręka G., Korzeniowska A., Pieciewicz-Szczęśna H. The influence of vaccination against tuberculosis with the Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) vaccine on COVID-19 incidence and mortality - review of the literature // *Przegl. Epidemiol.* - Vol. 8, № 2. - P. 290-302. <https://doi.org/10.32394/pe.74.22>.
22. Ritacco V., Kantor I. N. Tuberculosis and COVID-19: a dangerous relationship. Tuberculosis y COVID-19: Una relación peligrosa // *Medicina*. - № 80. - S. 6. - P. 117-118.
23. Shen H., Chen Z. W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. tuberculosis* infection // *Cell. Mol. Immunol.* - 2018. - Vol. 15, № 3. - P. 216-225. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.128>.
24. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Raviglione M. C. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 56, № 1. <https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020>.
25. Sy K. T. L., Haw N. J. L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 // *Infect. Dis. (Lond)*. - 2020. - Vol. 52, № 12. - P. 902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.180635332808838>.
26. Tadolini M., Codecasa L. R., García-García J. M., Blanc F. X., Borisov S., Alffenaar J. W., Andrzejak C., Bachez P., Bart P. A., Belilovski E., Cardoso-Landivar J., Centis R., D'Ambrosio L., De Souza-Galvão M. L., Dominguez-Castellano A., Dourmane S., Fréchet Jachym M., Froissart A., Giacomet V., Goletti D., Grard S., Gualano G., Izadifar A., Le Du D., Royo M., Mazza-Stalder J., Motta I., Ong CWM, Palmieri F., Rivière F., Rodrigo T., Silva D. R., Sánchez-Montalvá A., Saporiti M., Scarpellini P., Schlemmer F., Spanevello A., Sumarokova E., Tabernero E., Tambyah P. A., Tiberi S., Torre A., Visca D., Zabaleta Murguiondo M., Sotgiu G., Migliori G. B. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 56, № 1. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
27. Torun S., Ozkaya S., Şen N., Kanat F., Karaman I., Yosunkaya S., Sengoren Dikis O., Asan A., Aydogan Eroglu S., Semih Atal S., Ayten O., Aksel N., Ermiş H., Özçelik N., Demirelli M., Kara I., Sümer S., Marakoğlu K., Üzer F., Uyar Y., Çiçek T., E Ünsal Z., Vatansev H., Botan Yildirim B., Kuruoğlu T., Atilla A., Ersoy Y., Kandemir B., Durduran Y., Goksin Cihan F., Demirbaş N., Yıldırım F., Tatar D., Akcay M. S. The Relationship between COVID-19 Severity and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) / *Mycobacterium tuberculosis* exposure history in healthcare workers: a multi-center study // *Pathog. Glob. Health.* - 2021. - Vol. 115, № 6. - P. 405-411. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1927605>.
28. Wang Y., Feng R., Xu J., Hou H., Feng H., Yang H. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality // *J. Med. Virology*. - 2021. - Vol. 93, № 10. - P. 5682-5686. <https://doi.org/10.1002/jmv.27119>.
29. Yitbarek K., Abraham G., Girma T., Tilahun T., Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious
14. Gao Y., Liu M., Chen Y., Shi S., Geng J., Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 1, pp. 194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>.
15. Iyengar K.P., Jain V.K. Tuberculosis and COVID-19 in India- double trouble! *Indian J. Tuberc.*, 2020, no. 67 (4S), pp. 175-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.014>.
16. Koupaei M., Naimi A., Moafi N., Mohammadi P., Tabatabaei F.S., Ghazizadeh S., Heidary M., Khoshnood S. Clinical characteristics, diagnosis, treatment, and mortality rate of TB/COVID-19 coinfectetd patients: A systematic review. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8, pp. 740593. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.740593>.
17. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S.M., Detjen A., Both G., Zellweger J.P., Milburn H., Diel R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P.J., Kan B. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, no. 5, pp. 956-973. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120908>.
18. Marwah V., Peter D.K., Ajai Kumar T., Bhati G., Kumar A. Multidrug-resistant tuberculosis in COVID-19: Double trouble. *Med. J. Armed Forces India*, 2021, no. 77, pp. 479-482. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.05.002>.
19. Morrison A.L., Sharpe S., White A.D., Bodman-Smith M. Cheap and commonplace: making the case for BCG and $\gamma\delta$ T cells in COVID-19. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 743924. Published 2021 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743924>.
20. Mousquer G.T., Peres A., Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace. *Tuberculosis*, 2021, no. 126. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102020>.
21. Ręka G., Korzeniowska A., Pieciewicz-Szczęśna H. The influence of vaccination against tuberculosis with the Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) vaccine on COVID-19 incidence and mortality - review of the literature. *Przegl. Epidemiol.*, vol. 8, no. 2, pp. 290-302. <https://doi.org/10.32394/pe.74.22>.
22. Ritacco V., Kantor I.N. Tuberculosis and COVID-19: a dangerous relationship. Tuberculosis y COVID-19: Una relación peligrosa. *Medicina*, no. 80, s. 6, pp. 117-118.
23. Shen H., Chen Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. tuberculosis* infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 216-225. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.128>.
24. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Raviglione M.C. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1. <https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020>.
25. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect. Dis. (Lond)*, 2020, vol. 52, no. 12, pp. 902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.180635332808838>.
26. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M., Blanc F.X., Borisov S., Alffenaar J.W., Andrzejak C., Bachez P., Bart P. A., Belilovski E., Cardoso-Landivar J., Centis R., D'Ambrosio L., De Souza-Galvão M.L., Dominguez-Castellano A., Dourmane S., Fréchet Jachym M., Froissart A., Giacomet V., Goletti D., Grard S., Gualano G., Izadifar A., Le Du D., Royo M., Mazza-Stalder J., Motta I., Ong CWM, Palmieri F., Rivière F., Rodrigo T., Silva D.R., Sánchez-Montalvá A., Saporiti M., Scarpellini P., Schlemmer F., Spanevello A., Sumarokova E., Tabernero E., Tambyah P.A., Tiberi S., Torre A., Visca D., Zabaleta Murguiondo M., Sotgiu G., Migliori G.B. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>.
27. Torun S., Ozkaya S., Şen N., Kanat F., Karaman I., Yosunkaya S., Sengoren Dikis O., Asan A., Aydogan Eroglu S., Semih Atal S., Ayten O., Aksel N., Ermiş H., Özçelik N., Demirelli M., Kara I., Sümer S., Marakoğlu K., Üzer F., Uyar Y., Çiçek T., E Ünsal Z., Vatansev H., Botan Yildirim B., Kuruoğlu T., Atilla A., Ersoy Y., Kandemir B., Durduran Y., Goksin Cihan N., Demirbaş N., Yıldırım F., Tatar D., Akcay M.S. The Relationship between COVID-19 Severity and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) / *Mycobacterium tuberculosis* exposure history in healthcare workers: a multi-center study. *Pathog. Glob. Health*, 2021, vol. 115, no. 6, pp. 405-411. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1927605>.
28. Wang Y., Feng R., Xu J., Hou H., Feng H., Yang H. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. *J. Med. Virology*, 2021, vol. 93, no. 10, pp. 5682-5686. <https://doi.org/10.1002/jmv.27119>.
29. Yitbarek K., Abraham G., Girma T., Tilahun T., Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious

respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38, № 41. – P. 6374-6380. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.018>.

30. Yongang Z., Binqing F., Xiaohu Zh., Dongsheng W., Changcheng Z., Yingjie Q., Rui S., Zhigang T., Xiaoling X., Haiming W. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus // *BioRxiv*. – 2020.

respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic. *Vaccine*, 2020, vol. 38, no. 41, pp. 6374-6380. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.018>.

30. Yongang Z., Binqing F., Xiaohu Zh., Dongsheng W., Changcheng Z., Yingjie Q., Rui S., Zhigang T., Xiaoling X., Haiming W. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*, 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
426039, г. Ижевск, Славянское шоссе, д. 0/1.

Савицьева Елена Валерьевна
ассистент кафедры.
E-mail: olegr22@mail.ru

Исаева Полина Владимировна
студентка 6-го курса
лечебного факультета.
E-mail: polina.polina.isaeva.1997.isaev@mail.ru

Низамова Гузалия Фирузовна
студентка 6-го курса
лечебного факультета.
E-mail: nizamova.guzalia@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Izhevsk State Medical Academy,
0/1, Slavyanskoye Rd,
Razan, 426039.

Elena V. Savintseva
Assistant of Department.
Email: olegr22@mail.ru

Polina V. Isaeva
Student of the VIth Year of Training,
General Medicine Department.
Email: polina.polina.isaeva.1997.isaev@mail.ru

Guzaliya F. Nizamova
Student of the VIth Year of Training,
General Medicine Department.
Email: nizamova.guzalia@yandex.ru

Поступила 23.12.2021

Submitted as of 23.12.2021



Случай туберкулезного перикардита на фоне ВИЧ-инфекции и COVID-19

А. В. МОРДЫК^{1,2}, И. Ю. КАЛИНИНА^{1,3}, И. И. КОТОВ^{1,3}, Н. В. БАГИШЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, РФ

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

³БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай перикардита у пациента с сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и COVID-19. Поводом для дообследования пациента послужило рентгенологическое исследование. В пользу туберкулезной этиологии процесса свидетельствовали большой объем выпота, его лимфоцитарный характер, наличие двустороннего плеврального выпота и двусторонней инфильтрации в верхних долях обоих легких, внутригрудной лимфоаденопатии, диагноз туберкулеза подтвержден морфологическим исследованием. Наличие COVID-19 установлено посмертно.

Ключевые слова: экссудативный перикардит, диагностика, дифференциальная диагностика, туберкулез, ВИЧ-инфекция, COVID-19

Для цитирования: Мордык А. В., Калинина И. Ю., Котов И. И., Багишева Н. В. Случай туберкулезного перикардита на фоне ВИЧ-инфекции и COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 18-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-18-22>

A Clinical Case of Tuberculosis Pericarditis Associated with HIV Infection and COVID-19

A. V. MORDYK^{1,2}, I. YU. KALININA^{1,3}, I. I. KOTOV^{1,3}, N. V. BAGISHEVA¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

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

³City Clinical Emergency Relief Hospital no. 1, Omsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of tuberculosis pericarditis associated with HIV infection and COVID-19. The patient underwent additional examination due to abnormalities on his X-ray. Large volume of effusion, its lymphocytic nature, bilateral pleural effusion and bilateral infiltration in the upper lobes of both lungs, intrathoracic lymphadenopathy were indicative tuberculosis etiology of the disease; the diagnosis of tuberculosis was confirmed by morphological tests. COVID-19 was detected post mortem.

Key words: exudative pericarditis, diagnosis, differential diagnosis, tuberculosis, HIV infection, COVID-19

For citations: Mordyk A. V., Kalinina I. Yu., Kotov I. I., Bagisheva N. V. A clinical case of tuberculosis pericarditis associated with HIV infection and COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 18-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-18-22>

Для корреспонденции:
Мордык Анна Владимировна
E-mail: amordik@mail.ru

Correspondence:
Anna V. Mordyk
Email: amordik@mail.ru

Перикардит в терапевтической практике часто является синдромом других заболеваний [3]. В соответствии с данными экспертов ESC, на долю идиопатических перикардитов приходится около 50% случаев [5]. В исследовании, проводившемся в клинике факультетской терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова в течение 11 лет, наблюдалось 76 больных с перикардитом, у которых верифицированы следующие причины: туберкулез (14%), вирусно-иммунные (8%), инфекционно-иммунные (38%), неопластические (4%), системные заболевания соединительной ткани (12%), ишемическая болезнь сердца (постинфекционная, иммунная, постхирургическая) (6%), гипертрофическая кардиомиопатия (8%), саркоидоз (3%), другие причины (1%) [1].

Пациенты с острым перикардитом, как правило, доставляются в кардиологические отделения с бо-

левым синдромом (5% госпитализаций) [3]. В терапевтических отделениях, работающих по неотложной помощи, перикардиты встречаются редко: например, в БСМП № 1 в 2020 г. зарегистрировано 9 случаев (0,25% от количества госпитализированных), большинство из которых (7 случаев) были инфекционного генеза. Из этих 7 пациентов у 5 острый перикардит являлся осложнением пневмонии и инфекционного эндокардита, у 2 – туберкулеза. Туберкулез и онкопатология являются лидерами среди причин массивного экссудативного перикардита [6, 7], приводящего к тампонаде сердца. При нелегочном туберкулезном перикардите смертность достигает 85% [4]. Последнее десятилетие туберкулез нередко протекает на фоне ВИЧ-инфекции, наличие которой иногда затрудняет диагностику (отрицательные иммунологические пробы на туберкулез)

[2, 8]. В странах со значительным распространением туберкулеза он является причиной клинически значимого перикардального выпота более чем у 90% ВИЧ-позитивных и у 50-70% ВИЧ-негативных пациентов [5]. COVID-19 также может быть причиной перикардита. Частота перикардитов вирусной этиологии составляет 30-50% [9]. Приводим случай перикардита у пациента с сочетанием трех патологий – туберкулеза, ВИЧ-инфекции и COVID-19.

Клинический случай. Пациент Ш. (51 год) бригадой скорой медицинской помощи 27.01.2021 г. доставлен в терапевтическое отделение БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» с подозрением на пневмонию. При поступлении жаловался на слабость, тяжесть в грудной клетке, сердцебиение при физической нагрузке, повышение температуры тела.

Из анамнеза выяснено, что в течение полугода температура эпизодически повышалась до 39°C без четкой связи с временем суток. За указанный период похудел на 10 кг. Не обследовался, злоупотреблял алкоголем, курил. Ему было известно, что в сентябре 2018 г. у него выявлена ВИЧ-инфекция. У инфекциониста не наблюдался, антиретровирусную терапию не получал.

При поступлении в отделение состояние относительно удовлетворительное, масса тела снижена, кожа бледная, набухание шейных вен на вдохе. Аускультативно дыхание жесткое, единичные сухие хрипы, частота дыхательных движений – 22 в минуту. Тоны сердца глухие, практически не выслушиваются, ритмичны, частота сердечных сокращений – 100 в минуту. Артериальное давление – 110/90 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 90%, моноциты – 2%, лимфоциты – 5%, СОЭ – 62 мм/ч, гликемия – 4,3 ммоль/л. Биохимический анализ крови: АсТ – 48,6 Ед/л, креатинин – 120 мкмоль/л, мочевины – 14,4 ммоль/л, калий – 5,1 ммоль/л, С-реактивный белок – 297 мг/л, ГГТ – 70 Ед/л, сывороточное железо – 7 мкмоль/л, КФК-МВ – 56,6 Ед/л, ЛДГ – 684 U/L, триглицериды – 3,06 ммоль/л, остальные показатели в норме, в том числе тропонин I. Электрофорез белков: альбумины – 31%, альфа1 – 6,64%, альфа2 – 15,8%, бета – 10,29%, гамма – 35,53%. Мокроту пациент не выделял. Иммуноглобулины М и G к COVID-19 отрицательны. Пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и с диаскинтестом – отрицательные. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) – очаговая инфильтрация обоих легких, двусторонний гидроторакс, тень сердца расширена, шарообразной формы. При компьютерной томографии (КТ) ОГК 27.01.2021 г. множественные очаговые уплотнения, сливающиеся в фокусы в С₃ правого легкого и в верхней доле левого легкого, увеличение паратрахеальных лимфоузлов до 18 мм. Справа в

нижней доле инфильтрация по типу матового стекла. В плевральных полостях с обеих сторон жидкость с признаками частичного осумкования (толщиной 26 и 13 мм). В полости перикарда до 34 мм жидкости. Данные КТ ОГК послужили поводом для дообследования пациента (рис.).

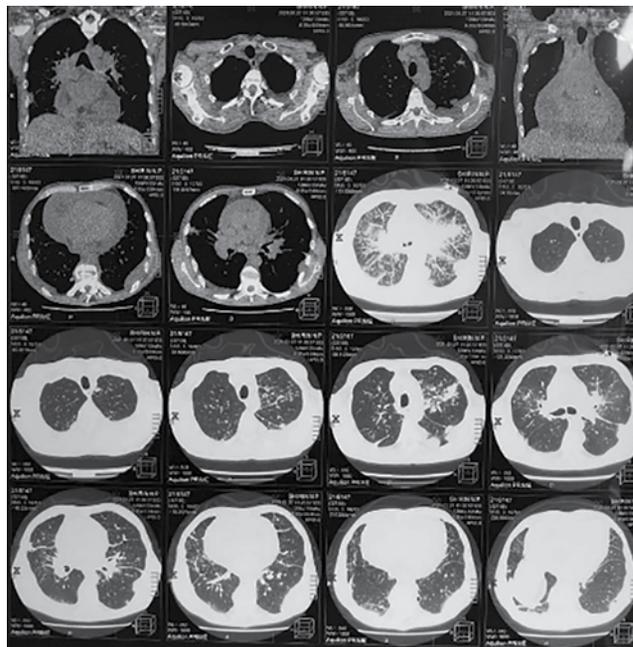


Рис. Пациент Ш. КТ ОГК от 27.01.2021 г. (описание в тексте)

Fig. Patient Sh. Chest computed tomography as of 27.01.2021 (described in the text)

Проведена ЭхоКГ: размеры полостей сердца не увеличены. Диаметр восходящего отдела аорты 3,0 см. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Миокард утолщен (МЖП = ЗСЛЖ = 1,2 см). Повышена эхогенность стенок аорты. Перикард утолщен, по периметру сердца – эхосвободное пространство, частично организованное, с наличием «ворсинчатых» тяжей. Конечно-диастолическое расстояние между эпикардом и париетальным перикардом за задней стенкой левого желудочка до 1,9 см выпота, за передней стенкой левого желудочка – до 2,0 см, за боковой – до 1,7 см. Признаки коллабироваия правого предсердия. Нижняя полая вена расширена, на вдохе не коллабирует.

Пациенту проведена катетеризация перикарда в точке Ларрея по Сельдингеру катетером 1,4 мм, за 45 мин извлечено 900 мл светло-коричневого экссудата, после чего самочувствие улучшилось: не беспокоили дискомфорт в грудной клетке, сердцебиение, уменьшилась одышка. При контроле ЭхоКГ размеры полостей сердца прежние, по периметру сердца неоднородное эхо-свободное пространство до 0,6 см. Исследование экссудата: мутный, геморрагический, белок 0,174 г/л, проба Ривальта положительна, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ)

и атипичные клетки не обнаружены. Микроскопия препарата экссудата нативно: эритроциты сплошь. Микроскопия окрашенного препарата: сегментоядерные лейкоциты – 66%, лимфоциты – 27%, моноциты – 7%.

С диагнозом «туберкулез легких, туберкулезный перикардит, ВИЧ-инфекция» 5.02.2021 г. пациент переведен в БУЗОО «КПТД № 4», где на следующие сутки наступил летальный исход. Патолого-анатомическое исследование выявило РНК *SARS-CoV-2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), подтвердило наличие туберкулеза легких. По результатам патолого-анатомического вскрытия: в плевральных полостях справа 200 мл желтоватого оттенка мутной жидкости, слева 500 мл аналогичного содержимого. В полости перикарда до 20 мл серовато-красной мутной жидкости. Париетальный и висцеральный листки перикарда с массивными плотноватыми наложениями толщиной до 0,7 см грязно-серого цвета с пропитыванием кровью. Отмечено значительное увеличение лимфатических узлов средостения (до 1,9 см), на разрезе они представлены гноевидными и творожистыми массами. Паренхима обоих легких с многочисленными очагами серого цвета творожистого вида размерами 0,2-0,4 см. С обеих сторон субплеврально в ткани легких отмечается сливные очагов с формированием полей до 1,5 см в верхних долях, до 1,8 см в нижних долях.

Результаты гистологического исследования: во всех фрагментах ткани легкого определяются очаги специфического воспаления, в центре которых эозинофилы и некроз. При окраске по Цилю – Нильсену выявлены КУМ. На перикарде массивные наложения масс коагуляционного некроза с лимфолейкоцитарной воспалительной инфильтрацией. При окраске по Цилю – Нильсену выявлены многочисленные КУМ. Лимфатические узлы внутригрудные и внутрибрюшные имеют массивные зоны казеозного некроза, при окраске по Цилю – Нильсену выявлены КУМ. Материал направлен также в бактериологическую лабораторию для верификации возбудителя.

В фрагментах легкого, трахеи, селезенки методом ПЦР обнаружены РНК *SARS-CoV-2*.

Сформулирован патолого-анатомический диагноз (окончательный).

Основное комбинированное заболевание:

1. ВИЧ-инфекция, клиническая стадия IVБ (анализы на ВИЧ методом иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга – положительны от 24.09.2018 г.) при отсутствии антиретровирусной терапии с проявлениями микобактериальной инфекции. Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, туберкулезный двухсторонний адгезивный плеврит, туберкулезный перикардит, туберкулез висцеральных (внутригрудных, внутрибрюшных) лимфатических узлов. КУМ выделены, типированы посевом как *M. tuberculosis*.

2. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом *SARS-CoV-2*, вирус идентифицирован лабораторным тестированием – методом ПЦР на РНК *SARS-CoV-2* (13.02.2021 г.), тяжелая форма. Острый лимфоцитарный вирусный трахеит. Двухстороннее альвеолярное повреждение легких (клинически – острый респираторный дистресс-синдром взрослых), острая стадия.

Осложнения основного заболевания. Кахексия: алиментарное истощение, бурая дистрофия миокарда. Правосторонняя полисегментарная геморрагическая пневмония. Острый гнойный бронхит. Билатеральный тромбоз мелких ветвей легочной артерии. Легочное сердце. Хроническое венозное полнокровие: цианотическая индурация селезенки, венозное полнокровие сосудов кишечника. Острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. Выраженные дистрофические изменения внутренних органов: жировая дистрофия печени, некротический нефроз. Отек вещества головного мозга.

Сопутствующие заболевания: хронический обструктивный бронхит, обострение.

Заключение

Представленное наблюдение интересно как вариант течения перикардита при сочетании туберкулеза, ВИЧ-инфекции, COVID-19, каждый из которых мог способствовать его формированию.

В период пандемии COVID-19 внимание врачей приковано больше к легочным симптомам и исключению коронавирусной инфекции, поэтому в стационаре неотложного профиля диагностика и дифференциальная диагностика нередко начинаются с оценки рентгенологической картины ОГК, как и было в представленном случае. Объем экссудата и размеры полостей сердца в условиях неотложного стационара верифицированы с помощью трансторакальной ЭхоКГ.

Диагностику туберкулеза в данном случае затрудняли отсутствие бактериовыделения и отрицательные результаты кожных иммунологических тестов (проба Манту и проба с диаскинтестом), что часто на фоне ВИЧ-инфекции [8]. Туберкулезная этиология перикардита рассматривалась как одна из самых вероятных в связи с большим объемом перикардального выпота лимфоцитарного характера, сочетанием с билатеральным плевритом, наличием внутригрудной лимфоаденопатии и очаговой инфильтрации в верхних долях легких, длительным малосимптомным течением.

Фебрильная лихорадка на догоспитальном этапе у пациента могла быть связана как с наличием ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, а также в последнее время перед госпитализацией и с COVID-19. Изменения в лабораторных показателях также имели неспецифический характер.

Диагноз COVID-19 был поставлен посмертно, прижизненно лабораторные показатели были отри-

цательны, а все изменения в легких были расценены как туберкулезные.

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., Недоступ А. В., Седов В. П. Перикардиты в современной терапевтической клинике: нозологический спектр, подходы к диагностике и лечению // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 10-18.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
3. Михно М. М., Пристром А. М., Тябут Т. Д., Рачок С. М., Казаков С. А., Рутская Т. А., Сукало Е. А. Заболевания перикарда: учебно-методическое пособие. – Минск, 2011. – 49 с.
4. Явелов И. С. Современные рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 380-391.
5. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 42. – P. 2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
6. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases // Eur. Heart J. Advance Access published. – 2015. August 29.
7. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis // Heart. – 2015. – № 101. – P. 1159-1168.
8. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
9. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2004. – № 25. – P. 1-28.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Мордык Анна Владимировна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней.
E-mail: amordik@mail.ru
ORCID 0000-0001-6196-7256

Калинина Инга Юрьевна
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фармакологии.
Тел.: +7 (381) 295-70-01.
E-mail: i.u.kalinina@mail.ru
ORCID 0000-0001-8249-1533

REFERENCES

1. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. Pericarditis in contemporary therapeutic clinic: nosological spectrum, approaches to diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 10-18. (In Russ.)
2. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. Mikhno M.M., Pristrom A.M., Tyabut T.D., Rachok S.M., Kazakov S.A., Rutsкая T.A., Sukalo E.A. *Zabolevaniya perikarda: uchebno-metodicheskoye posobiye*. [Pericardium disorders. Handbook]. Minsk, 2011, 49 p.
4. Yavelov I.S. Current recommendations for diagnosis and treatment of pericardial diseases. *Consilium Medicum*, 2005, vol. 7, no. 5, pp. 380-391. (In Russ.)
5. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 42, pp. 2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
6. Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, Advance Access published. 2015, August 29.
7. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*, 2015, no. 101, pp. 1159-1168.
8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
9. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2004, no. 25, pp. 1-28.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644099.

Anna V. Mordyk
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology,
Pulmonology and Infectious Diseases Department.
Email: amordik@mail.ru
ORCID 0000-0001-6196-7256

Inga Yu. Kalinina
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Pharmacology Department.
Phone: +7 (381) 295-70-01.
Email: i.u.kalinina@mail.ru
ORCID 0000-0001-8249-1533

Котов Игорь Игнатьевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной хирургии.
Тел. +7 (381) 295-70-01.
E-mail: i.i.kotov@mail.ru
ORCID 0000-0002-9712-2391

Багешева Наталья Викторовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
поликлинической терапии и внутренних болезней.
E-mail: ppi100@mail.ru
ORCID 0000-0003-3668-1023

Igor I. Kotov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Surgery Department.
Phone: +7 (381) 295-70-01.
Email: i.i.kotov@mail.ru
ORCID 0000-0002-9712-2391

Natalia V. Bagisheva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Polyclinic Therapy and of Internal Diseases Department.
Email: ppi100@mail.ru
ORCID 0000-0003-3668-1023

Поступила 11.01.2022

Submitted as of 11.01.2022



Возможности использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких у взрослых

Н. А. СТОГОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможность использования внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при дифференциальной диагностике туберкулеза легких верхнедолевой локализации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных обследования с помощью внутрикожной пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ 648 пациентов с разной патологией легких и ВИЧ-негативным статусом в возрасте от 18 до 90 лет и 122 здоровых лиц. Среди больных были установлены диагнозы: туберкулез, пневмония, онкологический процесс, посттуберкулезные изменения, склеротические изменения после неспецифических заболеваний.

Результаты. Чувствительность пробы с АТР у взрослых лиц при локализации туберкулезного процесса в верхних долях легких составила 59,87%, частота отрицательных проб у лиц без активного туберкулеза – 76,0%, чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ была выше и составила 83,6%, но частота отрицательных проб у лиц без туберкулеза была ниже – 44,1%. Наибольшее значение проба с АТР имеет при дифференциальной диагностике туберкулеза и пневмонии, при которых положительные и гиперергические реакции наблюдаются в 59,87 и 13,95% случаев соответственно.

Сравнительный анализ показателей при туберкулезе и посттуберкулезных изменениях показал отсутствие статистически значимой разницы как по пробе Манту (83,6 и 78,4% соответственно, $p > 0,05$), так и по пробе с АТР (59,87 и 50,77% соответственно, $p > 0,05$). Это свидетельствует о невозможности их использования для оценки активности туберкулезного процесса верхнедолевой локализации в легких у взрослых.

Ключевые слова: туберкулезный процесс верхнедолевой локализации в легких, внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Стогова Н. А. Возможности использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких у взрослых // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 23-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-23-27>

Possible Use of Tuberculous Recombinant Allergen Test in the Differential Diagnosis of Diseases in the Upper Lung Lobes in Adults

N. A. STOGOVA

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the possible use of the subcutaneous test with tuberculous recombinant allergen (TRA) in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis localized in the upper lobes.

Subjects and Methods. Data of examinations with subcutaneous TRA and Mantoux tests with 2 units in 648 patients aged 18 to 90 years with various lung pathologies and HIV-negative status and 122 healthy individuals were retrospectively analyzed. Among these subjects, the following diseases were diagnosed: tuberculosis, pneumonia, cancer, post-tuberculosis changes, and sclerotic changes after nonspecific diseases.

Results. The sensitivity of TRA test in adults with tuberculous lesions in the upper lobes was 59.87%; the rate of negative responses in those without active tuberculosis was 76.0%; the sensitivity of Mantoux test with 2 units was higher and made 83.6%, but the rate of negative responses in those without tuberculosis was lower – 44.1%. TRA test is most important in the differential diagnosis of tuberculosis and pneumonia in which positive and hyperergic reactions are observed in 59.87 and 13.95% of cases, respectively. The comparative analysis of the rates for tuberculosis and post-tuberculosis changes showed no statistically significant difference in both Mantoux test (83.6 and 78.4%, respectively, $p > 0.05$) and TRA test (59.87 and 50.77%, respectively, $p > 0.05$). This indicates that these tests cannot be used to assess the activity of tuberculosis localized in the upper lobes of the lungs in adults.

Key words: tuberculosis localized in the upper lobes of the lungs, subcutaneous test with tuberculous recombinant allergen, differential diagnosis

For citations: Stogova N. A. Possible use of tuberculous recombinant allergen test in the differential diagnosis of diseases in the upper lung lobes in adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 23-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-23-27>

Для корреспонденции:
Стогова Наталья Аполлоновна
E-mail: stogova.51@mail.ru

Correspondence:
Natalya A. Stogova
Email: stogova.51@mail.ru

Дифференциальная диагностика туберкулеза и неспецифических заболеваний легких нередко представляет значительные трудности [1]. Одним из факторов, побуждающих врачей общей лечебной сети направлять больного на консультацию к фтизиатру, является верхнедолевая локализация патологических изменений в легких в связи с общепринятым представлением о преимущественном поражении туберкулезом верхних долей. В последние годы во фтизиатрии, наряду с традиционными методами обследования больных, стала широко использоваться иммунологическая внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), для выполнения которой применяют препарат диаскинтест [2]. В зависимости от генотипа *M. tuberculosis* чувствительность пробы с АТР изменяется в 45,5-78,6% случаев [5]. При туберкулезном плеврите у взрослых чувствительность составляет 60,4% [7]. В литературе имеются отдельные сообщения о возможности использования пробы с АТР для уточнения активности туберкулезного процесса в легких у взрослых [8]. Диагностическая значимость пробы с АТР в имеющихся публикациях не конкретизирована топографической характеристикой процесса в легких. В связи с этим актуальной является оценка чувствительности и специфичности пробы с АТР при наиболее часто встречающейся верхнедолевой локализации туберкулезных изменений в легких для определения возможности использования в дифференциальной диагностике.

Цель исследования: оценить возможность использования внутрикожной пробы с АТР при дифференциальной диагностике туберкулеза легких верхнедолевой локализации.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проведен анализ архивных материалов пациентов с заболеваниями легких верхнедолевой локализации, отобранных методом простой случайной выборки. По историям болезни изучены данные иммунологического обследования с помощью внутрикожных проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л и с АТР у 648 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, поступивших в диагностические отделения Воронежского областного противотуберкулезного диспансера им. Н. С. Похвисневой в 2011-2018 гг. Среди них было 235 (36,27%) женщин и 413 (63,73%) мужчин. В исследование не включали больных с ВИЧ-положительным статусом в связи с данными литературы о снижении у них чувствительности пробы с АТР при туберкулезе до 30-40% [6]. Пробы с туберкулином и с АТР выполнялись в течение первых 7 дней после поступления в стационар. Всем пациентам проведено стандартное клинико-рентгенологическое и микробиологическое обследование с использованием при необходимости пункцион-

ной биопсии париетальной плевры (29 больных), компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), фибробронхоскопии, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования грудной клетки, почек и органов брюшной полости.

В данном исследовании у группы здоровых добровольцев (122 человека) проведены внутрикожные иммунологические тесты – проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с препаратом диаскинтест (внутрикожное введение 0,2 мкг в 0,1 мл).

У всех больных и здоровых лиц обе пробы выполнены одновременно на разных руках. Оценка реакций на пробу Манту проводилась согласно приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 [3], на пробу с диаскинтестом – согласно приказу МЗ и социального развития № 855 от 29.10.2009 г. [4].

По этиологии патологического процесса в легких пациенты распределены в 6 групп.

В группу 1 включено 173 больных с туберкулезным процессом в верхних долях легких при отсутствии микобактерий туберкулеза (МБТ) в анализах мокроты. При этом очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации был установлен у 15 (8,67%) больных (из них у 4 – в сочетании с экссудативным плевритом), инфильтративный туберкулез – у 156 (90,17%) больных (из них в фазе распада – у 32, в сочетании с туберкулезным плевритом – у 8, с двусторонней локализацией инфильтративных изменений – у 19) и туберкулема легкого – у 2 (1,16%) больных. У 2 пациентов группы 1 в материале пункционной биопсии плевры обнаружены эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы (ЭГКГ) с казеозным некрозом.

Группу 2 составил 131 больной с верифицированным диагнозом туберкулеза. При этом МБТ обнаружены в мокроте у 114, в операционном материале после резекции легкого – у 11 и в плевральном экссудате – у 6 больных. Первичная лекарственная устойчивость МБТ установлена у 30 (22,73%) пациентов. Кроме того, у 7 больных обнаружены ЭГКГ с казеозным некрозом в материале пункционной биопсии плевры. Среди больных этой группы очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации установлен у 4 (3,05%), инфильтративный – у 125 (95,42%) (в том числе в фазе распада – у 54, в сочетании с туберкулезным плевритом – у 13, с двусторонней локализацией инфильтративных изменений – у 20 больных), туберкулема – у 2 (1,53%) пациентов.

В группу 3 включено 172 больных с сегментарной или полисегментарной пневмонией (в том числе 32 (18,60%) больных с наличием деструкции легочной ткани, 15 (8,72%) – с двусторонней локализацией пневмонии и 11 (6,40%) – в сочетании с экссудативным плевритом).

В группу 4 вошло 92 больных с опухолевым процессом (в том числе центральный рак легкого – у 41, периферический рак легкого – у 48, метастазы в легкое из других органов (почка, молочная желе-

за) – у 2, лейкоцитарный инфильтрат в легком при лимфолейкозе – у 1 больного). Диагноз опухолевого процесса верифицирован гистологическим методом у 28 (30,43%) больных (в том числе опухолевые клетки обнаружены в материале биопсии слизистой бронха у 21, биопсии плевры – у 6, биопсии шейного лимфатического узла – у 1 больного). Мелкоклеточный рак обнаружен у 6 (21,43%), плоскоклеточный – у 17 (60,71%), аденокарцинома – у 3 (10,71%) и недифференцированный рак – у 2 (7,14%) из 28 больных. У остальных пациентов диагноз онкологического процесса подтвержден после перевода и дообследования в онкологическом учреждении.

В группу 5 включено 65 пациентов с посттуберкулезными изменениями в легких (имелись сведения о ранее перенесенном и излеченном туберкулезе) в виде фиброза и плотных очагов.

В группу 6 вошло 15 человек с фиброзно-склеротическими изменениями в верхних долях легких после перенесенных неспецифических заболеваний

(в том числе после пневмонии – 14 и после инфаркта легкого – 1 больной).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Для сравнения различий данных в двух группах использовали критерий соответствия Пирсона χ^2 . Для сравнения средних величин использовался критерий Стьюдента. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика реакций и средний размер инфильтрата при внутрикожных пробах в 6 группах лиц, имевших изменения в верхних долях легких, и группы здоровых лиц представлены в табл. 1. Установлено, что у здоровых лиц частота положительной реакции на пробу Манту составила 82,79% и статистически значимо не отличалась $p_{\chi^2} > 0,05$ от таковой в группе 1 (86,71%), в группе 2 (79,39%), что

Таблица 1. Результаты внутрикожных проб с туберкулином ППД-Л и АТР

Table 1. Results of subcutaneous tests with PPD-L and TRA

Группы больных	Проба	Результаты внутрикожных проб, абс./%, n = 648						
		положительный			сомнительный	отрицательный	средний размер инфильтрата в мм (без отрицательных реакций), (95%-ный ДИ)	медиана
		нормергический	гиперергический	всего				
Группа 1. Туберкулез МБТ(-), n = 173	Проба Манту	143 82,66%	7 4,05%	150 86,71%	3 1,73%	20 11,56%	12,71 ± 0,36 (12,00-13,42)	12,00
	Проба с АТР	52 30,06%	51 29,48%	103 59,54%	2 1,16%	68 39,30%	13,53 ± 0,50 (12,55-14,52)	14,00
Группа 2. Туберкулез МБТ(+), n = 131	Проба Манту	101 77,10%	3 2,29%	104 79,39%	8 6,11%	19 14,50%	12,90 ± 0,41 (12,09-13,71)	13,50
	Проба с АТР	40 30,54%	39 29,77%	79 60,31%	7 5,34%	45 34,35%	13,99 ± 0,56 (12,88-15,10)	15,00
Группы 1 + 2. Туберкулез, n = 304	Проба Манту	244 80,26%	10 3,29%	254 83,55%	11 3,62%	39 12,83%	12,79 ± 0,27 (12,26-13,32)	13,00
	Проба с АТР	92 30,26%	90 29,61%	182 59,87%	9 2,96%	113 37,17%	13,73 ± 0,37 (13,00-14,46)	14,50
Группа 3. Пневмония, n = 172	Проба Манту	94 54,65%	0	94 54,65%	10 5,81%	68 39,54%	9,81 ± 0,41 (8,99-10,62)	10,00
	Проба с АТР	19 11,05%	5 2,90%	24 13,95%	0	148 86,05%	10,88 ± 1,00 (8,80-12,95)	10,00
Группа 4. Онкологический процесс, n = 92	Проба Манту	48 52,17%	3 3,26%	51 55,43%	8 8,70%	33 35,87%	14,56 ± 4,01 (6,53-22,59)	10,00
	Проба с АТР	25 27,17%	12 13,04%	37 40,21%	0	55 59,79%	10,43 ± 0,91 (8,58-12,28)	9,00
Группа 5. Посттуберкулезные изменения, n = 65	Проба Манту	50 76,92%	1 1,54%	51 78,46%	1 1,54%	13 20,00%	11,51 ± 0,57 (10,38-12,66)	11,00
	Проба с АТР	22 33,85%	11 16,92%	33 50,77%	0	32 49,23%	11,33 ± 0,99 (9,32-13,35)	10,00
Группа 6. Фиброз, n = 15	Проба Манту	11 73,33%	0	11 73,33%	0	4 26,67%	8,82 ± 1,04 (6,49-11,14)	8,00
	Проба с АТР	4 26,67%	2 13,33%	6 40,00%	1 6,67%	8 53,33%	13,17 ± 2,26 (7,37-18,97)	12,00
Здоровые, n = 122	Проба Манту	100 81,97%	1 0,82%	101 82,79%	10 8,20%	11 9,02%	12,51 ± 0,40 (11,73-13,29)	14,00
	Проба с АТР	6 4,92%	5 4,10%	11 9,01%	1 0,82%	110 90,16%	12,82 ± 1,87 (8,66-16,98)	14,00

связано с высоким уровнем инфицирования МБТ населения в регионе проведения исследования. При этом доля положительных реакций на пробу с АТР (59,87%) у больных активным туберкулезом (группа 1 + 2) статистически значимо превышала таковую (9,01%) у здоровых лиц ($\chi^2 = 90,85, p < 0,01$).

Сравнительный анализ показателей внутрикожных иммунологических проб при туберкулезе (группы 1 + 2) и посттуберкулезных изменениях (группа 5) показал отсутствие статистически значимой разницы как по пробе Манту – 83,55 и 78,46% соответственно ($\chi^2 = 0,968; p > 0,05$), так и по пробе с АТР – 59,87 и 50,77% соответственно ($\chi^2 = 1,823, p > 0,05$). Это свидетельствует о невозможности их использования для оценки активности туберкулезного процесса верхнедолевой локализации в легких у взрослых. Гиперергические реакции на пробу с АТР при туберкулезе легких отмечались значительно чаще (29,48% – группа 1 и 29,77% – группа 2), чем при неспецифических заболеваниях легких (2,9% – группа 3; 13,04% – группа 4; 13,33% – группа 6) и у здоровых лиц (4,10%), что можно учитывать при дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких.

Сравнение в группах средних размеров инфильтрата на пробу Манту показало, что при активном туберкулезе (группа 1 и группа 2) они превышали таковые при пневмонии (группа 3) ($p < 0,001$), фиброзе (группа 6) ($p < 0,01$) и посттуберкулезных изменениях (группа 5) ($p < 0,05$). При использовании пробы с АТР средний размер инфильтрата (без учета отрицательных результатов) при туберкулезе (группа 1 + 2) был больше, чем при пневмониях (группа 3) ($p < 0,05$) и опухолевых процессах (группа 4) ($p < 0,05$), что может учитываться при дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких.

Частота отрицательных внутрикожных проб на туберкулез при нетуберкулезных патологических процессах в легких представлена в табл. 2. Из табл. 2 видно, что чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ превышала таковую пробы с АТР у больных туберкулезом с верхнедолевой локализацией процесса. Частота отрицательных результатов пробы

с АТР была выше, чем пробы Манту при всех нетуберкулезных патологических процессах. Причем наибольшую частоту отрицательных показателей (86,05%) проба с АТР продемонстрировала при неспецифической пневмонии.

Установлено, что при меньшей чувствительности проба с АТР реже показывает положительные результаты в группах нетуберкулезных пациентов, чем проба Манту, что следует учитывать при дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких с верхнедолевой локализацией процесса. Частота отрицательных проб у пациентов с нетуберкулезной инфекцией не может приравниваться к специфичности пробы, так как возможно наличие у этих пациентов латентной туберкулезной инфекции, которая влияет на этот процесс.

Заключение

Чувствительность пробы с АТР у взрослых лиц при локализации процесса в верхних долях легких составила 59,87% (туберкулез верифицированный и не верифицированный микробиологически), отрицательный результат у здоровых лиц – 90,16%, чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ была выше и составила 80,26% (туберкулез верифицированный и не верифицированный микробиологически), но частота отрицательных результатов среди лиц без туберкулеза была всего 44,1%, что свидетельствует о большей целесообразности использования пробы с АТР в дифференциальной диагностике туберкулеза при верхнедолевой локализации процесса. Гиперергические реакции на пробу с АТР при туберкулезе легких отмечались значительно чаще (29,48% – группа 1 и 29,77% – группа 2), чем при неспецифических заболеваниях легких (2,9% – пневмония; 13,04% – онкологические процессы; 13,33% – группа фиброз и у здоровых лиц – 4,10%), что можно учитывать при дифференциальной диагностике верхнедолевых процессов в легких.

При неспецифических заболеваниях легких отрицательные реакции на АТР встречаются чаще (86,05% – пневмония; 59,79% – онкологический

Таблица 2. Чувствительность пробы Манту и пробы с АТР у больных туберкулезом и частота отрицательных проб при нетуберкулезных процессах в легких

Table 2. Sensitivity of Mantoux test and TRA test in patients with tuberculosis and frequency of negative tests in non-tuberculosis pulmonary diseases

Вид патологического процесса	Проба Манту	Проба с АТР	p^*
Чувствительность тестов (95%-ный ДИ)			
Группа 2. Туберкулез активный, верифицированный, $n = 131$	79,39% (72,33-86,45)	60,31% (51,77-68,85)	< 0,01
Отрицательные результаты тестов при разной патологии, (95%-ный ДИ)			
Группа 3. Пневмония, $n = 172$	45,35% (37,75-52,95)	86,05% (80,77-91,33)	< 0,01
Группа 4. Онкологический процесс, $n = 92$	44,57% (34,21-54,93)	59,79% (49,57-70,12)	< 0,05
Группа 6. Фиброз, $n = 15$	26,67% (3,03-50,31)	60,00% (33,82-86,18)	< 0,1

Примечание: p^* – между данными при пробе Манту и пробе с АТР

процесс; 60,00% – фиброз), чем на пробу Манту (45,35; 44,57; 26,67% соответственно). Наибольшее значение проба с АТР имеет при дифференциаль-

ной диагностике туберкулеза и пневмонии, при которых положительные реакции наблюдаются в 59,87 и 13,95% случаев соответственно.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Залуцкая О. М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 14-19.
2. Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Слогодская Л. В., Ерохин В. В., Овсянкина Е. С., Яблонский П. К., Губкина М. Ф., Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Елькин А. В., Виноградова Т. И. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» в кн.: Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: ОАО «Издательство "Медицина"», 2010. – С. 89-96.
3. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – С. 47-58.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», Приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)».
5. Салина Т. Ю., Морозова Т. И., Кудлай Д. А. Результаты кожного теста с диаскинтестом у больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 66-67.
6. Слогодская Л. В., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартянов В. А., Кудлай Д. А., Филипов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64.
7. Стогова Н. А., Печерских А. И., Руснак А. С. Кожная проба с Диаскинтестом в диагностике туберкулезного экссудативного плеврита // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 54-58.
8. Стрельцова Е. Н., Рыжкова О. А., Беспалова А. О. Сравнительные клинические исследования применения кожного теста Диаскинтест и пробы Манту у больных туберкулезом легких // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 265-270.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Стогова Наталья Аполлоновна
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: + 7 (473) 237-28-53.
E-mail: stogova.51@mail.ru

Поступила 6.06.2021

REFERENCES

1. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Zalutskaya O.M. Diagnostic and differential diagnostics of pulmonary tuberculosis on different levels of medical care provision in the Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 14-19. (In Russ.)
2. Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Slogotskaya L.V., Erokhin V.V., Ovsyankina E.S., Yablonskiy P.K., Gubkina M.F., Levashev Yu.N., Mushkin A.Yu., Elkin A.V., Vinogradova T.I. Klinicheskiye issledovaniya po primeneniyu kozhnoy proby s preparatom «DIASKINTEST®». V kn.: *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest- novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. [Clinical studies on the use of the skin test with DIASKINTEST®. In: The skin test with DIASKINTEST® – new opportunities for tuberculous infection identification]. M.A. Paltsev, eds., Moscow, ОАО Izdatelstvo Meditsina Publ., 2010, pp. 89-96.
3. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. pp. 47-58. (In Russ.)
4. Edict no. 855 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of 29.10.2009 On the Introduction of Changes to Annex no. 4 to Edict no. 109 by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2003, Annex no. 2 to Use Instructions of Tuberculin Tests, Guidelines on the Use of Tuberculous Recombinant Allergen in Standard Dilution (Solution for Subcutaneous Injection). (In Russ.)
5. Salina T.Yu., Morozova T.I., Kudlay D.A. Results of the skin test of Diaskintest in pulmonary tuberculosis patients caused by different genotypes of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 66-67. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filipov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
7. Stogova N.A., Pecherskikh A.I., Rusnak A.S. Diaskintest for diagnostics of tuberculous exudative pleurisy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 54-58. (In Russ.)
8. Streltsova E.N., Ryzhkova O.A., Bepalova A.O. Comparative clinical studies of the use of Diaskintest test and Mantoux test in patients with pulmonary tuberculosis. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 265-270. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Natalya A. Stogova
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Professor of Phthisiology Department.
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036.
Phone: + 7 (473) 237-28-53.
Email: stogova.51@mail.ru

Submitted as of 6.06.2021



Остановка легочного кровотечения при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких

С. А. БЕЛОВ¹, А. А. ГРИГОРЮК²

¹ТБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и результативность различных нерезекционных способов остановки легочного кровотечения у пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование комплексного лечения в период 2012-2020 гг. 68 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным легочным кровотечением 1-й степени.

Результаты. В зависимости от применявшегося лечения все пациенты разделены на три группы. В 1-й группе (16 пациентов) была выполнена верхнезадняя торакопластика сетчатым имплантатом, у всех пациентов (100%) достигнут хороший результат: устойчивый гемостаз, закрытие полости деструкции и положительная динамика туберкулезного процесса. Во 2-й группе (15 пациентов) выполнена установка эндобронхиального клапана, хороший результат наблюдался у 86,7% пациентов. В 3-й группе (37 пациентов) – консервативное лечение, дополненное пневмоперитонеумом, хороший результат отмечался у 43,2% пациентов.

Ключевые слова: туберкулез легких, легочное кровотечение, торакопластика

Для цитирования: Белов С. А., Григорюк А. А. Остановка легочного кровотечения при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-28-32>

Control of Pulmonary Bleeding in Disseminated Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis

S. A. BELOV¹, A. A. GRIGORYUK²

¹Primorskiy Regional TB Dispensary, Vladivostok, Russia

²Pacific State Medical University, Russian Ministry of Health, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the efficiency and effectiveness of various non-resection ways of pulmonary bleeding control in patients with disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. A retrospective non-randomized study of complex treatment of 68 patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis was performed. All the patients received treatment from 2012 to 2020 and the course of their disease was complicated by grade 1 pulmonary bleeding.

Results. The patients were divided into three groups depending on the treatment used. Patients in Group 1 ($n = 16$) underwent upper posterior thoracoplasty with a mesh implant; all patients (100%) had good results: hemostasis was stable, cavities were healed and there were positive changes in the course of tuberculosis. In Group 2 ($n = 15$) with valve bronchial block, good results were observed in 86.7% of patients. Patients in Group 3 ($n = 37$) received conservative treatment supplemented with pneumoperitoneum; a good result was noted in 43.2% of patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, pulmonary hemorrhage, thoracoplasty

For citations: Belov S. A., Grigoryuk A. A. Control of pulmonary bleeding in disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 28-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-28-32>

Для корреспонденции:
Белов Сергей Анатольевич
E-mail: sur_belove@mail.ru

Correspondence:
Sergey A. Belov
Email: sur_belove@mail.ru

Легочное кровотечение при туберкулезе легких является одним из наиболее грозных осложнений и причиной смерти у 14-24% умерших от туберкулеза [5, 9]. Одним из основных факторов, влияющих на возникновение осложнения, является прогрессирование заболевания с выраженными склеротическими изменениями в паренхиме пораженного легкого [3, 10].

Использование различных методов остановки кровотечения позволяет достичь стойкого гемостаза при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких [1, 7, 8, 11].

Цель исследования: изучить эффективность и результативность различных нерезекционных способов остановки легочного кровотечения у пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Исследование ретроспективное. В него были включены результаты комплексного лечения 68 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным легочным кровотечением,

находившихся на лечении в легочно-хирургическом отделении Приморского краевого противотуберкулезного диспансера в 2012-2020 гг. Больные распределены в три группы: 1-я группа ($n = 16$) – пациенты, которым выполнена селективная 5-реберная верхнезадняя торакопластика сетчатым имплантатом; 2-я группа ($n = 15$) – пациенты, которым проведена установка эндобронхиального клапана при бронхоскопии (клапанная бронхоблокация); 3-я группа ($n = 37$) – пациенты, которым проводилась консервативная терапия. Критериями включения являлись: наличие распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, исключавшее возможность выполнения резекционных операций; эпизод(ы) легочного кровотечения 1-й степени по классификации Е. Г. Григорьева (1990) [4]. Критерием невключения в исследование служило: наличие коагулопатии, тяжелого сопутствующего заболевания. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов, основным клиническим и лабораторным показателям, в том числе характеризующим туберкулез легких. Частота туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в группах не имела статистически значимой разницы. Результаты лечения контролировались в течение одного года. Для определения результатов лечения оценивались: гемостаз, бактериовыделение, стабилизация специфического процесса, длительность стационарного лечения. Хорошим клиническим эффектом (КЭ) считалось отсутствие повторных кровотечений, абацеллирование мокроты (по методу посева), отсутствие прогрессирования туберкулеза; удовлетворительным КЭ – отсутствие повторных кровотечений, отсутствие прогрессирования туберкулеза при сохраненном бактериовыделении (мокрота, метод посева); неудовлетворительным КЭ – наличие повторных эпизодов кровотечения и/или прогрессирование туберкулеза.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Для представления данных рассчитывались среднее значение показателя и стандартное отклонение. Статистическую значимость различий (p) между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона (с поправкой Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения 95%-ного доверительного интервала использовали метод Вилсона.

Результаты исследования

Все пациенты поступили в хирургическое отделение в экстренном порядке по поводу легочного кровотечения, осложнившего ранее установленный диагноз «распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез легких». Подавляющее число пациентов имели длительность заболевания более

3 лет – 60/68 (88,2%; 95%-ный ДИ 78,5-93,9%). Кроме того, у 37/68 (54,4%; 95%-ный ДИ 42,7-65,7%) имелась лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ).

При поступлении в стационар основными жалобами являлись: выделение крови при кашле, слабость, головокружение, нехватка воздуха. При этом 15/68 (22,1 ± 5,0%) пациентов выделило до 50 мл крови в сутки, 43/68 (63,2 ± 5,9%) – до 200 мл/сут, 10/68 (14,7 ± 4,3%) – до 500 мл/сут. Гипотония отмечена у 34/68 (50,0 ± 6,1%) больных, у 13/68 (19,1 ± 4,8%) – нормотония, у 21/68 (30,9 ± 5,6%) – повышенное артериальное давление. Из сопутствующих заболеваний преобладавал вирусный гепатит, который был у 25/68 (36,8%; 95%-ный ДИ 26,3-48,6%) больных, и хронический бронхит у 19/68 (27,9%; 95%-ный ДИ 8,7-39,6%). Кроме того, у 5/68 (7,4%; 95%-ный ДИ 3,2-16,1%) пациентов установлена ВИЧ-инфекция. Анемия 1-й степени выявлена у 59/68 (86,8 ± 4,1%) больных, 2-й степени – у 7/68 (10,3 ± 3,7%), 3-й степени – у 2/68 (2,9 ± 2,1%).

Пациенты в стабильном состоянии – 58/68 (85,3 ± 4,8%) – поступили в хирургическое отделение, остальные 10/68 (14,7 ± 4,3%) – в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии. Помимо клинического, рентгенологического обследования, пациентам проводился забор материала для исследования на МБТ, в том числе на лекарственную чувствительность.

Лекарственная резистентность подтверждена или установлена у 8/68 (11,8%; 95%-ный ДИ 6,1-21,5%) больных, множественная лекарственная устойчивость – у 29/68 (42,7%; 95%-ный ДИ 31,6-54,5%), широкая лекарственная устойчивость – у 7/68 (10,3%; 95%-ный ДИ 5,1-19,8%).

Пациентам была назначена гемостатическая и противотуберкулезная, а в некоторых случаях неспецифическая антибактериальная терапия, проводилась управляемая гипотензия. Одновременно с консервативной терапией 61/68 (89,7%; 95%-ный ДИ 80,3-94,9%) больному наложен пневмоперитонеум объемом до 1 000 мл.

После стабилизации состояния и достижения гемостаза в течение 2-3 сут всем пациентам была выполнена бронхоскопия, результатом которой стало установление на уровне долевых или сегментарных бронхов локализации источника кровотечения у 57/68 (83,8%; 95%-ный ДИ 73,3-90,7%) больных, одномоментная установка эндобронхиального клапана в бронх, дренирующий участок легкого с источником кровотечения, выполнена у 18/68 (26,5%; 95%-ный ДИ 17,5-38%) пациентов. Кроме этого, в 52/68 (76,5 ± 5,1%) случаях выявлен диффузный катаральный бронхит, в 10/68 (14,7 ± 4,3%) – туберкулез бронха, в 19/68 (27,9 ± 5,4%) – посттуберкулезный стеноз бронха, вероятно, посттуберкулезной природы. Именно туберкулез бронха или посттуберкулезный стеноз не позволили у ряда пациен-

тов использовать эндобронхиальный клапан для коллапотерапии.

Спустя 10-14 сут 16/68 (23,5%; 95%-ный ДИ 15,0-34,9%) пациентам с локализацией полостей деструкции (не превышающих размер 6 см) в верхних отделах легких проведена экстраплевральная селективная 5-реберная верхнезадняя гибридная торакопластика сетчатым имплантатом (патент RU № 2634681, 2016 г.) [2]. Осложнений коллапсохирургического вмешательства не отмечено. У всех 16 пациентов достигнут хороший КЭ – стойкий гемостаз, закрытие полости деструкции при отсутствии прогрессирования туберкулеза легких.

После выполнения эндоскопических и хирургических вмешательств пациентам продолжена гемостатическая и противотуберкулезная терапия с учетом чувствительности возбудителя, а также пневмоперитонеум. Результаты лечения во всех группах представлены в табл. 1.

В 3-й группе консервативная противотуберкулезная терапия в сочетании с длительным пневмоперитонеумом позволила добиться устойчивого гемостаза у большинства пациентов группы контроля, что потребовало значимого роста длительности стационарного лечения ($p < 0,05$) и отражено в табл. 1.

Анализ полученных результатов свидетельствует о значимой разнице по количеству случаев «прекращение бактериовыделения» и случаев «закрытие полости распада» между 1-й и 3-й группами и 2-й и 3-й группами и отсутствие различий между 1-й и 2-й группами. Высокая результативность применения клапанной бронхоблокации (2-я группа) по указанным критериям сопоставима с торакопластикой (1-я группа). При этом во 2-й группе было 2 случая, когда полость большого размера не зажила

полностью, а лишь уменьшилась в размерах, что отражено в табл. 1. В 1-й группе продолжительность стационарного лечения была наименьшей (табл. 1), но статистически значимо не отличалась от таковой во 2-й группе. Самое продолжительное стационарное лечение было в 3-й группе, где применялась только консервативная терапия и пневмоперитонеум. КЭ (на момент выписки из стационара) представлен в табл. 2.

Комплекс проведенных лечебных мероприятий в хирургическом стационаре позволил достичь стойкой остановки легочного кровотечения и положительной динамики специфического процесса у 60/68 пациентов всех групп. Однако у 8 пациентов – все из 3-й группы – отмечено прогрессирование процесса с повторными эпизодами кровотечения. Все эти пациенты имели двустороннее поражение, множественную или широкую лекарственную устойчивость возбудителя.

Спустя год после выписки из стационара при продолжении амбулаторной противотуберкулезной терапии отмечено прогрессирование туберкулеза в 1-й группе у 2/16 (12,5%; 95%-ный ДИ 3,5-36%) пациентов, во 2-й группе – у 2/15 (13,3%; 95%-ный ДИ 3,7-37,9%), в 3-й группе – у 17/37 (46%; 95%-ный ДИ 31-61,6%). Значимая разница была установлена между 1-й и 3-й группами и 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

Ведение пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным легочным кровотечением 1-й степени, сопряжено с техническими трудностями [9]. С одной стороны, эндоскопическая остановка кровотечения – установка эндобронхиального клапана – малоинвазивное и эффективное вмешательство [6], но специфическое

Таблица 1. Критерии результатов лечения в группах

Table 1. Criteria for treatment outcomes in the groups

Критерии	Группы		
	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 15)	3-я группа (n = 37)
Продолжительность стационарного лечения (M ± m), дни	30,2 ± 1,3	32,6 ± 0,6	45,7 ± 1,9*†
Прекрытие бактериовыделения (абс/%)	16/100	15/100	27/73 ± 7,3*†
Закрытие полости распада (абс/%)	16/100	13/86,7 ± 8,8	16/43,2 ± 8,1*†

Примечание: * – значимая разница данных с 1-й группой исследования, χ^2 Пирсона; † – значимая разница данных со 2-й группой исследования χ^2 Пирсона ($p < 0,05$)

Таблица 2. Клинический эффект в группах

Table 2. Clinical effect in the groups

КЭ	Группы		
	1-я группа (n = 16), абс/%	2-я группа (n = 15), абс/%	3-я группа (n = 37), абс/%
Хороший	16/100	13/86,7 ± 8,8	16/43,2 ± 8,1*†
Удовлетворительный	0	2/13,3 ± 8,8*	13/35,1 ± 7,9*
Неудовлетворительный	0	0	8/21,6 ± 6,8*

Примечание: * – значимая разница данных с 1-й группой исследования, χ^2 Пирсона (с поправкой Фишера) ($p < 0,05$); † – значимая разница данных со 2-й группой исследования, χ^2 Пирсона (с поправкой Фишера) ($p < 0,05$)

воспаление и стеноз бронхов сужают возможности ее применения. Возможности применения торакопластики ограничивают функциональные показатели пациента. Кроме того, полости распада более 6,0 см и ее локализация могут стать противопоказанием для применения обоих этих методов.

Проведенный анализ показывает хорошую эффективность клапанной бронхоблокации или торакопластики при остановке легочного кровотечения и стабилизации туберкулезного процесса. При этом отмечалось их значимое преимущество с группой консервативного лечения ($p < 0,05$).

Заключение

При комплексном лечении больных с распространенным фиброзно-кавернозным туберку-

лезом легких, осложненным легочным кровотечением 1-й степени, при полостях распада, не превышающих 6 см, с локализацией в верхних отделах легких использование торакопластики или установки эндобронхиального клапана позволяет достичь устойчивого гемостаза в 100% случаев, а также добиться положительной динамики туберкулезного процесса. Прогрессирование туберкулезного процесса при годовом наблюдении после выписки из хирургического стационара зафиксировано: после торакопластики – у 12,5% (95%-ный ДИ 3,5-36%) пациентов, при установке эндобронхиального клапана – у 13,3% (95%-ный ДИ 3,7-37,9%) пациентов, что статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем при консервативной терапии, дополненной пневмоперитонеумом, – 46% (95%-ный ДИ 31-61,6%).

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. Аскалонова О. Ю., Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченными фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 35-40. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40.
2. Белов С. А., Григорюк А. А. Применение полипропиленовой сетки при верхнезадней торакопластике // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 45-48. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-45-48.
3. Гасанов А. М., Даниелян Ш. Н., Миронов А. В., Бабаев В. И., Буданова М. Б. Легочное кровотечение: Эндоскопическая диагностика и лечение // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2016. – № 2. – С. 43-47.
4. Григорьев Е. Г. Диагностика и лечение легочного кровотечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 1990. – 42 с.
5. Григорьев Е. Г. Легочное кровотечение // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 2. – С. 12-126.
6. Левин А. В., Цеймах Е. А., Ананко О. Н., Зимонин П. Е., Деев Т. И., Плетнев Г. В. Применение клапанной бронхоблокации у больных с легочным кровотечением при распространенном туберкулезе // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 3. – С. 39-43.
7. Матросов М. В., Свистунов Б. Д., Свистунова А. С., Удиванова Т. В. Опыт эндоскопического пособия при легочных кровотечениях в условиях туберкулезного стационара // Туб. и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 3. – С. 32-36.
8. Медоваров Е. В., Павлушин А. В., Панченко Н. И., Мельников Н. В., Азина Г. М. Коллапсохирургия и клапанная блокация бронхов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: непосредственные и отдаленные результаты // Университетская клиника. – 2017. – Т. 25, № 1-4. – С. 119-126.
9. Перельман М. И. Легочное кровотечение // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 88-90.
10. Трухан Д. И., Викторова И. А., Викторов С. И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты в практике кардиолога // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 10. – С. 87-93. doi: 10.26442/2075-1753_2016.10.87-93.
11. Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. Легочные кровотечения. Часть I. Этиология, патогенез, консервативное лечение, коллапсотерапия, эндоскопические методы // Пробл. туб. – 2008. – № 7. – С. 3-8.

REFERENCES

1. Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 35-40. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40
2. Belov S.A., Grigoryuk A.A. Use of polypropylene mesh in superior posterior thoracoplasty. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2019, vol. 178, no. 1, pp. 45-48. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-45-48
3. Gasanov A.M., Danielyan S.N., Mironov A.V., Babayan V.I., Budanova M.B. Pulmonary hemorrhage. Endoscopic diagnosis and treatment. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*, 2016, no. 2, pp. 43-47. (In Russ.)
4. Grigoriev E.G. *Diagnostika i lechenie legochnogo krovotoccheniya: Avtoref. dis. dokt. med. nauk.* [Diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage: Synopsis of Doct. Diss.]. Irkutsk, 1990. 42 p. (In Russ.)
5. Grigoriev E.G. Pulmonary hemorrhage. *Sibirskiy Medicinskiy Journal (Irkutsk)*, 2014, no. 2, pp. 12-126. (In Russ.)
6. Levin A.V., Tseymakh E.A., Ananko O.N., Zimonin P.E., Deev T.I., Pletnev G.V. Use of valvular bronchoblocation in patients with pulmonary hemorrhage in disseminated tuberculosis. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2005, no. 3, pp. 39-43. (In Russ.)
7. Matrosov M.V., Svistunova A.S., Svistunov B.D., Udivanova T.V. Endoscopic procedures in tuberculosis patients with pulmonary bleeding in in-patient clinic. *Tub. I Sotsialno-Znachimye Zabolovaniya*, 2017, no. 3, pp. 32-36. (In Russ.)
8. Medovarov E.V., Pavlunin A.V., Panchenko N.I., Melnikov N.V., Azina G.M. Collapse thoracoplasty and bronchial valve blockage in patients with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis: short- and long-term results. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 25, no. 4-1, pp. 119-126. (In Russ.)
9. Perelman M.I. Pulmonary hemorrhage. *Consilium Medicum*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 88-90. (In Russ.)
10. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Viktorov S.I. Hemoptysis: differential diagnostic aspects in cardiology practice. *Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 10, pp. 87-93. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2016.10.87-93
11. Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Pulmonary hemorrhage. Part I. Etiology, pathogenesis, conservative treatment, collapse therapy, endoscopic methods. *Problemy Tuberkuleza I Bolezney Legkikh*, 2008, no. 7, pp. 3-8. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Сергей Анатольевич

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»,
кандидат медицинских наук, торакальный хирург
4-го легочного хирургического отделения.
690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2.
Тел.: 8 (423) 233-39-64.
E-mail: sur_belove@mail.ru

Пригорюк Александр Анатольевич

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент.
690002, г. Владивосток, ул. Острякова, д. 2.
Тел.: 8 (423) 245-42-89.
E-mail: aa_grig@mail.ru

Поступила 26.08.2021

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sergey A. Belov

Primorskiy Regional TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences,
Thoracic Surgeon of Pulmonary Surgery Department no. 4.
2, Pyatnadtsataya St.,
Vladivostok, 690041
Phone: +7 (423) 233-39-64.
Email: sur_belove@mail.ru

Aleksandr A. Grigoryuk

Pacific State Medical University,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.
2, Ostryakova Ave.,
Vladivostok, 690002.
Phone: +7 (423) 245-42-89.
Email: aa_grig@mail.ru

Поступила 26.08.2021



Эпидемиологический надзор за туберкулезом в г. Душанбе: пути совершенствования

А. А. СИДЖОТХОНОВ¹, З. Х. ТИЛЛОЕВА², Н. ДЖ. ДЖАФАРОВ³, А. А. АМИРЗОДА³,
Б. П. ПИРМАХМАДЗОДА², Д. А. НАБИРОВА⁴

¹Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, г. Душанбе, Республика Таджикистан

²Городской центр защиты населения от туберкулеза, г. Душанбе, Республика Таджикистан

³Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан

⁴Центры по контролю и профилактике заболеваний США, офис в Центральной Азии, Алматы, Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить ныне действующую в г. Душанбе систему эпидемиологического надзора за туберкулезом по каждому из следующих параметров: простота, гибкость, приемлемость, чувствительность, своевременность; представить рекомендации по улучшению работы системы.

Методы. Система эпидемиологического надзора за туберкулезом была оценена в апреле-мае 2021 г. в соответствии с рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний по оценке систем эпидемиологического надзора за общественным здоровьем 2006 г.

Результат. Система в целом выполняет свои цели и задачи, но имеет затруднения в своевременности и приемлемости.

Выводы. Система надзора за туберкулезом нуждается в совершенствовании и требует повышения компетентности работников семейной медицины, фтизиатров, эпидемиологов путем проведения семинаров, тренингов, усиления методической помощи.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиологический надзор, FETP, Душанбе

Для цитирования: Сиджотхонов А. А., Тиллоева З. Х., Джафаров Н. Дж., Амирзода А. А., Пирмахмадзода Б. П., Набилова Д. А. Эпидемиологический надзор за туберкулезом в г. Душанбе: пути совершенствования // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 33-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-33-38>

Tuberculosis Surveillance in Dushanbe: a Way Forward to Strengthening

А. А. СИДЖОТХОНОВ¹, З. Х. ТИЛЛОЕВА², Н. ДЖ. ДЖАФАРОВ³, А. А. АМИРЗОДА³,
Б. П. ПИРМАХМАДЗОДА², Д. А. НАБИРОВА⁴

¹State Surveillance Center, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

²City Center for Population Protection from Tuberculosis, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

³Ministry of Health and Social Development of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

⁴Centers for Disease Control and Prevention in the Central Asia Region, USA, Almaty, Kazakhstan

ABSTRACT

The objective: to evaluate the current tuberculosis surveillance system in Dushanbe for each of the following parameters: simplicity, flexibility, acceptability, sensitivity, and promptness of response; to provide recommendations to improve the system.

Methods. The tuberculosis surveillance system was evaluated in the city of Dushanbe in April-May 2021 using updated guidelines of the Center for Disease Control and Prevention for evaluating public health surveillance systems, 2006.

Result: The system fulfills its goals and objectives, but has gaps in promptness of response, acceptability and representativeness.

Conclusions. The tuberculosis surveillance system needs to be improved and requires professional development training of family medicine workers, TB specialists, and epidemiologists.

Key words: tuberculosis, surveillance, FETP, Dushanbe

For citations: Sidzhotkhonov A. A., Tilloeva Z. Kh., Dzhafarov N. Dzh., Amirzoda A. A., Pirmakhmadzoda B. P., Nabirova D. A. Tuberculosis surveillance in Dushanbe: a way forward to strengthening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 33-38. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-33-38>

Для корреспонденции:

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Correspondence:

Zulfiya Kh. Tilloeva
Email: ztilloeva@gmail.com

Согласно имеющимся оценкам, в 2019 г. во всем мире появилось 10,0 млн новых случаев туберкулеза (диапазон значений 8,9-11,0 млн), в последние годы этот показатель снижается очень медленно.

Серьезную угрозу здоровью населения по-прежнему представляет лекарственно-устойчивый туберкулез. В 2019 г. туберкулезом, устойчивым к рифампицину (РУ-ТБ), заболело почти полмиллиона человек во

Методы

всем мире, из которых 78% заболели туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [7].

Таджикистан входит в число 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ: по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость РУ-ТБ в 2019 г. в стране составила 26 на 100 тыс. населения, заняв 4-ю позицию после Кыргызстана (43 на 100 тыс. населения), Республики Молдова (34 на 100 тыс. населения) и Российской Федерации (27 на 100 тыс. населения). По оценкам, процент новых случаев РУ-ТБ в 2019 г. составил 29 и 40% среди ранее леченных. По данным ВОЗ, Таджикистан вошел в список стран, в которых оценочный коэффициент летальности (доля людей с туберкулезом, умершие от болезни, включая ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных больных туберкулезом) в 2019 г. варьирует от 10 до 19% [8].

Город Душанбе является самым крупным научно-культурным, политическим, экономическим, промышленным и административным центром Республики Таджикистан, численность постоянного населения которого, по данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан, на 1 июля 2019 г. составляла 851,3 тыс. человек, всего в городе проживает 1,6 млн человек. Деятельность учреждений здравоохранения г. Душанбе направлена на повышение качества медицинской помощи, диагностики и лечения больных, улучшение доступа к современному медицинскому оборудованию, сокращение бедности и достижение целей развития тысячелетия [5]. Организация медицинских услуг основана на принципах Алма-Атинской декларации ВОЗ по первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) 1978 г., но, по данным отчетной формы № 8 за 2019-2020 гг., из 865 зарегистрированных новых случаев туберкулеза учреждениями ПМСП выявлено 295 (34,1%, ДИ 31,0-37,3).

Данные эпидемиологического надзора имеют решающее значение для оценки бремени болезней и служат основой для принятия обоснованных решений относительно планирования и адресности медицинских вмешательств [2]. Оценка системы эпидемиологического надзора должна проводиться на регулярной основе, чтобы система выполняла свою функцию [1], ее результаты необходимы для правильного планирования и реализации национальной программы [4]. Республика Таджикистан в рамках реализации Национальной программы защиты населения на 2021-2025 гг. определила исследования, связанные с туберкулезом, одним из компонентов получения правильных и достоверных данных для принятия соответствующих решений на всех уровнях [3].

Цель исследования: оценить ныне действующую в г. Душанбе систему эпидемиологического надзора за туберкулезом по каждому из следующих параметров: простота, гибкость, приемлемость, чувствительность, своевременность; представить рекомендации по улучшению работы системы.

Система эпидемиологического надзора за туберкулезом была оценена при помощи наблюдения в отобранных медицинских учреждениях и опроса медицинских работников в соответствии с рекомендациями 2006 г. по оценке систем эпидемиологического надзора за общественным здоровьем Центров по контролю и профилактике заболеваний США [6].

Оценка проведена в следующих учреждениях: Городской центр защиты населения от туберкулеза (ГЦЗНТ), организованный для реализации программы защиты населения г. Душанбе от туберкулеза; Национальная лаборатория общественного здравоохранения (НЛОЗ) (определена базовой лабораторией для проведения лабораторной диагностики туберкулеза у населения г. Душанбе при помощи молекулярно-генетических методов Xpert MTB/RIF и/или LPA DR plus (Хайн-тест к препаратам первого ряда) и LPA SL (Хайн-тест к препаратам второго ряда), микроскопии мокроты, посевов на плотных средах Левенштейна – Йенсена и/или на жидких средах в автоматизированной системе Bactec MGIT-960); отбор 4 из 15 городских центров здоровья (ГЦЗ) базировался на данных статистики. Так, по наибольшему числу случаев туберкулеза, зарегистрированных к концу первого полугодия 2021 г., включили ГЦЗ № 1 и № 2, по наибольшей летальности среди больных туберкулезом за первое полугодие 2021 г. – ГЦЗ № 9, в исследование также включен ГЦЗ № 10, где не зарегистрировано ни высокой летальности, ни большого числа случаев туберкулеза.

Период проведения исследования – июль-сентябрь 2021 г. Для опроса ключевого медперсонала был адаптирован вопросник, который включал следующие разделы/вопросы: число и доля работников ПМСП, знающих симптомы туберкулеза, алгоритм диагностики туберкулеза, процедура сбора и хранения биологических образцов для диагностики туберкулеза, правила заполнения направления образца в лабораторию (форма ТБ05), схема оповещения о случае туберкулеза; анализ флюорографических карт нескольких участков, отобранных случайным образом, качество отчетов по туберкулезу. Данные официальной статистики и информация из электронной базы данных в системе OPEN MRS за 2021 г. в г. Душанбе были использованы для анализа данных о пациентах. Были изучены все 293 извещения о больных туберкулезом (форма 089/у), зарегистрированных за январь-июль 2021 г., журналы регистрации больных с предполагаемым туберкулезом (ТБ15) в отобранных ГЦЗ, журналы регистрации больных туберкулезом (ТБ 03), журнал сбора мокроты (ТБ04), карты пациентов, журнал отбраковки образцов мокроты, данные реестра противотуберкулезного центра г. Душанбе, отчеты ГЦЗ и ГЦЗНТ.

Использованы следующие документы в процессе оценки: руководство для оценки систем надзора [6], Национальная программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 гг. (утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27.02.2021г. № 49) [3], «Руководство по организации мер защиты населения от туберкулеза на уровне первично-медико-санитарной помощи», распоряжение Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан № 173 от 25.02.2015 г., «Порядок регистрации и надзора за инфекционными, паразитарными профессиональными заболеваниями, отравлениями, травмами» (утвержден распоряжением МЗиСЗН РТ от 28.02.2019 г. за № 133), «Руководство по ведению лекарственно-устойчивых случаев туберкулеза в Республике Таджикистан, третье пересмотренное издание», распоряжение МЗСЗН РТ № 379 от 28.05.2019 г., «Руководство по ведению лекарственно-устойчивых случаев туберкулеза в Республике Таджикистан, третье пересмотренное издание» № 461 от 28.06.2019 г.

Результаты исследования

Республика Таджикистан установила следующие задачи на 2021-2025 гг.: сократить смертность от туберкулеза на 35% по сравнению с 2020 г.; сократить показатель заболеваемости на 30%; достичь частоты МЛУ-ТБ среди новых случаев ниже 10% и среди повторных случаев ниже 35%; обеспечить доступ к диагностике и лечению всех форм туберкулеза, включая МЛУ-ТБ и туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), достичь: 1) выявления по меньшей мере 85% новых случаев туберкулеза с бактериовыделением; 2) излечения по меньшей мере 90% начавших лечение новых случаев туберкулеза с бактериовыделением; 3) выявления по меньшей мере 90% расчетных случаев МЛУ-ТБ; 4) успешного излечения по меньшей мере 75% зарегистрированных случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Согласно действующим требованиям, врач, выявивший больного с предполагаемым туберкулезом, вносит данные больного в журнал ТБ 15, заполняет направление на анализ мокроты (ТБ 05) и объясняет больному правила сбора мокроты. От каждого больного должно быть собрано 3 образца мокроты. Образцы направляются специалистом по сбору мокроты в Национальную лабораторию общественного здравоохранения либо в бактериологическую лабораторию Республиканского центра защиты населения от туберкулеза (РЦЗНТ).

Диагноз туберкулеза устанавливается только врачом-фтизиатром и должен быть подтвержден решением врачебной консультативной комиссии (ВКК) ГЦЗНТ для больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и Центральной ВКК РЦЗНТ для

больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью к ПТП.

На каждого вновь выявленного больного заполняется «Извещение о впервые выявленном туберкулезе или рецидиве туберкулеза», которое хранится в ГЦЗНТ и в конце года передается в РЦЗНТ. Форма «Экстренного извещения» должна быть представлена в течение 24 ч в районный (городской) ЦГСЭН на больных, у которых установлено выделение микобактерий туберкулеза, для клинически установленных случаев в 3-дневный срок (72 ч). ГЦЗНТ ежедневно направляет в ЦГСЭН информацию о новых случаях и рецидивах туберкулеза, а также осложнениях вакцинации БЦЖ через дезинфекционную станцию в формате учетной формы «экстренного извещения» по телефону.

Определения и отчетность по туберкулезу установлены в Республике Таджикистан на основе рекомендаций ВОЗ [9].

Простота. Система эпидемиологического надзора за туберкулезом в Таджикистане имеет строгую иерархическую структуру с прописанными обязанностями всех исполнителей.

Система надзора за туберкулезом сложна, так как имеет многоступенчатую систему представления отчетов. Для обслуживания более 1 млн постоянного населения и более 500 тыс. временных жителей в городе работают 17 участковых врачей-фтизиатров, что составляет нагрузку 59 тыс. населения на 1 участкового фтизиатра, хотя, согласно утвержденным штатным нормативами Министерства здравоохранения и социальной защиты населения № 712 от 20.12.2008 г., на 10 тыс. населения предусмотрено 0,5 фтизиатрической ставки.

Для сбора и хранения информации используются следующие учетные формы: извещение о больном туберкулезом (форма 089у); журналы регистрации больных туберкулезом (ТБ03 и ТБ03у) в поликлинике, вторые экземпляры журналов ТБ03 и ТБ03у копируются в ГЦЗНТ; журнал регистрации инфекционных заболеваний (091у). Следующие отчетные формы представляются в Душанбе в 2021 г.: еженедельно – отчет о регистрации предполагаемых случаев туберкулеза по полу, возрасту и числа лабораторно-подтвержденных случаев туберкулеза, регистрации туберкулеза и туберкулеза, устойчивого к ПТП (ЛУ-ТБ) в зависимости от локализации (легочной, внелегочной) и бактериологического подтверждения, отчет о наличии факторов риска у больных туберкулезом; ежемесячные описательно-аналитические отчеты в формате годовой отчетной формы № 8; ежеквартально отчетные формы ТБ07 и ТБ07у о регистрации больных с туберкулезом и ЛУ-ТБ, ТБ08 и ТБ 08у; ежегодно годовой отчет о туберкулезе (форма № 8). Все отчеты представляются по 16 учреждениям ПМСП города. Система учета и отчетности базируется на электронном регистре OPEN-MRS, на момент исследования в 9 из 16 ДОТ-кабинетов (56,2%) не было рабочих

компьютеров, ранее закупленные ноутбуки были неисправны.

Анализ карт больных с предполагаемым туберкулезом (пневмонии, бронхиты с кашлем более 2 нед.) в учреждениях ПМСП показал, что 29% больных регистрируются в журнале ТБ15; в некоторых случаях за два года записи в журналах ТБ15 о предполагаемых случаях туберкулеза отсутствуют; выявление больных происходит пассивно (при обращении за медицинской помощью): анализ 293 извещений о больных туберкулезом показал, что только 7 (2,4%; доверительный интервал 1,0-4,8) из них выявлены активно при периодическом осмотре. Опрос 34 семейных врачей, присутствующих в ГЦЗ на день проверки, в отобранных учреждениях показал (всего 7 474 медицинских работника в центрах здоровья г. Душанбе), что они не имеют точного понятия о стандартном определении случая туберкулеза, а также не знают алгоритм диагностики туберкулеза.

Гибкость. Система надзора за туберкулезом в г. Душанбе усилена путем установки кабинетов для непосредственно контролируемого наблюдения (ДОТ-кабинеты) на уровне учреждений ПМСП – ГЦЗ для непрерывного обучения специалистов как в Институте последиplomного образования медицинских кадров, так и партнерами по развитию (привлечение специалистов, обученных по программам FETP Advance и SORT IT). Регулярно проводятся мониторинги реализации программы и организуется обучение специалистов ТБ-программы на уровне ПМСП. К сожалению, обучение работников ПМСП не носит непрерывный характер, последнее обучение было организовано в 2019 г. при финансировании партнеров по развитию. Учитывая финансовые затраты на транспортировку, рентген и флюорографические пленки и нагрузку на рентгенологов, МЗСЗН РТ приказом № 173 от 25.02.2015 г. установило скрининг туберкулеза методом опроса. В г. Душанбе установлен скрининг туберкулеза при помощи флюорографических осмотров групп риска: по данным отчетов ГЦЗ, план флюорографических осмотров в 2020 г. выполнен на 90%, а на первое полугодие 2021 г. – на 83%. По данным отчетов ГЦЗ г. Душанбе, из общего числа обследованных в первом полугодии 2021 г. лиц туберкулез выявлен у 0,06% (25 из 41 306) и 0,17% (112 из 62 900) в 2020 г.

Приемлемость. По данным 293 извещений о больных туберкулезом, зарегистрированных за первое полугодие 2021 г., только 28% (ДИ 22-35) больных выявлены работниками ПМСП, что свидетельствует об их недостаточной готовности к реализации Национальной программы. Опрос специалистов показал, что причины связаны с большой загруженностью по выявлению и лечению пациентов с COVID-19, низкой информированностью о своих функциональных обязанностях, о методах диагностики туберкулеза, слабой взаимосвязью между семейными врачами и фтизиатрами, закрепленными за учреждением.

Городской центр защиты населения от туберкулеза и ДОТ-кабинеты не имеют лаборатории для диагностики туберкулеза из-за отсутствия необходимых помещений, в связи с чем образцы направляются в РЦЗНТ или НЛОЗ.

Чувствительность. По оценочным данным ВОЗ, в Республике Таджикистан в 2018 г. было выявлено 68% всех больных, заболевших туберкулезом: так, по расчетам ВОЗ, в 2018 г. оценочное число случаев туберкулеза должно было составить 7 200, включая 1 900 случаев с МЛУ-ТБ; по данным Республиканского центра защиты населения от туберкулеза, в указанный период в стране было зарегистрировано 5 975 всех форм туберкулеза, из которых 5 102 составили новые случаи [1, 7].

Своевременность. Для оценки своевременности оказания помощи было использовано время между лабораторным подтверждением и датой начала лечения для больных туберкулезом, зарегистрированных за январь-июль 2021 г. Оценка показала, что своевременно было начато лечение у 48,9% лабораторно подтвержденных случаев (ДИ 39,5-72,2); оповещение было задержано на 2-5 дней для 35% больных (48 из 137), на 5-30 дней для 11,6% (16 из 137) и 2,9% (4 случаев) на 1-4 мес.

Стабильность. Сбор, анализ, интерпретация данных для надзора за туберкулезом способны функционировать без сбоев и в бумажной форме сбора данных. Электронный сбор информации в OPEN MRS на данный момент не может функционировать без поддержки партнеров из-за сбоев сервера, который поддерживается партнерами по развитию. Благодаря налаживанию системы диспансеризации распространенность и заболеваемость туберкулезом за последние два года снизились. Управление здравоохранения города до настоящего времени установило только один аппарат GeneXpert для диагностики туберкулеза у детей при детской туберкулезной больнице, установка дополнительного аппарата для обследования общего населения города требует предоставления дополнительного помещения.

Заключение

Система эпидемиологического надзора за туберкулезом в г. Душанбе базируется на рекомендациях ВОЗ, использует учетные (089у) и отчетные формы (годовая форма № 8). Система имеет сложную иерархическую структуру, усложнена множеством отчетов, нуждается в совершенствовании и требует повышения компетентности работников семейной медицины, фтизиатров, эпидемиологов путем проведения семинаров, тренингов, усиления методической помощи.

Улучшению могут способствовать: приведение в соответствие с нормативами количества штатных единиц участковых фтизиатров в г. Душанбе, сокращение дублирования данных в журналах регистра-

ции ТБОЗ для каждой ГЦЗ в ГЦЗНТ, так как данные пациентов также вводятся в систему электронной отчетности OPEN MRS, сокращение количества

еженедельных отчетных форм, упрощение ежемесячных отчетов, улучшение материальной базы для ведения электронного регистра.

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. Alemu T., Gutema H., Legesse S., Nigusie T., Yewew Y., Gashe K. Evaluation of public health surveillance system performance in Dangila district, Northwest Ethiopia: a concurrent embedded mixed quantitative/qualitative facility-based cross-sectional study // BMC Public Health. - Vol. 19, № 1. doi: 10.1186/S12889-019-7724-Y.
2. Castro K. G. Tuberculosis surveillance: data for decision-making // Clin. Infect. Dis. - Vol. 44, № 10. - P. 1268-1270, May 2007, doi: 10.1086/514351.
3. National programm for protection population from tuberculosis in the Republic of Tajikistan for 2021-2025. [Online]. Available: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961.
4. Nishikiori N. M. F. Using tuberculosis surveillance data for informed programmatic decision-making // West. Pacific Surveill. Response J. - 2013. - Vol. 4 (1), № 1-3. doi: 10.5365/wpsar.2013.4.1.007.
5. Population of Tajikistan 2020. PopulationPyramid.net, 2020. <https://www.populationpyramid.net/tajikistan/2020/> (accessed Jul. 28, 2020).
6. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems, 2006. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 50(RR-13):1-35; quiz CE1-7. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm> (accessed May 21, 2021).
7. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. WHO/CDS/TB/2019.15. WHO, no. May 2020, P. 2020-2022, 2019, Accessed: May 21, 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>.
8. WHO. Global Tuberculosis Report 2020. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
9. World Health Organization. (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>.

REFERENCES

1. Alemu T., Gutema H., Legesse S., Nigusie T., Yewew Y., Gashe K. Evaluation of public health surveillance system performance in Dangila district, Northwest Ethiopia: a concurrent embedded mixed quantitative/qualitative facility-based cross-sectional study. *BMC Public Health*, vol. 19, no. 1. doi: 10.1186/S12889-019-7724-Y.
2. Castro K.G. Tuberculosis surveillance: data for decision-making. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, no.10, pp. 1268-1270. May 2007. doi: 10.1086/514351.
3. National programm for protection population from tuberculosis in the Republic of Tajikistan for 2021-2025. [Online]. Available: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961.
4. Nishikiori N.M.F. Using tuberculosis surveillance data for informed programmatic decision-making. *West. Pacific Surveill. Response J.*, 2013, vol. 4 (1), no. 1-3. doi: 10.5365/wpsar.2013.4.1.007.
5. Population of Tajikistan 2020. *PopulationPyramid.net*, 2020. <https://www.populationpyramid.net/tajikistan/2020/> (Accessed Jul. 28, 2020).
6. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems, 2006. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 50(RR-13):1-35; quiz CE1-7. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm> (Accessed May 21, 2021).
7. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. WHO/CDS/TB/2019.15. WHO, no. May 2020, pp. 2020-2022, 2019, Accessed: May 21, 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>.
8. WHO. Global Tuberculosis Report 2020. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
9. World Health Organization. (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сиджотхонов Амидхан Амирхонович

ГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора», врач-эпидемиолог.
734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, д. 12 «А».
Тел.: (+992 93) 772-39-10.
E-mail: amid-79rimdon@mail.ru

ГУ «Городской центр защиты населения от туберкулеза», 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Бухоро, д. 55 «А».

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна

врач-статист, специалист по противотуберкулезному инфекционному контролю.
Тел.: (+992 93) 447-73-53.
E-mail: ztilloeva@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Amidkhan A. Sidzhotkhonov

State Surveillance Center, Epidemiologist.
12A, Ayini St., Dushanbe, 734025, the Republic of Tajikistan.
Phone: (+992 93) 772-39-10.
Email: amid-79rimdon@mail.ru

City Center for Population Protection from Tuberculosis, 55A, Bukhoro St., Dushanbe, 734025, the Republic of Tajikistan.

Zulfiya Kh. Tilloeva

Medical Statistician, Tuberculosis Infection Control Specialist.
Phone: (+992 93) 447-73-53.
Email: ztilloeva@gmail.com

Пирмахмадзода Бобочон Пирмахмад

директор.

Тел.: (+992 90) 409-18-07.

E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан,
Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Шевченко, д. 69.

Джафаров Навруз Джунайдуллоевич

начальник Управления санитарно-эпидемиологической безопасности, чрезвычайных ситуаций и экстренной медицинской помощи.

Тел.: (+992 90) 781-55-98.

E-mail: professor.tj@mail.ru

Амирзода Абдухолик Амир

заместитель министра.

Тел.: (+992 90) 754-19-67.

E-mail: dr.amirzoda@gmail.com

Набирова Диляра

Центры по контролю и профилактике заболеваний США, офис в Центральной Азии, советник по полевой эпидемиологии, 050010, Алматы, Казахстан.

Тел.: +7727 2607612, доб. 6565.

E-mail: hny5@cdc.gov

Bobochon P. Pirmakhmadzoda

Director.

Phone: (+992 90) 409-18-07.

Email: sharipovbobojon07@gmail.com

Ministry of Health and Social Development of the Republic of Tajikistan,
69, Shevchenko St., Dushanbe, the Republic of Tajikistan.

Navruz Dzh. Dzhaifarov

Head of Department of Sanitary and Epidemiological Safety, Emergencies and Emergency Medical Care.

Phone: (+992 90) 781-55-98.

Email: professor.tj@mail.ru

Abdulkholik A. Amirzoda

Deputy Minister.

Phone: (+992 90) 754-19-67.

Email: dr.amirzoda@gmail.com

Dilyara Nabirova

Centers for Disease Control and Prevention in the Central Asia Region, USA

Field Epidemiology Consultant.

Almaty, Kazakhstan, 050010.

Phone: +7727 2607612, ext. 6565.

Email: hny5@cdc.gov

Поступила 21.11.2021

Submitted as of 21.11.2021



Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации

С. Б. ПОНОМАРЕВ^{1,2}, С. А. СТЕРЛИКОВ¹, А. Ю. МИХАЙЛОВ¹

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний России», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить перспективные направления по профилактике заболеваемости и предотвращению смертности от ВИЧ-инфекции на основании анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в динамике, оценивая результативность проведенных вмешательств в пенитенциарных учреждениях.

ВИЧ-инфекция традиционно представляет проблему для пенитенциарной системы во всем мире в целом и в России в частности. В последние годы в России удалось добиться позитивной динамики эпидемической ситуации: заболеваемость ВИЧ-инфекцией к 2020 г. снизилась до 852,8 на 100 тыс. (в том числе в следственных изоляторах – до 2 433,6, в исправительных учреждениях – до 122,8), распространенность – до 10 512,8 на 100 тыс., смертность – до 98,3 на 100 тыс., летальность – до 0,9 на 100 среднесписочных лиц, живущих с ВИЧ. Доля ВИЧ-инфекции в структуре причин смерти снизилась с 32,0 в 2016 г. до 20,5 в 2020 г. Позитивная динамика, опережающая таковую в гражданском здравоохранении, происходила на фоне роста охвата антиретровирусной терапией с 21,7% в 2014 г. до 89,6% в 2020 г. Проблему представляет высокая распространенность ВИЧ-инфекции у осужденных женщин (19 275,0 по сравнению с 9 769,2 у мужчин на 100 тыс.), высокая доля коинфекции ВИЧ + гепатит С (49,0%; 95%-ный ДИ 48,6-49,5) при низком охвате лечением по поводу гепатита С (0,5% от общего числа лиц с коинфекцией). Перспективные направления по профилактике заболеваемости и предотвращению смертности от ВИЧ-инфекции связаны с обеспечением непрерывного снабжения антиретровирусными препаратами, повышением приверженности пациентов к лечению и расширением помощи при сочетании ВИЧ-инфекция + гепатит С.

Ключевые слова: ВИЧ, пенитенциарная система, эпидемическая ситуация по ВИЧ, гендерные особенности ВИЧ, коинфекция ВИЧ и гепатит С

Для цитирования: Пономарев С. Б., Стерликов С. А., Михайлов А. Ю. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 39-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-39-45>

HIV Situation in the Penitentiary System of the Russian Federation

S. B. PONOMAREV^{1,2}, S. A. STERLIKOV¹, A. YU. MIKHAYLOV¹

¹Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

²Research Institute of the Federal Penitentiary System, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify promising directions for prevention of HIV incidence mortality on the basis of analysis of changes in HIV situation assessing the effectiveness of interventions in penitentiary units.

HIV infection has traditionally been a critical issue for the penitentiary system worldwide and in Russia particularly. Recently, Russia has managed to achieve positive changes in the epidemic situation: by 2020, HIV incidence reduced to 852.8 per 100,000 (including 2,433.6 in remand prisons and 122.8 in correctional institutions); HIV prevalence was 10,512.8 per 100,000; HIV mortality was 98.3 per 100,000; HIV lethality was 0.9 per 100,000 people living with HIV.

The proportion of HIV infection as a cause of death decreased from 32.0 in 2016 to 20.5 in 2020. The positive changes developed faster compared to civilian health care and occurred during the growing coverage with antiretroviral therapy which increased from 21.7% in 2014 to 89.6% in 2020. The following problems persist: high prevalence of HIV infection among female inmates (19,275.0 versus 9,769.2 among male inmates per 100,000), the high proportion of HIV/hepatitis C co-infection (49.0%; 95% CI 48.6-49.5), and the low coverage with hepatitis C treatment (0.5% of the total number of persons with co-infection). Promising directions for the prevention of HIV incidence and mortality are related to stable supply of antiretroviral drugs, improved patient adherence to treatment, and expanding treatment for HIV/hepatitis C co-infection.

Key words: HIV, penitentiary system, HIV epidemic, gender specificities of HIV, HIV and hepatitis C co-infection

For citations: Ponomarev S. B., Sterlikov S. A., Mikhaylov A. Yu. HIV situation in the penitentiary system of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 39-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-39-45>

Для корреспонденции:

Пономарев Сергей Борисович
E-mail: docmedsb@mail.ru

Correspondence:

Sergey B. Ponomarev
Email: docmedsb@mail.ru

Проблема неблагоприятной эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях характерна для всех стран мира [9]. Не явля-

ется исключением и Российская Федерация (РФ). В 2013 г. рост доли больных с ВИЧ-инфекцией оказывал серьезное влияние на эпидемическую ситу-

ацию по туберкулезу [6]. В 2015 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях России была в 26,9 раза выше, чем заболеваемость ВИЧ-инфекцией всего населения РФ [3]. К 2017 г. появились признаки начала стабилизации эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции [5]. Неблагоприятная эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях оказывает серьезное влияние на эпидемическую ситуацию в целом по РФ [4, 5]. В 2019 г. в пенитенциарных учреждениях России было выявлено 8,8% от всех впервые выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией в стране [4].

В последние годы были проведены определенные интервенционные вмешательства, позволяющие снизить выраженность проблемы ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях России: повысился охват тестированием на ВИЧ-инфекцию больных туберкулезом, охват антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [2, 11]. Несмотря на периодическое наблюдение за эпидемической ситуацией по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях России, аналитических исследований недостаточно.

Цель исследования: определить перспективные направления по профилактике заболеваемости и предотвращению смертности от ВИЧ-инфекции на основании проведения анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в динамике, оценивая и результативность проведенных вмешательств в пенитенциарных учреждениях.

Материалы и методы

Источником данных для анализа была форма ведомственного статистического наблюдения № ФСИН-6 «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» за 2014-2020 гг.

Учитывая, что существенная часть новых случаев ВИЧ-инфекции (как и туберкулеза [10]) впервые диагностируется в следственных изоляторах во время первичного обследования, показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) РФ (как и показатель заболеваемости туберкулезом в УИС [10]) рассчитывали отдельно для следственных изоляторов (СИЗО) и исправительных учреждений (ИУ).

Показатель заболеваемости ВИЧ в СИЗО рассчитывали как отношение числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в СИЗО к числу вновь арестованных.

Показатель заболеваемости ВИЧ в ИУ рассчитывали как отношение числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в ИУ к среднесписочной численности контингента ИУ.

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в учреждениях УИС РФ рассчитывали как отношение суммарного числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции, обнаруженных в СИЗО и УИС, к сумме числа вновь арестованных в СИЗО и среднесписочной численности контингентов ИУ.

Рассчитывали доли впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией, обнаруженных в СИЗО или ИУ, как процентное отношение числа впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией в СИЗО или ИУ соответственно к общему числу впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией в целом по УИС.

Показатель распространенности ВИЧ в учреждениях УИС рассчитывали как отношение числа ЛЖВ к среднесписочной численности подозреваемых, обвиняемых и осужденных. Аналогичным образом рассчитывали его для мужчин и женщин (данные со стратификацией по полу доступны с 2020 г.).

Показатель смертности от ВИЧ-инфекции в целом по УИС рассчитывали как число умерших от ВИЧ-инфекции к среднесписочной численности подозреваемых, обвиняемых и осужденных.

Долю умерших от ВИЧ-инфекции среди умерших от любых причин рассчитывали как отношение числа умерших от ВИЧ к числу умерших от всех причин.

Показатель летальности контингентов ЛЖВ рассчитывали как отношение числа умерших от ВИЧ к среднегодовому числу ЛЖВ (который рассчитывали как полусумму числа ЛЖВ на окончание отчетного и предыдущего года).

В ходе статистической обработки информации рассчитывали 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ), статистическую значимость различий (p), коэффициент корреляции по Пирсону (r).

Результаты и обсуждение

Всего в 2014 г. в УИС России было впервые выявлено 10 599 ЛЖВ (8 158 в СИЗО и 2 441 в ИУ), в 2015 г. – 12 419 (10 512 в СИЗО и 1 907 в ИУ), в 2016 г. – 11 104 (9 534 в СИЗО и 1 570 в ИУ), в 2017 г. – 10 599 (9 387 в СИЗО и 1 212 в ИУ), в 2018 г. – 8 880 (7 772 в СИЗО и 1 108 в ИУ), в 2019 г. – 7 101 (6 269 в СИЗО и 832 в ИУ), в 2020 г. – 4 942 (4 455 в СИЗО и 487 в ИУ). Динамика показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в СИЗО, ИУ и в целом по УИС представлена на рис. 1.

Снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в СИЗО происходит с 2018 г.; среднегодовой темп снижения в 2017-2020 гг. составил 14,7% в год. Снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ИУ идет непрерывно с начала 2014 г.; среднегодовой темп снижения в 2017-2020 гг. составил 16,3% в год, т. е. снижение заболеваемости ВИЧ в ИУ происходило несколько большими темпами, чем в СИЗО. Доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфек-

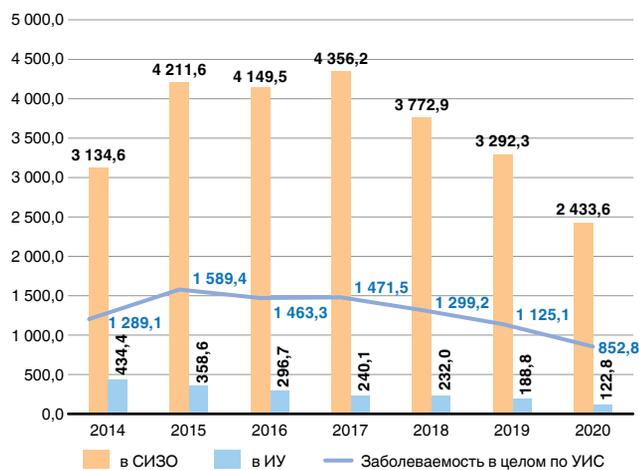


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в целом по УИС, СИЗО и ИУ в 2014-2020 гг., РФ

Fig. 1. Changes in HIV incidence in the penitentiary system, remand prisons and correctional institutions in 2014-2020, Russia

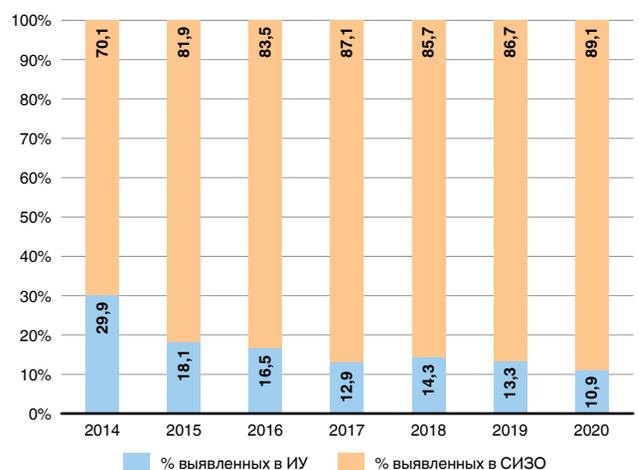


Рис. 2. Распределение впервые выявленных больных в СИЗО и ИУ в 2014-2020 гг., %, РФ

Fig. 2. Distribution of new patients in remand prisons and correctional institutions in 2014-2020, %, RF

цией, выявленных в ИУ, непрерывно снижалась: с 29,9% в 2014 г. до 10,9% в 2020 г. (рис. 2).

На окончание 2020 г. в учреждениях УИС России находилось 52 528 ЛЖВ. В 2020 г. впервые стало возможным изучить гендерные особенности распространенности ВИЧ-инфекции. Установлено, что распространенность ВИЧ-инфекции у подозреваемых, обвиняемых и осужденных женщин была вдвое выше, чем у мужчин (19 275,0 и 9 769,2 на 100 тыс. женщин и мужчин соответственно).

Мы считаем, что существенный позитивный эффект на снижение показателей распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией оказывает применение антиретровирусной терапии (АРТ), охват ЛЖВ которой в последние годы существенно вырос (рис. 3). На наш взгляд, имеется причинно-следственная связь: при низкой не-

определяемой вирусной нагрузке, наблюдаемой при проведении АРТ, вероятность трансмиссии ВИЧ-инфекции существенно снижается. Кроме того, ранее нами была установлена сильная обратная корреляция между заболеваемостью туберкулезом ЛЖВ и охватом ЛЖВ АРТ ($r = 0,99$) [11]. Полученные результаты могут служить хорошим примером надлежащей практики и для гражданского здравоохранения, в котором охват АРТ лиц с болезнью, вызванной ВИЧ-инфекцией (В20-В24, без учета бессимптомного ВИЧ-статуса), в 2020 г. составил 76,7% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [<http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf>].

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией имеет сильную обратную корреляцию с охватом ЛЖВ АРТ ($r = -0,9; p < 0,05$).

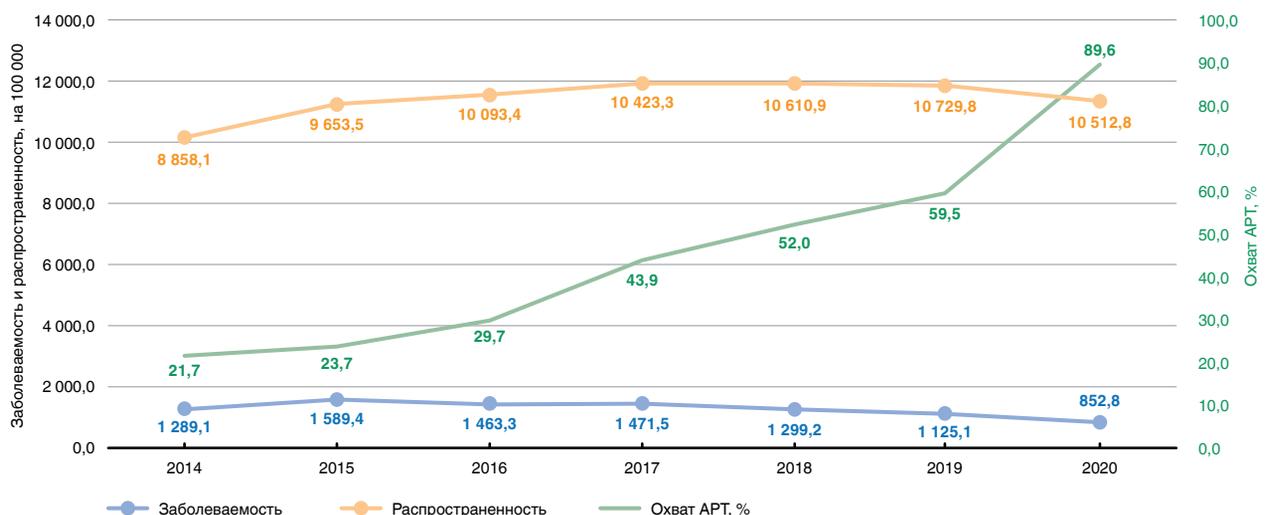


Рис. 3. Динамика охвата ЛЖВ АРТ и динамика показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в УИС

Fig. 3. Changes in the coverage of PLHIV with ART and changes in HIV incidence and prevalence in the penitentiary system

Динамика показателя смертности от ВИЧ представлена на рис. 4.

Начиная с 2016 г. отмечается снижение смертности от ВИЧ-инфекции, а с 2017 г. – доли ВИЧ-инфекции в общем числе умерших. Это сопровождалось последовательным снижением показателя летальности ЛЖВ с 2,05 в 2014 г. до 0,89 в 2020 г.

(в 2015 г. – 1,99, в 2016 г. – 1,72, в 2017 г. – 1,43, в 2018 г. – 1,11, в 2019 г. – 0,95, в 2020 г. – 0,89) на 100 среднесписочных ЛЖВ. На наш взгляд, рост охвата ЛЖВ АРТ привел к снижению смертности от ВИЧ и летальности ЛЖВ (рис. 4). Тем не менее, судя по замедлению позитивной динамики смертности от ВИЧ и летальности ЛЖВ в 2020 г., ресурс

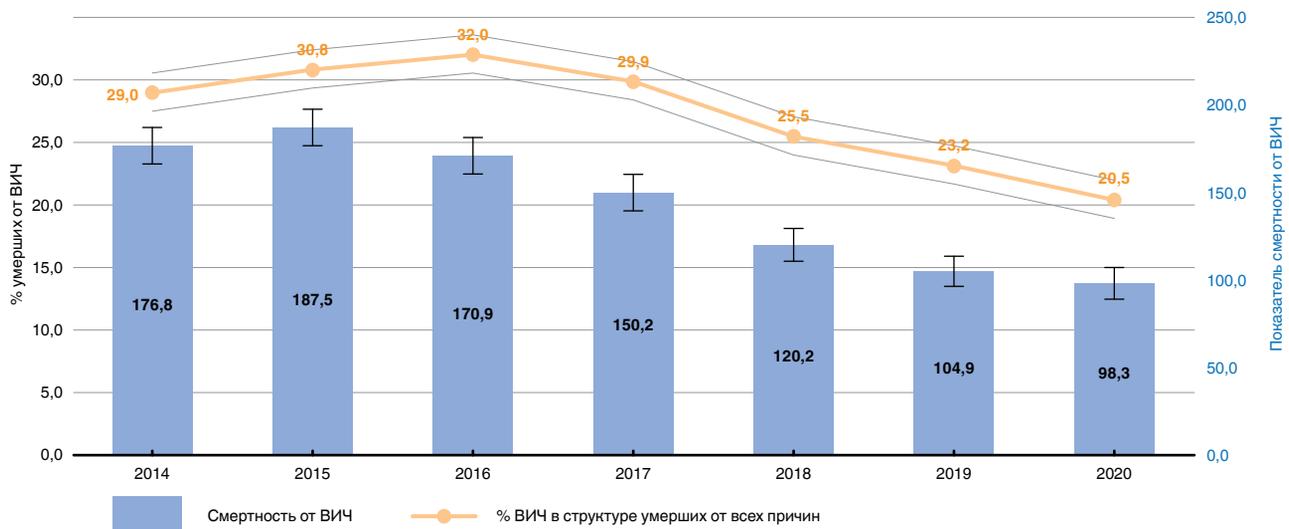


Рис. 4. Динамика показателя смертности от ВИЧ-инфекции и доля смертей от ВИЧ-инфекции в общей структуре смертей от любых причин в учреждениях УИС России, 2014-2020 гг. Вертикальными линиями показаны границы 95%-ного ДИ

Fig. 4. Changes of HIV mortality and the proportion of deaths from HIV infection within the overall structure of deaths from any causes in correctional institutions of Russia, 2014-2020. Vertical lines show the boundaries of the 95% CI

данного средства воздействия на эпидемию ВИЧ близок к исчерпанию. Усилить воздействие данного фактора можно путем активного внедрения средств повышения приверженности пациентов к АРТ, исключению перерывов в лечении, купированию побочных эффектов терапии.

Следует отметить, что в 2020 г. по сравнению с 2019 г. снижение смертности от ВИЧ-инфекции и летальности ЛЖВ от ВИЧ-инфекции изменялось статистически незначимо ($p > 0,05$).

В 2020 г. была получена возможность оценить частоту ряда сопутствующих инфекционных заболеваний у ЛЖВ. Так, частота вирусного гепатита С у ЛЖВ составила 49,0% [95% ДИ 48,6-49,5] (на окончание 2020 г. – 26 751 чел.), вирусного гепатита В – 3,4% [95% ДИ 3,3-3,6%] (на окончание 2020 г. – 1 792 чел.), туберкулеза – 7,2% [95% ДИ 7,0-7,4] (на окончание 2020 г. – 3 775 чел.). Несмотря на существенную частоту сочетания ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, лечение последнего назначается в единичных случаях. В 2020 г. лечение по поводу гепатита С получало 138 чел. – 0,5% [95% ДИ 0,5-0,6] от состоящих на учете пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С и 12 пациентов с гепатитом В – 0,7% [95% ДИ 0,3-1,1] от числа состоящих на учете пациентов с сочетанием ВИЧ и вирусного гепатита В.

Несмотря на положительную динамику показателей, отражающих эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в УИС, продемонстрированную на рис. 1, 3 и 4, заболеваемость ВИЧ-инфекцией в УИС в 2020 г. превышает аналогичный показатель для гражданского здравоохранения в 20,8 раза, распространенность – в 21,1 раза, смертность в УИС превышает аналогичный показатель для всего населения РФ в 7 раз (рис. 5). В 2020 г. в целом по России умерло от ВИЧ-инфекции 18 499 чел., что составляет 0,9% в общей структуре смертности – в 27 раз ниже, чем в УИС (без учета различий возрастных и гендерных особенностей лиц, находящихся в УИС). Таким образом, несмотря на позитивную динамику, эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в УИС России можно охарактеризовать как крайне тяжелую.

Снижение числа больных ВИЧ-инфекцией в СИЗО связано с несколькими факторами. С одной стороны, это стабилизация эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в гражданском здравоохранении: отмечается снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией с 68,5 в 2015 г. до 54,6 на 100 тыс. населения в 2019 г. (при этом показатель распространенности ВИЧ в указанный период вырос с 372,2 до 464,1 на 100 тыс. населения) [4]. В 2020 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 41,2 на 100 тыс. населения [1]; среднегодовой

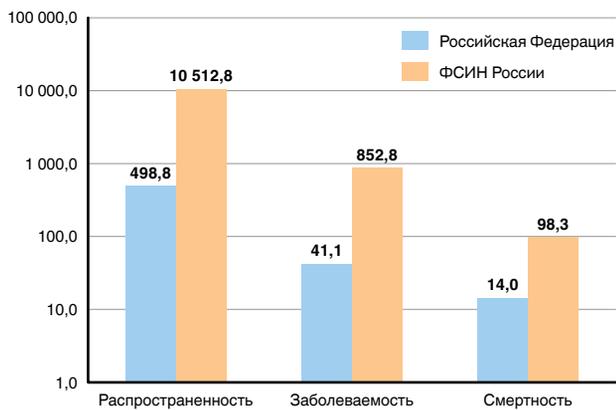


Рис. 5. Сопоставление основных показателей, отражающих эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в целом по РФ и по учреждениям УИС России в 2020 г. (использована логарифмическая шкала)

Fig. 5. Comparison of the main rates describing HIV situation in the Russian Federation as a whole and Russian penitentiary institutions in 2020. (A logarithmic scale was used)

темп снижения в период 2017-2020 гг. составил 9,8%, что ниже аналогичного темпа в СИЗО (14,7%). Таким образом, факт снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией в стране не объясняет полностью причины снижения таковой в УИС. С другой стороны, с 2017 г. началось внедрение федерального регистра лиц с ВИЧ-инфекцией (ФРВИЧ) [12]. Ведение данного регистра в учреждениях УИС является обязательным, однако ввиду отсутствия на первоначальном этапе оборудования и защищенных каналов связи оно внедрялось постепенно. Ведение ФРВИЧ позволило избежать повторной регистрации ряда ЛЖВ как впервые выявленных.

Тем не менее заболеваемость ВИЧ-инфекцией в ИУ все еще выше, чем в гражданском здравоохранении. В связи с этим необходимо продолжить работу над факторами, способствующими передаче ВИЧ-инфекции от человека человеку в ИУ: борьбу с насилием, включая проявления криминальной субкультуры [7], исключение распространения наркотиков, сексуальных отношений между мужчинами, нанесения татуировок [9]. Также необходимо продолжить работу по увеличению охвата ЛЖВ АР с контролем соблюдения адекватных протоколов лечения, психосоциальной помощи ЛЖВ. Кроме того, часть ЛЖВ может быть не выявлена в СИЗО, в связи с чем необходимо увеличить охват тестированием на ВИЧ в СИЗО в ходе первоначального обследования.

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции непрерывно рос вплоть до 2019 г. В 2020 г. впервые отмечалось снижение распространенности ВИЧ, что может быть связано с замедлением заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Распространенность ВИЧ

у женщин ожидаемо выше, поскольку в большинстве случаев женщины осуждаются за преступления ненасильственного характера, связанные с распространением наркотиков [14].

Существенную проблему представляет высокая доля больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С при низком охвате этих пациентов лечением. Подобная ситуация может способствовать дальнейшему распространению данного заболевания в пенитенциарных учреждениях и приводить к инвалидизации пациентов к моменту освобождения. Несмотря на то что в гражданском здравоохранении охват лечением вирусного гепатита С, судя по всему, также невысок (около 0,5% [13]), это не отменяет того, что пациенты с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С должны получать полноценное лечение по поводу гепатита С: согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения, чтобы достичь искоренения гепатита С к 2030 г., требуется диагностировать его у 90% от оценочного числа больных и охватывать лечением не менее 80% пациентов [8].

Выводы

1. В последние годы отмечается улучшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях РФ, проявляющееся в снижении заболеваемости ВИЧ-инфекцией, снижении показателей смертности и летальности от нее, а также стабилизации распространенности. Несмотря на это, эпидемическая ситуация по ВИЧ в УИС остается крайне сложной: в 2020 г. заболеваемость ВИЧ превышает аналогичный показатель для гражданского здравоохранения в 20,8 раза, распространенность – в 21,1 раза, смертность – в 7 раз.

2. Улучшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях России, на наш взгляд, обусловлено ее стабилизацией в гражданском здравоохранении, существенном повышении охвата ЛЖВ АРТ и улучшением информационного взаимодействия путем внедрения ФРВИЧ.

3. Наиболее пораженной ВИЧ группой заключенных являются женщины, распространенность ВИЧ среди которых вдвое превышает аналогичный показатель для мужчин.

4. Перспективы борьбы с распространением ВИЧ в пенитенциарной системе России связаны с обеспечением полного набора антиретровирусных препаратов, повышением приверженности ЛЖВ к лечению, борьбой с проявлениями криминальной субкультуры, способствующих распространению ВИЧ.

5. Существенную проблему представляют высокая распространенность сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С и низкий охват таких пациентов лечением по поводу вирусного гепатита С.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Котова Е. Г., Кобякова О. С., Стародубов В. И., Александрова Г. А., Голубев Н. А., Огрызко Е. В., Поликарпов А. В., Шелепова Е. А. и др. Социально-значимые заболевания населения в России в 2020 году (Статистические материалы). – М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 77 с. – ISBN 978-5-94116-050-1.
2. Михайлова Ю. В., Бурькин В. С., Стерликов С. А. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации // Здоровье и демография финно-угорских народов. – 2020. – № 4. – С. 18-20.
3. Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Самарина Е. А., Тихонова Ю. В., Шикина И. Б. Инфекционные социально значимые заболевания в местах лишения свободы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – № 61 (1). – С. 29-35.
4. 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. – № 5(99). – С. 15-24.
5. Нечаева О. Б., Михайлова Ю. В. Влияние мест лишения свободы на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Медицинский Алфавит. – 2018. – № 1 (11). – С. 53-58.
6. Нечаева О. Б., Одинцов В. Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 36-41. – doi: 10.21292/2075-1230-2015-0-3-36-41.
7. Пономарев С. Б. Криминальная субкультура с позиции этологии человека и теории систем. – Ижевск: издательство ИЖГТУ им. М. Т. Калашникова, 2017. – 144 с. – ISBN 978-5-7526-0783-7.
8. Проекты глобальных стратегий сектора здравоохранения: Вирусный гепатит, 2016 – 2021 гг.: доклад секретариата: 69 сессия ВОЗ 22 апреля 2016 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-ru.pdf?ua=1&ua=1 (дата обращения 21.09.2021).
9. Профилактика ВИЧ/СПИДа, уход, лечение и поддержка в условиях тюрьмы: Основа для принятия эффективных мер на национальном уровне. – Нью Йорк: ООН. 2006. – 38 с.
10. Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Пономарев С. Б., Постольник Г. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 4. – С. 1-21.
11. Стерликов С. А., Бурькин В. С., Русакова Л. И., Пономарев С. Б., Лисовский С. Н. Обзор эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России в 2019 году // Медицинский Альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 2-28. – DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-20-28.
12. Федеральный закон от 3 июля 2016 г. № 286-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и отдельные законодательные акты Российской Федерации».
13. Эксперты оценили в 99% долю не получающих лечение россиян с гепатитом С [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rbc.ru/society/27/07/2021/60fe92129a7947317357cebf> (дата обращения 21.09.2021).
14. Women's health in prison. Correcting gender inequity in prison health.- WHO: EUR/09/5086974.– Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009. – 56 с.
1. Kotova E.G., Kobayakova O.S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Ogryzko E.V., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. et al. *Sotsialnoznachimye zabollevaniya naseleniya v 2020 godu. (Statisticheskie materialy)*. [Socially important diseases of the Russian population in 2020. (Statistic materials)]. Moscow, TSNIIOIZ Minzdrava Rossii Publ., 2021, 77 p. ISBN 978-5-94116-050-1.
2. Mikhaylova Yu.V., Burykhin V.S., Sterlikov S.A. The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care in penitentiary institutions of the Russian Federation. *Zdorovye I Demografiya Finno-Ugorskikh Narodov*, 2020, no. 4, pp. 18-20. (In Russ.)
3. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Samarina E.A., Tikhonova Yu.V., Shikina I.B. Socially important infectious disease in the penitentiary system. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2017, no. 61 (1), pp. 29-35. (In Russ.)
4. 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, no. 5 (99), pp. 15-24. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B., Mikhaylova Yu.V. Impact of the penitentiary system on the epidemic situation of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation. *Meditinsky Alfavit*, 2018, no. 1 (11), pp. 53-58. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B., Odintsov V.E. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in the Russian penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 36-41. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2015-0-3-36-41.
7. Ponomarev S.B. *Kriminalnaya subkultura s pozitsii etologii cheloveka i teorii sistem*. [Criminal subculture from the standpoint of human ethology and systems theory]. Izhevsk, Izdatelstvo IzhGTU Im. M. T. Kalashnikova Publ., 2017. 144 p. ISBN 978-5-7526-0783-7.
8. *Proyekty globalnykh strategiy sektora zdravookhraneniya: Virusnyy gepatit, 2016 – 2021 gg.: doklad sekretariata: 69 sessiya WHO 22 aprelya 2016 g.* [Draft Global Health Sector Strategies: Viral Hepatitis 2016-2021: Secretariat Report: WHA 69 22 April 2016]. (Epub.), Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-ru.pdf?ua=1&ua=1 (Accessed 21.09.2021).
9. *Profilaktika VICH/SPIDA, ukhod, lecheniye i podderzhka v usloviyakh tyurem: Osnova dlya prinyatiya effektivnykh mer na natsionalnom urovne*. [HIV/AIDS prevention, care, treatment and support in prison settings: Basis for effective action at the national level]. New York, UNO, 2006, 38 p.
10. Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Ponomarev S.B., Postolnik G.A. Epidemic tuberculosis situation in the Russian penitentiary system. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2018, no. 4, pp. 1-21. (In Russ.)
11. Sterlikov S.A., Burykhin V.S., Rusakova L.I., Ponomarev S.B., Lisovskiy S.N. Overview of tuberculosis situation in the Russian penitentiary institutions in 2019. *Meditinsky Alyans*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 2-28. (In Russ.) doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-20-28.
12. Federal Law no. 286-FZ of July 3, 2016 On Amendments to the Federal Law On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation and Certain Legislative Acts of the Russian Federation. (In Russ.)
13. *Eksperly otsenili v 99% dolyu ne poluchayushchikh lecheniye rossiyan s gepatitom S* [According to the expert estimation, in Russia, 99% hepatitis C patients receive no treatment]. (Epub.), Available at: <https://www.rbc.ru/society/27/07/2021/60fe92129a7947317357cebf> (Accessed 21.09.2021).
14. Women's health in prison. Correcting gender inequity in prison health. WHO, EUR/09/5086974. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2009. 56 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Пономарев Сергей Борисович

доктор медицинских наук, профессор.

E-mail: docmedsb@mail.ru

ORCID 0000-0002-9936-0107

SPIN-код 4646-6870

Стерликов Сергей Александрович

*доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации по
программному мониторингу.*

Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.

E-mail: sterlikov@list.ru

Михайлов Александр Юрьевич

*кандидат экономических наук,
ведущий научный сотрудник.*

Тел./факс: +7 (495) 618-32-68.

E-mail: amikhaylov@yandex.ru

ORCID 0000-0001-9723-6228

SPIN-код 5790-5089

Sergey B. Ponomarev

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Email: docmedsb@mail.ru

ORCID 0000-0002-9936-0107

SPIN-code 4646-6870

Sergey A. Sterlikov

*Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head of Federal Monitoring Center
for Prevention of Tuberculosis Transmission
in the Russian Federation for Program Monitoring.*

Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.

Email: sterlikov@list.ru

Aleksandr Yu. Mikhaylov

*Candidate of Economic Sciences,
Leading Researcher.*

Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.

Email: amikhaylov@yandex.ru

ORCID 0000-0001-9723-6228

SPIN-code 5790-5089

Поступила 17.11.2021

Submitted as of 17.11.2021



Персонализированный подход к хирургическому лечению лекарственно-устойчивого двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, осложненного пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости

Г. Г. КУДРЯШОВ¹, А. О. АВETИСЯН¹, И. А. ТАБАНАКОВА¹, Е. В. ЗАЙЦЕВА¹, Л. Д. КИРЮХИНА¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Продемонстрирован случай персонализированного подхода к хирургическому лечению пациентки с двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости при низких резервах кардиореспираторной системы. Удалось купировать осложнения туберкулеза, улучшить функциональные показатели, избежать прогрессирования туберкулеза легких.

Ключевые слова: хирургическое лечение туберкулеза легких, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, пиопневмоторакс

Для цитирования: Кудряшов Г. Г., Аветисян А. О., Табанакова И. А., Зайцева Е. В., Кирюхина Л. Д., Яблонский П. К. Персонализированный подход к хирургическому лечению лекарственно-устойчивого двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, осложненного пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 46-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-46-52>

A Clinical Case of the Personalized Approach to Surgical Treatment of Drug-Resistant Bilateral Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis Complicated by Pyopneumothorax and Pleural Cavity Empyema

G. G. KUDRYASHOV¹, A. O. AVETISYAN¹, I. A. TABANAKOVA¹, E. V. ZAYTSEVA¹, L. D. KIRYUKHINA¹, P. K. YABLONSKIY^{1,2}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

A clinical case shows the complexity of the choice of surgical strategy for treatment in drug-resistant bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis complicated by pyopneumothorax and empyema of the pleural cavity. A non-standard personalized approach to the patient with initially compromised cardiorespiratory system resulted not only in cure of tuberculosis complications but also improved pulmonary functional parameters and allowed avoiding progression of pulmonary tuberculosis.

Key words: surgical treatment of pulmonary tuberculosis, fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, pyopneumothorax

For citations: Kudryashov G. G., Avetisyan A. O., Tabanakova I. A., Zaytseva E. V., Kiryukhina L. D., Yablonskiy P. K. A clinical case of the personalized approach to surgical treatment of drug-resistant bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis complicated by pyopneumothorax and pleural cavity empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 46-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-46-52>

Для корреспонденции:

Кудряшов Григорий Геннадьевич
E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

Correspondence:

Grigory G. Kudryashov
Email: dr.kudriashov.gg@yandex.com

Вторичный пневмоторакс как осложнение туберкулеза легких возникает у 0,6-1,4% пациентов и требует хирургического лечения [4]. При этом поступление воздуха по дренажам и расправление легкого могут быть длительными ввиду специфических изменений ткани легкого. Применение хирургического метода при туберкулезе легких, в том числе осложненном пневмотораксом и пиопневмотораксом, обобщено консенсусом Всемирной организации здравоохранения в 2014 г. [5]. Следует отметить, что этот консенсус и иные хирургические рекомендации [1, 2] касаются больных с поражением одного легкого. Мы представляем случай персо-

нифицированного лечения с использованием различных тактик при двустороннем поликавернозном туберкулезе легких с осложнениями.

Клиническое наблюдение

Женщина Л. (36 лет) впервые обратилась за медицинской помощью в поликлинику с признаками респираторной инфекции (кашель, одышка, субфебрильная температура тела) в августе 2017 г. Инфильтративные изменения в легких, выявленные при флюорографии, были расценены как внебольничная пневмония. В связи с этим проводи-

лась антибактериальная терапия с положительным клиническим эффектом. В дальнейшем пациентка к врачам не обращалась до мая 2018 г., когда во время нахождения в следственном изоляторе был верифицирован инфильтративный туберкулез легких с бактериовыделением. Тестом лекарственной чувствительности была подтверждена лекарственная устойчивость (ЛУ) к изониазиду *M. tuberculosis* (МБТ), выделенных из мокроты. Заболевание манифестировало правосторонним пиопневмотораксом, что потребовало экстренного дренирования плевральной полости. Дальнейшее лечение проводилось в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: противотуберкулезная химиотерапия, санация плевральной полости с использованием дренажей. На фоне лечения бактериовыделение прекратилось в июле 2018 г., однако сохранялись полости распада в обоих легких (двусторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких), сформировался фиксированный коллапс правого легкого. В связи с осложненным течением заболевания, некупируемой эмпиемой правой плевральной полости пациентка была направлена в Центр торакальной хирургии ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с диагнозом «двусторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких, фаза инфильтрации и обсеменения, МБТ(-), ЛУ МБТ (Н); осложненный хронической правосторонней смешанной эмпиемой плевральной полости с торакальным свищом, ассоциированной с *M. tuberculosis* и *Aspergillus fumigatus*; дренирование правой плевральной полости от мая 2018 г.».

При поступлении (август 2018 г.) пациентка предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице на 2-й этаж), боль в местах выхода плевральных дренажей при движении.

Данные объективного осмотра: пациентка астенического телосложения, пониженного питания (индекс массы тела = 15,06). Общее состояние средней степени тяжести; сознание ясное. Форма грудной клетки асимметрична с ограниченной подвижностью правого гемиторакса, сужением межреберий. Частота дыхательных движений в покое 19 в 1 мин. При перкуссии справа – коробочный звук. При аускультации: дыхание резко ослаблено справа, слева – выслушивалось над всеми отделами. Гемодинамика была стабильной: артериальное давление – 90/65 мм рт. ст., пульс ритмичный – 68 ударов в 1 мин, тоны сердца – ясные, ритмичные. Язык был обложен бледно-желтым налетом, живот – мягкий, безболезненный, физиологические опавления в норме. Плевральные дренажи располагались в 3-м межреберье по среднеключичной линии и в 8-м межреберье кпереди от лопаточной линии. В местах выхода дренажей кожа была гиперемирована, умеренно инфильтрирована. При кашле по дренажам поступал воздух и гнойное отделяемое.

Результаты рентгенологических обследований органов грудной клетки (ОГК) при поступлении пациентки в стационар представлены на рис. 1.

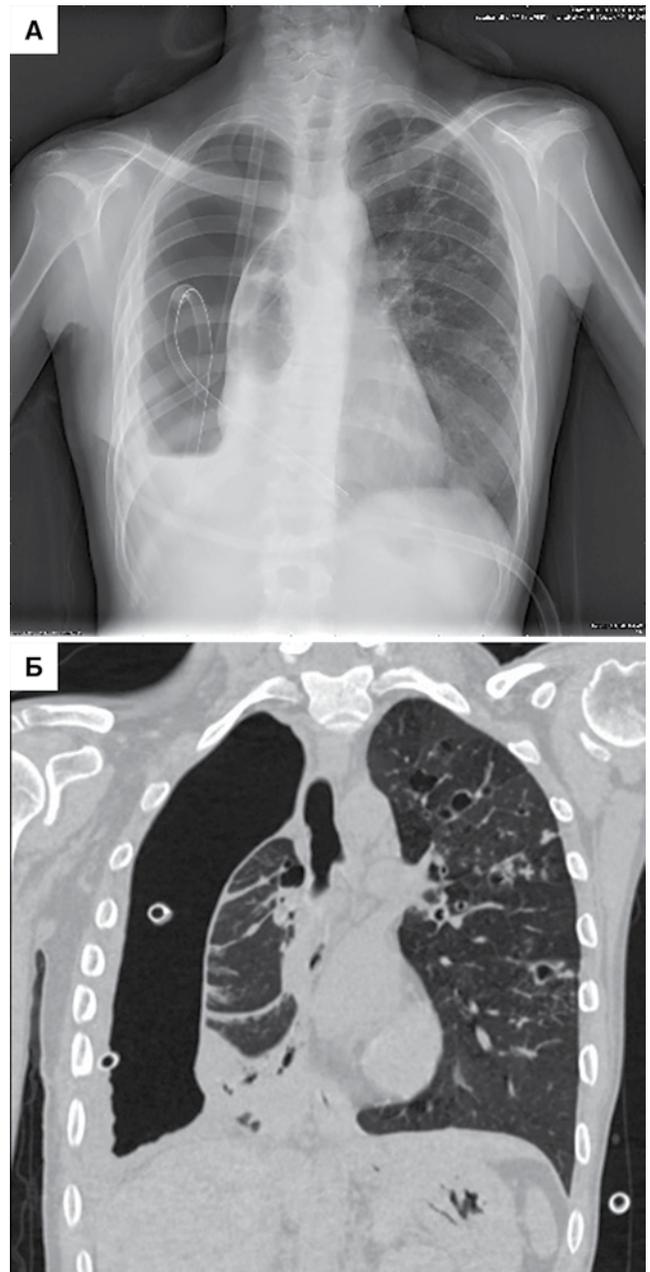


Рис. 1. Пациентка Л. А – обзорная рентгенограмма ОГК, Б – компьютерная томограмма (фронтальная реконструкция) ОГК при поступлении.

Описание в тексте

Fig. 1. Patient L. A – plain chest X-ray, Б – chest computed tomography (coronal reconstruction) upon admission.
Described in the text

На обзорной рентгенограмме и компьютерной томограмме (КТ) ОГК определялись картина двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, правосторонний пневмоторакс с коллапсированием правого легкого на $\frac{2}{3}$ объема, горизонтальный уровень жидкости в правой плевральной полости на фоне дренирования; нижняя доля пра-

вого легкого находилась в состоянии ателектаза; в верхней доле правого легкого и в левом легком определялись разнокалиберные каверны.

Для оценки капиллярного кровотока в легких (с учетом наличия двустороннего деструктивного поражения легких) 25.01.2019 г. выполнена перфузионная сцинтиграфия с радиофармпрепаратом Макротех, Тс-99м, которая показала резкое снижение капиллярного кровотока в правом легком. В левом легком наблюдалось диффузно-очаговое снижение кровотока в верхней и средней трети.

Суммарный кровоток распределен: в правом легком – 2,0%, в левом легком – 98,0%.

Бронхоскопия (21.01.2019 г.) не выявила признаков сообщения трахеобронхиального дерева и плевральной полости, обнаружены двусторонний диффузный катаральный бронхит с атрофией слизистой и компрессионно-дислокационные стенозы субсегментарных бронхов Б-1, Б-2, Б-3 правого легкого.

При спирометрии (16.01.2019 г.) отмечалось резкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до 1,00 л (28,6% должной величины – д. в.), $ОФВ_1 = 0,78$ л (24,9% д. в.), $ОФВ_1/ФЖЕЛ = 80,55\%$. Проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) была отрицательна. С учетом наличия у пациентки ограничения экскурсии грудной клетки и умеренного болевого синдрома на фоне дренирования плевральной полости для оценки бронхиальной обструкции выполнена импульсная осциллометрия (18.01.2019 г.), при которой выявлено умеренное повышение резистанса на частоте 5 Гц ($R5 = 163\%Д$) и на частоте 20 Гц ($R20 = 144\%Д$), умеренное смещение реактанса на частоте 5 Гц ($X5-X5Д = 0,26$ кПал/с), умеренное повышение резонансной частоты ($RF = 21$ Гц), что соответствовало умеренной генерализованной обструкции дыхательных путей с преобладанием нарушений в дистальных отделах бронхиального дерева.

При электрокардиографии (16.01.2019 г.) выявлялся нерегулярный синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 63 уд/мин; вертикальное положение электрической оси сердца с поворотом по часовой стрелке правым желудочком кпереди.

По данным ЭХО-кардиографии (16.01.2019 г.): фракция выброса – 68%, расчетное давление в легочной артерии – 19 мм рт. ст.; гемодинамически незначимый пролапс митрального клапана и дополнительная хорда левого желудочка.

Лабораторные анализы крови, мочи значимых отклонений не выявили. При исследовании мокроты и смывов из трахеобронхиального дерева методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), бактериоскопии и посева на жидкие среды ДНК МБТ, кислотоустойчивые микобактерии, МБТ не выявлены. В смыве из плеврального дренажа методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, подтверждена ЛУ к изо니아зиду. В посевах на неспецифическую микрофлору смыва из плеврального дренажа от 22.01.2019 г.

выявлены массивный рост *Candida glabrata* и единичные колонии *Aspergillus fumigatus*. В посевах от 24.01.2019 г. выявлены массивный рост *Aspergillus fumigatus* и скудный рост *Streptococcus species*.

Этапы хирургического лечения

С учетом наличия у пациентки признаков локального воспаления мягких тканей и выраженного болевого синдрома в месте выхода плевральных дренажей первым этапом выполнено редренирование плевральной полости (рис. 2).

Ежедневно проводились промывания плевральной полости растворами антисептиков, постепенно



Рис. 2. Пациентка Л. Рентгенография ОГК после редренирования правой плевральной полости одним базально-апикальным дренажем. Сохраняется правосторонний пневмоторакс с коллапсом правого легкого

Fig. 2. Patient L. Chest X-ray after re-draining of the right pleural cavity using one basal-apical drainage. The right pneumothorax and right lung collapse persist

уменьшился объем гнойного отделяемого, исчезло воспаление в местах удаленных плевральных дренажей.

Помимо местного лечения, пациентке проводились специфическая противотуберкулезная химиотерапия с учетом чувствительности МБТ (рифампицин, этамбутол, пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин), противогрибковая терапия (флуконазол, интраконазол), а также гастропротективная, муко- и бронхолитическая терапия.

На консилиуме решено выполнить видеоторакоскопическую (ВТС) санацию и ревизию плевральной полости.

Операция 1 – двухпортовая ВТС ревизия и санация правой плевральной полости 08.02.2019 г. Стенки плевральной полости были покрыты фибринозно-гнойными напластованиями, в наддиа-

фрагмальном и верхушечном отделе определялись свободнолежащие секвестры (рис. 3 I).

При санации последовательно выполнены кюретаж и многократное промывание растворами антисептиков (500 мл) с физиологическим раствором (1 000 мл) стенок плевральной полости. При ревизии выявлен дефект до 10 мм в паренхиме легкого в проекции С₆ размером, из которого при раздувании правого легкого активно поступал воздух (рис. 3 II).

Плевральная полость дренирована одним дренажем. Послеоперационный период протекал без осложнений. Продолжена санация плевральной полости по дренажу.

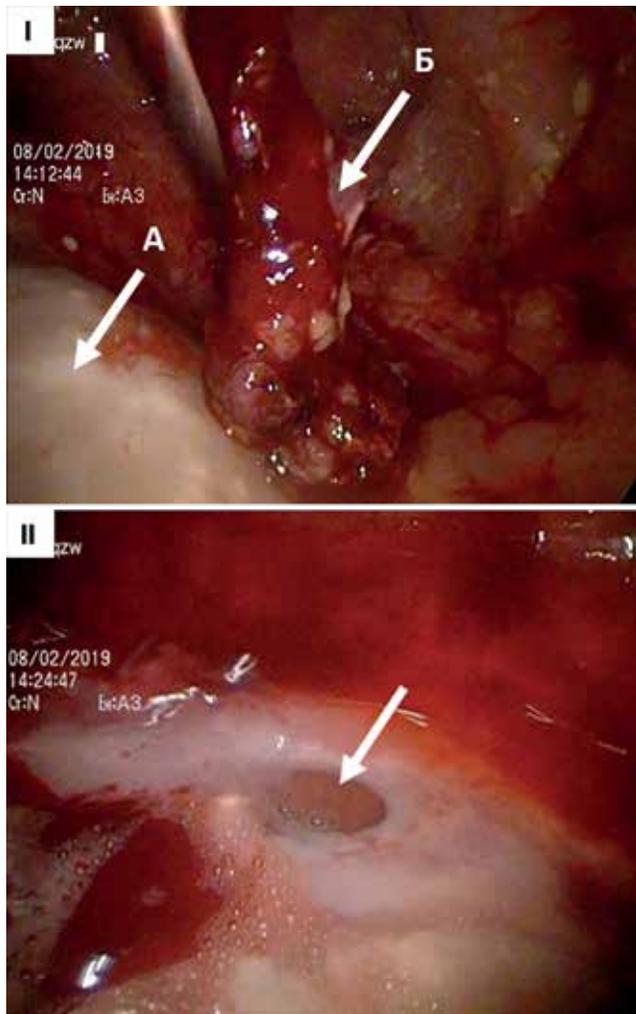


Рис. 3. Пациентка Л. Операционное фото во время торакоскопии. I: А – жидкий гной в плевральной полости, Б – фибринозно-гнойные напластования на стенках плевральной полости; II: дефект в паренхиме С₆ правого легкого указан стрелкой

Fig. 3. Patient L. The photo taken during surgery when thoracoscopy was performed. I: A – liquid pus in the pleural cavity, B – fibrinous purulent deposits on the walls of the pleural cavity; II: the lesion in S₆ parenchyma of the right lung is indicated by an arrow

Выполнена (11.02.2019 г.) селективная бронхография с водорастворимым контрастом, подтвер-

дившая сообщение 6-го сегментарного бронха справа с полостью эмпиемы.

Проведена (13.02.2019 г.) фибробронхоскопия с временной окклюзией устья 6-го сегментарного бронха справа бронхообтуратором. Поступление воздуха по плевральному дренажу прекратилось. Продолжены ежедневные промывания плевральной полости раствором антисептика.

При контрольной КТ ОГК (25.02.2019 г.) отмечено наличие тонкостенных каверн в обоих легких. На фоне адекватной санации признаков задержки отделяемого в плевральной полости не выявлялось. Сохранялся фиксированный коллапс правого легкого (рис. 4).

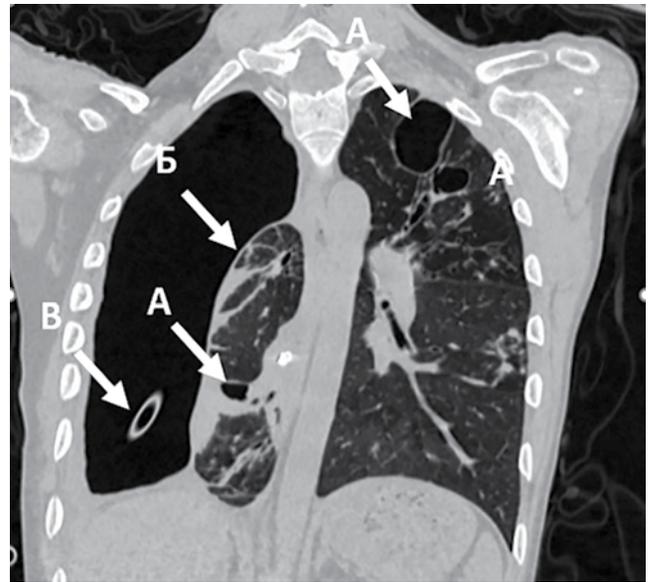


Рис. 4. Пациентка Л. Рентгенография ОГК после ВТС санации плевральной полости и временной окклюзии бронха В-6 правого легкого: А – каверны в обоих легких, Б – фиксированный коллапс правого легкого, В – плевральный дренаж

Fig. 4. Patient L. Chest X-ray after video-assisted thoracoscopy of pleural cavity and temporary occlusion of B6 bronchus of the right lung. A – cavities in both lungs, Б – fixed collapse of the right lung, B – pleural drainage

Учитывая, что каверны в правом легком расположены в нижней доле правого легкого на консолидате решено выполнить правостороннюю нижнюю лобэктомию с плеврэктомией и декортикацией правого легкого.

Операция 2 (13.03.2019 г.) – нижняя лобэктомия справа, плеврэмпиемэктомия, декортикация верхней и средней долей правого легкого.

Под наркозом до начала операции удален бронхообтуратор из В-6 правого легкого. Затем выполнена боковая торакотомия по ходу V межреберья с иссечением послеоперационного рубца после торакоскопии. Легкое вместе с эмпиемным мешком было выделено в экстраплевральном слое, после чего выполнены плеврэмпиемэктомия и декорти-

кация правого легкого. При ревизии нижняя доля правого легкого находилась в состоянии фиброателектаза. Верхняя и средняя доли расправлялись хорошо, при пальпаторной ревизии признаков активного специфического процесса не выявлено. После разделения сращений по междолевым щелям были последовательно выделены, взяты на держалку, перевязаны, прошиты и пересечены базальная артерия и артерия А6, нижняя легочная вена. Затем выделен нижнедолевой бронх, прошит одним ходом сшивающего аппарата и пересечен после пробного раздувания правого легкого. После удаления препарата плевральная полость многократно промыта растворами антисептиков, осушена. При расправлении отмечен умеренный дефицит объема легкого. После окончательного гемо- и аэростаза плевральная полость дренирована 2 дренажами, выведенными через контрапертуры в VI и VII межреберьях. Выполнен послый шов операционной раны.

В послеоперационном периоде на фоне умеренного дефицита объема оперированного легкого отмечались продленный сброс воздуха по дренажам, замедленное расправление оперированного легкого с остаточной полостью.

Для коррекции объема гемиторакса решено выполнить правостороннюю экстраплевральную торакопластику.

Операция 3 (28.03.2019 г.) – правосторонняя экстраплевральная верхнезадняя 5-реберная торакомиопластика; ревизия, санация и дренирование правой плевральной полости.

Под наркозом в положении больной на животе паравертебральным разрезом 10 см справа были обнажены задние отрезки верхних пяти ребер. Затем поднадкостнично выделены и резецированы последовательно II, I, III, IV, V ребра. По ходу V межреберья вскрыта плевральная полость. Дальнейшие манипуляции выполнены под контролем видеоторакоскопа. При подводной пробе найден дефект в области 1-го сегмента правого легкого. Дефект был

герметизирован двумя коллагеновыми пластинами. Старые плевральные дренажи удалены, торакальные свищи герметизированы 8-образными швами. Плевральная полость дренирована двумя силиконовыми дренажами, выведенными через контрапертуры в VII межреберье и VIII межреберье; 1-5 межреберные мышцы сведены двумя Z-образными швами и подшиты к 6-му ребру. В экстраплевральной полости оставлен для контроля дренаж, который выведен через контрапертуру ниже основного разреза. Рана послойно зашита наглухо.

В послеоперационном периоде отмечалась несостоятельность кожных швов операционной раны. Рана велась открыто и зажила вторичным натяжением. По дренажам длительно сохранялся сброс воздуха.

Для уменьшения перерастяжения остатков правого легкого еженедельно накладывался искусственный пневмоперитонеум. При бронхоскопии (17.04.2019 г.) выполнена временная окклюзия В-1 справа эндобронхиальным клапаном – интенсивность сброса воздуха по дренажу уменьшилась, а затем прекратилась – правое легкое расправилось на весь объем корректированной плевральной полости. Дренажи удалены на 46-е сут после операции.

При контрольной КТ ОГК (15.05.2019 г.) сохранялись «санитарные» каверны в обоих легких в прежнем объеме, правое легкое расправилось (рис. 5).

Динамика изменения параметров функции внешнего дыхания представлена в таблице.

Данные о перфузии были получены при контрольной сцинтиграфии (17.05.2019 г.) – суммарный кровоток составил в правом легком 8,6%, в левом легком – 91,4%. По сравнению с первичными данными сцинтиграфии легких при выписке отмечалось усиление накопления радиофармпрепарата в оставшихся отделах оперированного правого легкого на 77%.

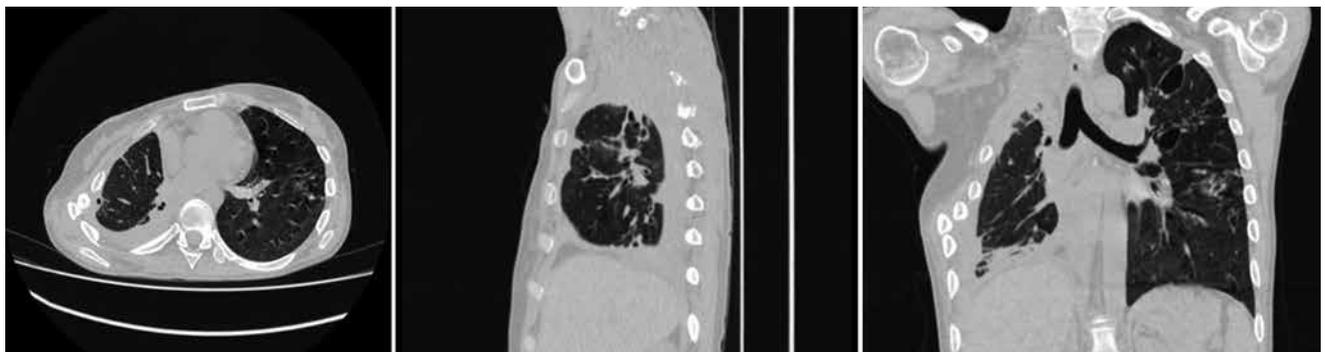


Рис. 5. Пациентка Л. КТ ОГК перед выпиской. В обоих легких определяются «санитарные» каверны – тонкостенные полости. Справа: легкое расправлено, плевральные дренажи удалены, задержки воздуха и жидкости в плевральной полости нет

Fig. 5. Patient L. Chest CT before the discharge. In both lungs, "sanitized" caverns are defined – thin-walled cavities. In both lungs, sanitized cavities are visualized – thin-walled cavities. On the right: the lung has expanded, the pleural drainages are removed, there is no air and fluid accumulation in the pleural cavity

Таблица. Динамика параметров функции внешнего дыхания пациентки Л. до и после хирургического лечения

Table. Changes in the parameters of the external respiration function of Patient L. before and after surgical treatment

Параметр	До операции (при поступлении)	После операции (при выписке)
ЖЕЛ, д. в.	28,6% (1,00 л)	33,5% (1,19 л)
ОФВ ₁ , д. в.	24,9% (0,78 л)	27,6% (0,83 л)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	80,55%	70,19%

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ₁/ФЖЕЛ – отношение ОФВ₁ к форсированной ЖЕЛ; д. в. – от должной величины

Таким образом, после хирургического лечения у пациентки зарегистрировано улучшение вентиляции и перфузии правого легкого.

Пациентка была выписана в ПТД по месту жительства в удовлетворительном состоянии, перед выпиской был удален эндобронхиальный клапан. При контрольном обследовании через два года данных за прогрессирование туберкулеза органов дыхания и наличия поздних хирургических осложнений не получено.

Комментарий

В настоящее время существует несколько направлений хирургического лечения пациентов с деструктивным поражением легкого, осложненным пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости с фиксированным коллапсом легкого: пневмонэктомия в условиях эмпиемы, трансстеральная окклюзия главного бронха с последующей санацией плевральной полости и отсроченной пневмонэктомией после стабилизации эмпиемы; резекция части легкого в сочетании с декортикацией и плеврэктомией. Несомненно, пневмонэктомия как первичная, так и отсроченная первоначально кажется наиболее логичным хирургическим вмешательством для пациентов этой группы. Однако следует учитывать риск несостоятельности культи правого главного бронха, значительно увеличивающийся при операциях в условиях эмпиемы, а также у пациентов с белково-энергетической недостаточностью [3]. Кроме того, у молодых пациентов редукция русла легочной артерии в отдаленном периоде может привести к формированию вторичной легочной гипертензии,

обрекая их на инвалидность. Рассматривая вопрос противопоказаний к пневмонэктомии, следует также обратить внимание на исходно низкие резервы респираторной системы у пациентки Л. (ОФВ₁ при поступлении менее 1 л) на фоне практически полного отсутствия кровотока в коллабированном правом легком по данным перфузионной сцинтиграфии [2]. Таким образом, исходя из признаков безуспешности консервативной терапии, низких функциональных резервов и с учетом молодого возраста пациентки Л., консилиумом была одобрена персонафицированная тактика хирургического лечения. После стабилизации эмпиемы плевральной полости на фоне торакоскопической санации и временной окклюзии дренирующего бронха выполнена нижняя лобэктомия. Ключевыми моментами операции резекции легкого при длительном существовании эмпиемы являются адекватная плеврэктомия и декортикация остающихся отделов, что улучшает комплаенс легкого после операции. Однако у пациентки Л. правое легкое было скомпрометировано наличием необратимых последствий туберкулезного воспаления (санированных каверн и очагов), что способствовало замедленному расправлению легкого после операции. В сложившейся ситуации существует несколько методов, позволяющих добиться аэростаза и расправления легкого после операции [6]: наложение искусственного пневмоперитонеума; выполнение корригирующей экстраплевральной торакомиопластики; использование методов хирургического аэростаза; применение эндоскопической временной обтурации бронхов.

У пациентки Л. были применены последовательно все эти методы. Во время корригирующей торакопластики использовали методы хирургического аэростаза. После операции сочетание коллапсотерапии и временной окклюзии бронха 1-го сегмента эндобронхиальным клапаном обеспечили полное расправление легкого.

Результаты контрольного обследования подтвердили эффективность избранной тактики лечения, поскольку, помимо купирования жизнеугрожающего осложнения туберкулеза, удалось улучшить функциональные показатели пациентки. При этом на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии удалось избежать прогрессирования лекарственно-устойчивого туберкулеза легких как в раннем, так и в отдаленном периоде наблюдения.

Благодарность: авторы выражают благодарность мультидисциплинарной команде специалистов, участвовавших на разных этапах лечения пациентки: Серезвину И.С., Чаусову А.В., Васильеву И.В., Сташкову К.А., Ли В.Ф., Журавлеву В.Ю., Савину И.Б., Ушкову А.Д., Маменко И.С., Денисову Н.В.

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

Gratitude. The authors express their sincere gratitude to the multidisciplinary team of specialists who made their contribution at the different stages of the patient's treatment, namely Serezvin I.S., Chausov A.V., Vasiliev I.V., Stashkov K.A., Li V.F., Zhuravlev V.Yu., Savin I.B., Ushkov A.D., Mamenko I.S., Denisov N.V.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – Минздрав РФ, 2020. – 121 с.
2. Яблонский П. К., Соколович Е. Г. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 160 с.
3. Byun C. S., Chung K. Y., Narm K. S., Lee J. G., Hong D., Lee C. Y. Early and long-term outcomes of pneumonectomy for treating sequelae of pulmonary tuberculosis // Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 45, №. 2. – P. 110.
4. Freixinet J. L., Caminero J. A., Marchena J., Rodríguez P. M., Casimiro J. A., Hussein M. Spontaneous pneumothorax and tuberculosis: long-term follow-up // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, №. 1. – P. 126-131.
5. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB. World Health Organization. – Geneva, Switzerland: WHO, 2014. – 17 p.
6. Yablonskii P. K., Kudriashov G. G., Avetisyan A. O. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis // Thor. Surg. Clin. – 2019. – № 29 – P. 37-46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: +7 (812) 775-75-50.

Кудряшов Григорий Геннадьевич

кандидат медицинских наук, врач торакальный хирург,
старший научный сотрудник.
E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

Аветисян Армен Оникович

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник, заведующий ОТЛХТ № 3.
E-mail: armen@spbniif.ru

Табанакова Ирина Андреевна

кандидат медицинских наук,
заведующая эндоскопическим отделением.
E-mail: tabbronch@mail.ru

Зайцева Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
E-mail: e.v.zaiceva@mail.ru

Кирюхина Лариса Дмитриевна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
функциональной диагностики, ведущий научный сотрудник.
E-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: glhirurgb2@mail.ru

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists The Russian Ministry of Health, 2020, 121 p.
2. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii. Torakalnaya Khirurgiya*. [National clinical guidelines. Thoracic surgery]. GEOTAR-Media Publ., 2014, 160 p.
3. Byun C.S., Chung K.Y., Narm K.S., Lee J.G., Hong D., Lee C.Y. Early and long-term outcomes of pneumonectomy for treating sequelae of pulmonary tuberculosis. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2012, vol. 45, no. 2, pp. 110.
4. Freixinet J.L., Caminero J.A., Marchena J., Rodríguez P.M., Casimiro J.A., Hussein M. Spontaneous pneumothorax and tuberculosis: long-term follow-up. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 1, pp. 126-131.
5. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB. World Health Organization. Geneva, Switzerland. WHO, 2014, 17 p.
6. Yablonskii P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Thor. Surg., Clin.* 2019, no. 29, pp. 37-46.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.
Phone: +7 (812) 775-75-50.

Grigory G. Kudryashov

Candidate of Medical Sciences, Physician,
Thoracic Surgeon, Senior Researcher.
Email: dr.kudriashov.gg@yandex.com

Armen O. Avetisyan

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of
Pulmonary Tuberculosis Chemotherapy Department no. 3.
Email: armen@spbniif.ru

Irina A. Tabanakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: tabbronch@mail.ru

Elena V. Zaytseva

Candidate of Medical Sciences, TB Doctor.
Email: e.v.zaiceva@mail.ru

Larisa D. Kiryukhina

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Unit, Leading Researcher.
Email: kiryuhina_larisa@mail.ru

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: glhirurgb2@mail.ru

Поступила 16.08.2021

Поступила 16.08.2021



Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 64 публикаций, посвященных репрофилированным антибиотикам и перспективам их применения для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Приведены сведения о механизмах действия на микобактерии туберкулеза бета-лактамов и макролидов, результаты клинических исследований и профиля безопасности.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, репрофилирование антибиотиков, бета-лактамы, макролиды

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 53-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>

Prospects for Expanding Drug Therapy for Multiple Drug Resistant and Extensively Drug Resistant Tuberculosis

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

This review analyzes 64 publications on repurposed antibiotics and the prospects of their use in the treatment of multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. The article describes mechanisms of action of beta-lactams and macrolides on tuberculous mycobacteria; the results of studies and safety profiles are given.

Key words: tuberculous mycobacteria, pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, antibiotic repurposing, beta-lactams, macrolides

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Prospects for expanding drug therapy for multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 53-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в настоящее время представляет одну из основных проблем, влияющих на возможность искоренения ТБ. Несмотря на снижение уровня заболеваемости ТБ в мире в целом, ТБ с МЛУ продолжает расти: за один лишь 2019 г. число заболевших в мире увеличилось на 10%. Большую озабоченность вызывает показатель успешности лечения больных МЛУ-ТБ при высокой затратности на организацию и проведение лечебного процесса [2, 26].

Так как арсенал противотуберкулезных препаратов (ПТП) невелик, для лечения МЛУ-ТБ остается не так уж много вариантов выбора лекарственных препаратов, причем иногда необходимы комбинации, опыт применения которых весьма ограничен [8, 35, 40]. После тщательной оценки изучения эффективности каждого препарата экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были сформированы три группы. Группа А – фторхинолоны (левофлоксацин/моксифлоксацин), бекваквлин

и линезолид, которые сочтены высокоэффективными и рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний. Группа В – препараты второго выбора (клофазимин и циклосерин или теризидон). В группу С входят все прочие препараты с низкой или умеренной степенью уверенности в предполагаемом эффекте, которые могут использоваться при невозможности составления режима из препаратов групп А и В [61].

Расширение спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) с МЛУ в виде появления резистентности к любому фторхинолону, бекваквину и/или линезолиду потребует включения в схемы препаратов групп В и С [63]. В перечень препаратов этих групп, наряду с ПТП, включены лекарственные средства, предназначенные для лечения других заболеваний, но имеющих активность и против МБТ. Репрофилирование существующих антибиотиков открыло перспективы для формирования новых схем химиотерапии ТБ с изучением влияния на эффективность отдельных

препаратов [1] без существенных экономических и временных затрат, необходимых для открытия новых лекарственных средств [30, 39, 64], но при этом следует учитывать нежелательные побочные явления, характерные для них [6, 7].

Перепрофилирование антибиотиков карбапенемов, включенных в группу С списка препаратов с противотуберкулезной активностью, основано на определении новых мишеней. Меропенем и имипенем, которые эмпирически использовались для лечения МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону в сочетании с устойчивостью к аминогликозиду и/или полипептиду (МЛУ + ФХ + АМ/ПП), были изучены с обнадеживающими результатами *in vitro* и на животных моделях [23, 27, 34, 49]. Данные о клинических исследованиях немногочисленны и касаются краткосрочных схем лечения [53, 54]. Rayen M. C. et al. [42] привели данные результатов лечения 18 пациентов с МЛУ + ФХ + АМ/ПП ТБ. Показатель эффективного лечения (83,3%) при отсутствии рецидивов в течение 4 лет наблюдения оказался выше, чем в исследованиях ВОЗ (26% в 2014 г.) в когорте пациентов с аналогичным спектром резистентности МБТ, и был достигнут за счет более высокой дозы меропенема.

Молекулярными мишенями карбапенемов, как и всех бета-лактамовых антибиотиков, являются пенициллин-связывающие белки. Это ферменты транспептидазы (D,D-транспептидазы), которые катализируют поперечные связи транспептидов для сшивания четвертой аминокислоты одной боковой цепи пептида с третьей аминокислотой другой, образуя 4→3 поперечные сшивки зрелой пептидогликановой цепи разных бактерий, включая и МБТ [19]. Однако МБТ продуцирует два типа транспептидаз: классические D,D-транспептидазы и L,D-транспептидазы (сшивка 3→3). L,D-транспептидазы у МБТ представлены 5 гомологами и контролируются 5 генами (*LdtMt1-LdtMt5*). Количество L,D-транспептидаз варьирует от 60-80%, когда клетки находятся в стационарной фазе, до 30-40% в реплицирующихся клетках [36, 38]. Благодаря наличию D,D- и L,D-транспептидаз, а также синтезу β-лактамазы класса А и ограниченной проницаемости толстой восковой внешней клеточной стенки, осуществляется природная устойчивость МБТ к большинству бета-лактамовых антибиотиков. Данные исследования [17] свидетельствуют о том, что карбапенемы нацелены не только на D,D-транспептидазы, но и на L,D-транспептидазы, что может быть ключевой функцией для противотуберкулезной активности, наблюдаемой у карбапенемов. Мутанты, лишённые L,D-транспептидаз, особенно контролируемых генами *LdtMt1* и *LdtMt2*, имеют модифицированный пептидогликан, изменённую физиологию и морфологию клеток и ослаблены по вирулентности [45, 47]. Особое значение в прогрессии использования карбапенемов для лечения ТБ имело неожиданное открытие

J. E. Hugonnet et al. [32], показавшее, что представитель карбапенемов меропенем в сочетании с необратимым ингибитором β-лактамаз клавулановой кислотой стерилизовал реплицирующиеся культуры МБТ в течение 2 нед. после инкубации. Синергидный эффект взаимодействия различных карбапенемов с ингибиторами β-лактамаз был неоднократно подтвержден в исследованиях [14, 18, 25, 27, 29]. Однако, как подчеркивают van Rijn S. P. et al. [58], клавуланат до настоящего времени не является коммерчески доступным отдельно, поэтому на практике карбапенемы назначают в сочетании с комбинированным препаратом, содержащим амоксициллин и клавулановую кислоту. Как было установлено ранее [29], добавление амоксициллина к меропенему с клавуланатом повышает активность в отношении МБТ с МЛУ по сравнению с двойной комбинацией.

Pushkaran A. C. et al. [43] предложили способ повысить микробицидную активность амоксициллина. С использованием молекулярного метода виртуального скрининга по оценке стыковки с активными центрами ферментов *LdtMt1* и *LdtMt2* микобактерий было установлено, что биофлавоноид диосмин, обладающий противовоспалительным действием и антиоксидантной активностью и используемый для лечения венозных заболеваний, и продукт его гидролиза диосметин проявляют высокую аффинность к этим ферментам. Комбинация диосмина или диосметина с амоксициллином показала более высокую бактерицидную активность против *Mycobacterium marinum*, МБТ H37Ra и клинического изолята МБТ с МЛУ по сравнению с отдельными препаратами, что, по мнению авторов, является потенциальной синергетической комбинацией для лечения ТБ.

Важным достоинством бета-лактамовых антибиотиков является отсутствие потенциального антагонизма с существующими ПТП [51]. Основные ограничения, связанные с использованием рекомендованных ВОЗ меропенема и имипенема + [циластатина], обусловлены неудобным режимом применения препаратов – 3-4 кратное внутривенное введение.

Новые возможности для длительной химиотерапии ТБ открывают исследования по разработке и апробации пероральных биодоступных карбапенемов (биапенем, тебипенем) и представителя нового класса пенемов – фаропенема [14, 22, 31, 33].

В исследованиях Kumar P. et al. [37] на мышцах линии BALB/c, инфицированных МБТ H37Rv, оценивалась антимикробная активность фаропенема и биапенема в виде монотерапии или в сочетании с рифампином в сравнении с эффективностью комбинации рифампин + изониазид. Бактериостатическая активность по результатам подавления роста колоний МБТ в легких мышей по сравнению с контролем наблюдалась при введении одного биапенема или фаропенема, а также при сочетании фаропенема с рифампином. Комбинация биапенем + рифампин охарактеризовалась сильной бактерицидной актив-

ностью, которая превосходила режим положительного контроля изониазид + рифампин. Кроме того, введение фаропенема и биапенема отдельно или в комбинации с рифампином предотвращало развитие грубых поражений легких у инфицированных мышей. Фаропенем – единственный препарат нового класса бета-лактамов пенемов, которые структурно отличаются от карбапенемов заменой атома углерода атомом серы в бициклической кольцевой структуре, что приводит к улучшенной химической стабильности. Он обладает более высокой бактерицидной активностью по сравнению с меропенемом, включая активность против субпопуляции растущих, но метаболически активных бактерий [17]. Кроме того, лекарственная форма пролекарства фаропенем медоксомил улучшила пероральную биодоступность антибиотика [50]. Фаропенем – единственный коммерчески доступный пероральный препарат, однако неодобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для использования в США. Интересные исследования были проведены по включению фаропенема в пероральный режим (FLAME) в сочетании с линезолидом и моксифлоксацином [20]. Используя возможности экспериментальных условий модели холофайбер, исследователи показали недостаточную эффективность комбинации линезолид + моксифлоксацин, уступавшей стандартной схеме из трех препаратов: изониазид + рифампин + пиперазидин. Добавление фаропенема к комбинации линезолид + моксифлоксацин позволило не только снизить бактериальную нагрузку, но и сократить время достижения положительного результата по сравнению со стандартной схемой.

В настоящее время проводится второе клиническое испытание, сравнивающее раннюю бактерицидную активность изониазида, пиперазида и фаропенема в сочетании с комбинацией амоксициллин + клавулановая кислота [NCT02381470].

Однако существует мнение авторов клинического исследования [5], что бета-лактамы амоксициллин + клавулановая кислота и имипенем + [циластатин], а также макролидный антибиотик кларитромицин не оказывают никакого положительного влияния на течение инфильтративно-воспалительных изменений и клинических проявлений при ТБ и не влияют на МБТ. Данные выводы основаны на результатах использования указанных антибиотиков в терапии *ex juvantibus* в дифференциальной диагностике ТБ и внебольничной пневмонии. Обращают на себя внимание особенности применения антибиотиков: на 1-м этапе пациенты получали только амоксициллин + клавулановая кислота или кларитромицин внутрь или внутривенно, на втором этапе – имипенем + [циластатин]. Длительность применения 1 антимикробного препарата не превышала 5-10 дней. При такой схеме введения был нарушен важнейший принцип взаи-

модействия бета-лактама и ингибитора бета-лактамазы (т. е. имипенем + [циластатин] + клавулановая кислота). Некорректное применение и короткий срок введения антибиотиков могли быть причиной отсутствия эффекта и отрицательных выводов авторов.

Цефалоспорины, представители бета-лактамов, также проявляют активность против МБТ *in vitro* [44]. Dubee V. et al. [24] показали, что цефалоспорины, как и карбапенемы, способны образовывать аддукты с геном *LdtMt1*, но делают это в 7-1 000 раз медленнее, чем карбапенемы. В работе Deshpande D. et al. показано, что комбинация из цефалоспорины третьего поколения цефтазидима и ингибитора β -лактамазы авибактама проявляет эффективность против растущих и нереплицирующих МБТ и против МБТ с МЛУ [21]. В. Gold et al. описали два новых цефалоспорины, которые проявляют бактерицидную активность против нереплицирующих МБТ *in vitro*, имеют низкую токсичность и высокую стабильность в плазме крови человека [28]. Возможно, дальнейшие исследования позволят расширить спектр применения этих соединений, в том числе при лечении лекарственно-устойчивого ТБ.

В схемах лечения МЛУ-ТБ, когда лекарственная устойчивость возбудителя не позволяет сформировать 4-5-компонентную схему из эффективных ПТП, могут использоваться макролиды [9]. Согласно рекомендациям ВОЗ 2011 г. [60], макролид кларитромицин был отнесен к 5-й группе препаратов с недостаточно изученной эффективностью в отношении МБТ. Макролиды проявляют антибактериальную активность, ингибируя синтез белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы рядом с центром пептидилтрансферазы. Они блокируют выходной туннель, через который вновь синтезированные пептиды удаляются от центра пептидилтрансферазы, препятствуя таким образом удлинению пептидной цепи. Возможен другой механизм, блокирующий сборку рРНК и р-белков, что приводит к ингибированию образования большой 50S-субъединицы рибосомы [56]. Макролиды успешно применялись для лечения нетуберкулезных микобактериальных инфекций, однако в отношении *M. tuberculosis* проявляют природную, быстро индуцируемую устойчивость из-за метилирования 23S рРНК продуктом гена *erm37*, что предотвращает связывание макролидов с рибосомой [13].

Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC_{90}) для кларитромицина против штаммов *M. tuberculosis* составляют от 16 до 128 мкг/мл и более [55]. Монотерапия кларитромицином у мышей оказала слабое ингибирующее действие на рост бактерий, но снижала смертность от инфекции [35]. При лечении МЛУ-ТБ кларитромицин не показал эффективности в двух исследованиях (разница рисков (RD) – 0,13; 95%-ный ДИ 0,40-0,14) [62]. Несмотря на высокие значения MIC кларитромицина и азитромицина, потенциальные преимуще-

ства макролидов заключаются в их накоплении в соответствующих компартментах и клетках легких. Концентрации кларитромицина в фагоцитарных клетках, особенно альвеолярных макрофагах, могут превышать значения МИС, что приводит к высокому отношению между внутриклеточной и внеклеточной концентраций препарата и может способствовать уничтожению МБТ [57].

В дополнение к бактериопреждающим эффектам макролиды также обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими действиями [3, 4, 10]. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное открытое интервенционное исследование по изучению иммуномодулирующих эффектов азитромицина у больных ТБ, получающих стандартную терапию (HRZE) (Clinical Trials.gov: NCT03160638(2018-2020)).

Также макролиды могут проявлять синергетическую активность с ПТП. Синергетический эффект *in vitro* наблюдался при сочетании кларитромицина с рифабутиним или с этионамидом [56], с линезолидом [15]. В клиническом исследовании [16] показано, что при сочетании с кларитромицином увеличивается концентрация линезолида в сыворотке крови, что может приводить к возникновению серьезных побочных эффектов, таких как анемия и периферическая невропатия. Ранее в клиническом наблюдении было продемонстрировано повышение эффективности лечения (по результатам негативации мокроты) больных МЛУ-ТБ при присоединении к базовой комбинации препаратов (канамицин + пипразинамид + этионамид + этамбутол) линезолида и азитромицина (58% против 82%). При этом различий по частоте побочных реакций между группами пациентов не отмечалось [12].

Нельзя не упомянуть свойство всего класса макролидов – способность удлинять интервал QT с риском развития пируэтной желудочковой тахикардии (*tosades de pointes* – TdP) за счет ингибирования гена *hERG*, кодирующего быстрый компонент замедленных выпрямляющих калиевых каналов, по которым осуществляется отток калия из миоцитов в процессе реполяризации желудочков [11, 59]. J. Simkó et al. [48] показали, что проаритмогенный эффект у 156 пациентов был обусловлен в 53% эритромицином, в 36% – кларитромицином, в

11% – азитромицином. Svanström H. et al. [52] описали 285 смертей за 1997-2011 гг., обусловленных приемом макролидов и пенициллина. Установили, что риск смерти при приеме кларитромицина (5,3 на 1 000 человек ежегодно) существенно превышал показатели, связанные с приемом рокситромицина и пенициллина (2,5 на 1 000), и чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин. Авторы исследования [46] на основании многопараметрического анализа пришли к выводу, что использование кларитромицина при внебольничной пневмонии было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (но не острого коронарного синдрома), особенно при длительном приеме. При этом связи между применением кларитромицина и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний не установлено. В когортном исследовании [41] у 2 141 285 пациентов не выявили различий в частоте сердечных приступов, вызванных азитромицином или амоксициллином. Однако при одновременном применении азитромицина с препаратами, удлиняющими интервал QT, установлено повышение вероятности сердечных приступов на 40% по сравнению с амоксициллином. Макролиды, особенно азитромицин, являются мощными ингибиторами цитохрома P450, изоформы 3A4, повышая сывороточные уровни некоторых лекарств, метаболизируемых тем же путем, что может привести к серьезным последствиям. Так как моксифлоксацин, деламанид и бедаквилин удлиняют интервал QT, добавление макролидов к режиму лечения МЛУ-ТБ может повысить риск сердечно-сосудистых событий [57]. Следует помнить, что при возможности лечения МЛУ-ТБ препаратами группы А применение макролидов нецелесообразно.

Заключение

Возможности химиотерапии для лечения больных ТБ с МЛУ и дополнительной резистентностью возбудителя к ключевым ПТП ограничены, и в отсутствие новых препаратов существует необходимость включения в схемы лечения перепрофилированных препаратов из антибиотиков широкого спектра действия, которые проявляют некоторую активность в отношении МБТ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Chernousova L.N., Bagdasaryan T.R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. 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

- химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 7-16.
3. Карпов О. И. Макролиды как противовоспалительные агенты. <https://medi.ru>, 2007.
 4. Лукьянов С. В. Клиническая фармакология макролидов // *Consilium medicum*. - 2004. - № 10. - С. 769-773.
 5. Мишин В. Ю., Дейкина О. Н., Андрианова А. Ю., Егорова Н. А. Влияние неспецифических антимикробных препаратов (амоксциллин/клавулат, кларитромицин и имипенем/циластин) на течение туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Пульмонология. - 2013. - № 5. - С. 45-48.
 6. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилаина // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 4. - С. 56-62. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62.
 7. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулезных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. - 2020. - Т. 65, № 5-6. - С. 78-84. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.
 8. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 12. С. 57-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
 9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилаина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 7. - С. 56-62.
 10. Синопальников А. И. Иммуномодулирующие эффекты макролидов: направления возможного клинического применения в пульмонологии // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83, № 8. - С. 10-20.
 11. Синопальников А. И. Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ). Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология. - 2017. - Т. 30, № 3-4. - С. 8-16.
 12. Agarwal S. K., Kumar D. Safety and efficacy of linezolid and azithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Chest*. - 2006. - № 130 (4_MeetingAbstracts): 95S.
 13. Andini N., Nash K. A. Intrinsic macrolide resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is inducible // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - № 50. - P. 2560-2562
 14. Bianchet M. A., Pan Y. H., Basta L. A. B., Saavedra H., Lloyd E. P., Kumar P., Mattoo R., Townsend C. A., Lamichhane G. Structural insight into the inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* non-classical transpeptidase *LdtMt2* by biapenem and tebipenem // *BMC Biochem.* - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 8.
 15. Bolhuis M. S., van der Laan T., Kosterink J. G., van der Werf T. S., van Soolingen D., Alffenaar J.-W. C. In vitro synergy between linezolid and clarithromycin against *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* - 2014. - № 44. - P. 808-811.
 16. Bolhuis M. S., van Altna R., van Soolingen D., de Lange W. C. M., Uges D. R. A., van der Werf T., Kosterink J. G. W., Alffenaar J.-W. C. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients // *Eur. Respir. J.* - 2013. - № 42. - P. 1614-1621.
 17. Cordillot M., Dubée V., Triboulet S., Dubost L., Marie A., Hugonnet J. E., Arthur M., Mainardi J. L. In vitro cross-linking of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan by L,D-transpeptidases and inactivation of these enzymes by carbapenems // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2013. - Vol. 57, № 12. - P. 5940-5945.
 18. Correale S., Ruggiero A., Capparelli R., Pedone E., Berisio R. Structures of free and inhibited forms of the L,D-transpeptidase *LdtMt1* from *Mycobacterium tuberculosis* // *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*. - 2013. - № 69. - P. 1697-1706
 19. Crick D. C., Mahapatra S., Brennan P. J. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis* // *Glycobiology*. - 2001. - Vol. 11, № 9. - P. 107R-118R.
 20. Deshpande D., Srivastava S., Nuermberger E., Pasipanodya J. G., Swaminathan S., Gumbo T. A. Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin regimen for both drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis in children: FLAME Path on the Milky Way // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 63 (suppl. 3). - P. S95-S101.
 21. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K. R., Cirrincione K. N., Lee P. S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis // *Sci. Adv.* - 2017. - Vol. 3, № 8. - P. e1701102.
 - treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.)
 3. Karpov O.I. *Makrolidy kak protivospalitelnye agenty*. [Macrolides as anti-inflammatory agents]. <https://medi.ru>, 2007.
 4. Lukyanov S.V. Clinical pharmacology of macrolides. *Consilium Medicum*. 2004, no. 10, pp. 769-773. (In Russ.)
 5. Mishin V.Yu., Deykina O.N., Andrianova A.Yu., Egorova N.A. Use of non-specific antimicrobials (amoxicillin/clavulonate, clarithromycin and imipenem/cilastine) in the treatment of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*, 2013, no. 5, pp. 45-48. (In Russ.)
 6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 56-62. (In Russ.) doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62.
 7. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Neurotoxic adverse effects of antimicrobial and anti-tuberculous drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2020, vol. 65, no. 5-6, pp. 78-84. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.
 8. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
 9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
 10. Sinopalnikov A.I. Immunomodulatory effects of macrolides: areas of possible clinical application in pulmonology. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2011, vol. 83, no. 8, pp. 10-20. (In Russ.)
 11. Sinopalnikov A.I. Cardiotoxicity of macrolides: focus on azithromycin (critical analysis). *Effektivnaya Farmakoterapiya. Pulmonologiya i Otorinolaringologiya*, 2017, vol. 30, no. 3-4, pp. 8-16. (In Russ.)
 12. Agarwal S.K., Kumar D. Safety and efficacy of linezolid and azithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*, 2006, no. 130 (4_MeetingAbstracts): 95S.
 13. Andini N., Nash K.A. Intrinsic macrolide resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is inducible. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, no. 50, pp. 2560-2562.
 14. Bianchet M.A., Pan Y.H., Basta L.A.B., Saavedra H., Lloyd E.P., Kumar P., Mattoo R., Townsend C.A., Lamichhane G. Structural insight into the inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* non-classical transpeptidase *LdtMt2* by biapenem and tebipenem. *BMC Biochem.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 8.
 15. Bolhuis M.S., van der Laan T., Kosterink J.G., van der Werf T.S., van Soolingen D., Alffenaar J.-W.C. In vitro synergy between linezolid and clarithromycin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 808-811.
 16. Bolhuis M.S., van Altna R., van Soolingen D., de Lange W.C.M., Uges D.R.A., van der Werf T., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.-W.C. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2013, no. 42, pp. 1614-1621.
 17. Cordillot M., Dubée V., Triboulet S., Dubost L., Marie A., Hugonnet J.E., Arthur M., Mainardi J.L. In vitro cross-linking of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan by L,D-transpeptidases and inactivation of these enzymes by carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 12, pp. 5940-5945.
 18. Correale S., Ruggiero A., Capparelli R., Pedone E., Berisio R. Structures of free and inhibited forms of the L,D-transpeptidase *LdtMt1* from *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta crystallographica. Section D, Biological Crystallography*, 2013, no. 69, pp. 1697-1706.
 19. Crick D.C., Mahapatra S., Brennan P.J. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *Glycobiology*, 2001, vol. 11, no. 9, pp. 107R-118R.
 20. Deshpande D., Srivastava S., Nuermberger E., Pasipanodya J.G., Swaminathan S., Gumbo T.A. Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin regimen for both drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis in children: FLAME Path on the Milky Way. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, suppl. 3, pp. S95-S101.
 21. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K.R., Cirrincione K.N., Lee P.S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. *Sci. Adv.*, 2017, vol. 3, no. 8, pp. e1701102.

22. Dhar N., Dubée V., Ballell L., Cuinet G., Hugonnet J. E., Signorino-Gelo F., Barros D., Arthur M., McKinney J. D. Rapid cytotoxicity of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable β -lactam antibiotic // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 2. - P. 1308-1319.
23. Diacon A. H., van der Merwe L., Barnard M. β -lactams against tuberculosis - new trick for an old dog? // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - Vol. 375, № 4. - P. 393-394.
24. Dubée V., Triboulet S., Mainardi J. L., Ethève-Quellejeu M., Gutmann L., Marie A., Dubost L., Hugonnet J. E., Arthur M. Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase LdtMt₁ by carbapenems and cephalosporins // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 8. - P. 4189-4195.
25. Erdemli S. B., Gupta R., Bishai W. R., Lamichhane G., Amzel L. M., Bianchet M. A. Targeting the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*: structure and mechanism of L,D-transpeptidase 2 // *Structure.* - 2012. - Vol. 20, № 12. - P. 2103-2115.
26. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Gokulan K., Khare S., Cerniglia C. E., Foley S. L., Varughese K. I. Structure and inhibitor specificity of L,D-transpeptidase (LdtMt₂) from *Mycobacterium tuberculosis* and antibiotic resistance: Calcium binding promotes dimer formation // *AAPS J.* - 2018. - Vol. 20, № 2. - P. 44.
28. Gold B., Smith R., Nguyen Q., Roberts J., Ling Y., Lopez Quezada L., Somersan S., Warriar T., Little D., Pingle M., Zhang D., Ballinger E., Zimmerman M., Dartois V., Hanson P., Mitscher L. A., Porubsky P., Rogers S., Schoenen F. J., Nathan C., Aubé J. Novel cephalosporins selectively active on nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Med. Chem.* - 2016. - Vol. 59, № 13. - P. 6027-6044.
29. Gonzalo X., Drobniewski F. Is there a place for β -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2013. - Vol. 68, № 2. - P. 366-369.
30. Gun M. A., Bozdogan B., Coban A. Y. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics // *Future Microbiol.* - 2020. - Vol. 15, № 10. - P. 937-944.
31. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with β -lactamase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - № 58. - P. 7010-7014.
32. Hugonnet J. E., Tremblay L. W., Boshoff H. I., Barry C. E. 3rd, Blanchard J. S. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci.* - 2009. - № 323. - P. 1215-1218.
33. Kaushik A., Ammerman N. C., Tasneen R., Story-Roller E., Dooley K. E., Dorman S. E., Nuermberger E. L., Lamichhane G. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 8. - P. 2320-2325.
34. Kim H. S., Kim J., Im H. N., Yoon J. Y., An D. R., Yoon H. J., Kim J. Y., Min H. K., Kim S. J., Lee J. Y., Han B. W., Suh S. W. Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase by meropenem, a drug effective against extensively drug-resistant strains // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* - 2013. - № 69. - P. 420-431.
35. Klemens S. P., DeStefano M. S., Cynamon M. H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1993. - № 37. - P. 2344-2347.
36. Kumar P., Arora K., Lloyd J. R., Lee I. Y., Nair V., Fischer E., Boshoff H. I., Barry C. E. 3rd. Meropenem inhibits D, D-carboxypeptidase activity in *Mycobacterium tuberculosis* // *Mol. Microbiol.* - 2012. - Vol. 86, № 2. - P. 367-381.
37. Kumar P., Kaushik A., Lloyd E. P., Li S. G., Mattoo R., Ammerman N. C., Bell D. T., Perryman A. L., Zandi T. A., Ekins S., Ginell S. L., Townsend C. A., Freundlich J. S., Lamichhane G. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials // *Nat. Chem. Biol.* - 2017. - Vol. 13, № 1. - P. 54-61.
38. Lavollay M., Arthur M., Fourgeaud M., Dubost L., Marie A., Veziris N., Blant D., Gutmann L., Mainardi J.-L. The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L, D-transpeptidation // *J. Bacteriol.* - 2008. - Vol. 190, № 12. - P. 4360-4366.
39. Maitra A., Munshi T., Healy J., Martin L. T., Vollmer W., Keep N. H., Bhakta S. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen // *FEMS Microbiol. Rev.* - 2019. - Vol. 43, № 5. - P. 548-575.
40. Palomino J. C., Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - № 68. - P. 275-283.
41. Patel H., Calip G. S., DiDomenico R. J., Schumock G. T., Suda K. J., Lee T. A. Comparison of cardiac events associated with Azithromycin vs Amoxicillin // *JAMA Netw. Open.* - 2020. - Vol. 3, № 9. - P. e2016864.
42. Payen M. C., Muylle I., Vandenberg O., Mathys V., Delforge M., Van den Wijngaert S., Clumeck N., De Wit S. Meropenem-clavulanate for
22. Dhar N., Dubée V., Ballell L., Cuinet G., Hugonnet J.E., Signorino-Gelo F., Barros D., Arthur M., McKinney J.D. Rapid cytotoxicity of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable β -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 2, pp. 1308-1319.
23. Diacon A.H., van der Merwe L., Barnard M. β -lactams against tuberculosis - new trick for an old dog? *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 4, pp. 393-394.
24. Dubée V., Triboulet S., Mainardi J.L., Ethève-Quellejeu M., Gutmann L., Marie A., Dubost L., Hugonnet J.E., Arthur M. Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase LdtMt₁ by carbapenems and cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 8, pp. 4189-4195.
25. Erdemli S.B., Gupta R., Bishai W.R., Lamichhane G., Amzel L.M., Bianchet M.A. Targeting the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*: structure and mechanism of L,D-transpeptidase 2. *Structure*, 2012, vol. 20, no. 12, pp. 2103-2115.
26. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Gokulan K., Khare S., Cerniglia C.E., Foley S.L., Varughese K.I. Structure and inhibitor specificity of L,D-transpeptidase (LdtMt₂) from *Mycobacterium tuberculosis* and antibiotic resistance: Calcium binding promotes dimer formation. *AAPS J.*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 44.
28. Gold B., Smith R., Nguyen Q., Roberts J., Ling Y., Lopez Quezada L., Somersan S., Warriar T., Little D., Pingle M., Zhang D., Ballinger E., Zimmerman M., Dartois V., Hanson P., Mitscher L.A., Porubsky P., Rogers S., Schoenen F.J., Nathan C., Aubé J. Novel cephalosporins selectively active on nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Chem.*, 2016, vol. 59, no. 13, pp. 6027-6044.
29. Gonzalo X., Drobniewski F. Is there a place for β -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 2, pp. 366-369.
30. Gun M.A., Bozdogan B., Coban A.Y. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics. *Future Microbiol.*, 2020, vol. 15, no. 10, pp. 937-944.
31. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with β -lactamase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 7010-7014.
32. Hugonnet J.E., Tremblay L.W., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd, Blanchard J.S. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci.*, 2009, no. 323, pp. 1215-1218.
33. Kaushik A., Ammerman N.C., Tasneen R., Story-Roller E., Dooley K.E., Dorman S.E., Nuermberger E.L., Lamichhane G. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 8, pp. 2320-2325.
34. Kim H.S., Kim J., Im H.N., Yoon J.Y., An D.R., Yoon H.J., Kim J.Y., Min H.K., Kim S.J., Lee J.Y., Han B.W., Suh S.W. Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase by meropenem, a drug effective against extensively drug-resistant strains. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 2013, no. 69, pp. 420-431.
35. Klemens S.P., DeStefano M.S., Cynamon M.H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, no. 37, pp. 2344-2347.
36. Kumar P., Arora K., Lloyd J.R., Lee I.Y., Nair V., Fischer E., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd. Meropenem inhibits D, D-carboxypeptidase activity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.*, 2012, vol. 86, no. 2, pp. 367-381.
37. Kumar P., Kaushik A., Lloyd E.P., Li S.G., Mattoo R., Ammerman N.C., Bell D.T., Perryman A.L., Zandi T.A., Ekins S., Ginell S.L., Townsend C.A., Freundlich J.S., Lamichhane G. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. *Nat. Chem. Biol.*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 54-61.
38. Lavollay M., Arthur M., Fourgeaud M., Dubost L., Marie A., Veziris N., Blant D., Gutmann L., Mainardi J.-L. The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L, D-transpeptidation. *J. Bacteriol.*, 2008, vol. 190, no. 12, pp. 4360-4366.
39. Maitra A., Munshi T., Healy J., Martin L.T., Vollmer W., Keep N.H., Bhakta S. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 43, no. 5, pp. 548-575.
40. Palomino J.C., Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, no. 68, pp. 275-283.
41. Patel H., Calip G.S., DiDomenico R.J., Schumock G.T., Suda K.J., Lee T.A. Comparison of cardiac events associated with Azithromycin vs Amoxicillin. *JAMA Netw. Open*, 2020, vol. 3, no. 9, pp. e2016864.
42. Payen M.C., Muylle I., Vandenberg O., Mathys V., Delforge M., Van den Wijngaert S., Clumeck N., De Wit S. Meropenem-clavulanate for

- drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases // *Int. J. Tuberc Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 34-39.
43. Pushkaran A. C., Vinod V., Vanuopadath M., Nair S. S., Nair S. V., Vasudevan A. K., Biswas R., Mohan C. G. Combination of repurposed drug diosmin with amoxicillin-clavulanic acid causes synergistic inhibition of mycobacterial growth // *Sci Rep.* - 2019. - Vol. 9, № 1. - 6800.
44. Ramón-García S., González Del Río R., Villarejo A. S., Sweet G. D., Cunningham F., Barros D., Ballell L., Mendoza-Losana A., Ferrer-Bazaga S., Thompson C. J. Repurposing clinically approved cephalosporins for tuberculosis therapy // *Sci. Rep.* - 2016. - Vol. 28, № 6. - P. 34293.
45. Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J. A., Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis // *FEMS Microbiol. Rev.* - 2008. - Vol. 32, № 2. - P. 234-258.
46. Schembri S., Williamson P. A., Short P. M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., Singanayagam A., Hill A. T., Chalmers J. D. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies // *BMJ.* - 2013. - Vol. 20. - P. 346:f1235.
47. Schoonmaker M. K., Bishai W. R., Lamichhane G. Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to β -lactams // *J. Bacteriol.* - 2014. - №. 196. - P. 1394-1402.
48. Simkó J., Csilek A., Karácsi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents // *Infection.* - 2008. - № 36. - P. 194-206.
49. Solapure S., Dinesh N., Shandil R., Ramachandran V., Sharma S., Bhattacharjee D., Ganguly S., Reddy J., Ahuja V., Panduga V., Parab M., Vishwas K. G., Kumar N., Balganes M., Balasubramanian V. In vitro and in vivo efficacy of beta-lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2013. - Vol. 57, № 6. - P. 2506-2510.
50. Srivastava S., Deshpande D., Pasipanodya J., Nuermberger E., Swaminathan S., Gumbo T. Optimal clinical doses of Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: Goldilocks // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 63 (suppl. 3). - P. S102-S109.
51. Story-Roller E., Lamichhane G. Have we realized the full potential of β -lactams for treating drug-resistant TB? // *IUBMB Life.* - 2018. - Vol. 70, № 9. - P. 881-888. doi: 10.1002/iub.1875.
52. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study // *BMJ.* - 2014. - № 349. - g4930.
53. Tiberi S., Payen M. C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Guizado A.V., Migliori G. B. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB // *Eur. Respir. J.* - 2016. - № 47. - P. 123-1243.
54. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an Optimized Background Regimen (OBR) versus OBR control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 62, № 9. - P. 1188-1190.
55. Truffot-Pernot C., Lounis N., Grosset J. H., Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1995. - № 39. - P. 2827-2828.
56. Van der Paardt A.-F., Wilffert B., Akkerman O. W., de Lange W. C. M., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T. S., Kosterink J. G. W., Alffenaar J.-W. C. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 46. - P. 444-455.
57. Van der Paardt A. L., Akkerman O. W., Gualano G., Palmieri F., Davies Forsman L., Aleksa A., Tiberi S., de Lange W. C., Bolhuis M. S., Skrahina A., van Soolingen D., Kosterink J. G., Migliori G. B., van der Werf T. S., Alffenaar J. C. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. - P. 1601612.
58. Van Rijn S. P., Zuur M. A., Anthony R., Wilffert B., van Altena R., Akkerman O. W., de Lange W. C. M., van der Werf T. S., Kosterink J. G. W., Alffenaar J. C. Evaluation of carbapenems for treatment of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 2. - P. e01489- e014818.
59. Volberg W. A., Koci B. J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2002. - Vol. 302, № 1. - P. 320-327.
60. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011.
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
- drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. *Int. J. Tuberc Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 34-39.
43. Pushkaran A.C., Vinod V., Vanuopadath M., Nair S.S., Nair S.V., Vasudevan A.K., Biswas R., Mohan C.G. Combination of repurposed drug diosmin with amoxicillin-clavulanic acid causes synergistic inhibition of mycobacterial growth. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, 6800.
44. Ramón-García S., González Del Río R., Villarejo A.S., Sweet G.D., Cunningham F., Barros D., Ballell L., Mendoza-Losana A., Ferrer-Bazaga S., Thompson C.J. Repurposing clinically approved cephalosporins for tuberculosis therapy. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 28, no. 6, pp. 34293.
45. Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J.A., Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008, vol. 32, no. 2, pp. 234-258.
46. Schembri S., Williamson P.A., Short P.M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., Singanayagam A., Hill A.T., Chalmers J.D. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*, 2013, vol. 20, pp. 346:f1235.
47. Schoonmaker M.K., Bishai W.R., Lamichhane G. Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to β -lactams. *J. Bacteriol.*, 2014, no. 196, pp. 1394-1402.
48. Simkó J., Csilek A., Karácsi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*, 2008, no. 36, pp. 194-206.
49. Solapure S., Dinesh N., Shandil R., Ramachandran V., Sharma S., Bhattacharjee D., Ganguly S., Reddy J., Ahuja V., Panduga V., Parab M., Vishwas K.G., Kumar N., Balganes M., Balasubramanian V. In vitro and in vivo efficacy of beta-lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 6, pp. 2506-2510.
50. Srivastava S., Deshpande D., Pasipanodya J., Nuermberger E., Swaminathan S., Gumbo T. Optimal clinical doses of Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: Goldilocks. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, suppl. 3, pp. S102-S109.
51. Story-Roller E., Lamichhane G. Have we realized the full potential of β -lactams for treating drug-resistant TB? *IUBMB Life*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 881-888. doi: 10.1002/iub.1875.
52. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ*, 2014, no. 349, g4930.
53. Tiberi S., Payen M.C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Guizado A.V., Migliori G.B. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 47, pp. 123-1243.
54. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an Optimized Background Regimen (OBR) versus OBR control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 62, no. 9, pp. 1188-1190.
55. Truffot-Pernot C., Lounis N., Grosset J.H., Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, no. 39, pp. 2827-2828.
56. Van der Paardt A.-F., Wilffert B., Akkerman O.W., de Lange W.C.M., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T.S., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.-W.C. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 444-455.
57. Van der Paardt A.L., Akkerman O.W., Gualano G., Palmieri F., Davies Forsman L., Aleksa A., Tiberi S., de Lange W.C., Bolhuis M.S., Skrahina A., van Soolingen D., Kosterink J.G., Migliori G.B., van der Werf T.S., Alffenaar J.C. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 1601612.
58. Van Rijn S.P., Zuur M.A., Anthony R., Wilffert B., van Altena R., Akkerman O.W., de Lange W.C.M., van der Werf T.S., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.C. Evaluation of carbapenems for treatment of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 2, pp. e01489- e014818.
59. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 302, no. 1, pp. 320-327.
60. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011.
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.

62. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46, № 5. - P. 1461-1470.
63. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>.
64. Xiao S., Guo H., Weiner W. S., Maddox C., Mao C., Gunosewoyo H., Pelly S., White E. L., Rasmussen L., Schoenen F. J., Aubé J., Bishai W. R., Lun S. Revisiting the β -lactams for tuberculosis therapy with a compound-compound synthetic lethality approach // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, №11. - P. e01319-19.
62. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 5, pp. 1461-1470.
63. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>.
64. Xiao S., Guo H., Weiner W.S., Maddox C., Mao C., Gunosewoyo H., Pelly S., White E.L., Rasmussen L., Schoenen F.J., Aubé J., Bishai W.R., Lun S. Revisiting the β -lactams for tuberculosis therapy with a compound-compound synthetic lethality approach. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 11, pp. e01319-19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 1001.
E-mail: nmrc@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.*

Galina N. Mozhokina

*Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection.
Email: mojokina@mail.ru*

Anastasiya G. Samoylova

*Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 1001.
Email: nmrc@nmrc.ru*

Поступила 15.08.2021

Submitted as of 15.08.2021

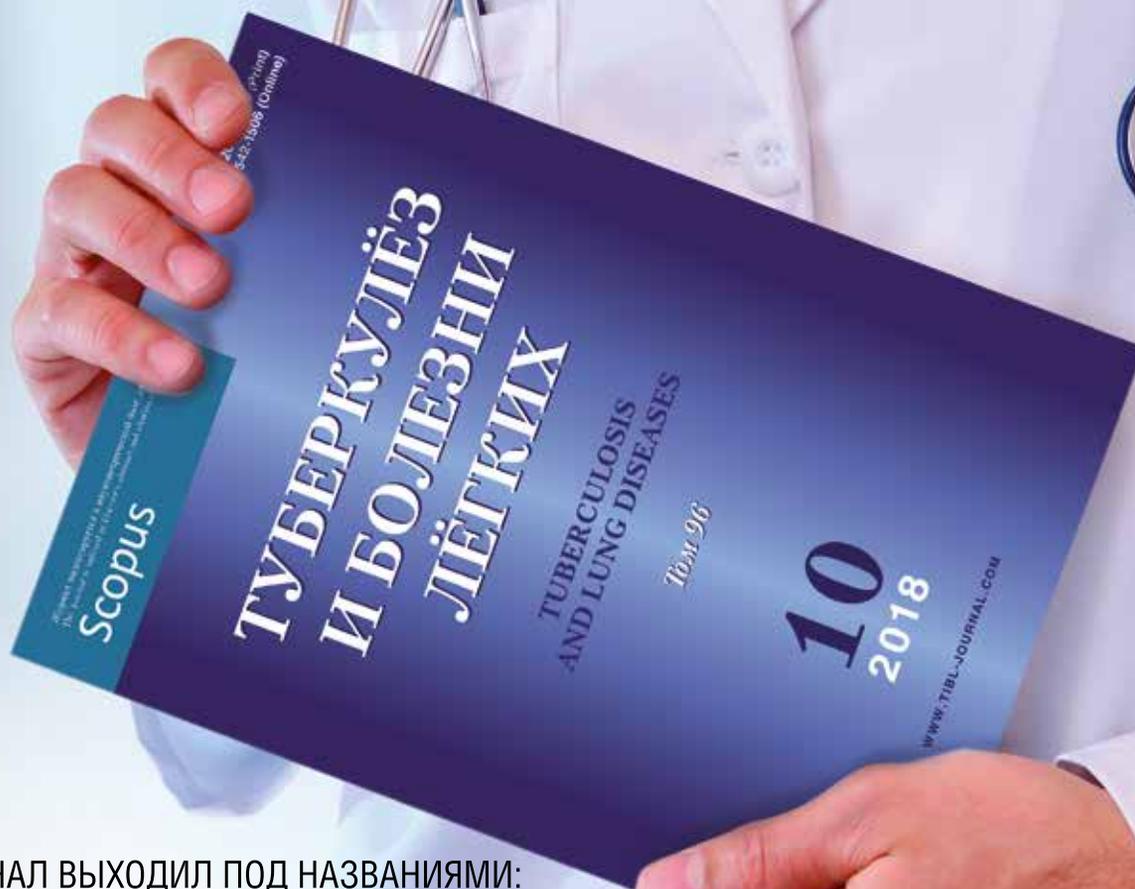
ЖУРНАЛ

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**

 **bhs Фармстандарт**