

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

4
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама



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.



1. Слогодкая 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. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (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

4

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 Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герац, 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

4
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 Phthiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthiologists' 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, № 4, 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. Кuryuchina

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: ____ 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. 4, 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: ____ 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 plagiarism (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

TREC и KREC как маркеры прогноза ВИЧ-инфекции и COVID-19

Веселова Е. И., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Нудлай Д. А., Наминский Г. Д. 6

Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием
ВИЧ-инфекция + туберкулез

Альжанов Р. С., Пятибратова А. В., Краснов Д. В., Напустин Д. В., Ануфриев С. В. 14

Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой
коронавирусной инфекцией (клинический случай)

Байгозина Е. А. 22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите:
ее место в лечении костно-суставного туберкулеза

Зубиков В. С., Перецманас Е. О. 26

Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу
фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции

Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И. 33

Модели клинических ситуаций – новый методологический подход к анализу
контингентов пациентов в противотуберкулезных учреждениях

Пьянзова Т. В., Джангильдин Ю. Т., Васильева И. А. 41

Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов
фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных
до начала противотуберкулезной терапии

Холодов А. А., Захарова Ю. В., Отдушкина Л. Ю., Пьянзова Т. В. 46

ОБЗОРЫ

Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами

Нарпенко М. А., Овсянников Д. Ю., Фролов П. А., Никифорова Т. И., Ханды М. В. 52

Использование мезенхимных стволовых клеток в терапии туберкулеза

*Ремезова А. Н., Горелова А. А., Виноградова Т. И., Горелов А. И., Горбунов А. И.,
Юдинцева Н. М. 62*

COVID-19

TREC and KREC as prognostic markers of HIV infection and COVID-19

Veselova E. I., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Kudlay D. A., Kaminskiy G. D. 6

Clinical and laboratory specific parameters of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection

Alzhanov R. S., Pyatibratova A. V., Krasnov D. V., Kapustin D. V., Anufriev S. V. 14

Combination of arterial and venous thrombosis in a patient with the novel coronavirus infection (a clinical case)

*Baygozina E. A. 22***ORIGINAL ARTICLES**

Surgical stabilization of appendicular joints in tuberculous arthritis: its place in treatment of osteoarticular tuberculosis

Zubikov V. S., Peretsmanas E. O. 26

The structure of intra- and postoperative complications after surgery for fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and their impact on the surgery outcome

Omelchuk D. E., Krasnov D. V., Petrenko T. I. 33

Models of clinical situations – a new methodological approach to analysis of patient populations in TB facilities

Pyanzova T. V., Dzhangildin Yu. T., Vasilyeva I. A. 41

Risk factors of dyspeptic syndrome in patients staying in a tuberculosis in-patient unit and the state of intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy

*Kholodov A. A., Zakharova Yu. V., Otdushkina L. Yu., Pyanzova T. V. 46***REVIEWS**

E-cigarette or vaping use-associated lung injury

Karpenko M. A., Ovsyannikov D. Yu., Frolov P. A., Nikiforova T. I., Khandy M. V. 52

Use of mesenchymal stem cells in therapy of tuberculosis

Remezova A. N., Gorelova A. A., Vinogradova T. I., Gorelov A. I., Gorbunov A. I., Yudintseva N. M. 62



TREC и KREC как маркеры прогноза ВИЧ-инфекции и COVID-19

Е. И. ВЕСЕЛОВА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Г. Д. КАМИНСКИЙ¹

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

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

При некоторых инфекционных заболеваниях значительно снижается количество Т- и В-лимфоцитов, что сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания. В обзоре рассмотрено влияние на специфическое звено иммунитета двух РНК-содержащих вирусов: SARS-CoV-2 и ВИЧ, а также показатели Т- и В-клеточного неогенеза TREC и KREC, которые являются маркерами иммунологических нарушений и могут быть использованы для их прогноза.

Ключевые слова: маркеры Т- и В-клеточного неогенеза, ВИЧ-инфекция, COVID-19

Для цитирования: Веселова Е. И., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Кудлай Д. А., Каминский Г. Д. TREC и KREC как маркеры прогноза ВИЧ-инфекции и COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 6-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-6-13>

TREC and KREC as prognostic markers of HIV infection and COVID-19

E. I. VESELOVA¹, O. V. LOVACHEVA¹, A. G. SAMOYLOVA¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, G. D. KAMINSKIY¹

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

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

In some infectious diseases, the number of T- and B-lymphocytes is significantly reduced which is associated with a high risk of the disease progression. The article reviews the effect of two RNA-containing viruses on the specific immune system: SARS-CoV-2 and HIV, as well as parameters of T- and B-cell neogenesis of TREC and KREC, which are markers of immunological disorders and can be used for prognosis for these infections.

Key words: markers of T- and B-cell neogenesis, HIV infection, COVID-19

For citations: Veselova E. I., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Kudlay D. A., Kaminskiy G. D. TREC and KREC as prognostic markers of HIV infection and COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 6-13 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-6-13>

Для корреспонденции:

Веселова Елена Игоревна
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:

Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

Патогенез инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, различен и зависит от строения самого вируса. Ряд вирусов могут оказывать значимое влияние на специфическое звено иммунитета человека. Выраженное подавление количества лимфоцитов в процессе течения инфекции сопряжено с рисками прогрессирования и неблагоприятного исхода. Изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов (дисрегуляторные нарушения) может приводить к развитию хронического воспаления и возникновению соматической патологии [30].

В обзоре рассмотрено влияние на специфическое звено иммунитета двух РНК-содержащих вирусов: SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, и ВИЧ, вызывающего ВИЧ-инфекцию, а также возможность применения маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) в качестве предикторов прогноза течения этих инфекций.

Маркеры Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC)

В процессе созревания в тимусе и костном мозге Т- и В-лимфоцитов соответственно посредством рекомбинации генов в цепи эписомальной ДНК происходит формирование клеточных рецепторов – уникального участка, распознающего антиген. Во время каждой такой рекомбинации из цепи ДНК отделяется небольшой фрагмент, образующий эксцизионное кольцо. Эти кольца получили названия TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC – всех В-лимфоцитов, то есть это маркеры соответствующих субпопуляций лимфоцитов [2, 4].

Показатели активности тимуса (TREC) и костного мозга (KREC) используются для диагностики

и оценки эффективности лечения при первичных иммунодефицитах [6]. Снижение количества Т- и В-лимфоцитов вторичного генеза, например при ВИЧ-инфекции, также может оцениваться по этим показателям [32].

COVID-19 и специфический иммунитет

При COVID-19 исследователи [15, 17] отмечали угнетение Т-клеточного звена иммунитета у пациентов на момент госпитализации: абсолютное количество CD3, CD4, CD8 и CD45 Т-лимфоцитов было ниже по сравнению со здоровыми лицами. Далее количество клеток постепенно восстанавливалось через 4-35 дней у пациентов из группы выживших, но оставалось на низком уровне у пациентов из группы с последующим летальным исходом. При этом степень снижения числа Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8 при легких случаях COVID-19 была меньшей, чем при среднетяжелых и тяжелых [33]. Общее количество Т-лимфоцитов, CD8, CD4 ниже 800, 300 или 400 кл/мкл соответственно отрицательно коррелировало с выживаемостью пациентов, а также с концентрацией IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови, при этом у пациентов в период разрешения заболевания наблюдались снижение концентрации IL-6, IL-10 и TNF- α и восстановление количества Т-лимфоцитов [9]. Количество переходных В-лимфоцитов и плазмобластов было выше при COVID-19 по сравнению с другими респираторными инфекциями и здоровым контролем [14, 25]. А Т-клеточная реакция коррелировала с выраженностью гуморального ответа: у пациентов без IgG к спайк-белку не было Т-клеточного ответа на специфические для SARS-CoV-2 пептиды ($\chi^2 = 28,2$; $p < 0,001$) [19].

У пациентов с критическим течением COVID-19 были обнаружены значительные нарушения всех звеньев иммунной системы, появление атипичных CTLA-4^{high} CD4 Т-лимфоцитов и пролиферирующих HLA-DR^{low}CD38^{high} Т-регуляторных лимфоцитов (Tregs). Также наблюдалось нарушение (более значительное у мужчин) регуляции гуморального иммунитета со снижением количества циркулирующих Т-фолликулярных регуляторных Т-клеток (Tfr) и изменением соотношения с ними Т-фолликулярных хелперов (Tfh) – Tfh/Tfr и плазматических клеток/Tfr. Изменение соотношения экспрессии рецепторов CXCR4 и CXCR5 на поверхности В-лимфоцитов являлось дополнительным доказательством нарушений регуляции гуморального иммунитета. По-видимому, Tregs играют центральную роль в изменении количества большого спектра клеток при COVID-19 и половые различия в балансе Tfr, Tfh и плазматических клеток могут иметь важные последствия для специфичности гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 [14, 29].

Изменения клеточного звена иммунитета, возникшие при COVID-19, сохранялись даже у пациентов, переболевших в легкой форме. Изменения в фе-

нотипе и функции циркулирующих Т-лимфоцитов сохранялись через 1-3 мес. после COVID-19. Маркеры активации моноцитов и экспрессии рецепторов адгезии и хемокинов, указывающие на измененную миграционную способность, также были выше через 1-3 мес. после заражения SARS-CoV-2 у лиц с легкой формой заболевания. Поликлональная активация Т-лимфоцитов была выше у лиц, недавно перенесших в легкой форме инфекцию SARS-CoV-2, по сравнению с другой респираторной инфекцией. Эти данные свидетельствуют о длительной активации иммунитета и системном воспалении, которое сохраняется в течение 3 мес. даже после легкой или бессимптомной формы COVID-19 [11].

В связи со значительным влиянием COVID-19 на специфическое звено иммунитета важно установить диагностические маркеры, оценивающие это воздействие, в том числе и для прогноза течения заболевания.

Восстановление количества Т-лимфоцитов взаимосвязано с активностью тимуса, которое оценивается по динамике количества TREC: рост числа Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 был связан с повышением количества TREC [18].

В исследовании у пациентов ($n = 24$) с различной степенью поражения легких и разными размерами тимуса измеряли концентрации цитокинов в плазме и одновременно оценивали экспорт зрелых Т-клеток из тимуса при помощи TREC. Увеличенный тимус чаще наблюдался у пациентов с COVID-19, чем без нее (66% против 24%, $p < 0,0001$), и это было связано с более распространенным повреждением легких, фиксируемым при компьютерной томографии (КТ) (степень поражения легких КТ4 против КТ2, $p = 0,01$), но более низким уровнем летальности (8,6% против 41,2%, $p < 0,001$). У пациентов с COVID-19 были выше концентрация IL-7 и более высокий выброс новых лимфоцитов из тимуса. Количество TREC прямо коррелировало с размером тимуса по КТ ($r = 0,38$; $p = 0,03$) и обратно коррелировало с количеством лимфоцитов ($r = 0,56$; $p = 0,007$). Увеличение выброса Т-лимфоцитов, по-видимому, являлось адаптацией к лимфопении, вызванной вирусом. Отсутствие активности/реактивации тимуса у пожилых пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, могло способствовать ухудшению прогноза течения заболевания [8].

Использование в качестве маркеров TREC и KREC также проводилось у пациентов младше 46 лет при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) на фоне COVID-19. Количество TREC и KREC было связано с количеством зрелых наивных Т- и В-клеток в периферической крови. Сниженное количество TREC наблюдалось у пациентов с ОРДС по сравнению с пациентами без ОРДС (8,75 копий TREC/лейкоциты 10^5 против 69,04 копий TREC/лейкоциты 10^5 ; $p = 0,045$). Количество TREC и KREC отрицательно коррелировало с соотношением нейтрофилов (N) к лейкоцитам (L)

(N/L), являющегося маркером неблагоприятного течения COVID-19. Таким образом, TREC и KREC являются потенциальными прогностическими маркерами для оценки тяжести COVID-19 [12].

В пилотном клиническом исследовании в г. Красноярске было обследовано 33 больных в остром периоде COVID-19, 38 пациентов, перенесших COVID-19, и 24 – практически здоровых в качестве контрольной группы. Проведена оценка количества TREC, KREC и субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов. Исходя из взаимосвязей TREC, KREC с показателями субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов в различные периоды течения COVID-19, можно заключить: количество TREC и KREC в крови является чувствительным показателем, характеризующим этап антиген-независимой дифференцировки клеток адаптивного иммунитета. TREC и KREC могут быть прогностическими маркерами не только тяжести, но и исхода COVID-19 [26].

ВИЧ-инфекция и специфическое звено иммунитета

ВИЧ оказывает непосредственное влияние на специфическое звено иммунитета. Клетками-мишенями в организме человека являются клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD4: субпопуляции Т-лимфоцитов, моноциты, макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, клетки микроглии центральной нервной системы. При ВИЧ-инфекции происходит образование новых копий вируса в активированных CD4 Т-лимфоцитах [1].

Поражение CD4 Т-лимфоцитов приводит к разрушению соответствующей популяции Т-лимфоцитов и развитию иммунодефицита разной степени выраженности. Динамика CD8 Т-лимфоцитов разнонаправленная: в течение субклинических стадий ВИЧ-инфекции отмечается их рост, поскольку CD8 способны распознавать инфицированные клетки и лизировать их путем секреции перфорины и гранзимов. Также инфицированные вирусом клетки могут уничтожаться посредством взаимодействия индуцирующих смерть лигандов, экспрессируемых CD8 Т-лимфоцитов, с рецепторами смерти на поверхности инфицированной клетки [10]. По мере прогрессирования инфекции в отсутствие этиотропного лечения хроническая активация цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов приводит к их функциональной дисфункции, а при поздних стадиях ВИЧ-инфекции – к снижению и этого пула клеток [22].

Созревание Т-лимфоцитов начинается в тимусе, продолжается в системе периферического кровообращения, там «недавние эмигранты тимуса» превращаются в наивные Т-клетки, а затем, подвергаясь воздействию цитокинов и антигенов, превращаются в зрелые клетки. При ВИЧ-инфекции отмечается снижение количества «недавних эмигрантов тимуса» и «наивных Т-клеток», что можно оценить при подсчете количества TREC [13, 32].

Учитывая, что для ВИЧ мишенями являются клетки, несущие на поверхности рецептор CD4, который отсутствует у В-лимфоцитов, поэтому им уделяется меньше внимания, но все же работы по влиянию ВИЧ-инфекции на В-лимфоциты проводятся.

В-лимфоциты начинают созревать в костном мозге и выходят в периферическую кровь в виде переходных В-лимфоцитов. У здоровых людей обнаруживается лишь небольшое количество переходных В-лимфоцитов, но их становится гораздо больше во время ВИЧ-инфекции. При взаимодействии с экзогенными антигенами В-лимфоциты мигрируют в богатые Т-лимфоцитами участки лимфоидной ткани, инициируя образование зародышевого центра. В сформированных зародышевых центрах В-лимфоциты созревают. Зрелые активированные В-лимфоциты дифференцируются в В-лимфоциты памяти или плазматические клетки. При длительно текущей ВИЧ-инфекции количество В-лимфоцитов памяти снижается, также увеличивается число короткоживущих плазмобластов, которые вырабатывают антитела в течение короткого периода времени, а затем подвергаются апоптозу. Переходные В-лимфоциты экспрессируют антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-XL в небольшом количестве. Увеличенное количество переходных В-лимфоцитов и короткоживущих плазмобластов может снижать эффективность антиген-специфических В-клеточных реакций при ВИЧ-инфекции. Активность выхода «новых» В-лимфоцитов из костного мозга можно оценивать по количеству KREC [7].

Лечение ВИЧ-инфекции оказывает положительное влияние на иммунологические показатели, однако у 10-40% таких пациентов иммунодефицит сохраняется несмотря на стойкое подавление вирусной нагрузки ВИЧ и развивается иммунологическая неэффективность на фоне применения антиретровирусной терапии (АРТ). Это повышает риск развития ВИЧ-ассоциированных и ВИЧ-неассоциированных заболеваний, ухудшая прогноз течения ВИЧ-инфекции [32].

Даже в случае иммунологической эффективности АРТ нормализация количества CD4, CD8 Т-лимфоцитов значительно отстает по срокам от снижения вирусной нагрузки, поэтому необходимы лабораторные маркеры, позволяющие выявить в максимально короткие от старта терапии сроки пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности и определить прогноз течения ВИЧ-инфекции.

В ранней работе [16] сравнивали динамику Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности K67+ (маркер пролиферации клеток), и количество TREC (на 10^6 клеток), несущих на поверхности рецептор CD4, у пациентов, начавших АРТ в период острой ($n = 19$) и хронической ($n = 14$) ВИЧ-инфекции. Пациенты с острой ВИЧ-инфекцией имели клинические проявления, характерные

для стадии первичных проявлений заболевания, в сочетании с отрицательным результатом иммунного блоттинга и положительной РНК ВИЧ. Пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией знали о своем ВИЧ-статусе более 6 мес., и в течение этого времени у них определялась РНК ВИЧ. На фоне АРТ при острой ВИЧ-инфекции отмечалось значительное снижение числа клеток, экспрессирующих K67+ ($< 6\%$ Ki67+ CD4 Т-лимфоцитов) и практически отсутствовала динамика количества TREС, тогда как при хронической ВИЧ-инфекции значительного изменения числа Ki67+ CD4 Т-лимфоцитов не было, а количество TREС возросло. Было выдвинуто предположение, что повышение количества TREС во время лечения хронической ВИЧ-инфекции связано с повышением активности тимуса.

В исследовании [23] определение количества KREC и TREС проводилось у пациентов с ВИЧ-инфекцией: при выраженном иммунодефиците (количество CD4 Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл для начала АРТ), при умеренном иммунодефиците (количество CD4 более 350 кл/мкл, но менее 500 кл/мкл, которым в соответствии с рекомендациями, действующими на тот момент, АРТ не была показана) и у лиц без ВИЧ-инфекции, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с ВИЧ-инфекцией. Количество KREC ($4,15 \pm 0,37 \log$ копий/мл) у пациентов с ВИЧ-инфекцией при выраженном иммунодефиците было выше ($p < 0,05$), чем при умеренном иммунодефиците ($3,94 \pm 0,35 \log$ копий/мл), и не изменялось после 6 и 12 мес. АРТ. Длительное же лечение привело к значительному снижению высвобождения новых В-лимфоцитов из костного мозга (к концу 72-го мес. АРТ количество KREC уже составило $3,84 \pm 0,49 \log$ копий/мл, $p < 0,01$), при этом показатель был все равно выше, чем у здорового контроля ($p < 0,05$). До начала АРТ у пациентов с выраженным иммунодефицитом по сравнению с пациентами с умеренным иммунодефицитом и не инфицированными ВИЧ лицами количество TREС было значительно ниже ($2,67 \pm 0,87 \log$ копий/мл против $3,53 \pm 0,37 \log$ копий/мл, $p < 0,05$, и против $3,71 \pm 0,55 \log$ копий/мл соответственно, $p < 0,05$). У пациентов с выраженным иммунодефицитом повышение количества TREС отмечалось через 6 мес. АРТ (с $2,67 \pm 0,87 \log$ копий/мл до $3,09 \pm 0,59 \log$ копий/мл, $p < 0,001$) и сохранялось при длительном лечении (к концу 72-го мес. АРТ количество TREС составило $3,22 \pm 0,44 \log$ копий/мл, $p < 0,01$), но не достигало показателя у здорового контроля ($3,71 \pm 0,55 \log$ копий/мл, $p < 0,05$). Аналогичная картина динамики количества TREС наблюдалась при расчете показателя не на мл, а на 10^6 мононуклеаров периферической крови (МПК).

Несколько иные данные были получены при сравнении количества TREС у пациентов, перинатально инфицированных ВИЧ и получавших терапию в течение 20-30 лет, и здоровых лиц: показатели были сопоставимы, что, скорее всего, связано с тем,

что при начале лечения в детстве имеются значительные резервы для восстановления количества TREС до нормального уровня [20].

Изучение динамики количества KREC у здоровых детей ($n = 288$, возраст 2 недели – 12 лет) и у детей, перинатально инфицированных ВИЧ ($n = 153$, возраст 7 недель – 8 лет), получающих АРТ с раннего возраста, показало, что количество KREC увеличивается с рождения и до 1 года, затем активность этого процесса снижается с постепенным выходом на плато, при этом количество KREC у детей с ВИЧ-инфекцией, как получающих, так и не получающих АРТ, было выше, чем у здоровых сверстников ($p = 0,01$ и $0,04$ соответственно). Сравнение количества KREC у детей здоровых и с ВИЧ-инфекцией продемонстрировало, что ВИЧ-инфекция активирует созревание В-клеток и выход в кровоток [21].

В небольшой когорте пациентов ($n = 33$), начавших АРТ, при количестве CD4 Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл была выделена группа адекватного иммунного ответа (пациенты, у которых в течение первых 36 мес. АРТ хотя бы в одном анализе количество CD4 превышало 500 кл/мкл), количество TREС у них через 24 мес. АРТ превышало 500 копий/ 10^5 МПК. При этом в группе неадекватного иммунного ответа (пациенты, у которых в аналогичные сроки количество CD4 Т-лимфоцитов ни разу не превышало 500 кл/мкл) количество TREС было значимо ниже 500 копий/ 10^5 МПК ($p = 0,028$). На основе динамики количества TREС были разработаны математические модели, которые предсказывали с вероятностью 77-87% у пациентов адекватный/неадекватный иммунный ответ через 36 мес. АРТ, по количеству TREС через 2-6 мес. после начала АРТ [24].

Восстановление количества CD4 Т-лимфоцитов на фоне АРТ замедляется при сочетании ВИЧ с другими патогенами, увеличивая риск развития иммунологической неэффективности у пациента. При выраженном иммунодефиците у пациентов с моноинфекцией ВИЧ по сравнению с пациентами с коинфекцией ВИЧ + вирус гепатита С (ВГС) среднее количество CD4 Т-лимфоцитов через 4 года АРТ было выше: 426 ± 113 кл/мкл против 343 ± 119 кл/мкл ($p = 0,004$), хотя на старте лечения показатели составляли 80 ± 151 кл/мкл против 148 ± 30 кл/мкл ($p = 0,002$). Аналогичная тенденция выявлена и в отношении количества TREС [31]. Пациенты с иммунологической эффективностью на АРТ при моноинфекции ВИЧ имели более высокие показатели количества TREС, чем пациенты с коинфекцией ВИЧ + ВГС ($p < 0,05$). Пациенты с иммунологической неэффективностью на АРТ при коинфекции ВИЧ + ВГС имели меньшее количество TREС, чем пациенты с иммунологической эффективностью и коинфекцией ВИЧ + ВГС ($p < 0,001$) [5].

В Бразилии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и висцеральным лейшманиозом (рецидивирующим

и нерезидивирующим) среднее количество TREC было ниже, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией без висцерального лейшманиоза и у здоровых людей: 1,54; 3,71; 42,08 копии/10⁶ МПК соответственно. Через 10 мес. после лечения лейшманиоза отмечался рост среднего количества TREC до 2,91 копии/10⁶ МПК ($p = 0,006$). При этом у пациентов с лейшманиозом с нерезидивирующим течением этот показатель увеличивался значительно больше, чем при рецидивирующем, а количество TREC отрицательно коррелировало с числом рецидивов за 10 мес. ($p < 0,05$; $r = -0,545$). Чем выше было количество TREC, тем меньше рецидивов регистрировалось за период наблюдения [28].

Помимо снижения количества TREC при ВИЧ-инфекции, у таких пациентов могут еще развиваться заболевания, когда выявляется клинически значимое повышение данного показателя. На фоне лечения ВИЧ-инфекции может развиваться синдром восстановления иммунитета (СВИС), одним из неинфекционных проявлений которого является болезнь Грейвса, характеризующаяся выработкой аутоантител к щитовидной железе [3]. В ретроспективном исследовании были проанализированы данные 521 пациента, начавших АРТ. В когорте было зарегистрировано 7 случаев болезни Грейвса,

на каждый случай заболевания было подобрано по два случая, сопоставимых по возрасту, полу и количеству CD4 Т-лимфоцитов, при которых на фоне АРТ проявлений СВИС не было. Количество TREC в обеих группах до старта АРТ не отличалось, тогда как через 20-30 мес. терапии у пациентов с болезнью Грейвса данный показатель был значительно выше, чем у пациентов без болезни Грейвса (7 634 против 504 на 10⁶ МПК, $p = 0,0071$), такие же различия сохранялись и после 30-40 мес. АРТ (16 766 против 1 010 на 10⁶ МПК, $p = 0,0253$) [27].

Заключение

Исследования показали, что COVID-19 и ВИЧ-инфекция приводят к значительным нарушениям разных звеньев специфического иммунитета. Выраженность этих нарушений и изменение соотношения различных клеточных популяций могут являться маркером прогноза течения заболеваний.

Количество TREC и KREC может быть важным предиктором неблагоприятного течения как COVID-19, так и ВИЧ-инфекции и может использоваться в качестве маркера при мониторинге для своевременного выявления групп пациентов с высоким риском прогрессирования заболеваний.

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. Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 5. - С. 50-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>.
2. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здзитовецкий Д. Э., Калинина Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Протеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б. и др. Клиническая иммунология: Практическое пособие для инфекционистов. - Красноярск: Поликор, 2021. - 563 с.
3. Моргунова Т. Б., Зорина А. А., Малолеткина Е. С., Сыч Ю. П., Васильева А. В., Фадеев В. В. Болезнь Грейвса у пациентки с ВИЧ-инфекцией, получающей антиретровирусную терапию // Проблемы эндокринологии. - 2020. - Т. 66, № 3. - С. 22-26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12375>.
4. Образцов И. В., Федорова Л. А., Протеус А. П., Кудлай Д. А., Корсунский И. А. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1-17 лет // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100, № 6. - Р. 38-45.
5. Сайдакова Е. В., Королевская Л. Б., Шмагель Н. Г., Шмагель К. В., Черешнев В. А. Роль коинфекции вирусным гепатитом С в нарушении продуктивной функции тимуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммунологически неэффективной антиретровирусной терапии // Медицинская иммунология. - 2013. - Т. 15, № 6. - С. 543-552.
6. Adams S. P., Kricke S., Ralph E., Gilmour N., Gilmour K. C. A comparison of TRECs and flow cytometry for naive T cell quantification // Clin. Exp. Immunol. - 2018. - Vol. 191, № 2. - P. 198-202. doi: 10.1111/cei.13062.
7. Amu S., Ruffin N., Rethi B., Chiodi F. Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection // AIDS. - 2013. - Vol. 27, № 15. - P. 2323-2334. doi: 10.1097/QAD.0b013e328361a427.
8. Cuvelier P., Roux H., Couëdel-Courteille A., Dutrieux J., Naudin C., Charmeteau de Muylder B., Cheynier R., Squara P., Marullo S. Protective

REFERENCES

1. Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 50-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>.
2. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetskiy D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunskiy I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T. Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B. et al. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektsionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
3. Morgunova T.B., Zorina A.A., Maloletkina E.S., Sych Yu.P., Vasilieva A.V., Fadeev V.V. Graves' disease in HIV patients receiving antiretroviral therapy. *Problemy Endokrinologii*, 2020, vol. 66, no. 3, pp. 22-26. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12375>.
4. Obratsov I.V., Fedorova L.A., Prodeus A.P., Kudlay D.A., Korsunskiy I.A. Reference values for the concentration of TREC and KREC in children aged 1-17 years. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*, 2021, vol. 100, no. 6, pp. 38-45. (In Russ.)
5. Saydakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. Role of hepatitis C virus coinfection in violation of productive thymic function in HIV-infected patients under immunologically inefficient antiretroviral therapy. *Meditinskaya Immunologiya*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 543-552. (In Russ.)
6. Adams S.P., Kricke S., Ralph E., Gilmour N., Gilmour K.C. A comparison of TRECs and flow cytometry for naive T cell quantification. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, vol. 191, no. 2, pp. 198-202. doi: 10.1111/cei.13062.
7. Amu S., Ruffin N., Rethi B., Chiodi F. Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection. *AIDS*, 2013, vol. 27, no. 15, pp. 2323-2334. doi: 10.1097/QAD.0b013e328361a427.
8. Cuvelier P., Roux H., Couëdel-Courteille A., Dutrieux J., Naudin C., Charmeteau de Muylder B., Cheynier R., Squara P., Marullo S. Protective reactive thymus

- reactive thymus hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care.* - 2021. - Vol. 25, № 1. - P. 4. doi: 10.1186/s13054-020-03440-1.
9. 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. - № 11. - P. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
10. Gulzar N., Copeland K.F. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection // *Curr. HIV Res.* - 2004. - Vol. 2, № 1. - P. 23-37. doi: 10.2174/1570162043485077.
11. Kennedy A.E., Cook L., Breznik J.A., Cowbrough B., Wallace J.G., Huynh A., Smith J.W., Son K., Stacey H., Ang J., McGeer A., Coleman B.L., Larché M., Larché M., Hambly N., Nair P., Ask K., Miller M.S., Bramson J., Levings M.K., Nazy I., Svenningsen S., Mukherjee M., Dawn M.E. Bowdish. Lasting changes to circulating leukocytes in people with mild SARS-CoV-2 infections. *medRxiv* 2021.09.25.21264117; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.25.21264117>.
12. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Larin S.S., Sviridova D.A., Gracheva A.S., Chursinova J.V., Stepanov V.A., Redkin I.V., Avdeikina L.S., Rumyantsev A.G., Kuzovlev A.N., Salnikova L.E. TREC/KREC levels in young COVID-19 patients // *Diagnostics (Basel).* - 2021. - Vol. 11, № 8. - P. 1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486.
13. Khoury G., Rajasuriar R., Cameron P.U., Lewin S.R. The role of naïve T-cells in HIV-1 pathogenesis: an emerging key player // *Clin. Immunol.* - 2011. - Vol. 141, № 3. - P. 253-267. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.002.
14. Kratzer B., Trapin D., Ettel P., Körmöcz U., Rottal A., Tuppy F., Feichter M., Gattinger P., Borochova K., Dorofeeva Y., Tulaeva I., Weber M., Grabmeier-Pfistershammer K., Tauber P.A., Gerdov M., Mühl B., Perkmann T., Fae I., Wenda S., Führer H., Henning R., Valenta R., Pickl W.F. Immunological imprint of COVID-19 on human peripheral blood leukocyte populations // *Allergy.* - 2021. - Vol. 76, № 3. - P. 751-765. doi: 10.1111/all.14647.
15. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19 // *Vaccines.* - 2022. - № 10. - P. 242. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020242>.
16. Lewin S.R., Ribeiro R.M., Kaufmann G.R., Smith D., Saunders J., Law M., Solomon A., Cameron P.U., Cooper D., Perelson A.S. Dynamics of T cells and TCR excision circles differ after treatment of acute and chronic HIV infection // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169, № 8. - P. 4657-4666. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4657.
17. Li Q., Xu W., Li W.X., Huang C.L., Chen L. Dynamics of cytokines and lymphocyte subsets associated with the poor prognosis of severe COVID-19 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2020. - Vol. 24, № 23. - P. 12536-12544. doi: 10.26355/eurrev_202012_24051.
18. Liu Y., Pan Y., Hu Z., Wu M., Wang C., Feng Z., Mao C., Tan Y., Liu Y., Chen L., Li M., Wang G., Yuan Z., Diao B., Wu Y., Chen Y. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe Coronavirus Disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells // *Clin. Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 71, № 16. - P. 2150-2157. doi: 10.1093/cid/ciaa630.
19. Osterdahl M.F., Christakou E., Hart D., Harris F., Shahrabi Y., Pollock E. et al. Concordance of B and T cell responses to SARS-CoV-2 infection, irrespective of symptoms suggestive of COVID-19. *medRxiv* 2022.02.03.22270393; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.03.22270393>.
20. Paghera S., Quiros-Roldan E., Sottini A., Properzi M., Castelli F., Imberti L. Lymphocyte homeostasis is maintained in perinatally HIV-infected patients after three decades of life // *Immun. Ageing.* - 2019. - № 16. - P. 26. doi: 10.1186/s12979-019-0166-7.
21. Payne H., Chain G., Adams S., Hunter P., Luckhurst N., Gilmour K. et al. Naïve B cell output in HIV-infected and HIV-uninfected children // *AIDS Res. Hum. Retro-viruses.* - 2019. - Vol. 35, № 1. - P. 33-39. <https://doi.org/10.1089/AID.2018.0170>.
22. Perdomo-Celis F., Taborda N.A., Rugeles M.T. CD8+ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy // *Front. Immunol.* - 2019. - № 10. - P. 1896. Published 2019 Aug 9. doi:10.3389/fimmu.2019.01896.
23. Quiros-Roldan E., Serana F., Chiarini M. et al. Effects of combined antiretroviral therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients // *J. Transl. Med.* - 2012. - № 10. - P. 94. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-94>.
24. Rb-Silva R., Nobrega C., Azevedo C., Athayde E., Canto-Gomes J., Fer-reira I., Cheynier R., Yates A.J., Horta A., Correia-Neves M. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-Infected patients initiating antiretroviral therapy // *Front. Immunol.* - 2019. - № 10. - P. 25. doi: 10.3389/fimmu.2019.00025.
25. Rutkowska E., Kwiecień I., Kulik K., Chelstowska B., Kłos K., Rzepecki P., Chciałowski A. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19 // *Cells.* - 2021. - Vol. 10, № 1. - P. 82. doi: 10.3390/cells10010082.
- hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2021, vol. 25, no. 1, pp. 4. doi: 10.1186/s13054-020-03440-1.
9. 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, no. 11, pp. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
10. Gulzar N., Copeland K.F. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection. *Curr. HIV Res.*, 2004, vol. 2, no. 1, pp. 23-37. doi: 10.2174/1570162043485077.
11. Kennedy A.E., Cook L., Breznik J.A., Cowbrough B., Wallace J.G., Huynh A., Smith J.W., Son K., Stacey H., Ang J., McGeer A., Coleman B.L., Larché M., Larché M., Hambly N., Nair P., Ask K., Miller M.S., Bramson J., Levings M.K., Nazy I., Svenningsen S., Mukherjee M., Dawn M.E. Bowdish. Lasting changes to circulating leukocytes in people with mild SARS-CoV-2 infections. *medRxiv*, 2021.09.25.21264117. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.25.21264117>.
12. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Larin S.S., Sviridova D.A., Gracheva A.S., Chursinova J.V., Stepanov V.A., Redkin I.V., Avdeikina L.S., Rumyantsev A.G., Kuzovlev A.N., Salnikova L.E. TREC/KREC levels in young COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. no. 1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486.
13. Khoury G., Rajasuriar R., Cameron P.U., Lewin S.R. The role of naïve T-cells in HIV-1 pathogenesis: an emerging key player. *Clin. Immunol.*, 2011, vol. 141, no. 3, pp. 253-267. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.002.
14. Kratzer B., Trapin D., Ettel P., Körmöcz U., Rottal A., Tuppy F., Feichter M., Gattinger P., Borochova K., Dorofeeva Y., Tulaeva I., Weber M., Grabmeier-Pfistershammer K., Tauber P.A., Gerdov M., Mühl B., Perkmann T., Fae I., Wenda S., Führer H., Henning R., Valenta R., Pickl W.F. Immunological imprint of COVID-19 on human peripheral blood leukocyte populations. *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 3, pp. 751-765. doi: 10.1111/all.14647.
15. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines*, 2022, no. 10, pp. 242. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020242>.
16. Lewin S.R., Ribeiro R.M., Kaufmann G.R., Smith D., Saunders J., Law M., Solomon A., Cameron P.U., Cooper D., Perelson A.S. Dynamics of T cells and TCR excision circles differ after treatment of acute and chronic HIV infection. *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 8, pp. 4657-4666. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4657.
17. Li Q., Xu W., Li W.X., Huang C.L., Chen L. Dynamics of cytokines and lymphocyte subsets associated with the poor prognosis of severe COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 24, no. 23, pp. 12536-12544. doi: 10.26355/eurrev_202012_24051.
18. Liu Y., Pan Y., Hu Z., Wu M., Wang C., Feng Z., Mao C., Tan Y., Liu Y., Chen L., Li M., Wang G., Yuan Z., Diao B., Wu Y., Chen Y. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe Coronavirus Disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 16, pp. 2150-2157. doi: 10.1093/cid/ciaa630.
19. Osterdahl M.F., Christakou E., Hart D., Harris F., Shahrabi Y., Pollock E. et al. Concordance of B and T cell responses to SARS-CoV-2 infection, irrespective of symptoms suggestive of COVID-19. *medRxiv* 2022.02.03.22270393. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.03.22270393>.
20. Paghera S., Quiros-Roldan E., Sottini A., Properzi M., Castelli F., Imberti L. Lymphocyte homeostasis is maintained in perinatally HIV-infected patients after three decades of life. *Immun. Ageing.*, 2019, no. 16, pp. 26. doi: 10.1186/s12979-019-0166-7.
21. Payne H., Chain G., Adams S., Hunter P., Luckhurst N., Gilmour K. et al. Naïve B cell output in HIV-infected and HIV-uninfected children. *AIDS Res. Hum. Retro-viruses*, 2019, vol. 35, no. 1, pp. 33-39. <https://doi.org/10.1089/AID.2018.0170>.
22. Perdomo-Celis F., Taborda N.A., Rugeles M.T. CD8+ T-cell response to HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 1896. Published 2019 Aug 9. doi:10.3389/fimmu.2019.01896.
23. Quiros-Roldan E., Serana F., Chiarini M. et al. Effects of combined antiretroviral therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients. *J. Transl. Med.*, 2012, no. 10, pp. 94. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-94>.
24. Rb-Silva R., Nobrega C., Azevedo C., Athayde E., Canto-Gomes J., Fer-reira I., Cheynier R., Yates A.J., Horta A., Correia-Neves M. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-Infected patients initiating antiretroviral therapy. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 25. doi: 10.3389/fimmu.2019.00025.
25. Rutkowska E., Kwiecień I., Kulik K., Chelstowska B., Kłos K., Rzepecki P., Chciałowski A. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 82. doi: 10.3390/cells10010082.

26. Savchenko A. A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease // *Viruses*. – 2022. – № 14. – P. 646. <https://doi.org/10.3390/v14030646>.
27. Sheikh V., Dersimonian R., Richterman A. G., Porter B. O., Natarajan V., Burbelo P. D. et al. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery // *AIDS*. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 31-39. doi: 10.1097/QAD.0000000000000006.
28. Silva-Freitas M. L., Corrêa-Castro G., Cota G. F., Giacoia-Gripp C., Rabello A., Teixeira Dutra J., de Vasconcelos Z. F. M., Savino W., Da-Cruz A. M., Santos-Oliveira J. R. Impaired thymic output can be related to the low immune reconstitution and T cell repertoire disturbances in relapsing visceral leishmaniasis associated HIV/AIDS patients // *Front. Immunol.* – 2020. – 20. – № 11. – P. 953. doi: 10.3389/fimmu.2020.00953.
29. Søndergaard J. N., Tulyeu J., Edahiro R., Shira Y., Yamaguchi Y., Murakami T., Morita T., Kato Y., Hirata H., Takeda Y., Okuzaki D., Sakaguchi S., Kumanogoh A., Okada Y., Wing J. B. Regulatory T-cells are central hubs for age-, sex- and severity-associated cellular networks during COVID-19. *medRxiv* 2022.01.06.22268711; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.06.22268711>.
30. Taiwo B., Barcena L., Tressler R. Understanding and controlling chronic immune activation in the HIV-infected patients suppressed on combination antiretroviral therapy // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 21-32. doi: 10.1007/s11904-012-0147-3.
31. Taye S., Lakew M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia // *BMC Immunol.* – 2013. – № 14. – P. 23. doi: 10.1186/1471-2172-14-23.
32. Yang X., Su B., Zhang X., Liu Y., Wu H., Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 597-612. doi: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
33. Zeng Z., Hong X. Y., Li Y., Chen W., Ye G., Li Y., Luo Y. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19 // *Biomark. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 17. – P. 1619-1629. doi: 10.2217/bmm-2020-0410.
26. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease. *Viruses*, 2022, no. 14, pp. 646. <https://doi.org/10.3390/v14030646>.
27. Sheikh V., Dersimonian R., Richterman A.G., Porter B.O., Natarajan V., Burbelo P.D. et al. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery. *AIDS*, 2014, vol. 28, no. 1, pp. 31-39. doi: 10.1097/QAD.0000000000000006.
28. Silva-Freitas M.L., Corrêa-Castro G., Cota G.F., Giacoia-Gripp C., Rabello A., Teixeira Dutra J., de Vasconcelos Z.F.M., Savino W., Da-Cruz A.M., Santos-Oliveira J.R. Impaired thymic output can be related to the low immune reconstitution and T cell repertoire disturbances in relapsing visceral leishmaniasis associated HIV/AIDS patients. *Front. Immunol.*, 2020, 20, no. 11, pp. 953. doi: 10.3389/fimmu.2020.00953.
29. Søndergaard J.N., Tulyeu J., Edahiro R., Shira Y., Yamaguchi Y., Murakami T., Morita T., Kato Y., Hirata H., Takeda Y., Okuzaki D., Sakaguchi S., Kumanogoh A., Okada Y., Wing J.B. Regulatory T-cells are central hubs for age-, sex- and severity-associated cellular networks during COVID-19. *medRxiv*, 2022.01.06.22268711. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.06.22268711>.
30. Taiwo B., Barcena L., Tressler R. Understanding and controlling chronic immune activation in the HIV-infected patients suppressed on combination antiretroviral therapy. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 21-32. doi: 10.1007/s11904-012-0147-3.
31. Taye S., Lakew M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Immunol.*, 2013, no. 14, pp. 23. doi: 10.1186/1471-2172-14-23.
32. Yang X., Su B., Zhang X., Liu Y., Wu H., Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 107, no. 4, pp. 597-612. doi: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
33. Zeng Z., Hong X.Y., Li Y., Chen W., Ye G., Li Y., Luo Y. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark. Med.*, 2020, vol. 14, no. 17, pp. 1619-1629. doi: 10.2217/bmm-2020-0410.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Веселова Елена Игоревна

научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии.

E-mail: drveselovae@mail.ru

ORCID 0000-0003-4339-126X

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

ORCID 0000-0002-3091-4677

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

ORCID 0000-0001-6596-9777

Каминский Григорий Дмитриевич

доктор медицинских наук,
руководитель научного отдела инфекционной патологии.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Elena I. Veselova

Researcher of Infectious
Pathology Research Department.

Email: drveselovae@mail.ru

ORCID 0000-0003-4339-126X

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Senior Researcher.

Email: olga.lovacheva@yandex.ru

ORCID 0000-0002-3091-4677

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

ORCID 0000-0001-6596-9777

Grigoriy D. Kaminskiy

Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Pathology Research Department.

E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID 0000-0002-3016-6920

Кудлай Дмитрий Анатольевич

*ФГБУ Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID 0000-0003-1878-4467*

Email: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID 0000-0002-3016-6920

Dmitry A. Kudlay

*Immunology Research Institute
by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory no.71.
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Email: D624254@gmail.com
ORCID 0000-0003-1878-4467*

Поступила 28.01.2022

Submitted as of 28.01.2022



Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез

Р. С. АЛЬЖАНОВ¹, А. В. ПЯТИБРАТОВА¹, Д. В. КРАСНОВ^{1,2}, Д. В. КАПУСТИН^{2,3}, С. В. АНУФРИЕВ^{1,2}

¹ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинических и лабораторных особенностей течения COVID-19 у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, анализ изменений в легких, вызванных COVID-19, у пациентов с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 66 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница» г. Новосибирска с подтвержденным COVID-19 в период с мая 2020 г. по май 2021 г. Изучены клинические проявления, содержание CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ, наличие вторичных инфекций.

Результаты. У пациентов с выраженным и глубоким иммунодефицитом коронавирусная инфекция чаще протекала в легкой и среднетяжелой форме, а у иммунокомпетентных – в среднетяжелой и тяжелой форме. Однако пациенты с глубоким иммунодефицитом были подвержены большему риску неблагоприятного исхода в связи с лимфогематогенным прогрессированием туберкулеза и наличием оппортунистических инфекций.

Заключение. При диагностике и лечении COVID-19 у пациентов с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекция и туберкулез – важно учитывать форму туберкулезного процесса и уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, COVID-19, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, иммунодефицит, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Альжанов Р. С., Пятибратова А. В., Краснов Д. В., Капустин Д. В., Ануфриев С. В. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21>

Clinical and Laboratory Specific Parameters of COVID-19 in Patients with TB/HIV Co-infection

R. S. ALZHANOV¹, A. V. PYATIBRATOVA¹, D. V. KRASNOV^{1,2}, D. V. KAPUSTIN^{2,3}, S. V. ANUFRIEV^{1,2}

¹Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³City Infectious Clinical Hospital no. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study clinical and laboratory specific parameters of the COVID-19 course in patients with TB/HIV co-infection, to analyze changes in the lungs caused by COVID-19 in patients with pulmonary tuberculosis and concurrent HIV infection.

Subjects and Methods. 68 HIV-infected patients aged 18-66 years old were included in the study, they all were admitted to the Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, with confirmed COVID-19 from May 2020 to May 2021. Clinical manifestations, CD4 count and HIV RNA level, and the presence of secondary infections were assessed.

Results. In patients with severe and profound immunodeficiency, coronavirus infection was more often mild to moderate, and in immunocompetent patients – moderate to severe. However, patients with profound immunodeficiency were at greater risk of an adverse outcome due to lymphohematogenic progression of tuberculosis and concurrent opportunistic infections.

Conclusion. When diagnosing and treating COVID-19 in patients with comorbid HIV infection and tuberculosis, it is important to consider the form of tuberculosis and CD4⁺ count.

Key words: tuberculosis, HIV infection, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus infection, immunodeficiency, antiretroviral therapy

For citations: Alzhanov R. S., Pyatibratova A. V., Krasnov D. V., Kapustin D. V., Anufriev S. V. Clinical and laboratory specific parameters of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 14-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21>

Для корреспонденции:

Альжанов Рустам Салавдиевич
E-mail: Rust1203ik@gmail.com

Correspondence:

Rustam S. Alzhanov
Email: Rust1203ik@gmail.com

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. официально заявила, что

COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, достиг уровня пандемии [22].

Известно, что COVID-19 имеет особенности течения в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний, в частности некоторых видов иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией, которая на сегодняшний день также является глобальной проблемой мирового здравоохранения. Согласно глобальной статистике по ВИЧ UNAIDS, на конец 2020 г. общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составило 37,7 млн [30,2-45,1 млн] человек [21]. Неблагоприятная эпидемическая обстановка наблюдается и в России, а число больных с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе превышает средний российский показатель примерно в 1,5 раза.

Неконтролируемая репликация ВИЧ вызывает в организме широкий спектр иммунологических нарушений с прогрессирующей потерей функциональности CD4⁺ Т-клеток и В-клеток, что приводит к повышенному риску развития оппортунистических инфекций и онкологических заболеваний [19, 23]. ВИЧ обладает множеством молекулярных механизмов, нацеленных на создание и поддержание латентной инфекции и приводящих к хроническому иммунному расстройству [10, 16]. Легкие являются одним из резервуаров для ВИЧ, способствуя стойкому системному воспалению. Пневмонии, вызванные различными патогенами, были основной причиной смерти до эпохи антиретровирусной терапии (АРВТ) [5]. Внедрение АРВТ с середины 1990-х годов существенно улучшило качество и продолжительность жизни лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [12, 13, 18]. Однако АРВТ не приводит к элиминации вируса из популяции и требует пожизненного приема препаратов. Также длительный прием АРВТ влияет на иммунный ответ в респираторном тракте, подвергая легкие повышенной частоте заболеваний [7, 20].

Среди инфекционных агентов, вызывающих поражения легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией, актуальным остается туберкулез. Особую угрозу представляет комбинированное поражение легких: COVID-19 + туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время туберкулез является ведущей иммуносупрессивной инфекцией и наиболее частой причиной смерти среди ЛЖВ [17]. У ЛЖВ вероятность развития активного туберкулеза в 18 (15-21) раз выше, чем у людей без ВИЧ. Эпидемия COVID-19 обратила вспять многолетний прогресс в борьбе с туберкулезом. В 2020 г. от туберкулеза в мире умерло 1,5 млн ВИЧ-негативных и 214 тыс. ВИЧ-позитивных людей, при этом общий показатель снизился до уровня 2017 г. [1]. Данная ситуация сложилась в первую очередь из-за возникших сложностей в ранней диагностике туберкулеза в условиях пандемии COVID-19 [4]. Во всем мире, в том числе и в России, наблюдается снижение количества выявленных больных туберкулезом, что связано и со снижением охвата населения мероприятиями по выявлению больных туберкулезом из-за

опасений заразиться SARS-CoV-2 в медицинских организациях [1, 4].

ЛЖВ могут иметь более высокий риск развития осложнений, связанных с COVID-19, и, соответственно, плохих исходов, чему способствует и развитие нескольких инфекций, и нежелательные явления от приема АРВТ [11, 6]. Предполагается, что наличие туберкулеза легких будет усугублять течение COVID-19. Также недостаточно изучены вопросы лекарственного взаимодействия противотуберкулезных препаратов (ПТП) с лекарствами, используемыми для лечения COVID-19 и АРВТ [8].

Данные о сочетании этих трех инфекций в литературе немногочисленны, количество зарегистрированных случаев невелико, а полученные данные противоречивы [2, 9, 14, 15].

Цель исследования: изучение клинических и лабораторных особенностей течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, анализ динамики изменений в легких при их комбинированном поражении различными инфекционными агентами на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

В исследование включено 68 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 66 лет, госпитализированных с подтвержденным COVID-19 в ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница» г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГОНКТБ») в период с мая 2020 г. по май 2021 г.

Критерии включения в исследование: наличие подтвержденного туберкулеза легких и его сочетание с внелегочными локализациями; наличие установленного диагноза ВИЧ-инфекции (СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»); подтверждение COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Наличие изменений в легких и грудной клетке подтверждалось лучевыми методами: рентген-исследования органов грудной клетки (ОГК), компьютерной томографии (КТ) ОГК, УЗИ плевральных полостей и перикарда.

Для верификации этиологии вторичных инфекций проводились: бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ); ПЦР-исследование мокроты на вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*; ПЦР-исследование ликвора на ЦМВ, ВЭБ, МБТ, криптококки; микроскопия мокроты и мазков из зева на грибы. Для исключения септического процесса проводилось бактериологическое и культуральное исследование крови.

Исследование биологического материала (мокрота, плевральный экссудат, ликвор, аспират из дыхательных путей) на МБТ выполнялось методами прямой микроскопии с окраской по Цилю –

Нильсену, люминесцентной бактериоскопии, посева на плотной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой – в автоматизированной системе Bactec MGIT 960. Определялась чувствительность МБТ к ПТП методом абсолютных концентраций и на системе GeneXpert MTB/RIF [3]. Лечение COVID-19 проводилось в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования

В исследуемой группе из 68 пациентов преобладали мужчины – 47 (69,2%) человек. Возраст больных варьировал от 18 до 55 лет. По результатам проведенного анализа установлено, что у большинства пациентов – 97,1% (66/68) – присоединение туберкулеза развилось через 5-8 лет после верификации ВИЧ-инфекции на фоне прогрессирования иммунодефицита. У 2 пациентов, ранее не обращавшихся в медицинские организации, ВИЧ-инфекция была выявлена одновременно с туберкулезом. Среди путей инфицирования ВИЧ преобладал парентеральный – 85,3% (58 чел.). Из них 34,5% (20/58 чел.) были активными потребителями инъекционных наркотиков.

Большинство пациентов – 61,7% (42/68 чел.) – имели положительный результат на ВИЧ 3 и более лет, 20,6% (14/68) – от 1 до 3 лет, 14,8% (10 чел.) – до 1 года, у 2,9% (2 чел.) был выявлен при поступлении в стационар. Среди 68 пациентов 21 (30,8%) прини-

мал АРБТ до поступления в стационар по поводу COVID-19, а у 13,3% (9/68 чел.) она была назначена при госпитализации, остальные 55,9% (38/68) АРБТ не получали, у 6 из них АРТ при поступлении не была назначена по тяжести состояния.

Из 21 пациента, принимавших АРБТ до госпитализации, получало тенофовирсодержащие режимы 80,9% (17 чел.) (тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ННИОТ – 14 чел.; тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ингибиторы протеазы – 3 чел.). Схемы, содержащие в качестве базисного препарата абакавир 600 мг, получали 14,3% (3 чел.). Все 9 пациентов, которым АРБТ была начата во время лечения COVID-19, получали тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + долутегравир 50 мг (рис. 1).

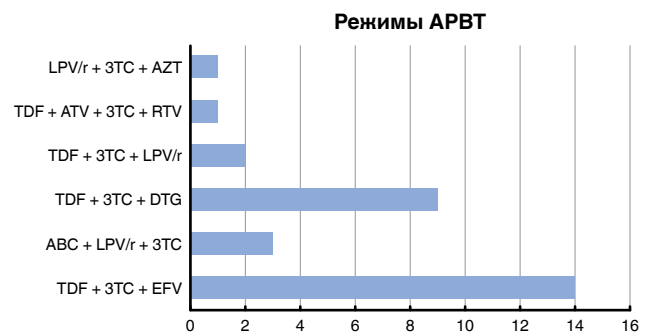


Рис. 1. Режимы АРБТ у 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией (по оси X – число пациентов)

Fig. 1. ART regimens in 30 patients with HIV infection (X axis is the number of patients)

По результатам дообследования 68 больных у них установлена 4Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции (83,8 и 16,2% соответственно).

Из 68 пациентов изолированное поражение легких было у 60,3% (41 чел.) (рис. 2), туберкулез нескольких локализаций – у 39,7% (27 чел.) (рис. 3).

Лекарственная устойчивость МБТ была выявлена у 39,7% (27/68 чел.), из них множественная лекарственная устойчивость – у 79,9% (20/27 чел.).

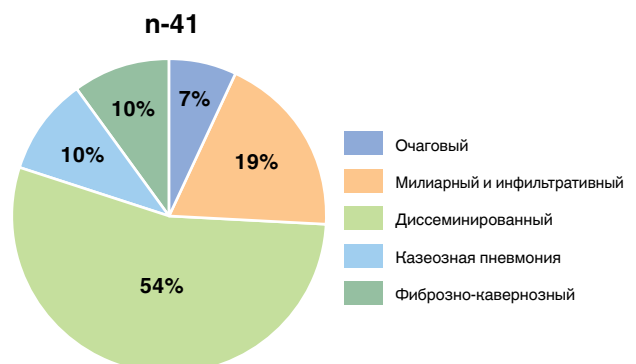


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза при изолированном поражении легких

Fig. 2. Clinical forms of tuberculosis with focal pulmonary lesions

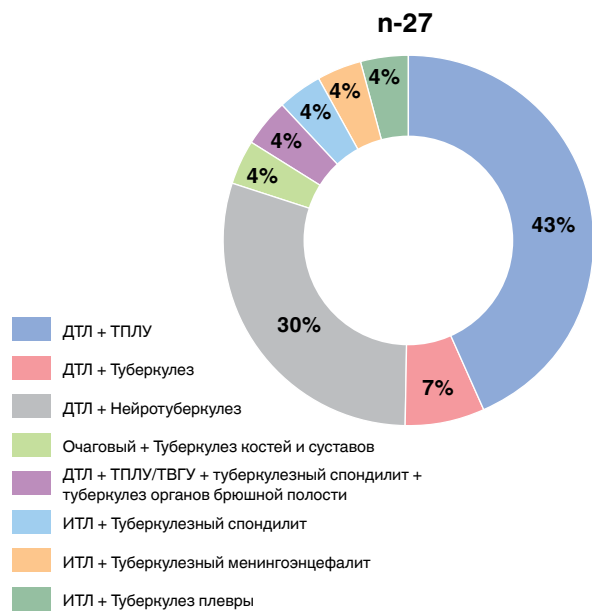


Рис. 3. Сочетание форм туберкулеза при нескольких локализациях

Fig. 3. The combination of tuberculosis forms in several localizations

Всем пациентам был утвержден режим химиотерапии согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых МЗ РФ 2020 г.» с учетом теста на лекарственную чувствительность МБТ и переносимости пациентом ПТП.

Отягощающим фактором течения заболевания была коморбидность. У 52,9% (36 чел.) была анемия разной степени выраженности, тромбоцитопения $< 100 \times 10^3$ – у 8,8% (6 чел.), панмиелофтиз – у 4,4% (3 чел.).

У 10,3% (7 чел.) имелся цирроз печени класса В и С по Чайлд-Пью, с синдромом портальной гипертензии и асцитом. У 5,8% (4 чел.) была хроническая обструктивная болезнь легких 2-й или 3-й степени, у 10,3% (7 чел.) – хроническая болезнь почек C_3 - C_5 с осложнением в виде острой почечной недостаточности, что потребовало проведения заместительной терапии. По одному случаю наблюдались такие нозологические формы, как сахарный диабет 2-го типа, хроническая легочно-сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением, потребовавшим эндоскопического гемостаза и заместительной гемотрансфузионной терапии. Вторичные бактериальные пневмонии были диагностированы у 8,8% (6 чел.), среди возбудителей выявлены *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Strep. viridans*, *Burkholderia cepacia*.

У 11,7% (8 чел.) методом ПЦР в крови был диагностирован вирус Эпштейна – Барр, у 2,9% (2 чел.) – инвазивный легочный микоз.

Лихорадочный синдром не являлся патогномоничным, так как имелся у данной категории больных в течение длительного времени (от не-

скольких недель до 2,5-3,0 мес.) и предшествовал положительному результату ПЦР на *SARS-CoV-2*. Частота встречаемости симптомов, характерных для COVID-19, представлена на рис. 4. Гастроэнтеритическая форма COVID-19 зарегистрирована у 1 пациента и сопровождалась диареей, болями в мезогастрии.

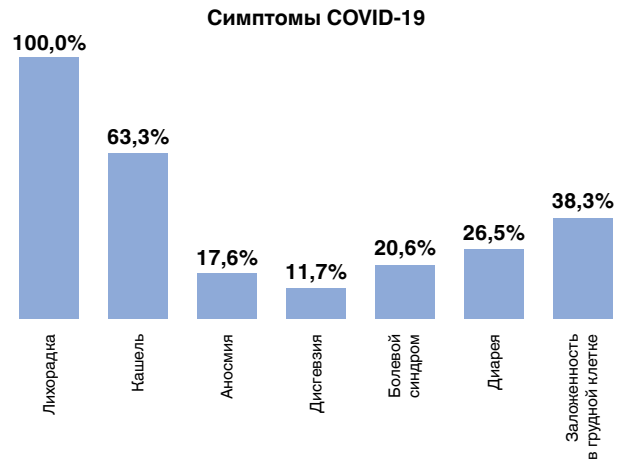


Рис. 4. Частота встречаемости симптомов, характерных для COVID-19

Fig. 4. Frequency of symptoms characteristic of COVID-19

У 26,5% (18 чел.) заболевание COVID-19 протекало в форме ОРВИ и фарингита, у 7,3% (5 чел.) – зарегистрирован трахеобронхит. У 20,6% (14 чел.) – было бессимптомное течение.

Пневмония, ассоциированная с COVID-19, была диагностирована на КТ ОГК у 45,6% (31 чел.). Из них у 54,8% (17/31 чел.) имелось двустороннее поражение, у 29% (9/31 чел.) – одностороннее поражение в пределах доли легкого, у 16,2% (5 чел.) – сегментарная пневмония.

Дыхательная недостаточность разной степени выраженности была у большей части пациентов. Непосредственная потребность в респираторной поддержке через интраназальный катетер имела у 11,8% пациентов (8/68 чел.) на протяжении 12 (± 2) дней. Одному пациенту потребовалась неинвазивная искусственная вентиляция легких через лицевую маску nCPAP.

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 4 группы по степени выраженности иммунных нарушений согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у взрослых МЗ РФ 2020». Отсутствие иммунодефицита или незначительное его снижение – $CD4 > 500$ кл/мкл было у 7,4% (5 чел.) – 1-я группа; умеренный иммунодефицит – $CD4 350-499$ кл/мкл был у 7,4% (5 чел.) – 2-я группа; выраженный иммунодефицит – $CD4 200-349$ кл/мкл – у 10,3% (7 чел.) – 3-я группа; тяжелый иммунодефицит $CD4 < 200$ кл/мкл – у 72% (49 чел.) – 4-я группа, из них у 9 пациентов уровень $CD4$ был менее 20 кл/мкл. У 2,9% (2 чел.) иммунологический статус уточнить не удалось.

Отмечена взаимосвязь между уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов и наличием изменений в легочной ткани.

Как видно из табл. 1, были выявлены существенные значимые различия среди пациентов с наличием пневмонии по средним показателям и 95%-ному ДИ. У пациентов с развитием пневмонии были значимо лучше показатели CD4 (331 ± 285), чем у пациентов без пневмонии (164 ± 179).

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,879. Связь между исследуемыми признаками (развитие пневмонии и количество CD4) – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая, зависимость признаков статистически значима (p < 0,05).

У пациентов с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладало легкое течение COVID-19 (63,2%) и отсутствовало тяжелое поражение легких. Полученные результаты можно объяснить тем, что у ЛЖВ из-за угнетения функции иммунной системы нарушается функция антиген-репрезентирующей системы, происходит истощение пула CD4⁺, CD8⁺-клеток, значительно реже встречается системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако важно отметить, что на фоне глубокого иммунодефицита, которое отмечалось в 4-й группе, за счет клинической формы туберкулезного процесса (преобладание диссеминированных форм с лимфогематогенной генерализацией) и присоединения вторичных инфекционных агентов риск неблагоприятного исхода возрастал по сравнению с пациентами из 1-й и 2-й групп. При этом вероятность летального исхода была выше при уровне CD4⁺ менее 75 кл/мкл.

В соответствии с табл. 2, при анализе показателя «CD4⁺» при разных «исходах заболевания» были выявлены значимые его различия (p = 0,008) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

При оценке зависимости вероятности показателя «исход заболевания» от показателя «CD4⁺» с помощью ROC-анализа была получена кривая (рис. 5). Площадь под ROC-кривой составила 0,731 ± 0,068 с 95%-ным ДИ 0,598-0,865. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,008).

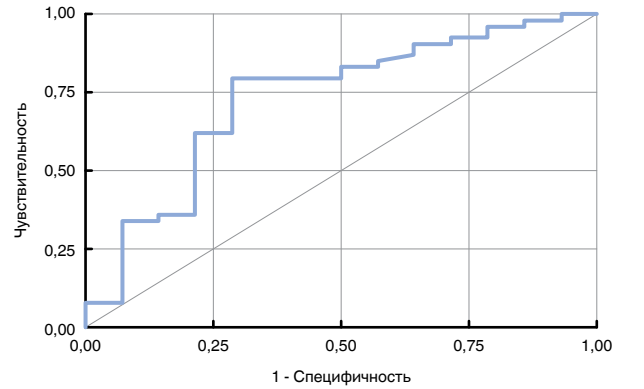


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «исход заболевания» от показателя «CD4⁺»

Fig. 5. ROC-curve characterizing the correlation of the chances of a certain disease outcome and CD4⁺ count

Пороговое значение показателя «CD4⁺» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 75 000. Исход заболевания «улучшение» прогнозировалось при значении показателя «CD4⁺» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 79,2 и 71,4% соответственно (рис. 6).

Также отмечена взаимосвязь между распространенностью туберкулезного процесса в легких и характером пневмонии, ассоциированной с COVID-19. (COVID-пневмония). Под распространенным ту-

Таблица 1. Показатель CD4⁺ среди пациентов с наличием/отсутствием COVID-пневмонии

Table 1. CD4⁺ count in patients with or without COVID-associated pneumonia

Показатель	Категории	CD4 ⁺ (кл/мкл)		n (чел.)	p
		M ± SD	95%-ный ДИ		
COVID-пневмония	нет	164 ± 179	105-224	37	0,007*
	есть	331 ± 285	227-436	31	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Используемый метод: t-критерий Уэлча

Таблица 2. Средний показатель CD4⁺ у пациентов с разным исходом COVID-19

Table 2. Mean CD4⁺ count in patients with different COVID-19 outcomes

Показатель	Категории	CD4 ⁺ (кл/мкл)		n	p
		Me	Q ₁ -Q ₃		
Исход заболевания	Летальный	51	18-108	14	0,008*
	Улучшение	195	85-399	53	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни); Me – «медиана CD4⁺ (кл/мкл); Q₁-Q₃ – границы CD4⁺ (кл/мкл)

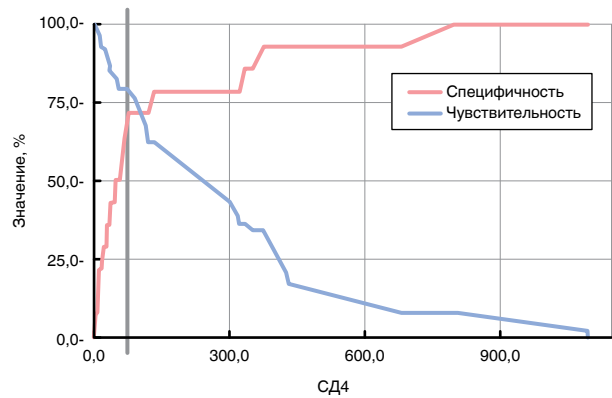


Рис. 6. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «CD4⁺»

Fig. 6. Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on CD4⁺ limits

беркулезом легких мы понимали поражение более трех сегментов легкого. Пациенты с диагностированной COVID-пневмонией были разделены на две группы: «ограничен-

ный туберкулез» легких – 64,5% (20 чел.) – объем поражения не более 3 сегментов; «распространенный туберкулез» легких – 35,5% (11 чел.). Как представлено в табл. 3, в группе «ограниченный туберкулез» легких значимо чаще COVID-пневмония имела двусторонний распространенный характер, а в группе «распространенный туберкулез» легких интерстициальные изменения, характерные для COVID-пневмонии, были односторонними локальными. Эти различия были статистически значимы ($p = 0,022$; используемый метод: точный критерий Фишера).

Заключение

Установлено, что пациенты с ВИЧ-инфекцией с умеренным или незначительным иммунодефицитом (CD4⁺ от 350 до 500 и более кл/мкл) более подвержены среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19, поражению легочной ткани, характерному для COVID-пневмонии. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом (CD4⁺ < 200 кл/мкл) заболевание COVID-19 про-

Таблица 3. Проявления COVID-пневмонии при разной распространенности туберкулеза легких ($n = 31$ пациент)

Table 3. Manifestations of COVID-associated pneumonia with different severity of pulmonary tuberculosis ($n = 31$ patients)

COVID-пневмония	Распространенность туберкулеза легких		p
	ограниченный процесс, абс (%)	распространенный процесс, абс (%)	
Односторонняя, в пределах доли легкого	4 (21,1)	8 (66,7)	0,022*
Двусторонняя полисегментарная	15 (78,9)	4 (33,3)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

текало в легкой форме. При этом риск неблагоприятного исхода увеличивался соответственно выраженности иммунодефицита. При уровне CD4⁺ ниже 75 кл/мкл имела наибольшая вероятность летального исхода, связанная с присоединением вторичных инфекционных агентов и оппортунистических заболеваний. Установлено, что при ограниченном

туберкулезном процессе легких (не более 3 сегментов) достоверно чаще пневмония, ассоциированная с COVID-19, имела двусторонний полисегментарный характер, а при распространенном туберкулезе интерстициальные изменения в легких, характерные для COVID-19, имели локальный характер ($p = 0,022$).

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. Екатеринчева 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.
2. Мишина А. В., Мишин В. Ю., Эргешов А. Э., Собкин А. Л., Сергеева Н. В., Пилипенко С. В., Романов В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 80-87. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87>.
3. Старшинова А. А., Малкова А. М., Старшинова А. А., Карев В. Е., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 153-156.

REFERENCES

1. 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 Infektologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
2. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Sobkin A.L., Sergeeva N.V., Pilipenko S.V., Romanov V.V. New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 80-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87>.
3. Starshinova A.A., Malkova A.M., Starshinova A.A., Karev V.E., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis under conditions of novel coronavirus infection. *Pediatric Journal im. G.N. Speranskogo*, 2021, vol. 100, no. 2, pp. 153-156. (In Russ.)

4. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.
5. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, № 2. – P. 550. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.004. PMID: 33064990.
6. Bouaré F., Laghmari M., Etouche F. N., Arjdal B., Saidi I., Hajhouji F., Ghannane H., Amro L., Tassi N., Benali S. A. Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin // *Pan. Afr. Med. J.*. – 2020. – № 35 (Suppl. S2), 110. [Google Scholar].
7. Cribbs S. K., Crothers K., Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation // *Physiol. Rev.*. – 2020. – № 100. – P. 603-632. [Google Scholar].
8. Farias L. A. B. G., Moreira A. L. G., Corrêa E. A., de Oliveira Lima C. A. L., Lopes I. M. P., de Holanda P. E. L., Nunes F. R., Neto R. D. J. P. Case report: coronavirus disease and pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: report of two cases // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*. – 2020. – № 103. – P. 1593-1596. [Google Scholar].
9. Global Tuberculosis Report 2021 / World Health Organization. – Geneva, 2021. – 44 p.
10. Khanal S., Schank M., El Gazzar M., Moorman J. P., Yao Z. Q. HIV-1 latency and viral reservoirs: existing reversal approaches and potential technologies, targets, and pathways involved in HIV latency studies // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 475. doi: 10.3390/cells10020475.
11. Kumar R., Bhattacharya D. B., Meena D. V. et al. COVID-19 and TB co-infection- 'Finishing touch' in perfect recipe to severity or 'death' // *J. Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e39-e40. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.062.
12. Marcus J. L., Chao C. R., Leyden W. A., Xu L., Quesenberry C. P., Jr., Klein D. B., Towner W. J., Horberg M. A., Silverberg M. J. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*. – 2016. – № 73. – P. 39-46. [Google Scholar].
13. Nagarakanti S. R., Okoh A. K., Grinberg S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection // *J. Med. Virol.*. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1687-1693. doi: 10.1002/jmv.26533.
14. Ortiz-Martínez Y., Mogollón-Vargas J. M., López-Rodríguez M., Rodríguez-Morales A. J. A fatal case of triple coinfection: COVID-19, HIV and tuberculosis // *Travel Med. Infect. Dis.*. – 2021. September-October; 43: 102129. Published online 2021 Jun 24. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102129.
15. Rivas N., Espinoza M., Loban A., Luque O., Jurado J., Henry-Hurtado N., Goodridge A. Case report: COVID-19 recovery from triple infection with *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, and SARS-CoV-2 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*. – 2020. – № 103. – P. 1597-1599. [Google Scholar].
16. Romani B., Allahbakhshi E. Underlying mechanisms of HIV-1 latency // *Virus Genes*. – 2017. – № 53. – P. 329-339. [Google Scholar].
17. Swaminathan S., Nagendran G. HIV and tuberculosis in India // *J. Biosci.*. – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 527-537. [PubMed] [Article] [Google Scholar].
18. Teeraananchai S., Kerr S. J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M. G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis // *HIV Med.*. – 2017. – № 18. – P. 256-266. [Google Scholar].
19. Terahara K., Iwabuchi R., Iwaki R., Takahashi Y., Tsunetsugu-Yokota Y. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model // *Microbes. Infect.*. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 104767. doi: 10.1016/j.micinf.2020.10.003. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049386.
20. Tingxia Lv, Wei Cao, Taisheng Li. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies // *J. Immun. Res.*. – Vol. 2021, Article ID 7316456, 13 pages. 29 September 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/7316456>.
21. UNAIDS. Глобальная статистика по ВИЧ. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
22. WHO, 2020. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na conferência de imprensa sobre COVID-19. Geneva, Switzerland, World Health Organization; Available at: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march-2020>. Accessed March 26, 2020. [Google Scholar].
23. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J. L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: Insights from primary immunodeficiencies // *Curr. Opin. Immunol.*. – 2017. – № 48. – P. 122-133. [CrossRef].
4. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 6-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.
5. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 2, pp. 550. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.004. PMID: 33064990.
6. Bouaré F., Laghmari M., Etouche F.N., Arjdal B., Saidi I., Hajhouji F., Ghannane H., Amro L., Tassi N., Benali S.A. Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin. *Pan. Afr. Med. J.*, 2020, no. 35, suppl. S2, 110. [Google Scholar].
7. Cribbs S.K., Crothers K., Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation. *Physiol. Rev.*, 2020, no. 100, pp. 603-632. [Google Scholar].
8. Farias L.A.B.G., Moreira A.L.G., Corrêa E.A., de Oliveira Lima C.A.L., Lopes I.M.P., de Holanda P.E.L., Nunes F.R., Neto R.D.J.P. Case report: coronavirus disease and pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: report of two cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020, no. 103, pp. 1593-1596. [Google Scholar].
9. Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization. Geneva, 2021, 44 p.
10. Khanal S., Schank M., El Gazzar M., Moorman J.P., Yao Z.Q. HIV-1 latency and viral reservoirs: existing reversal approaches and potential technologies, targets, and pathways involved in HIV latency studies. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 475. doi: 10.3390/cells10020475.
11. Kumar R., Bhattacharya D.B., Meena D.V. et al. COVID-19 and TB co-infection- 'Finishing touch' in perfect recipe to severity or 'death'. *J. Infection*, 2020, vol. 81, no. 3, pp. e39-e40. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.062.
12. Marcus J.L., Chao C.R., Leyden W.A., Xu L., Quesenberry C.P., Jr., Klein D.B., Towner W.J., Horberg M.A., Silverberg M.J. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2016, no. 73, pp. 39-46. [Google Scholar].
13. Nagarakanti S.R., Okoh A.K., Grinberg S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1687-1693. doi: 10.1002/jmv.26533.
14. Ortiz-Martínez Y., Mogollón-Vargas J.M., López-Rodríguez M., Rodríguez-Morales A.J. A fatal case of triple coinfection: COVID-19, HIV and tuberculosis. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2021, September-October, 43: 102129, Published online 2021 Jun 24. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102129.
15. Rivas N., Espinoza M., Loban A., Luque O., Jurado J., Henry-Hurtado N., Goodridge A. Case report: COVID-19 recovery from triple infection with *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, and SARS-CoV-2. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020, no. 103, pp. 1597-1599. [Google Scholar].
16. Romani B., Allahbakhshi E. Underlying mechanisms of HIV-1 latency. *Virus Genes*, 2017, no. 53, pp. 329-339. [Google Scholar].
17. Swaminathan S., Nagendran G. HIV and tuberculosis in India. *J. Biosci.*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 527-537. [PubMed] [Article] [Google Scholar].
18. Teeraananchai S., Kerr S.J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M.G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis. *HIV Med.*, 2017, no. 18, pp. 256-266. [Google Scholar].
19. Terahara K., Iwabuchi R., Iwaki R., Takahashi Y., Tsunetsugu-Yokota Y. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model. *Microbes. Infect.*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 104767. doi: 10.1016/j.micinf.2020.10.003. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049386.
20. Tingxia Lv, Wei Cao, Taisheng Li. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies. *J. Immun. Res.*, vol. 2021, Article ID 7316456, 13 p. 29 September 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/7316456>.
21. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
22. WHO, 2020. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na conferência de imprensa sobre COVID-19. Geneva, Switzerland, World Health Organization; Available at: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march-2020>. Accessed March 26, 2020. [Google Scholar].
23. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: Insights from primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Immunol.*, 2017, no. 48, pp. 122-133. [CrossRef].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская
клиническая туберкулезная больница»,
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

Альжанов Рустам Салавдиевич

заведующий отделением для лечения больных
туберкулезом и COVID-19, врач – торакальный хирург.
E-mail: Rust1203ik@gmail.com

Пятибратова Анна Владимировна

главный врач.
Тел./факс: + 7 (383) 225-59-81.
E-mail: Patav@nso.ru

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по хирургии.
E-mail: Krasnov77@bk.ru

Ануфриев Сергей Васильевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения для лечения
больных туберкулезом и COVID-19.
E-mail: sergej.anufriev.1993@bk.ru

Капустин Дмитрий Вячеславович

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
инфекционных болезней.
630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40.
Тел./факс: + 7 (383) 218-19-95.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
14, Vavilova St.,
Novosibirsk, 630082.

Rustam S. Alzhanov

Head of Department for Treatment of Patients
with Tuberculosis and COVID-19, Thoracic Surgeon.
Email: Rust1203ik@gmail.com

Anna V. Pyatibratova

Head Physician.
Phone/Fax: + 7 (383) 225-59-81.
Email: Patav@nso.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Surgery.
Email: Krasnov77@bk.ru

Sergey V. Anufriev

Anesthesiologist and Emergency Physician of Department
for Treatment of Patients with Tuberculosis and COVID-19.
Email: sergej.anufriev.1993@bk.ru

Dmitriy V. Kapustin

Novosibirsk State Medical University,
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infections Diseases Department.
40, Semyi Shamshinykh St.,
Novosibirsk, 630099.
Phone/Fax: + 7 (383) 218-19-95.

Поступила 12.03.2022

Submitted as of 12.03.2022



Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай)

Е. А. БАЙГОЗИНА

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано достаточно редкое сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 с летальным исходом. Клиническими проявлениями тромбозов стали острая необратимая ишемия нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения и венозный тромбоз левой нижней конечности. Причиной данных тромботических осложнений явилась вирус-индуцированная коагулопатия при наличии факторов риска: старческий возраст, сопутствующие заболевания и отсроченное назначение антикоагулянтов. Механизмы развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 достаточно сложны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: COVID-19, вирус-индуцированная коагулопатия, артериальный и венозный тромбоз

Для цитирования: Байгозина Е. А. Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 22-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-22-25>

Combination of Arterial and Venous Thrombosis in a Patient with the Novel Coronavirus Infection (a Clinical Case)

E. A. BAYGOZINA

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

The presented clinical case demonstrates a rare combination of arterial and venous thrombosis in a patient with severe COVID-19 coronavirus infection and a fatal outcome. The clinical manifestations of thrombosis were acute irreversible ischemia of the lower extremities, acute impairment of cerebral circulation, and venous thrombosis of the left lower extremity. These thrombotic complications were caused by virus-induced coagulopathy deteriorated by such risk factors as an old age, comorbidities and delayed prescription of anticoagulants. The mechanisms of thrombotic complications in patients with COVID-19 are complex and require further investigation.

Key words: COVID-19, virus-induced coagulopathy, arterial and venous thrombosis

For citations: Baygozina E. A. Combination of arterial and venous thrombosis in a patient with the novel coronavirus infection (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 22-25 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-22-25>

Для корреспонденции:

Байгозина Евгения Александровна
E-mail: pulmonology55@mail.ru

Correspondence:

Evgeniya A. Baygozina
Email: pulmonology55@mail.ru

В настоящее время (на 2 апреля 2022 г.) в мире выявлено более 488 млн случаев заражения коронавирусной инфекцией COVID-19, среди которых свыше 6 млн закончились летальным исходом [13].

Одной из причин летальности при тяжелом течении COVID-19 являются тромботические осложнения. Так, по данным [14], 50% летальных исходов при COVID-19 связаны с тромбозами различных локализаций вследствие коагулопатии.

SARS-CoV-2 имеет тропность к двум рецепторам клеток человека: ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) и трансмембранная протеаза серина-2 (TMPRSS2). АПФ-2 высоко экспрессируется не только в клетках альвеолярного эпителия типа I и типа II в легочной ткани человека, но и в эндотелиальных клетках артерий и вен, артериальных гладкомышечных клетках [7].

Понятие «вирусная коагулопатия» не является новым, учитывая аналогичные наблюдения при классической атипичной пневмонии, вызванной вирусом H1N1, включая потребление тромбоцитов, генерацию тромбина и повышенный продукт деградации фибрина, демонстрирующий диссеминированный внутрисосудистый коагуляционный синдром [7]. Известно, что развитие вирусной коагулопатии как одного из проявлений синдрома системной воспалительной реакции является общей чертой тяжелой формы COVID-19 – примерно у 20-50% госпитализированных пациентов наблюдаются изменения в тестах гемостаза – повышенный уровень D-димера, протромбина, тромбоцитопения и/или низкий уровень фибриногена [3, 4].

Механизмы тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 достаточно сложны. Так, известно, что репликация вируса SARS-CoV-2 вызывает

воспалительную инфильтрацию клеток, эндотелиальный апоптоз и микрососудистые протромботические события [4]. Одной из особенностей ковид-ассоциированной коагулопатии является активация фактора Виллебранда, VIII фактора свертывающей системы крови и ангиопоэтина-2 [9].

Важную роль в механизмах тромбоза при COVID-19 играет и чрезмерное высвобождение в организме пациента многих воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [6]. Интерлейкин-6 является ключевым цитокином, который достигает высокой концентрации при тяжелом COVID-19 и является основным активатором коагулопатии, индуцируя экспрессию тканевого фактора и увеличивая выработку фибриногена и тромбоцитов [1, 11]. У пациентов с COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, медиана интерлейкина-6 составляла 121-218 пг/мл [9]. Кроме того, есть доказательства причастности эндотелиита к патогенезу COVID-19. Серия патолого-анатомических исследований при COVID-19 представила доказательства прямой полиорганной инфекции вирусом эндотелиальных клеток с ассоциированным диффузным воспалением, при этом апоптоз и пироптоз были предложены в качестве возможных медиаторов повреждения эндотелия у пациентов [12]. Этот воспалительный эндотелиальный каскад может непосредственно привести к микрососудистой дисфункции и окклюзии сосудов, но также может вызвать гиперкоагуляционное состояние, что приводит к микрососудистому тромбозу. Кроме того, гипоксия как проявление тяжелой формы COVID-19 является одним из триггеров тромбоза через экспрессию гипоксией индуцируемых факторов транскрипции, которые нацелены на несколько генов, регулирующих тромбообразование [6]. Более того, доклиническая модель показала, что SARS-CoV-2 приводит к нарушению тонкого баланса между плазмином и урокиназа-зависимого пути, вызывая накопление фибрина [5].

Частота встречаемости сочетания артериальных и венозных тромбозов при COVID-19 нами в литературе не обнаружена. Имеются лишь единичные наблюдения. Например, в Индии описан случай тромбоза верхней брыжеечной артерии и вены у пациента 45 лет с нетяжелым течением COVID-19 и благоприятным исходом [2]. Имеются данные о случае со смертельным исходом COVID-19 при развитии флотирующего тромба аорты в сочетании с легочной эмболией на фоне тромбоза глубоких вен голени [8].

Мы представляем клинический случай сочетания множественных тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19, проявившихся артериальным тромбозом правой и левой нижних конечностей, головного мозга, а также венозным тромбозом левой нижней конечности.

Пациент Б. (81 год) с положительным экспресс-тестом на COVID-19 доставлен бригадой

скорой медицинской помощи в приемное отделение для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией на базе Омской областной клинической больницы. Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии ввиду тяжести состояния, обусловленного дыхательной недостаточностью, патологией периферических сосудов и нарушением сознания.

Согласно данным анамнеза, общая продолжительность болезни составила на тот момент 10 дней. Первыми симптомами явились кашель и повышение температуры тела до субфебрильной. Обращения за профессиональной медицинской помощью не было. К врачам не обращался, дома принимал нестероидные противовоспалительные и противовирусные препараты. Спустя 5 дней от начала заболевания у пациента появились жалобы на одышку, а также боль, онемение и исчезновение подвижности правой ноги, отек и боль в левой ноге. Одновременно с указанными симптомами появились слабость в левых конечностях, нарушение речи и сознания. Среди сопутствующих заболеваний известны гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

При общем осмотре пациента установлено, что состояние тяжелое; уровень сознания – глубокое оглушение; команды выполнял с трудом, замедленно; кожный покров бледный, теплый; дыхание самостоятельное с инсuffляцией увлажненной кислородно-воздушной смеси с частотой дыхательных движений 24 в минуту; гемодинамика стабильная – артериальное давление 122/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 77 уд/мин; пульс на лучевых артериях ритмичный, удовлетворительных свойств; живот обычного размера, мягкий, при пальпации реакции не отмечалось. Особенности локального статуса нижних конечностей: правая нижняя конечность прохладная на ощупь, выражена мраморность кожи, пульс на стопе на ощупь ослаблен; пульс на магистральных артериях нижних конечностей справа и слева сохранен до подколенной артерии, на стопах четко не определялся; активных движений в правой и левой стопах нет; на левой стопе пассивные движения сохранены; на правой стопе пассивных движений нет; правая голень и стопа бледного цвета, с участками гиперемии; чувствительности на стопах не было.

Неврологический статус пациента: сглаженность носогубной складки слева, снижение тонуса мышц верхней и нижней конечностей слева, «+» симптом Боголепова слева, снижение сухожильных рефлексов слева, «+» симптом Бабинского слева.

В анализе крови: лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерных клеток – 12%; увеличение содержания глюкозы до 15 ммоль/л, АЛТ – до 220 Ед/л, АСТ – до 174 Ед/л, креатинин – до 122 мкмоль/л, С-реактивный белок – 42 мг/л, интерлейкин-6 – 60 пг/мл (N – 0-10 пг/мл); ферритин – 609 мг/л; D-димер – 3,5 мг/л (N – 0,55 мг/л); фибриноген – 4,8 г/л; прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл.

Выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, визуализированы двусторонние интерстициально-инфильтративные изменения в легких, определен высокий риск вирусной пневмонии с площадью поражения легких 65% (КТ-3).

При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей диагностировано: справа в просвете наружной подвздошной артерии, общей бедренной артерии, поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии на всем протяжении имелись множественные локальные и пролонгированные атеросклеротические бляшки, существенно не стенозировавшие просвет сосудов; по задней и передней большеберцовым артериям при цветном доплеровском картировании и доплерографии четко кровотоков не получен. Слева наружная подвздошная и общая бедренные артерии проходимы; в поверхностной бедренной артерии от истока и на всем протяжении при цветном доплеровском картировании и доплерографии кровотоков не получен. Таким образом, при ультразвуковом исследовании артерии выявлены признаки атеросклеротического поражения магистральных артерий нижних конечностей и окклюзия задней и передней большеберцовых артерий правой нижней конечности, а также поверхностной бедренной артерии на всем протяжении левой нижней конечности. Патологические изменения при проведении цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей выглядели следующим образом: слева глубокие вены (наружная подвздошная, общая бедренная, глубокая бедренная, поверхностная бедренная, подколенная вена, межмышечные и берцовые вены) имели расширенный просвет, в котором лоцировались изо- и гипоэхогенные структуры; вены, не сжимаемые датчиком; кровотоков при цветном доплеровском картировании не получен; проксимальная граница тромбоза без признаков флотации, на уровне нижней полой вены. Заключение: ультразвуковые признаки тромбоза вен окклюзивного характера подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента слева.

Для уточнения характера неврологических нарушений пациенту проведена КТ головного мозга, которая выявила признаки острого инфаркта головного мозга по ишемическому типу в бассейне передней среднеточковой артерии.

Пациент был консультирован сосудистым хирургом и неврологом. В отделении реанимации и интенсивной терапии была начата комплексная терапия – ремдесевир, цефоперазон/сульбактам, гепарин, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, цитофлавин, омега-3; длительная оксигенотерапия. Иммуносупрессивная терапия была противопоказана ввиду показателя прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл и наличия палочкоядерного сдвига в периферической крови $> 10\%$.

С учетом диагноза тромбоза подвздошной и бедренной артерий справа пациенту выполнена непрямая тромбэктомия зондом Фогарти из под-

вздошной, поверхностной и глубокой бедренных артерий – получены серые, смешанные тромбы с признаками пристеночной организации.

Спустя 12 ч после операции у больного отмечена отрицательная динамика в локальном и клиническом статусах: правая голень и стопа приобрели цианотичный цвет с мраморным оттенком, чувствительность на стопах не определялась; усугубился неврологический дефицит; в анализах крови – явления нарастания синдрома полиорганной недостаточности. В связи с новыми событиями проведен консилиум, по результату которого у пациента выставлен диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 2. COVID-19-ассоциированный тромбоз подвздошной и бедренной артерий справа. Состояние после не прямой тромбэктомии из правой подвздошной и бедренных артерий справа. Окклюзия берцовых артерий слева, стадия острой ишемии III Б. Флеботромбоз подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента слева. Синдром полиорганной недостаточности. Ишемический инсульт в бассейне передней среднеточковой артерии. ИБС. Стенокардия, ФК 2. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени, риск 3. Сахарный диабет, впервые выявленный» и принято решение об ампутации правого бедра. Оперативное вмешательство проведено без технических сложностей, однако в послеоперационном периоде прогрессировали дыхательная и полиорганная недостаточность; пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Спустя 12 ч после повторного оперативного лечения констатируется биологическая смерть. Общая продолжительность пребывания пациента в стационаре – 2 сут.

Комментарий. У пациента старческого возраста с полиморбидной патологией (артериальная гипертензия, атеросклероз, гипертоническая болезнь, впервые выявленный сахарный диабет) на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 развились осложнения в виде сочетанного артериального и венозного тромбозов одновременно, приведшие к летальному исходу. Данный клинический случай наглядно демонстрирует весь каскад патологических реакций – от триггера (коронавирусная инфекция), с ростом концентрации провоспалительных цитокинов, до активации системы свертывания крови и развития сочетанных тромбозов. Возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания и позднее обращение за медицинской помощью были неблагоприятными факторами наступления летального исхода.

Сочетание тромбоза артерий разных локализаций и вен, диагностированного при жизни, является достаточно редким явлением. Так, по данным метаанализа [10], частота всех артериальных тромбозов составляет 2%; тромбоэмболических осложнений – выше 21%. В 42 исследованиях, отобранных для метаанализа, отдельно изучались группы пациентов

с COVID-19 либо с артериальным тромбозом (редко множественным), либо с венозным.

Приведенный нами клинический случай наглядно показал, что тромботические осложнения с вов-

лечением артерий и вен на фоне антикоагулянтной терапии осложнили тяжелое течение COVID-19 и самым неблагоприятным образом сказались на исходе заболевания.

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. Сироткина О. В., Ермаков А. И., Гайкова Л. Б., Кудлай Д. А., Вавилова Т. В. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2020. – Т. 82, № 4. – С. 35–40.
2. Amaravathi U., Balamurugan N., Pillai V. M. et al. Superior mesenteric arterial and venous thrombosis in COVID-19 // *J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. e103-e107.
3. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. – 2020. – № 135. – P. 2033-2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
4. Gomez-Mesa J. E., Galindo-Coral S., Montes M. C. et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. – № 46. – P. 100742. <https://doi.org/10.1016/j.cardiol.2020.100742>.
5. Gralinski L. E., Bankhead A., Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury // *mBio*. – 2013. – № 4. – P. e00271-13.
6. Gupta N., Zhao Y. Y., Evans C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // *Thromb. Res.* – 2019. – № 181. – P. 77-83.
7. Kipshidze N., Dansas G., White C. J. et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care clinical and applied thrombosis // *Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1-7.
8. Le Berre A., Marteau V., Emmerich J. et al. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia // *Diagn. Intervent. Imag.* – 2020. – № 101. – P. 321-322.
9. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* – 2020. – № 7. – P. e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
10. Malas M. B. et al. Tromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2020. – doi: 0.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020Nov20.
11. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – № 18. – P. 1747-1751.
12. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 1417-1418.
13. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Gegeva: World Health Organization, 2022 (<https://covid19.who.int>).
14. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 1054-1062.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Байгозина Евгения Александровна

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии.
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (3812) 35-93-68.
E-mail: intdis-1@rambler.ru

REFERENCES

1. Sirotkina O.V., Ermakov A.I., Gaykovaya L.B., Kudlay D.A., Vavilova T.V. Microparticles of blood cells in patients with COVID-19 as a marker of the hemostasis system activation. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2020, vol. 82, no. 4, pp. 35-40. (In Russ.)
2. Amaravathi U., Balamurugan N., Pillai V.M. et al. Superior mesenteric arterial and venous thrombosis in COVID-19. *J. Emerg. Med.*, 2021, vol. 60, no. 5, pp. e103-e107.
3. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 2020, no. 135, pp. 2033-2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
4. Gomez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C. et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2021, no. 46, pp. 100742. <https://doi.org/10.1016/j.cardiol.2020.100742>.
5. Gralinski L.E., Bankhead A., Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*, 2013, no. 4, pp. e00271-13.
6. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb. Res.*, 2019, no. 181, pp. 77-83.
7. Kipshidze N., Dansas G., White C.J. et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care clinical and applied thrombosis. *Hemostasis*, 2020, vol. 26, pp. 1-7.
8. Le Berre A., Marteau V., Emmerich J. et al. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia. *Diagn. Intervent. Imag.*, 2020, no. 101, pp. 321-322.
9. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.*, 2020, no. 7, pp. e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
10. Malas M.B. et al. Tromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, doi: 0.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020Nov20.
11. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, no. 18, pp. 1747-1751.
12. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 1417-1418.
13. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Gegeva: World Health Organization, 2022 (<https://covid19.who.int>).
14. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 1054-1062.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya A. Baygozina

Omsk State Medical University,
Head of Hospital Therapy
and Endocrinology Department.
12, Lenina St., Omsk, 644099.
Phone: +7 (3812) 35-93-68.
Email: intdis-1@rambler.ru



Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза

В. С. ЗУБИКОВ, Е. О. ПЕРЕЦМАНАС

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов стабилизирующих методик при хирургическом лечении туберкулезного артрита суставов конечностей, определение их места в системе лечения туберкулезного артрита.

Материалы и методы. В исследование включены данные 8 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу туберкулеза суставов конечностей. У 7 пациентов был туберкулез редкой локализации: голеностопный сустав – 3 случая, сустав костей стопы – 1 случай, кистевой сустав – 3 случая. Еще 1 пациент длительное время страдал туберкулезом коленного сустава, перенес неудачную попытку артродеза и имел фиброз четырехглавой мышцы с отсутствием надколенника. Всем 8 пациентам на момент данного исследования невозможно было выполнить эндопротезирование, методом выбора стала стабилизирующая операция, включая артродез. При активном туберкулезном процессе и наличии в области сустава обширного костного дефекта у 5 пациентов использовали статические цементные спейсеры, которые насыщали противотуберкулезными препаратами. Спейсеры применяли как в составе двухэтапного хирургического лечения (2 случая), так и одноэтапно (3 случая).

Результаты: во всех 8 наблюдениях достигнут эффект стойкой эрадикации туберкулезной инфекции при сроках наблюдения от 6 мес. до 7 лет, средний срок $2,2 \pm 1,4$ года. У 5 больных с туберкулезом голеностопного сустава, костей стопы и бывшего коленного сустава восстановилась опороспособность конечности. При стабилизации кистевого сустава в функционально выгодном положении у всех 3 пациентов отмечено существенное улучшение функции руки. После установки спейсера всем пациентам планировался второй этап операции, но у 3 из них хороший функциональный результат позволил отказаться от следующего этапа. Основным критерием для выполнения стабилизирующих операций на суставах может являться невозможность выполнения эндопротезирования в случаях обширных костных дефектов, а также при стойкой потере анатомических структур.

Ключевые слова: туберкулезный артрит, цементные спейсеры, метилметакриловый цемент, насыщенный антибиотиками, артродез суставов

Для цитирования: Зубиков В. С., Перецманас Е. О. Хирургическая стабилизация суставов конечностей при туберкулезном артрите: ее место в лечении костно-суставного туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 26-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32>

Surgical Stabilization of Appendicular Joints in Tuberculous Arthritis: its Place in Treatment of Osteoarticular Tuberculosis

V. S. ZUBIKOV, E. O. PERETSMANAS

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

ABSTRACT

The objective: to analyze results of stabilizing techniques in the surgical treatment of tuberculous arthritis of appendicular joints, to define their place in treatment of tuberculous arthritis.

Subjects and Methods. Data of 8 patients who underwent surgery for tuberculosis of appendicular joints were analyzed during the study. 7 patients suffered from tuberculosis of rare localization: ankle – 3 cases, foot – 1 case, wrist – 3 cases. And 1 patient suffers from tuberculosis of the knee joint, underwent arthrodesis, which eventually failed, had quadriceps fibrosis with no patella. At the time of the study, arthroplasty couldn't be performed in all 8 patients, so stabilizing surgery including arthrodesis was the method of choice. With the active tuberculosis disease and an extensive bone defect of the joint in 5 patients, static cement spacers loaded with anti-tuberculosis drugs were used. Spacers were used both for two-stage surgical treatment (2 cases) and one-stage (3 cases).

Results: in all 8 cases, the stable eradication of tuberculosis infection was achieved with a follow-up period from 6 months to 7 years, average duration of follow-up made 2.2 ± 1.4 years. In 5 patients with tuberculosis of the ankle, foot and former knee joint, the support ability of the extremity was restored. With the stabilization of the wrist in a functionally advantageous position, all 3 patients showed a significant improvement in hand functions. After the spacer was installed, all patients were scheduled for the second stage of the operation but 3 of them achieved a good functional result, thus it was possible to avoid the next stage. The main criterion for stabilizing surgery of joints may be the impossibility of performing arthroplasty in cases of extensive bone defects as well as in case of persistent loss of anatomical structures.

Key words: tuberculous arthritis, cement spacers, methyl methacrylic cement saturated with antibiotics, joint arthrodesis

For citations: Zubikov V. S., Peretsmanas E. O. Surgical stabilization of appendicular joints in tuberculous arthritis: its place in treatment of osteoarticular tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 26-32 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-26-32>

Для корреспонденции:
Зубиков Владимир Сергеевич
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Туберкулез голеностопного сустава (при статистическом учете его обычно объединяют с туберкулезом костей стопы) и туберкулез запястья относятся к редким формам туберкулезного поражения костей и суставов. Туберкулез стопы и голеностопного сустава встречается в 0,13% случаев по отношению ко всему внелегочному туберкулезу, который составляет около 10% от всех случаев туберкулеза [5]. По другим данным, туберкулез голеностопного сустава составляет 5-7% всех туберкулезных поражений костей. Туберкулез запястья или лучезапястного сустава вместе с костями кисти составляет менее 1% от всего костно-суставного туберкулеза [1, 7]. Данные литературы свидетельствуют не только о редкости туберкулеза этих локализаций, но и о трудностях его диагностики, особенно при изолированных случаях. Поздняя диагностика приводит к необратимым деструктивным изменениям в костях, образующих эти суставы [5, 6, 8-10]. Трудности диагностики при изолированных формах туберкулеза запястья объясняются также схожестью по течению и клиническим признакам с другими заболеваниями нетуберкулезной этиологии: ревматоидным артритом [7], болезнью Кинбека [3], псевдоопухолевым процессом [11]. Встречаются также такие формы, как туберкулезный теносиновит запястья, поражающий в основном сгибательную группу сухожилий [2]. При освещении вопросов тактики хирургического лечения голеностопного сустава авторами отмечается необходимость тщательного удаления всех некротизированных тканей и остатков суставного хряща, а при выраженных деструктивных изменениях кости рекомендуется рассматривать выполнение артродеза сустава [4]. Артродез голеностопного сустава при активном туберкулезном процессе рекомендуют выполнять в режиме компрессии с использованием аппаратов внешней фиксации [4]. Рекомендаций по хирургическому лечению деструктивных форм туберкулеза лучезапястного сустава в доступной литературе мы не встретили.

Цель исследования: анализ результатов стабилизирующих методик при хирургическом лечении туберкулезного артрита суставов конечностей, определение их места в системе лечения туберкулезного артрита.

Материалы и методы

В исследование включено 8 пациентов с туберкулезом суставов нижней и верхней конечности, чаще редкой локализации, оперированных за период с 2013 по 2020 г. Все эти пациенты имели длительно существовавшие очаги туберкулезной инфекции на месте разрушенных инфекцией суставов, что и явилось поводом хирургического лечения. Лока-

Correspondence:
Vladimir S. Zubikov
Email: zubikovvladimir@gmail.com

лизация туберкулезного поражения у пациентов представлена в таблице.

Таблица. Локализации туберкулезного процесса у пациентов

Table. Localisation of tuberculosis in the patients

Локализация	Число случаев	
	абс.	%
Голеностопный сустав и стопа	4	50%
Лучезапястный сустав и кости запястья	3	37,8%
Неоартроз в области «бывшего» коленного сустава	1	12,2%
Итого	8	100%

Из 4 пациентов, имевших поражение костей в области голеностопного сустава и стопы, у 2 имело место деструктивное поражение собственно голеностопного сустава, у 1 большой костная деструкция, кроме голеностопного сустава, захватывала и кости стопы (таранную, кубовидную и часть пяточной), образуя обширный костный дефект, еще у 1 пациентки были поражены кости стопы в зоне таранно-пяточно-кубовидных сочленений без захвата голеностопного сустава. Гнойные свищи в области стопы или голеностопного сустава существовали у 3 больных. Все 4 пациентов жаловались на неопороспособность нижней конечности на стороне поражения и пользовались при ходьбе костылями.

Из 3 пациентов с поражением лучезапястного сустава лишь у 1 это было изолированное поражение, у 2 – костная деструкция распространялась на кости запястья с формированием значительных туберкулезных поражений. При этом у 1 пациентки имелся еще туберкулезный теносиновит с теногенными контрактурами пальцев кисти и невритом срединного нерва на уровне стенозированного карпального канала. Эта пациентка полностью утратила способность пользоваться кистью правой руки. У 2 других пациенток сформировалась контрактура кистевого сустава в порочном положении с отсутствием ротационных движений предплечья, что значительно ограничивало функцию руки.

В течение длительного времени (больше 11 лет) 1 из пациентов страдал туберкулезом коленного сустава и до поступления в клинику уже перенес две операции, включая резекцию сустава с удалением надколенника и попытку артродеза. В итоге у него развился тугоподвижный неоартроз в области резецированного коленного сустава, осложненный отсутствием надколенника и фиброзом четырехглавой мышцы с множественными гнойными свищами на передней поверхности колена.

Длительность туберкулезного процесса у пациентов составила от 1 года до 19 лет. Средний срок длительности туберкулезного процесса до момента

выполнения операции в нашей клинике составил $9,4 \pm 2,8$ года. Из 8 пациентов 4 имели сопутствующий туберкулез множественных локализаций, включая туберкулез легких, у 2 из них – на фоне ВИЧ-инфекции. Туберкулезное поражение легких во всех случаях предшествовало развитию костно-суставного туберкулеза. Во всех случаях имела место поздняя диагностика туберкулеза суставов (от 1 года с момента возникновения заболевания и дольше).

Ранее перенесли операции 3 пациента (2 больных – две, 1 – три) по поводу данного туберкулеза суставов. Диагноз туберкулеза у 7 пациентов подтвержден микробиологически и/или гистологически, у 1 – установлен по клиническим данным.

На момент начала лечения в клинике возраст пациентов был от 39 до 78 лет, средний возраст – $51,8 \pm 5,1$ года.

Хирургическое лечение больных

В основе подхода к хирургическому лечению этих больных лежат несколько принципов. Это тщательное удаление всех некротизированных тканей и морфологического субстрата туберкулезного процесса (гноя, грануляций, «рисовых» телец). Следующий принцип – ликвидация костной полости, участвующей в поддержании воспалительного процесса. Еще один важный принцип – в случаях, когда невозможно осуществить эндопротезирование, можно провести стабилизацию сустава в функционально выгодном положении. Стабилизация пораженного сустава (или артродез), особенно с созданием в суставе костного анкилоза, с одной стороны, способствует восстановлению функции конечности, с другой – позволяет полностью ликвидировать очаг туберкулезной инфекции за счет резекции сустава. Однако при значительных деструктивных дефектах костная полость не может быть полностью ликвидирована только за счет резекции сустава, поэтому мы у 5 пациентов предполагали двухэтапную методику хирургического лечения с использованием спейсеров из цемента, насыщаемого противотуберкулезными препаратами. Для изготовления спейсера во всех случаях использовали 1 дозу (40 г) цемента. В состав цемента в 4 случаях включали рифампицин (300 мг), а в одном случае – хиксозид (3 г). Стабилизацию сустава при установке спейсера дополнительно осуществляли аппаратом внешней фиксации (1 случай), металлической погружной пластиной на винтах (1 случай), гипсовой лонгетной повязкой (3 случая). На втором этапе у всех пациентов планировали осуществить костнопластическое замещение дефекта аутокостью для создания костного анкилоза.

Изготавливали цементный спейсер, засыпая порошок антимикробного препарата в порошок полимера, после тщательного перемешивания добавляли жидкий мономер. Затем, не дожидаясь завершения процесса полимеризации, спейсер в виде пластичной массы (рис. 1) укладывали в костную полость, форму которой она принимала застывая.



Рис. 1. Приготовление пластичной массы для установки в костный дефект после хирургической санации

Fig. 1. Preparation of a plastic mass for implantation into a bone defect after surgical debridement

При туберкулезе голеностопного сустава для стабилизации сустава и создания опорного анкилоза у 3 пациентов был использован аппарат Илизарова в режиме дозированной компрессии. У 2 больных была выполнена резекция голеностопного сустава с внешней фиксацией аппаратом Илизарова. Таким образом, за счет резекции пораженных суставных концов костей, их сближения и сращения ликвидировался очаг туберкулеза, субстратом которого являлись участки костной деструкции и полость сустава. В одном из этих случаев при массивной костной деструкции в области таранной, пяточной и кубовидной костей и дистального суставного конца большеберцовой кости операцию выполняли в 2 этапа, используя на первом этапе цементный спейсер. После удаления спейсера создали большеберцово-пяточный артродез (рис. 2).

Еще у 1 больной старческого возраста с туберкулезом костей стопы без поражения голеностопного сустава в очаг деструкции был установлен цементный спейсер без дополнительной внешней фиксации.

При туберкулезе кистевого сустава (3 наблюдения) в зависимости от местной ситуации выполняли различные операции:

- санация обширного деструктивного очага с установкой спейсера с рифампицином и артродез на костной металлической пластиной, а также тенолиз сухожилий сгибателей и невролиз срединного нерва в области карпального канала (1 случай);
- установка цементного спейсера с рифампицином в санированный очаг деструкции (1 случай) без дополнительной иммобилизации;
- резекция лучезапястного сустава и артродез на костной пластиной (1 случай).

При туберкулезе в области резецированного коленного сустава была использована двухэтапная

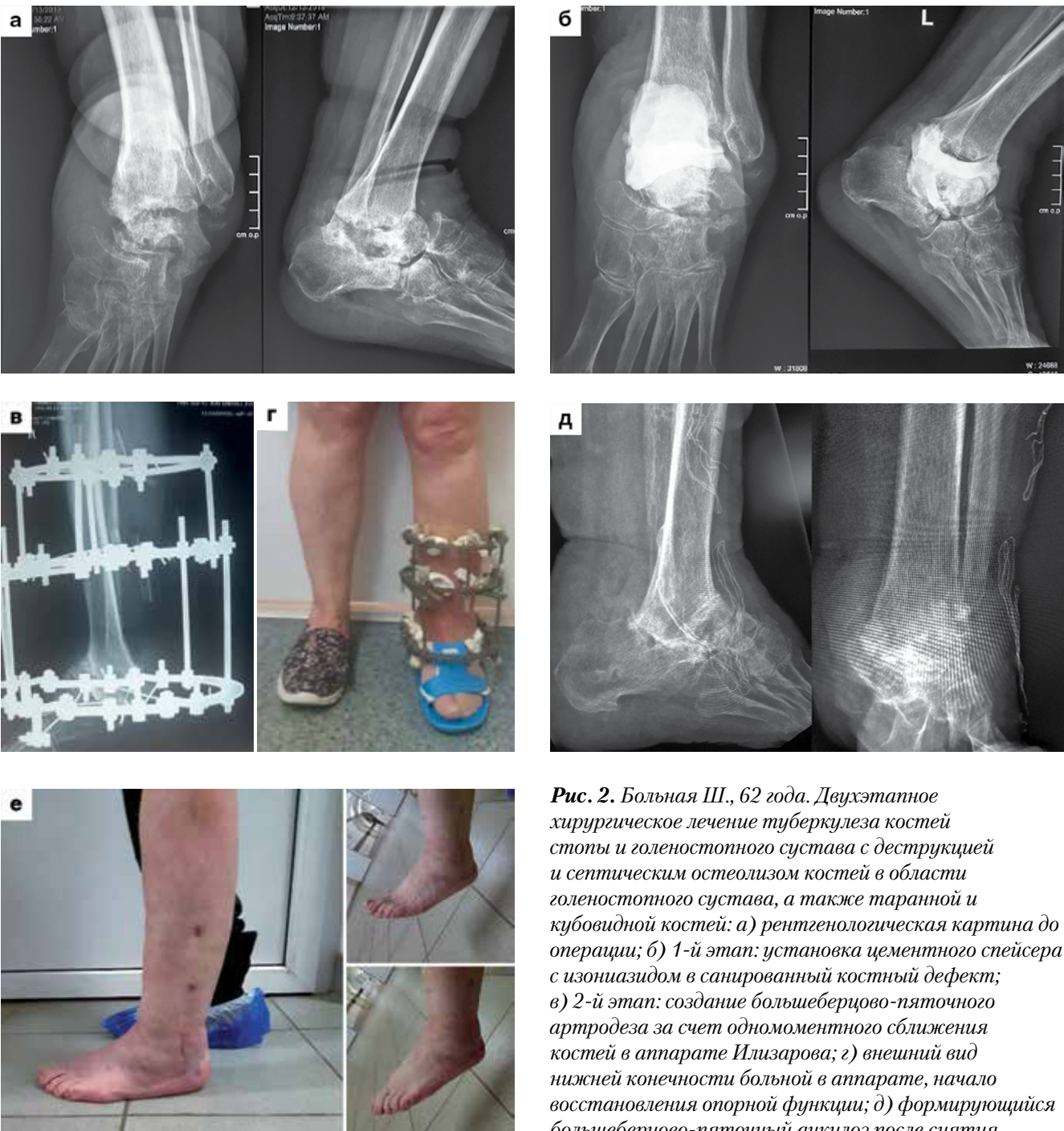


Рис. 2. Больная Ш., 62 года. Двухэтапное хирургическое лечение туберкулеза костей стопы и голеностопного сустава с деструкцией и септическим остеолитом костей в области голеностопного сустава, а также таранной и кубовидной костей: а) рентгенологическая картина до операции; б) 1-й этап: установка цементного спейсера с изониазидом в санитизированный костный дефект; в) 2-й этап: создание большеберцово-пяточного артродеза за счет одномоментного сближения костей в аппарате Илизарова; г) внешний вид нижней конечности больной в аппарате, начало восстановления опорной функции; д) формирующийся большеберцово-пяточный анкилоз после снятия аппарата; е) внешний вид и функция оперированной стопы через 2 мес. после снятия аппарата

Fig. 2. Patient Sh., 62 years old. Two-stage surgical treatment of tuberculosis of the foot and ankle with destruction and septic osteolysis of bones in the ankle joint, as well as the talus and cuboid bones: а) X-ray before surgery; б) Stage 1: implantation of a cement spacer loaded with isoniazid in a sanitized bone defect; в) Stage 2: creation of tibio-calcaneal arthrodesis by simultaneous bone rapprochement in the Ilizarov frame; г) Appearance of the lower extremity of the patient in the frame, the start of the support function restoration; д) Forming tibio-calcaneal ankylosis after removal of the frame; е) Appearance and functions of the operated foot in 2 months after removal of the frame

тактика с использованием цементного спейсера. На первом этапе выполнена санлирующая операция с иссечением свищевых ходов. При этом в санитизированную полость между резецированными ранее (при первой попытке артродеза) мыщелками бедренной и большеберцовой кости установлен цементный спейсер с рифампицином. В рану на 2-е сут был установлен герметичный аспирационный дренаж. Коленный сустав на первом этапе провизорно фиксировали унилатеральным стержневым аппаратом на основе стержней Шанца. Анкилоз получен на втором этапе после удаления цементного спейсера, костной аутопластики и использования внешней фиксации стержневым аппаратом со стержнями Штейнмана на

внешних опорах аппарата Илизарова. Для костной пластики санитизированного туберкулезного очага в области большеберцово-бедренного неартроза была

использована аутокость, взятая из боковых отделов мыщелков бедренной кости в виде «чипсов» (рис. 3).

При использовании спейсеров (5 случаев) цемент, содержащий гентамицин, дополнительно насыщали рифампицином или изониазидом.

Результаты исследования

При изучении исходов хирургического лечения у всех 8 оперированных больных получен положительный результат. Критериями выздоровления считали:

а) стойкую эрадикацию туберкулезной инфекции в оперированном костно-суставном очаге;

б) существенное улучшение функциональных возможностей оперированной конечности.

Сроки наблюдения с момента достижения стойкого положительного клинического результата находились в пределах от 6 мес. до 7 лет. Средний срок наблюдения составил $2,2 \pm 1,4$ года. У всех пациентов в указанные сроки наблюдения фиксировали стойкое прекращение туберкулезного процесса на фоне стабилизации суставов.

Из 5 пациентов с поражением суставов нижней конечности у 3 отмечали наступление костного анкилоза в голеностопном суставе и в 1 случае – в коленном суставе. Еще у 1 пациентки старческого возраста, страдавшей туберкулезом костей стопы, произошла достаточная стабилизация суставов корня стопы после установки цементного спейсера, что побудило ее отказаться от предложенного второго этапа хирургического лечения – удаления спейсера и костнопластического замещения дефекта.

У пациентов, оперированных на верхней конечности (3 наблюдения), костный анкилоз сустава

получен только в одном случае после резекции пораженного сустава и артродеза пластиной на винтах. У этого же больного для восстановления ротационных движений предплечья выполнена резекция дистального конца лучевой кости на протяжении 4 см. Еще у одной пациентки при наличии обширного костного дефекта в области запястья в санированную полость был установлен цементный спейсер с рифампицином, а кисть была фиксирована к предплечью металлической пластиной на винтах. Вторым этапом у данной больной планировалось удалить цементный спейсер и осуществить пластическое замещение костного дефекта аутокостью. Но имея благоприятный функциональный результат, пациентка от второго этапа хирургического лечения категорически отказалась (рис. 4). На это решение, на наш взгляд, повлияли также длительный анамнез заболевания, который составил около 16 лет, и перенесенные ранее хирургические вмешательства. У 1 пациента туберкулезная этиология инфекционного артрита лучезапястного сустава была установлена только через год после начала заболевания, когда сформировался обширный очаг деструкции в области костей запястья. Ему на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии была выполнена хирургическая санация костного очага с установкой цементного спейсера с рифампицином. Вторым этапом хирургического лечения планировалось удалить цементный спейсер с костнопластическим замещением дефекта и созданием анкилоза в суставе, но пациент, избавившись от воспалительного процесса и имея хорошую функцию кисти, также отказался от второго этапа хирургического лечения.



Рис. 3. Больной Н., 41 год, давность заболевания более 11 лет. Хирургическое лечение туберкулеза в области неоартроза левого коленного сустава: а) рентгенограммы и внешний вид коленного сустава до операции; б) I этап хирургического лечения: санация туберкулезного очага с иссечением гнойных свищей, установки цементного спейсера с рифампицином и фиксация конечности унилатеральным стержневым аппаратом; в) рентгенограммы и внешний вид больного после II этапа хирургического лечения: удаления цементного спейсера, костной аутопластики дефекта и фиксации конечности стержневым аппаратом на внешних конструкциях аппарата Илизарова; формирование костного анкилоза

Fig. 3. Patient M., 41 years old, has been ill for more than 11 years. Surgical treatment of tuberculosis in the area of neoarthrosis of the left knee joint: a) X-ray and appearance of the knee joint before the surgery; б) Stage I of surgical treatment: debridement of the tuberculous focus with excision of purulent fistulas, installation of a cement spacer loaded with rifampicin and fixation of the limb with a unilateral rod frame; в) X-ray and appearance of the patient after stage II of surgical treatment: removal of the cement spacer, bone autoplasty of the defect and fixation of the limb with a rod frame on the external structures of the Ilizarov frame; bone ankylosis formation



Рис. 4. Больная М., 54 года, с давностью заболевания около 16 лет. Хирургическое лечение туберкулеза костей запястья и лучезапястного сустава, осложненного туберкулезным теносиновитом в области карпального канала с контрактурами пальцев кисти и невритом срединного нерва: а) туберкулезная деструкция костей в области кистевого сустава; б) рентгенологическая картина после установки цементного спейсера и артродеза кистевого сустава металлической пластиной с угловой стабильностью винтов; в) восстановление функции оперированной кисти через 4 мес. после операции (от предложенного ей второго этапа операции больная категорически отказалась)

Fig. 4. Patient M., 54 years old, has been ill for about 16 years. Surgical treatment of tuberculosis of the wrist and wrist joint complicated by tuberculous tenosynovitis in the area of the carpal canal with contractures of the fingers and neuritis of the median nerve: a) Tuberculous destruction of bones near the wrist joint; б) X-ray picture after the implantation of a cement spacer and arthrodesis of the wrist joint with a metal plate with angular stability of the screws; в) restoration of the function of the operated hand in 4 months after the operation (the patient categorically refused the second stage of the surgery proposed to her)

Таким образом, из 5 случаев установки цементного спейсера в санированный туберкулезный очаг только у 2 больных был выполнен второй этап хирургического лечения с созданием костного анкилоза. В 3 других случаях второй этап хирургического лечения не выполнялся из-за отказа больных, которых клинически и функционально удовлетворил результат после первого этапа. В этих случаях цементный спейсер, выполнивший свою антимикробную функцию, был оставлен у больных как стабилизирующий фактор, обеспечивший как опорную функцию стопы (в 1 наблюдении), так и фиксацию кистевого сустава (также в 1 случае). В третьем случае, где лучезапястный сустав был фиксирован пластиной, цементный спейсер продолжал выполнять функцию пластического агента, заполнившего полость костной деструкции.

Закключение

Выполнение стабилизирующих операций при туберкулезе суставов конечностей, включая создание костного анкилоза (артродез), в настоящее время может оставаться актуальным прежде всего для туберкулеза редких локализаций, например при поражении кистевого, голеностопного суставов, суставов костей стопы. Основным критерием для выполнения стабилизирующих операций на суставах может являться невозможность выполнения эндопротезирования в случаях обширных костных дефектов, а также при стойкой потере анатомических структур, обеспечивающих активную локомоцию сустава (мышц, сухожилий). Важными факторами также являются вид сустава и

соотношение для него значимости опорной и двигательной функции. Так, очевидно, что восстановление опорной функции голеностопного сустава уже дает положительный клинический результат и способно восстановить ходьбу больного без костылей. А фиксация кистевого (лучезапястного сустава) в функционально выгодном положении при восстановлении ротационной подвижности предплечья создает хорошие предпосылки для существенного улучшения функции руки. Поэтому даже существующая техническая возможность эндопротезирования этих суставов при эрадикации туберкулезной инфекции позволяет рекомендовать артродез как разумную, менее рискованную и, несомненно, более долговечную альтернативу замещению сустава имплантом.

Установка цементных спейсеров с противотуберкулезными препаратами в обширные очаги костной деструкции на фоне адекватной общей химиотерапии туберкулеза дает положительный эффект при лечении туберкулезного процесса в костях и суставах конечностей. Это обусловлено двумя факторами: пластическим заполнением костной полости цементом и долгосрочным действием элюирующего из цемента препарата. Клинические наблюдения за больными в процессе послеоперационного ведения позволяют признать также самостоятельную стабилизирующую роль цементного спейсера, что привело к существенному функциональному улучшению. Поэтому в отдельных случаях допустимо использование цементных спейсеров с противотуберкулезными препаратами в качестве самостоятельной одноэтапной методики хирургического лечения у данного контингента больных.

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. Гарбуз И. Ф. Туберкулез костей и суставов (учебное пособие) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 6. – С. 89-90.
2. Baidoo P. K., Baddoo D., Ocloo A., Agbley D., Lartey S., Baddoo N. A. Tuberculous tenosynovitis of the flexor tendons of the wrist: a case report // BMC Res. Notes. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 238.
3. Dharmshaktu G. S. Osseous tuberculosis mimicking Kienböck's disease of the wrist // Eur. J. Rheumatol. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 165-166.
4. Dhillon M. S., Vikas Agashe V., Sampat Dumbre Patil S. D. Role of surgery in management of osteo-articular tuberculosis of the foot and ankle // Open Orthop. J. – 2017. – № 11. – P. 633-650.
5. Faroug R., Psyllakis P., Gulati A., Makvana S., Pareek M., Mangwani J. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the foot and ankle: A literature review // Foot (Edinb). – 2018. – № 37. – P. 105-112.
6. Han D. Ch., Oh T., Cho S.-N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: An in vitro study // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2013. – № 471. – P. 2400-2406.
7. Latief W., Asril E. Tuberculosis of the wrist mimicking rheumatoid arthritis: A rare case // Int. J. Surg. Case Rep. – 2019. – № 63. – P. 13-18.
8. Lui T. H. Role of arthroscopy and endoscopy in management of tuberculosis of the foot and ankle // Foot (Edinb). – 2020. – № 46. – P. 101754.
9. Manas A., Bajuri M. Y., Fazwi R., Nawawi M. Isolated Tuberculosis of the wrist: Subtle but destructive // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 7939.
10. Rando M. M., De Matteis G., Gessi M., Bartoli M., Galli M., Gambassi G. Tuberculous arthritis of the ankle // Eur. J. Case Rep. Intern. Med. – 2018. – Vol. 5, № 6. – P. 000870.
11. Sbai M. A., Benzarti S., Msek H., Boussen M., Khorbi A. Pseudotumoral form of soft-tissue tuberculosis of the wrist // Int. J. Mycobacteriol. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 99-101.

REFERENCES

1. Garbuz I. F. Osteoarticular tuberculosis (a handbook). *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2014, no. 6, pp. 89-90. (In Russ.)
2. Baidoo P.K., Baddoo D., Ocloo A., Agbley D., Lartey S., Baddoo N.A. Tuberculous tenosynovitis of the flexor tendons of the wrist: a case report. *BMC Res. Notes*, 2018, vol. 11, no. 1, pp. 238.
3. Dharmshaktu G.S. Osseous tuberculosis mimicking Kienböck's disease of the wrist. *Eur. J. Rheumatol.*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 165-166.
4. Dhillon M.S., Vikas Agashe V., Sampat Dumbre Patil S.D. Role of surgery in management of osteo-articular tuberculosis of the foot and ankle. *Open Orthop. J.*, 2017, no. 11, pp. 633-650.
5. Faroug R., Psyllakis P., Gulati A., Makvana S., Pareek M., Mangwani J. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the foot and ankle: A literature review. *Foot (Edinb)*, 2018, no. 37, pp. 105-112.
6. Han D. Ch., Oh T., Cho S.-N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: An in vitro study. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2013, no. 471, pp. 2400-2406.
7. Latief W., Asril E. Tuberculosis of the wrist mimicking rheumatoid arthritis: A rare case. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 2019, no. 63, pp. 13-18.
8. Lui T.H. Role of arthroscopy and endoscopy in management of tuberculosis of the foot and ankle. *Foot (Edinb)*, 2020, no. 46, pp. 101754.
9. Manas A., Bajuri M.Y., Fazwi R., Nawawi M. Isolated Tuberculosis of the wrist: Subtle but destructive. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 7939.
10. Rando M.M., De Matteis G., Gessi M., Bartoli M., Galli M., Gambassi G. Tuberculous arthritis of the ankle. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2018, vol. 5, no. 6, pp. 000870.
11. Sbai M.A., Benzarti S., Msek H., Boussen M., Khorbi A. Pseudotumoral form of soft-tissue tuberculosis of the wrist. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 99-101.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Зубиков Владимир Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Перецманас Евгений Оркович

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, руково-
дитель отдела исследований внелегочного туберкулеза.
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir S. Zubikov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Extrapulmonary Tuberculosis Research Department.
Email: zubikovvladimir@gmail.com

Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences, Honored Doctor of Russia,
Head of Extrapulmonary Tuberculosis Research Department.
Email: peretsmanas58@mail.ru

Поступила 16.08.2021

Submitted as of 16.08.2021



Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции

Д. Е. ОМЕЛЬЧУК¹, Д. В. КРАСНОВ^{2,3}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

²ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту, структуру и влияние на исход операции интра- и послеоперационных осложнений после резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Материал и методы. Проведен ретроспективный когортный анализ интра- и послеоперационных осложнений у 847 пациентов, оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Было определено их влияние на исход операции в соответствии с модифицированной российской классификацией оценки хирургических ошибок по R. M. Satava и классификацией Accordion по тяжести хирургических осложнений. Установлено, что наиболее опасными осложнениями, отрицательно влияющими на результат операции, являются: ранение каверны, сосудов корня легкого и большого круга кровообращения, эмпиема плевральной полости, обострение туберкулезного процесса и легочно-сердечная недостаточность. Данные осложнения стали причиной неудовлетворительного результата у всех 47 пациентов с таким результатом и привели к летальному исходу у 22 (78,6%) больных из 28 имевших такой исход. Предложены дополнения к классификации послеоперационных осложнений Accordion с учетом специфики операций по поводу туберкулеза.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, хирургическое лечение, резекция легкого, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Омельчук Д. Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И. Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40>

The Structure of Intra- and Postoperative Complications after Surgery for Fibrous-Cavernous Pulmonary Tuberculosis and Their Impact on the Surgery Outcome

D. E. OMELCHUK¹, D. V. KRASNOV^{2,3}, T. I. PETRENKO^{2,3}

¹V. F. Voyno-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the frequency, structure and impact on the surgery outcome of intra- and postoperative complications after lung resections for fibrous-cavernous tuberculosis.

Subjects and Methods. A retrospective cohort analysis of intra- and postoperative complications was performed in 847 patients who underwent surgery for fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. Their influence on the surgery outcome was determined in accordance with the modified Russian classification of surgical errors assessment by R. M. Satava and the Accordion classification for severity of surgical complications. It has been established that the most dangerous complications that adversely affect the result of the operation are the following: injury to the cavity, vessels of the root of the lung and systemic circulation, empyema of the pleural cavity, exacerbation of tuberculosis, and pulmonary heart. These complications caused an unfavorable outcome in all 47 patients with such an outcome and led to a fatal outcome in 22 (78.6%) patients out of 28 deceased patients. Additions to the Accordion classification of postoperative complications are proposed taking into account the specific features of surgeries for tuberculosis.

Key words: fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, surgical treatment, lung resection, postoperative complications

For citations: Omelchuk D. E., Krasnov D. V., Petrenko T. I. The structure of intra- and postoperative complications after surgery for fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and their impact on the surgery outcome. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 33-40 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40>

Для корреспонденции:

Омельчук Данил Евгеньевич
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

Correspondence:

Danil E. Omelchuk
Email: OmelchukDE@yandex.ru

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ) – наиболее опасная форма легочного туберкулеза как для самого пациента, так и для окружа-

ющих. Больные с ФКТЛ – основной источник распространения микобактерий туберкулеза (МБТ), поэтому их успешное лечение благоприятно влияет

на эпидемическую ситуацию [1, 3]. Один из эффективных методов лечения ФКТЛ – хирургический, а доминирующей операцией является резекция легкого [4, 10]. Одна из причин, снижающих эффективность операции, – возникновение послеоперационных осложнений [5, 6, 8]. Изучение структуры интра- и послеоперационных осложнений после резекции легкого по поводу ФКТЛ и их влияния на исход операции имеет большое практическое значение. Эти данные необходимы для разработки мероприятий по профилактике и борьбе с осложнениями, что повысит эффективность лечения данного контингента пациентов.

Цель исследования: изучить частоту и структуру интра- и послеоперационных осложнений после резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза и их влияние на исход операции.

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование включено 847 ВИЧ-негативных пациентов, которым в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 были выполнены операции по поводу ФКТЛ в 1990-2015 гг. Операции проводили в плановом порядке после предоперационного курса противотуберкулезной химиотерапии, который длился от 2 до 6 мес., затем определяли показания к операции.

Критериями готовности к операции были следующие показатели:

- 1) исчезновение симптомов интоксикации, нормализация гемограммы;
- 2) прекращение бактериовыделения или олигобациллярность;
- 3) положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации и очагов обсеменения.

К сожалению, по тем или иным причинам достигнуть этих критериев удавалось не у всех больных, и им операция проводилась на фоне сохраняющегося бактериовыделения и высокой активности туберкулезного процесса.

Источником информации служили истории болезни стационарного больного (форма № 003). Пациентам выполнены следующие по объему операции – резекции легкого: бисегментарная резекция – у 86/847 (10,2%), лоб- и билобэктомия – у 349/847 (41,2%), комбинированная резекция до 3 (включительно) сегментов – у 71/847 (8,3%), комбинированная резекция 4 сегментов и более (типа верхняя доля и 6-й сегмент) – 83/847 (9,8%), пневмонэктомии – у 258/847 (30,5%) пациентов. У 337 (57,2%) из 589 человек с резекцией операция сочеталась с коррекцией объема плевральной полости.

Непосредственные результаты операции оценивали после окончания послеоперационного курса интенсивной фазы химиотерапии или ликвидации

послеоперационных осложнений (ПОО) – в среднем через 3-6 мес. со дня операции. Непосредственные результаты с учетом ПОО, операционной, послеоперационной и госпитальной летальности представлены ниже.

1. Полный клинический эффект (прекратилось бактериовыделение, в сохраненной легочной ткани нет деструкции, ликвидировано ПОО без существенного функционального ущерба для пациента). Достигнут у 717/847 (84,7%) пациентов.

2. Улучшение (прекратилось бактериовыделение, в сохраненной легочной ткани имеется полость деструкции или сформировалась остаточная полость, или ликвидация ПОО нанесла функциональный ущерб пациенту). Достигнуто у 22/847 (2,6%) пациентов.

3. Без перемен (сохраняется бактериовыделение при стабильном течении туберкулезного процесса). Достигнуто у 33/847 (3,9%) пациентов.

4. Ухудшение или неудовлетворительный результат (сохраняется бактериовыделение, имеется прогрессирование туберкулезного процесса или не ликвидировано тяжелое ПОО). Достигнуто у 47/847 (5,5%) человек.

5. Летальный исход (с учетом операционной, послеоперационной и госпитальной летальности, то есть в период до 90 дней со дня операции). Наступил у 28/847 (3,3%) пациентов.

До хирургического лечения среди 847 пациентов бактериовыделителями были 483 (57,2%). Среди завершивших хирургическое лечение 816 пациентов (все, кроме летальных исходов) число бактериовыделителей составило 60/816 (7,4%).

Оценка влияния интраоперационных осложнений (ИОО) на исход оперативного лечения проводилась по их связи с возникновением осложненного течения послеоперационного периода и негативного влияния на исход операции, а также согласно модифицированной российской классификации на основе оценки хирургических ошибок по R. M. Satava [7]:

I класс – неблагоприятные происшествия, которые не потребовали принципиального изменения тактики операции и не привели к дальнейшим последствиям для больного;

II класс – неблагоприятные происшествия, повлекшие дальнейшие последствия для пациента;

III класс – неблагоприятные происшествия, приводящие к значительным неблагоприятным последствиям для больного. Этот класс включает в себя инциденты, приводящие к смерти пациента на операционном столе или в ближайшие часы после операции.

ПОО по своему характеру разделены на две категории: неспецифические и специфические (обострение туберкулеза). В группе неспецифических осложнений выделены плеврорегочные и системные. Оценка ПОО проводилась по уровню лечебных мероприятий, направленных на коррекцию ослож-

нения, и негативному влиянию на исход операции, а также согласно модифицированной российской классификации ПОО на основе классификации тяжести хирургических осложнений Accordion:

I класс – осложнения, требующие лишь незначительных инвазивных процедур;

II класс – осложнения, требующие фармакологического лечения, за исключением тех, которые применяются для лечения незначительных осложнений;

III класс – осложнения, коррекция которых не требует проведения общей анестезии: эндоскопические, интервенционные процедуры или повторные операции без наркоза;

IV класс – осложнения, коррекция которых требует проведения процедур под наркозом с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), или моноорганная недостаточность;

V класс – осложнения, коррекция которых требует проведения процедур под наркозом с ИВЛ, и моноорганная недостаточность или полиорганная недостаточность (более 2 систем органов);

VI класс – случаи со смертельным исходом в течение 30 послеоперационных суток или до выписки больного при продолжительности послеоперационного нахождения в стационаре более 30 сут.

Малые осложнения – I-III класс. Большие (тяжелые) осложнения – IV-VI класс [2, 7, 9].

Результаты исследования

ИОО зарегистрированы у 79/847 (9,3%) человек. У них отмечено 96 различных осложнений (табл. 1).

Наиболее частое ИОО – множественные разрывы легкого, которые имели место у 30/79 (38,0%) больных, или у 30/847 (3,5%) от общего числа оперированных. Данное ИОО у 9/30 человек привело к ПОО: у 2 – замедленное расправление легкого и формирование остаточной полости, у 5 – формирование эмпиемы плевральной полости.

Следующее по частоте ИОО – ранение каверны – отмечено у 28/79 (35,4%) пациентов, или у 28/847 (3,3%) от общего числа оперированных.

У 13/28 (46,4%) человек с ранением каверны оно явилось причиной развития эмпиемы плевральной полости. Особенно опасно ранение каверны при выполнении пневмонэктомии: из 20 таких эпизодов при пневмонэктомии у 11 (55%) пациентов развилась эмпиема плевральной полости.

Еще одно грозное ИОО – ранение пищевода – произошло у 2/79 (2,5%) больных и привело к возникновению в обоих случаях к эмпиеме плевральной полости. У 1 пациента ранение связано с техническими сложностями разделения сращений в области корня легкого при выполнении пневмонэктомии, у 2 пациентов произошло ранение дивертикула пищевода, не диагностированного до операции.

ИОО в виде ранения диафрагмы (7/79 пациентов) и бронха (3/79 пациентов) были ликвидированы ушиванием и существенного влияния на течение послеоперационного периода не оказали.

К наиболее опасным ИОО относятся ранения сосудов корня легкого и большого круга кровообращения, что наблюдалось у 26/79 (32,9%) больных, или у 26/847 (2,8%) от общего числа оперированных.

Ранение сосудов корня легкого отмечено у 12/26 человек, у 7 из них при пневмонэктомии. Ранение промежуточного ствола легочной артерии было в 5/26 случаях при выполнении лоб- и билобэктомий. Чаше данное осложнение возникало при обработке элементов корня левого легкого: 4 случая из 5. У 4 пациентов осложнение ликвидировано ушиванием дефекта сосуда, а у 1 привело к расширению объема операции до пневмонэктомии (планировалась верхняя лобэктомия).

Ранение легочной артерии произошло у 6/26 пациентов, нижней легочной вены – у 1/26. Все эти эпизоды возникли при пневмонэктомии. В 1 случае (ранение легочной артерии) с осложнением справиться не удалось, пациентка умерла на операционном столе от острой кровопотери. У остальных 6 пациентов кровотечение было остановлено перевязкой сосудов, а кровопотеря восполнена переливанием компонентов крови и отрицательного влияния на течение послеоперационного периода не

Таблица 1. Характеристика ИОО у оперированных пациентов с ИОО (классы по R. M. Satava)

Table 1. Characteristics of intra-operative complications in patients who developed such complications (Satava classification)

Интраоперационное осложнение	Абс.	% (от числа больных с ИОО)	I класс	II класс	III класс
Разрывы легкого	30	38,0%	23	2	5
Ранение каверны	28	35,4%	15	0	13
Ранение пищевода	2	2,5%	0	0	2
Ранение диафрагмы	7	8,7%	7	0	0
Ранение бронха	3	4,0%	3	0	0
Ранение сосудов корня легкого	12	15,2%	5	6	1
Ранение сосудов большого круга кровообращения	14	17,7%	3	9	2
Количество ИОО	96		56	17	23
Число больных с ИОО	79		42 (53,2%)	14 (17,7%)	23 (29,1%)

оказала. Всего же объем кровопотери при ранении сосудов корня легкого колебался от 400 до 3 000 мл и в среднем составил 2 013 мл.

Ранение сосудов большого круга кровообращения произошло у 14 пациентов.

Ранение подключичных сосудов было у 6 больных: у 4 – подключичной артерии и у 2 – вены. У 4 человек данный инцидент произошел при удалении I ребра во время проведения интраплевральной торакопластики, у 2 – при выделении легкого в куполе плевральной полости. Все осложнения произошли при выполнении операций с левой стороны. В одном эпизоде с ранением подключичной артерии при выделении I ребра справиться не удалось, пациент умер на операционном столе от острой кровопотери. В остальных 5 случаях осложнение ликвидировано ушиванием дефекта сосуда.

У 6 больных произошло ранение верхней поллой (3 случая) и непарной вены (3 случая). У 1 больной при проведении пневмонэктомии в результате интраоперационной кровопотери из-за ранения верхней поллой вены в послеоперационном периоде развился геморрагический шок, что привело к летальному исходу, в остальных случаях кровотечение остановлено ушиванием дефекта сосуда (верхней поллой вены) или его перевязкой (непарной вены). По одному эпизоду было ранение межреберной и внутренней грудной артерий. Кровопотеря при ранении сосудов большого круга кровоснабжения составила от 550 до 3 500 мл, в среднем – 1 700 мл.

Таким образом, ИОО у 23/847 (2,7%) больных, или 23/79 (29,1%) из имевших место, оказали отрицательное влияние на исход операции: после пневмонэктомии – у 14/258 (5,4%) человек, после резекции легкого – у 9/589 (1,5%). У 12/847 (1,4%) пациентов они явились причиной летального исхода как во время операции, так и в различные сроки после нее [при пневмонэктомии – у 7/258 (2,7%), при резекции легкого – у 5/589 (0,8%)]. От геморрагического шока умерли 2/847 (0,2%) человека на операционном столе и 1 пациент в раннем послеоперационном периоде в результате острой кровопотери, возникшей из-за ранения сосудов. У 20/847 (2,4%) человек ранение каверны или легкого стало причиной возникновения эмпиемы плевральной полости. Эмпиему ликвидировать удалось только у 1 пациента, у 10 она приобрела хроническое течение, а у 9/847 (1,1%) явилась причиной летального исхода на госпитальном этапе (у 3 больных – до 30 дней после операции; у 6 – от 30 до 90 дней). По нашим данным, послеоперационная кровопотеря при ее адекватной коррекции на возникновение плевральных осложнений существенно не влияла.

При анализе ИОО по классификации R. M. Satava (табл. 1) установлено, что у 42/79 (53,2%) пациентов неблагоприятные происшествия, возникшие во время операции, относились к I классу и не привели к дальнейшим последствиям для больного. Неблагоприятные про-

исшествия III класса (приводящие к значительным неблагоприятным последствиям для больного или к его смерти на операционном столе) отмечены у 23 (29,1%) из 79 пациентов, имевших ИОО. Из них наиболее частыми были: ранение каверны (13 пациентов) и разрывы легкого (5 пациентов), что составило 78,3% (18/23) всех осложнений III класса. Ранение сосудов корня легкого и большого круга кровообращения – основная причина смерти больных на операционном столе.

Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 305/847 больных (36,0%). У них наблюдалось 429 ПОО (у 112 пациентов имело место сочетание 2-4 осложнений). Тяжелые осложнения были у 170/847 (20,1%) пациентов, системные – у 27/847 (3,2%), специфические (обострение туберкулеза) – у 44/847 (5,2%). Осложнения не ликвидированы у 98/847 (11,6%) больных, или у 98 (32,1%) из 305 пациентов, имевших ПОО. Для ликвидации осложнений выполнено 56 операций: дренирование плевральной полости – 15; реторакотомия, удаление гематомы, гемостаз – 18; резекция легкого – 3; доудаление оставшейся части легкого – 4; ушивание, реампутация культи главного бронха – 7; трансстернальная трансперикардальная окклюзия главного бронха (ТТОГБ) – 3; экстраплевральная торакопластика – 4; вскрытие полости эмпиемы – 2. Структура ПОО представлена в табл. 2.

Системные осложнения зарегистрированы у 27/847 (3,2%) человек. У 13 из них они привели к летальному исходу: легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) развилась у 7; геморрагический шок – у 2; острая коронарная недостаточность – у 1; отек головного мозга – у 1; кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – у 1, желудочно-кишечное кровотечение – у 1.

ЛСН развилась у 16/847 (1,9%) больных. После пневмонэктомии у 6 (2,3% от 258 пневмонэктомий) пациентов и у 10 – после резекции легкого (1,7% от 589 резекций). У 7 пациентов осложнение привело к летальному исходу (причиной ЛСН у 4 была пневмония, у 3 – ателектаз легкого).

Наиболее частое осложнение, которое не удалось ликвидировать, – эмпиема плевральной полости. Она развилась у 73/847 (8,6%) человек (у 32 (12,4%) из 258 пациентов, перенесших пневмонэктомию). У 56 больных эмпиема плевральной полости сочеталась с бронхиальным свищом (у 32 – после пневмонэктомии), при этом у 25 человек развитию эмпиемы предшествовала вторичная несостоятельность культи бронха. У 17 человек эмпиема сочеталась с обострением туберкулезного процесса. Ликвидировать эмпиему удалось только у 17/73 больных (23,3%). У 7 пациентов течение эмпиемы осложнилось эрозивным кровотечением, которое в 6 случаях привело к их смерти. Всего на госпитальном этапе (до 90 дней) от эмпиемы плевральной полости умерло 13 человек (17,8% от 73 больных с эмпиемой, или 1,5% от 847 оперированных). Из 13 умерших 11

Таблица 2. Структура ПОО у 847 пациентов, оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза (классы осложнений по классификации Accordion)

Table 2. The structure of post-operative complications in 847 patients who underwent surgery due to fibrous-cavernous tuberculosis (classes of complications as per Accordion classification)

Послеоперационное осложнение	Абс.	% (от 847 больных)	I класс	II класс	III класс	IV класс	V класс	VI класс
Ателектаз части или всего легкого	70	8,3	-	-	58	5	4	3
Замедленное расправление легкого	57	6,7	42	9	6	-	-	-
Внутриплевральное кровотечение	43	5,1	-	25	0	17	1	-
Геморрагический шок	2	0,2	-	-	-	-	-	2
Отек головного мозга	1	0,1	-	-	-	-	-	1
Отек легких	2	0,2	-	-	-	-	2	-
Послеоперационная пневмония	13	2	-	-	-	3	6	4
Острая коронарная недостаточность	1	0,1	-	-	-	-	-	1
ЛСН	9	1,1	-	-	-	3	6	-
Пищеводный свищ	2	0,2	-	-	-	-	2	-
Первичная несостоятельность культи бронха	12	1,4	-	-	1	5	6	-
Эмпиема плевральной полости	73	8,6	-	-	-	17	43	13
Остаточная полость	26	3,1	-	-	15	8	3	-
Обострение туберкулезного процесса	44	5,2	-	42	-	1	-	1
Посттравматический плевсит	26	3,1	-	26	-	-	-	-
Нагноение послеоперационной раны	40	4,7	21	16	3	-	-	-
Алкогольный психоз	1	0,1	-	-	-	1	-	-
Кровотечение из вен пищевода	1	0,1	-	-	-	-	-	1
Перфорация язвы желудка, перитонит	1	0,1	-	-	-	-	1	-
Желудочно-кишечное кровотечение	3	0,3	-	-	-	-	2	1
Всего осложнений	427		63	118	83	60	76	27
Всего пациентов с ПОО	305	36,0	49	73	55	55	46	27

Примечание: «-» – не предусмотрено классификацией; «0» – не было случаев

были после пневмонэктомии. У остальных 43 больных сформировалась хроническая эмпиема, которая в сроки до 5 лет после операции у 29 явилась причиной смерти. Таким образом, эмпиема плевральной полости у 56 человек из 73 (76,7%) (6,6% от 847 оперированных) отрицательно повлияла на исход операции, при этом на госпитальном этапе и в сроки до 5 лет после операции у 42/73 (57,5%) больных привела к летальному исходу. После пневмонэктомии эти показатели еще хуже, из 32 человек, у которых возникла эмпиема плевральной полости на госпитальном этапе и в сроки до 5 лет после операции, умерло 28/32 (87,5%) пациентов.

Следующее осложнение, которое чаще других отрицательно влияет на исход операции, – обострение туберкулезного процесса, развившееся у 44/847 (5,2%) оперированных, из них у 19 после пневмонэктомии (7,4% от 258 пневмонэктомий). Из этих 44 больных у 37 (84,1%) определялась лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам (у 31/44 (70,5%) – множественная/широкая лекарственная устойчивость МБТ. У 17/44 (38,6%) человек обострение туберкулеза сочеталось с эмпиемой плевральной полости.

Ликвидировать осложнение удалось только у 9 (20,5%) из 44 человек, а у пациентов, которым

выполнена пневмонэктомия, из 19 обострений излечить туберкулезный процесс удалось только у 2/19 (10,5%). От данного осложнения на госпитальном этапе умер 1 человек (генерализация туберкулезного процесса), еще у 7 умерших больных на госпитальном этапе обострение туберкулезного процесса сочеталось с эмпиемой плевральной полости, которая и явилась основной причиной смерти. У остальных 27 пациентов туберкулезный процесс, несмотря на проводимое лечение, сохранял активность и у 14/44 (31,8%) человек в различные сроки после операции (до 5 лет) привел к летальному исходу. Особенно опасно сочетание обострения туберкулезного процесса с эмпиемой плевральной полости – из 19 пациентов на госпитальном этапе и в отдаленном периоде после операции (до 5 лет) умерло 14/19 (73,7%) человек. Таким образом, обострение туберкулеза у 34/44 (77,3%) больных отрицательно повлияло на результаты операции, что составило 4,0% от всех 847 оперированных.

Послеоперационная пневмония возникла у 13/847 (2,0%) человек: у 7 – после пневмонэктомии (2,7% от 258 пневмонэктомий) и у 6 после резекции легкого (1,0% от 589 резекций). У 4/13 (30,76%), или у 4/847 (0,47%), пациентов с осложнением справиться не удалось, и они умерли от нарастающей ЛСН.

Ателектаз части или всего легкого осложнил течение послеоперационного периода у 70/847 (8,3%) человек, из них у 52/70 (74,3%) резекция легкого сочеталась с одномоментной торакопластикой. У подавляющего большинства пациентов причиной ателектаза стало нарушение дренажной функции бронхов в зоне операции, осложнение у них ликвидировано при помощи санационных бронхоскопий (58/70 (82,9%) человек). Но у 9 пациентов ателектаз развился в результате перегиба среднедолевого или язычковых бронхов, что потребовало у 8 из них выполнения реторакотомии, которая у 2 пациентов сочеталась с пексией средней доли, а у 3 – с резекцией средней доли или язычковых сегментов, еще у 3 – с удалением оставшейся части легкого. У 1 пациента, которому не выполнена реторакотомия, сформировался фиброателектаз средней доли. Еще у 3 человек ателектаз оперированного легкого после резекции легкого с одномоментной торакопластикой (возраст пациентов от 59 до 61 года) привел к развитию ЛСН, что и послужило причиной их смерти. Таким образом, ателектаз части или всего легкого отрицательно повлиял на исход операции у 10/847 (1,2%) больных. У 1 пациента сформировался фиброателектаз средней доли, у 6 человек привел к расширению объема операции, а у 3 – к развитию сердечно-легочной недостаточности со смертельным исходом.

Внутриплевральное кровотечение возникло у 43/847 (5,1%) человек. Объем кровопотери колебался от 600 до 3 000 мл и в среднем составил 1 258,4 мл. У 25/43 (58,1%) пациентов кровотечение остановлено консервативно, а у 18 выполнены реторакотомия, удаление гематомы, гемостаз. С осложнением не удалось справиться у 1 пациента, у него в результате массивной кровопотери развился геморрагический шок, что привело к летальному исходу.

Первичная несостоятельность культи бронха была у 12/847 (1,4%) пациентов: после пневмонэктомии – у 10 (3,9% от 258 пневмонэктомий), билобэктомии – у 2 (0,3% от 589 резекций). Для устранения осложнения выполнены операции у 10 пациентов: у 3 – ТТОГБ, у 4 – реампутация культи бронха, у 3 – ушивание культи бронха. Эффективными оказались 5/10 (50,0%) операций: 2 – ТТОГБ и 3 – реампутации культи. Еще у 1 пациента несостоятельность ликвидирована консервативно. У остальных 6 больных развилась эмпиема плевральной полости, которая у 1 из них привела к летальному исходу, а у остальных 5 пациентов приобрела хроническое течение.

Всего же первичная и вторичная несостоятельность культи бронха в сроки до 90 дней после операции развилась у 68/847 (8,0%) человек: после пневмонэктомии – у 42 (16,3% из 258 пневмонэктомий), после резекции легкого – у 26 (4,4% из 589 резекций). Ликвидировать данное осложнение удалось только у 11/90 (16,2%) человек.

Проведен анализ ПОО согласно модифицированной российской классификации ПОО на осно-

ве классификации Accordion. Малые осложнения (I–III класс) отмечены у 177/305 больных (58,0%), большие (IV–VI класс) у 128/305 (42,0%). Согласно этому анализу, наиболее частой причиной больших (тяжелых) осложнений стали такие ПОО, как эмпиема плевральной полости и внутриплевральное кровотечение. В то же время по результатам анализа ПОО по уровню лечебных мероприятий, направленных на их коррекцию, и негативному влиянию на исход операции тяжелые (большие) осложнения отмечены у 170/305 (55,7%) оперированных, а ПОО, которые наиболее часто отрицательно повлияли на исход операции, – это эмпиема плевральной полости и обострение туберкулезного процесса ($t = 2,26$, $p < 0,05$). Такое расхождение результатов связано с тем, что предложенная классификация тяжести хирургических осложнений Accordion не учитывает характер специфических ПОО при операциях по поводу туберкулеза. Так как послеоперационное обострение туберкулеза требует только фармакологического лечения, то оно по предложенной классификации соответствует II классу осложнений (42/44 человека, или 95,5% от больных с данным осложнением), что соответствует малым осложнениям. Результаты нашего клинического анализа показали, что обострение туберкулеза у 34/44 (77,3%) больных отрицательно повлияло на исход операции, то есть они соответствовали большим (тяжелым) осложнениям, или IV классу осложнений классификации Accordion. Поэтому мы предлагаем специфические ПОО (обострение туберкулеза), возникшие после операций по поводу туберкулеза органов дыхания, относить к IV классу ПОО классификации Accordion. Данное положение, по нашему мнению, относится не только к операциям по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, но и выполняемым по поводу других форм туберкулеза. Предлагаем следующую формулировку IV класса ПОО (классификация Accordion): осложнения, коррекция которых требует проведения процедур под наркозом с ИВЛ, или моноорганная недостаточность, или обострение туберкулеза после оперативных вмешательств по поводу туберкулеза.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что интраоперационные осложнения возникли у 79/847 (9,3%) пациентов и у 23/847 (2,7%) из них оказали отрицательное влияние на исход операции: 2 человека умерли на операционном столе и еще 1 – от геморрагического шока в раннем послеоперационном периоде в результате острой кровопотери, возникшей из-за ранения сосудов. У 20 человек ранение каверны или легкого стало причиной возникновения эмпиемы плевральной полости. При анализе интраоперационных осложнений по классификации R. M. Satava установлено, что у 53,2% (42/79) неблагоприятные происше-

ствия, возникшие во время операции, относились к I классу. Осложнениями, которые наиболее часто приводили к неблагоприятным происшествиям, III класса были: ранение каверны (13 случаев) и разрывы легкого (5 случаев), что составило 78,3% (18/23) всех осложнений III класса. Ранение сосудов корня легкого и большого круга кровообращения – основная причина смерти больных на операционном столе.

ПОО возникли у 305/847 (36,0%), из них тяжелые у 170/847 (20,1%). Осложнения не ликвидированы у 98/305 (32,1%), или у 98/847 (11,6%) человек, и у 28/305 (9,2%), или 28/847 (3,3%), из них привели к летальному исходу. Наиболее частые осложнения, которые отрицательно повлияли на исход операции:

у 56/847 (6,6%) человек – эмпиема плевральной полости, у 34/847 (4,0%) человек – обострение туберкулезного процесса. С учетом этого предлагаем изменить формулировку IV класса ПОО (классификация Accordion), включив в него обострение туберкулеза после оперативных вмешательств по поводу туберкулеза. Согласно полученным нами данным, наиболее опасными интра- и ПОО, отрицательно влияющими на исход операций по поводу ФКТЛ, являются: ранение каверны, сосудов корня легкого и большого круга кровообращения, эмпиема плевральной полости, обострение туберкулезного процесса и ЛСН. Данные осложнения стали причиной летального исхода у 22 (78,6%) больных из 28 с летальным исходом.

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. Алексеева Т. В., Ревякина О. В., Филиппова О. П., Краснов В. А. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007-2016 гг.) // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 12-17.
2. Алказ Д. В., Басек Т. С., Пашина Ю. И., Джамshedов Д. Ш., Пантелеев А. М., Елкин А. В. Частота и характер осложнений после резекций легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 74-79.
3. Батукаева З. М., Алексеева В. М., Микерова М. С. Проблемы профилактики туберкулеза среди населения Чеченской Республики и пути их решения в сложившихся социально-экономических условиях // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 2. – С. 73-77.
4. Грищенко Н. Г., Краснов Д. В., Алексеева Т. В., Авдиенко К. А., Скворцов Д. А., Рейхруд М. В. Анализ хирургической активности по поводу туберкулеза легких в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 41-48.
5. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С., Елкин А. В. Анализ осложнений и рецидивов хирургического лечения больных с ограниченным легочным туберкулезом при разной морфологической активности специфического воспаления // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 20-23.
6. Елкин А. В., Титаренко О. Т., Есмеляева Д. С., Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Перова Т. Л. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 5. – С. 31-33.
7. Казарян А. М., Акопов А. Л., Росок Б., Постриганова Н. Д., Эдвин Б. Российская редакция классификации осложнений в хирургии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 2. – С. 86-91.
8. Неведов А. В. Современные методы коррекции гемиторакса после резекций легких по поводу туберкулеза // Пробл. туб. – 2007. – № 9. – С. 47-50.
9. Репин Ю. М. Основы хирургической фтизиатрии. – Л.: Медгиз, 1976. – 216 с.
10. Яблонский П. К., Соколов Е. Г., Аветисян А. О., Васильев И. В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед. альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Alekseeva T.V., Revyakina O.V., Filippova O.P., Krasnov V.A. Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts (2007-2016). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 12-17. (In Russ.)
2. Alkaz D.V., Basek T.S., Pashina Yu.I., Dzhamshekov D.Sh., Pantelev A.M., Elkin A.V. Frequency and nature of complications after lung resections for tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.)
3. Batukaeva Z.M., Alekseeva V.M., Mikerova M.S. Problems of prevention of tuberculosis among the population of the Chechen Republic and ways to solve them in the current socio-economic conditions. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2015, no. 2, pp. 73-77. (In Russ.)
4. Grischenko N.G., Krasnov D.V., Alekseeva T.V., Avdienko K.A., Skvortsov D.A., Reykhud M.V. Analysis of surgeries performed due to pulmonary tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 41-48. (In Russ.)
5. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S., Elkin A.V. Analysis of complications and relapses of surgical treatment of the patients with limited pulmonary lesions and morphological activity of specific inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
6. Elkin A.V., Titarenko O.T., Esmelyaeva D.S., Dyakova M.E., Alekseeva N.P., Perova T.L. Evaluation of the risk of post-surgery infectious complications in fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2009, no. 5, pp. 31-33. (In Russ.)
7. Kazaryan A.M., Akopov A.L., Rosok B., Postriyanova N.D., Edvin B. The Russian edition of the classification of surgical complications. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 2014, vol. 173, no. 2, pp. 86-91. (In Russ.)
8. Nefedov A.V. Contemporary methods of hemithorax management after pulmonary resections due to tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2007, no. 9, pp. 47-50. (In Russ.)
9. Repin Yu.M. *Osnovy khirurgicheskoy ftiziatrii*. [Basics of surgical phthisiatry]. Leningrad, Medgiz Publ., 1976, 216 p.
10. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasiliev I.V. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Med. Alyans*, 2014, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Омельчук Данил Евгеньевич

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ,

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Danil E. Omelchuk

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,

кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО.

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Тел.: 8 (391) 261-76-82.

E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,

доцент кафедры

туберкулеза ФПК и ППВ.

Тел.: 8 (383) 203-76-93.

E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук,

профессор кафедры

туберкулеза ФПК и ППВ.

Тел.: 8 (383) 203-78-25.

E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Candidate of Medical Sciences, Head of Tuberculosis Department with Professional Development Training.

1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022.

Phone: +7 (391) 261-76-82.

Email: OmelchukDE@yandex.ru

Novosibirsk State Medical University,

52, Krasny Ave.,

Novosibirsk, 630091.

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Tuberculosis Department, Faculty of Advanced Training and Professional Development for Medical Professionals.

Phone: +7 (383) 203-76-93.

Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Professor of Tuberculosis

Department, Faculty of Advanced Training and Professional Development for Medical Professionals.

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

Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 10.09.2021

Submitted as of 10.09.2021



Модели клинических ситуаций – новый методологический подход к анализу контингентов пациентов в противотуберкулезных учреждениях

Т. В. ПЬЯНЗОВА¹, Ю. Т. ДЖАНГИЛЬДИН², И. А. ВАСИЛЬЕВА³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка методологических подходов оценки контингентов фтизиатрического стационара на примере создания моделей пациентов, умерших во фтизиатрическом стационаре.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое включено 413 пациентов, умерших во фтизиатрическом стационаре в периоды различной распространенности ВИЧ-инфекции. В качестве методологического подхода оценки структуры этого контингента пациентов предложены 4 модели клинических ситуаций. Модели учитывали тяжесть и наличие туберкулезной инфекции, ВИЧ-инфекции, поражения центральной нервной системы и сопутствующих неинфекционных заболеваний. Как пример использования предложенных клинических моделей проведено сравнение умерших пациентов фтизиатрического стационара в двух временных промежутках – 2007 и 2017 г., отличавшихся в основном распространенностью ВИЧ-инфекции среди фтизиатрических контингентов.

Ключевые слова: туберкулез, коморбидность, ВИЧ-инфекция, модели клинических ситуаций

Для цитирования: Пьянзова Т. В., Джангильдин Ю. Т., Васильева И. А. Модели клинических ситуаций – новый методологический подход к анализу контингентов пациентов в противотуберкулезных учреждениях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-41-45>

Models of Clinical Situations – a New Methodological Approach to Analysis of Patient Populations in TB Facilities

T. V. PYANZOVA¹, YU. T. DZHANGILDIN², I. A. VASILYEVA³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop methodological approaches for assessing patient population in a TB unit based on models of patients who died in a TB hospital.

Subjects and Methods. A retrospective study included 413 patients who died in a TB hospital during periods of varying HIV infection prevalence. As a methodological approach to assessing the structure of this group of patients, 4 models of clinical situations have been proposed. The models considered severity and presence of tuberculosis infection, HIV infection, lesions of the central nervous system and concomitant non-communicable diseases. As an example of proposed clinical models, a comparison was made of deceased patients in a TB hospital in two periods – 2007 and 2017, which differed mainly in the prevalence of HIV infection among TB patients.

Key words: tuberculosis, comorbidity, HIV infection, models of clinical situations

For citations: Pyanzova T. V., Dzhangildin Yu. T., Vasilyeva I. A. Models of clinical situations – a new methodological approach to analysis of patient populations in TB facilities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 41-45 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-41-45>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Больные туберкулезом часто имеют сопутствующие неинфекционные заболевания (НИЗ) [5, 12]. По данным Н. Е. Казимировой (2019), среди 3 859 больных туберкулезом частота пациентов с коморбидностью составила 94,4%. Одно сопутствующее заболевание имели 22,1% пациентов, два – 32,4%, три – 26,5%, четыре – 8,8%, пять и более – 10,2% [5].

Существенно увеличил коморбидность у больных фтизиатрического профиля [2] рост числа ВИЧ-позитивных лиц как среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом, так и среди состоявших на диспансерном учете [3]. Значимый вклад в структуру летальности вносят такие факторы, как декомпенсированный цирроз печени, тяжелое течение хронических НИЗ, онкопатология [9].

В 2019 г. Минздравом и Минтрудом России утверждено положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи, где были определены показания для нее как помощи, оказываемой пациентам с «неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями/состояниями в стадии, когда исчерпаны возможности этиопатогенетического лечения, и при наличии медицинских показаний». К данной категории впервые отнесены больные туберкулезом как «пациенты с социально значимыми инфекционными заболеваниями в терминальной стадии развития, нуждающиеся в симптоматическом лечении и в обеспечении ухода при оказании медицинской помощи» [8]. При этом потребность в паллиативной помощи во фтизиатрической практике может быть гораздо выше ввиду наличия декомпенсированного течения хронических НИЗ. При увеличении коморбидности больных актуализируется вопрос организации такой помощи пациентам, нуждающимся в ней по разным причинам, таким как тяжелое течение НИЗ [7], неизлечимые формы туберкулеза [1, 10, 11], необратимое поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-инфекции [6].

Существующая система отчетности в противотуберкулезной работе не позволяет ответить на вопросы течения заболевания у больных с хроническими формами туберкулеза, сочетанием ТБ/ВИЧ-инфекции [4]. Однако вопрос потребности в паллиативной помощи у пациентов фтизиатрического стационара в РФ ранее не изучался, кроме того, отсутствуют методические подходы такой оценки.

Цель исследования: разработка методологических подходов оценки контингентов фтизиатрического стационара на примере создания моделей пациентов, умерших во фтизиатрическом стационаре.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включено 413 пациентов, умерших в стационарных отделениях Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И. Ф. Копыловой (г. Кемерово) в 2007 и в 2017 г. – периоды различной распространенности ВИЧ-инфекции. В группу 2007 г. вошел 171 пациент, из них имели положительный тест на ВИЧ 2,3%, в группу 2017 г. – 242 пациента, пораженность ВИЧ у них составила 73,1%.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Advanced Statistics компании IBM Corp. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). При сравнении групп исследования для категориальных переменных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали точный тест Фише-

ра для таблиц сопряженности 2×2 и $2 \times k$. Рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

В качестве методологического подхода к оценке структуры контингентов пациентов противотуберкулезного стационара, имеющих тяжелое течение заболевания, нами предложены 4 модели клинических ситуаций.

Модель 1. Пациенты с хронически текущими формами туберкулеза (фиброзно-кавернозный, хронический диссеминированный, цирротический) после 2 и более неэффективных курсов лечения, с наличием осложнений, ВИЧ-негативные либо ВИЧ-позитивные, но без выраженного иммунодефицита (уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов > 350 кл/мкл).

Модель 2. Пациенты с остро прогрессирующим туберкулезом, без поражения ЦНС, ВИЧ-негативные либо ВИЧ-позитивные (с выраженным иммунодефицитом (уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов < 350 кл/мкл), генерализацией вторичных и оппортунистических заболеваний (без поражения ЦНС), стадия заболевания IV В или стадия II В – острая ВИЧ-инфекция).

Модель 3. Пациенты с поражением ЦНС (менингит и менингоэнцефалит) различной этиологии. Это пациенты с остро прогрессирующим туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции или с туберкулезным поражением ЦНС без ВИЧ-инфекции или с ВИЧ-ассоциированным поражением (не туберкулез) вторичными и оппортунистическими заболеваниями.

Модель 4. Пациенты с туберкулезом и хроническими прогрессирующими НИЗ, сопровождающимися декомпенсацией функций.

В результате ретроспективного анализа данных пациентов, умерших в 2007 и 2017 г. (года резко отличаются по распространенности ВИЧ-инфекции), и распределения их по моделям установлены произошедшие изменения в структуре умерших пациентов (табл.).

Различия выявлены по числу больных каждой из моделей, кроме модели 4. Если в 2007 г. в структуре преобладала модель 1 (ОШ = 5,7; 95%-ный ДИ 3,7-8,8), то в 2017 г. лидировала модель 2 (ОШ = 5,3; 95%-ный ДИ 3,4-8,3), кроме того, в этот временной период значительно чаще встречалась модель 3 (ОШ = 7,8; 95%-ный ДИ 3,5-17,7).

Таблица. Структура по моделям пациентов, умерших в 2007 и 2017 г.
Table. Structure by models of patients died in 2007 and 2017

Мо-дель	2007, n = 171			2017, n = 242			χ^2	p
	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ		
1	101	59,0	51,6-66,2	49	20,2	12,1-20,2	65,3	0,0001
2	36	21,1	15,6-27,8	106	43,8	37,7-50,1	57,8	0,0001
3	7	4,1	2,0-8,2	54	22,3	17,5-28,0	32,9	0,0001
4	27	15,8	11,1-22,0	33	13,6	9,9-18,6	4,9	0,541

Медиана (М) возраста пациентов (объединенной группы), включенных в модели 1, 2 и 3, практически не различалась: М₁ – 39 (25-75% – 33,0; 47,0) лет; М₂ – 38 (33,0; 43,7) лет; М₃ – 35 (30,0; 40,8) лет. Медиана возраста пациентов модели 4 была статистически значимо выше: М₄ – 51 (25-75% – 36,0; 65,0) год ($p_{1-4} = 0,005$; $p_{2-4} = 0,0001$; $p_{3-4} = 0,0001$), что обусловлено высокой распространенностью НИЗ среди лиц старшего возраста.

Продолжительность жизни пациентов (объединенная группа) от момента выявления туберкулеза (или рецидива) в моделях была различной (рис. 1).

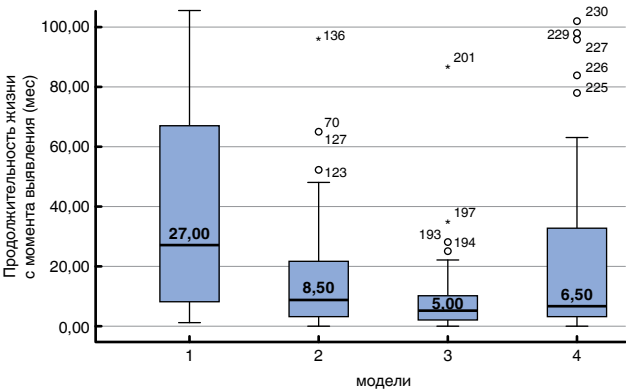


Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов в мес. (с момента выявления/рецидива туберкулеза) в моделях (медиана, минимальное и максимальное значение, 25-75%)
Fig. 1. Life expectancy of patients in months (since detection/relapse of tuberculosis) in models (median, minimum and maximum value, 25-75%)

Средняя продолжительность диспансерного наблюдения у фтизиатра (объединенная группа) в модели 1 составила 27 (7,8; 67,3) мес., в модели 2 – 8,5 (3; 21) мес., в модели 3 – 5 мес. (2; 10), в модели 4 – 6,5 мес. (1,5 – 34,8). Продолжительность жизни значимо различалась между моделями 1 и 2 ($p = 0,0001$) и между 1 и 3 ($p = 0,0001$).

Продолжительность (объединенная группа) последней госпитализации в днях (рис. 2) различалась в зависимости от модели ($p = 0,036$). В модели 1 среднее пребывание составило 44 (10,5-130,5) дня, в модели 2 – 18,5 (5,0-70,5) ($p = 0,006$), в модели 3 – 30,5 (15-75,5), в модели 4 – 22 (11,0-52,5) дня.

В группе 2007 г. чаще встречались фиброзно-кавернозный туберкулез (ОШ = 2,35; 95%-ный

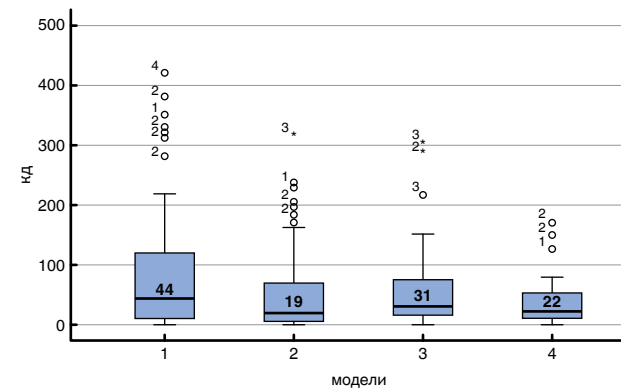


Рис. 2. Количество дней последней госпитализации пациентов в моделях (медиана, минимальное и максимальное значение, 25-75%) (объединенная группа)
Fig. 2. Number of days of last hospitalization of patients in models (median, minimum and maximum value, 25-75%) (a pooled group)

ДИ 1,5-3,7) и казеозная пневмония (ОШ = 2,5; 95%-ный ДИ 1,2-5,3), тогда как в группе 2017 г. преобладал диссеминированный туберкулез (ОШ = 7,6; 95%-ный ДИ 4,8-11,9), в их числе туберкулезное поражение множественных локализаций (ОШ = 25,3; 95%-ный ДИ 10,8-59,3). В группе 2007 г. одинаково часто были пациенты с хронически текущим туберкулезом и впервые выявленные (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ 1,3-3,0), тогда как в группе 2017 г. преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом (ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ 1,1-2,4). Обращает на себя внимание, что в группе 2017 г. было больше пациентов с рецидивом туберкулеза (ОШ = 4,0; 95%-ный ДИ 1,6-9,8).

В группе 2007 г. на 1 пациента приходилось полтора сопутствующих и фоновых заболевания, в 2017 г. этот коэффициент без учета ВИЧ-инфекции составил 3,0. За изучаемый период произошел существенный рост коморбидности пациентов в целом (ОШ = 2,1; 95%-ный ДИ 1,3-3,6) за счет таких патологий, как хронический гепатит (ОШ 1,2; 95%-ный ДИ 0,8-1,6), цирроз печени (ОШ 1,2; 95%-ный ДИ 0,8-1,6), пневмонии (ОШ 2,7; 95%-ный ДИ 1,1-6,4), зависимость от наркотических веществ (ОШ 1,2; 95%-ный ДИ 0,8-1,6), при этом реже регистрировалась хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 5,8; 95%-ный ДИ 3,1-11,0). Последнее, возможно, связано со снижением возраста умерших пациентов. Утяжелил клиническую струк-

туру и рост частоты туберкулезного поражения центральной нервной системы до 22,3% в 2017 г. против 4,1% в 2007 г. ($p = 0,0001$; ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ 3,0-15,1), кроме того, у 12,4% умерших в 2017 г. регистрировался туберкулезный энцефалит.

Заключение

В данном исследовании предложен новый методологический подход к анализу контингентов пациентов в противотуберкулезных учреждениях с использованием четырех моделей клинических ситуаций. Модели учитывали тяжесть и наличие туберкулезной инфекции, ВИЧ-инфекции, поражения ЦНС и сопутствующих НИЗ.

Использование моделей закладывает методологические основы для комплексной оценки потребности в интенсивной терапии, технологиях ухода и оказания паллиативной помощи пациентам фтизиатрического стационара. Г. А. Новиковым и др. (2018) предложены методы изучения потребности в паллиативной помощи на примере онкологических больных, в число которых входит сбор информации об умерших пациентах [7], что реализовано в

данном исследовании для противотуберкулезных учреждений.

Как пример использования предложенных клинических моделей было проведено сравнение умерших пациентов фтизиатрического стационара в двух временных промежутках – 2007 и 2017 г., отличавшихся в основном распространенностью ВИЧ-инфекции среди фтизиатрических контингентов. Выделены следующие закономерности: в 2007 г. в структуре преобладала модель 1 (ОШ = 5,7), а в 2017 г. лидирующую роль заняла модель 2 (ОШ = 5,3), кроме того, значительно чаще стала встречаться модель 3 (ОШ = 7,8), включающая поражение ЦНС.

Полученные данные важны для планирования нагрузки на противотуберкулезную службу и внедрения необходимых лабораторных, лучевых, инструментальных исследований и дополнительных консультаций узких специалистов.

До недавнего времени клинические подходы чаще основывались на принципе лечения одной болезни, данная стратегия в изменяющихся условиях роста коморбидности пациентов неоптимальна, именно это позволяет преодолеть использование клинических моделей пациентов.

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. Баласанянц Г. С., Галкин В. Б., Новиков Г. А. и др. Оказание паллиативной помощи больным туберкулезом // Медицинский альянс. – 2014. – № 4. – С. 31-42.
2. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Трофимова Т. Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9-25.
3. Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зиминова В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 25-31.
4. Галкин В. Б. Дефекты статистического учета больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 20-25.
5. Казимирова Н. Е., Артемьев А. М., Амирова З. Р. и др. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 61-62.
6. Леонова О. Н., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Паллиативная помощь для пациентов с ВИЧ-инфекцией. Оценка ситуации в России // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2016. – № 3. – С. 22-30.
7. Новиков Г. А., Введенская Е. С., Зеленова О. В. и др. Методика проведения эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2018. – № 3. – С. 5-9.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
9. Пузырева Л. В., Мордык А. В., Руденко С. А. и др. Структура умерших пациентов противотуберкулезного диспансера // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6 (120). – С. 62-67.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Galkin V.B., Novikov G.A. et al. Provision of palliative care for tuberculosis patients. *Meditinsky Alyans*, 2014, no. 4, pp. 31-42. (In Russ.)
2. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. Co-morbid and severe forms of HIV infection in Russia. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 9-25. (In Russ.)
3. Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Deaths in patients with HIV infection in a large TB institution in Kemerovo Region. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 25-31. (In Russ.)
4. Galkin V.B. Defects in the statistical reports on tuberculosis patients with multiple drug resistant mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 20-25. (In Russ.)
5. Kazimirova N.E., Artemiev A.M., Amirova Z.R. et al. Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various co-morbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 61-62. (In Russ.)
6. Leonova O.N., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Palliative care for patients with HIV infection. Assessment of the situation in Russia. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2016, no. 3, pp. 22-30. (In Russ.)
7. Novikov G.A., Vvedenskaya E.S., Zelenova O.V. et al. Methodology of epidemiological survey assessing the need of cancer patients in palliative care. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2018, no. 3, pp. 5-9. (In Russ.)
8. Edict no. 345n/372n of the Russian Ministry of Health and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated 31.05.2019 On Approval of the Regulation on Organization of the Provision of Palliative Medical Care Including the Procedure for Interaction of Medical Organizations, Social Services Organizations and Public Associations, Other Non-Profit Organizations Implementing Health Care Activities. (In Russ.)
9. Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. et al. The structure of the deceased patients of TB dispensary. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2019, no. 6 (120), pp. 62-67. (In Russ.)

10. Dheda K., Migliori G. The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: is the time to bring back sanatoria now overdue? // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9817. – P. 773-775.
11. Harding R., Defilippi K., Cameron D. What palliative care-related problems do patients with drug-resistant or drug-susceptible tuberculosis experience on admission to hospital? A cross-sectional self-report study // *Palliative Med.* – 2016. – Vol. 30, № 9. – P. 862-868.
12. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa // *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. e1-e6.
10. Dheda K., Migliori G. The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: is the time to bring back sanatoria now overdue? *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9817, pp. 773-775.
11. Harding R., Defilippi K., Cameron D. What palliative care-related problems do patients with drug-resistant or drug-susceptible tuberculosis experience on admission to hospital? A cross-sectional self-report study. *Palliative Med.*, 2016, vol. 30, no. 9, pp. 862-868.
12. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. e1-e6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пьянзова Татьяна Владимировна

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующая
кафедрой фтизиатрии, проректор по научной, лечебной
работе и развитию регионального здравоохранения.
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.
Тел.: 384-2-54-56-51.
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Джангильдин Юрий Тангирович

ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
психиатрии, наркологии и психотерапии.
127206, Москва, ул. Донская, д. 43.
Тел.: 8 (499) 236-22-04.

Васильева Ирина Анатольевна

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tatiana V. Pyanzova

Kemerovo State Medical University,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Head of Phthisiology Department,
Pro-Rector for Research,
Treatment and Development of the Regional Health Care.
22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650029.
Phone: 384-2-54-56-51.
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Yury T. Dzhangildin

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and
Dentistry,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Psychiatry,
Addiction Medicine and Psychotherapy Department.
43, Donskaya St., Moscow, 127206.
Phone: +7 (499) 236-22-04.

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and
Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director.
4 Build, 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.

Поступила 1.06.2021

Submitted as of 01.06.2021



Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии

А. А. ХОЛОДОВ, Ю. В. ЗАХАРОВА, Л. Ю. ОТДУШКИНА, Т. В. ПЬЯНЗОВА

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены факторы риска развития синдрома кишечной диспепсии (СКД) у 109 больных туберкулезом в процессе противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и результаты оценки состояния микробного биоценоза кишечника 30 больных туберкулезом до начала ПТХ. Значимыми факторами в развитии СКД явились: наличие ВИЧ-инфекции, количество принятых доз противотуберкулезных препаратов, наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Еще до начала ПТХ у пациентов регистрировались нарушения со стороны кишечной микрофлоры, которые характеризовались снижением количественного содержания облигатных представителей, ростом частоты и количества факультативных и транзиторных бактерий.

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, микрофлора кишечника, синдром кишечной диспепсии

Для цитирования: Холодов А. А., Захарова Ю. В., Отдушкина Л. Ю., Пьянзова Т. В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>

Risk Factors of Dyspeptic Syndrome in Patients Staying in a Tuberculosis In-Patient Unit and the State of Intestinal Microflora of Patients before the Start of Anti-Tuberculosis Therapy

A. A. KHOLODOV, YU. V. ZAKHAROVA, L. YU. OTDUSHKINA, T. V. PYANZOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The article describes risk factors for the development of intestinal indigestion syndrome (IIS) in 109 patients with tuberculosis while they were receiving anti-tuberculosis chemotherapy (ATCT) and the results of assessment of the intestinal microbial population in 30 patients with tuberculosis before chemotherapy start. The following factors made significant contribution to development of intestinal indigestion syndrome: HIV infection, the number of doses of anti-tuberculosis drugs taken, and chronic gastrointestinal diseases. Even before the start of chemotherapy, the patients had disorders of the intestinal microflora, which were characterized by a decrease in the quantity of obligate bacteria, and higher frequency and number of facultative and transient bacteria.

Key words: anti-tuberculosis chemotherapy, intestinal microflora, intestinal indigestion syndrome

For citations: Kholodov A. A., Zakharova Yu. V., Otdushkina L. Yu., Pyanzova T. V. Risk factors of dyspeptic syndrome in patients staying in a tuberculosis in-patient unit and the state of intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 46-51 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Микрофлора кишечника – важная часть организма человека, выполняющая иммунную, защитную, метаболическую, каталитическую, эндокринную, гомеостатическую функции. Недавние исследования связывают дисбиотические нарушения в кишечнике с нарушением иммунной защиты в отношении туберкулезной инфекции, повышенным риском рецидива туберкулезного процесса [12, 17], поскольку установлено, что микрофлора толстой кишки участвует в функционировании иммунитета [14]. Негативные изменения микробиоценоза кишечника сопровождаются нарушением его вышеописанных функций, а также развитием клинически выраженного синдрома кишечной диспепсии (СКД) [8].

Достижение целей глобальной стратегии ликвидации туберкулеза представляет трудности, в первую очередь из-за высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, который требует увеличения количества препаратов для противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и пролонгирования сроков лечения. В литературе имеются данные о негативном действии противотуберкулезных препаратов (ПТП) на микрофлору кишечника вплоть до глубокого дисбиоза [13]. В структуре лекарственных осложнений при ПТХ лекарственно-устойчивого туберкулеза гастроинтестинальные поражения занимают ведущие позиции [8, 9]. Диспептический синдром зачастую тяжело переносится пациентами на начальных

этапах лечения, что может приводить к снижению приверженности пациентов к терапии [1]. Чаще всего проявления гастроинтестинальных реакций удается скорректировать медикаментозно, однако в 19,5% случаев требуется отмена ПТП [8]. Чаще всего отмене подлежат парааминосалициловая кислота [18], протионамид [11, 16]. Помимо расширения использования антибактериальных препаратов, фактором, связанным с риском развития СКД, может являться ВИЧ-инфекция [2, 10]. Несколько крупных зарубежных исследований показали противоречивые результаты по связи диспептического синдрома с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и). Так, по данным Н. Huerga et al. (2017), в группе ТБ/ВИЧ-и преобладал диспептический синдром в виде тошноты/рвоты (45,9%) и диареи (41,8%) в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции [15]. Однако Е. Sagwa et al. (2013) значимых различий по диспептическому синдрому между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезом органов дыхания не нашли [19], описаны единичные случаи диареи у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом [5]. При этом опубликованы данные о связи между приемом ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и формированием гастроинтестинальных расстройств [16].

В исследовании З. Е. Линевой и др. (2013) среди 500 больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) установлено, что наиболее часто встречается снижение количества представителей облигатной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium* spp. в 90,3% случаев), а также сдвиги в составе транзиторной микрофлоры и «усиление» патогенности представителей вида *E. coli*. Установлена связь выраженности этих сдвигов с клиническими проявлениями диспепсии, однако акцент сделан на гепатотоксические реакции [4]. В ходе исследования В. А. Пузанова и др. (2020) выявлена зависимость качественно-количественного состава микрофлоры кишечника от возраста: для взрослых пациентов с туберкулезом наиболее характерны сдвиги в количестве *Enterococcus* spp. и *E. coli*, которое значительно изменялось в динамике на фоне ПТХ, равновесие склонялось в сторону *E. coli hly+*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp. [7]. В настоящее время остается неясным вопрос о состоянии микрофлоры кишечника больного туберкулезом до старта ПТХ и в процессе ее проведения. Кроме того, недостаточно изученными являются возможности прогнозирования развития клинически значимого СКД у больных туберкулезом в процессе лечения.

Цель исследования: изучить факторы риска развития клинически значимого СКД у пациентов в условиях противотуберкулезного стационара и оценить состояние микробного биоценоза кишечника больных туберкулезом до начала ПТХ.

Материал и методы

Исследование проводилось в Кемеровском областном клиническом фтизиопульмонологическом медицинском центре им. И. Ф. Копыловой (г. Кемерово) и включало 2 этапа. На первом этапе исследован микробиоценоз кишечника больных туберкулезом до начала ПТХ ($n = 30$). Критериями включения пациентов в исследование явились: отсутствие клинических проявлений диспепсии, отсутствие в анамнезе приема ПТП. Критерии не включения: выраженный иммунодефицит (количество $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл), вирусные гепатиты, когнитивные нарушения, прием пробиотических препаратов в течение 2 мес. до исследования.

Возраст пациентов составил 40,5 (36,5; 48,75) года, мужчин было 23 (76,7%), женщин – 7 (23,3%). Среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный – у 13 (43,3%) и диссеминированный – у 12 (40,0%) пациентов, реже встречался фиброзно-кавернозный туберкулез – у 4 (13,4%), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (3,3%). Выраженный иммунодефицит ($CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл) являлся критерием не включения ввиду установленного ранее его влияния на размножение патогенной микрофлоры и нарушение колонизационной резистентности в биотопе [10]. Среди исследуемых пациентов ВИЧ-позитивными являлись 17 (56,7%), медиана $CD4^+$ -лимфоцитов составила 352 (250; 417) кл/мкл.

На втором этапе проведено сплошное исследование, направленное на изучение факторов риска развития диспепсии, в которое включено 109 больных туберкулезом, находящихся на стационарном лечении. Проведены анализ медицинской документации, анкетирование пациентов на предмет наличия СКД. В выборку включены 27 (24,8%) женщин и 82 (75,2%) мужчины. Средний возраст пациентов составил 38 (32; 42) лет. В структуре сопутствующей патологии наблюдали ВИЧ-инфекцию у 60 чел., токсический гепатит – у 16 чел., энтероколит – у 7 чел., хронический гастродуоденит – у 5 чел., желчекаменную болезнь – у 3 чел., единичные случаи кандидоза кишечника, пневмонии и пиелонефрита. Все пациенты на момент исследования принимали ПТХ. Лечение по I и III режимам получали 27 (23,9%) пациентов, по II режиму – 8 (7,3%), по IV режиму – 61 (56,0%), по V режиму – 13 (11,9%). Изониазид получали 27 (24,8%) пациентов, рифампицин – 35 (32,1%), пипразинамид – 35 (32,1%), этамбутол – 95 (87,2%), фторхинолоны – 82 (75,2%), аминогликозиды – 14 (12,8%), циклосерин, протионамид и бедаквилин – 74 (67,9%) пациента. В ходе исследования пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 51$) с клиническими проявлениями СКД, 2-я группа ($n = 58$) без них.

Исследование кишечной микрофлоры проводили количественным бактериологическим методом. Ма-

териалом исследования был кал, который забирали у пациентов в стерильный одноразовый контейнер утром в день исследования. Транспортировку в научную лабораторию кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава РФ осуществляли в течение 2 ч от момента забора материала. На преаналитическом этапе проводили разведение материала в стерильном физиологическом растворе от 10^{-1} до 10^{-9} [6]. Аналитический этап заключался в высевах разведенного материала на селективные и дифференциально-диагностические среды в объеме 0,1 мл. Для выделения *Bifidobacterium* spp. использовали бифидум-среду, для *Lactobacterium* spp. – тиогликолевую среду, для энтерококков – энтерококк-агар, для энтеробактерий – среду Эндо, для стафилококков – желточно-солевой агар, для грибов – среду Сабуро, для клостридий – среду Вильсона – Блэра. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли на основании фенотипических свойств: морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических. Биохимические свойства изучали с помощью коммерческих тест-систем: АНАЭРО-TEST 23 (*Lachema diagnostica* s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (*Lachema diagnostica* s.r.o, Чехия), ENTEROtest 24 (*Lachema diagnostica* s.r.o, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Проводили пересчет полученных данных на 1 г материала, результаты выражали в lg КОЕ/г. Интерпретацию результатов осуществляли на основании региональных норм [3] и отраслевого стандарта [6].

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными данными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). При сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали

хи-квадрат (χ^2) Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). Рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом. Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха – Ме (25-й; 75-й). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования

По данным бактериологического исследования у всех обследованных пациентов регистрировали нарушения микрофлоры кишечника. По 36,7% приходилось на микробиологические нарушения II и III степени, и только у 26,7% установлен дисбиоз I степени. Анаэробных и факультативно анаэробных представителей постоянной микробиоты, в частности *Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp., *E. coli lac+*, *E. Faecalis*, обнаруживали в толстокишечном биотопе у всех обследованных пациентов (табл.).

Нарушения микрофлоры характеризовались снижением количественного содержания облигатных микроорганизмов. Значительно была снижена концентрация представителей *Bifidobacterium* spp., она составила 8 (7; 8) lg КОЕ/г при региональной норме 9,5 (9; 10) lg КОЕ/г. Количество *Lactobacterium* spp. в среднем составило 6 (6; 8) lg КОЕ/г, типичных эшерихий 6 (5; 6) lg КОЕ/г. По региону данные показатели составляют 7,5 (7; 8) lg КОЕ/г. Содержание фекальных энтерококков было в пределах нормы – 6 (5; 6,7) lg КОЕ/г. Среди условно-патогенных бактерий преобладали грамотрицательные палочки – представители семейства *Enterobacteriaceae*, на них приходилось 57,4%, тогда как кокковая по-

Таблица. Состав микрофлоры кишечника больных туберкулезом до приема противотуберкулезных препаратов

Table. The composition of the intestinal microflora of patients with tuberculosis before treatment with anti-tuberculosis drugs

Группа	Представители микрофлоры	Полученное значение, lg КОЕ/г	Региональная норма, lg КОЕ/г	Результат
		Ме (25-й; 75-й квартили)	Ме (25-й; 75-й квартили)	
Облигатная микрофлора	<i>Bifidobacterium</i> spp.	8 (7; 8)	9,5 (9; 10)	↓
	<i>Lactobacterium</i> spp.	6 (6; 8)	7,5 (7; 8)	↓
Факультативная грамотрицательная микрофлора	<i>E. coli lac+</i>	5,5 (5; 6)	7,5 (7; 8)	↓
	<i>E. coli lac-</i>	6 (5; 6)	3 (2; 4)	↑
	<i>E. coli hly+</i>	4 (4; 4)	3 (2; 4)	↑
	Другие условно-патогенные энтеробактерии	4 (4; 6)	3 (2; 4)	↑
Факультативная грамположительная микрофлора	<i>Enterococcus</i> spp.	6 (5; 6,7)	6,5 (6; 7)	↓
	<i>S. epidermidis</i>	4 (4; 4)	4 (3; 5)	норма
	<i>Streptococcus</i> spp.hly+	5 (4,5; 5,5)	3 (2; 4)	↑
Грибы	<i>Candida</i> spp.	4 (2; 4)	3 (2; 4)	↑

Примечания: lg КОЕ/г – логарифм колониеобразующих единиц на грамм материала; Ме – медиана; ↑ – значение выше нормы; ↓ – значение ниже нормы

тенциально патогенная микрофлора встречалась в 42,6% случаев. С одинаковой частотой (13,3%) у пациентов в кишечнике вегетировали кишечные палочки с измененными биологическими свойствами – *Escherichia coli lac*- и *Escherichia coli hly*+. При этом количественный уровень лактозонегативных эшерихий был в 15 раз выше, чем гемолитических *E. coli*, 5,5 (5; 6) и 4 (4; 4) lg КОЕ/г. У 16,7% пациентов обнаружены представители рода *Klebsiella* – 6 (4; 6) lg КОЕ/г. Кроме того, у пациентов выделяли другие энтеробактерии, такие как микроорганизмы родов *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Kluyvera* в концентрациях, превышающих диагностические, – 4 (4; 6) lg КОЕ/г. Кокковая условно-патогенная микрофлора была представлена бактериями рода *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Среди стафилококков 43,3% изолятов обладали гемолитической активностью, при этом их количественное содержание чаще составляло 4 lg КОЕ/г. Все стрептококки проявляли β -гемолитическую активность, их количество было выше, чем у стафилококков, и составило 5 (4,5; 5,5) lg КОЕ/г. О нарушениях в составе микрофлоры свидетельствует появление в биотопе 16,7% пациентов «несвойственной» микрофлоры, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, которая является сапрофитом. Грибы-микросцисты рода *Candida*, также имеющие аэробный характер дыхания, обнаружены в 93,3% случаев в количестве 4 (2; 4) lg КОЕ/г. При этом в видовой структуре преобладали *C. albicans*, их было 85,7%, а *Candida* других видов – 14,3%.

Среди пациентов, находящихся на ПТХ, клинически значимый СКД имел место у 42 (82,3%) мужчин и 9 (17,6%) женщин (1-я группа), без диспепсии было 40 (68,9%) мужчин и 18 (31%) женщин (2-я группа) ($\chi^2 = 2,610$; $p = 0,107$). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 37 лет (33; 42), во 2-й – 38,5 (32; 46) года ($p = 0,300$). Социальная дезадаптация имела место у 39 (76,4%) пациентов (1-я группа) и у 37 (63,7%) лиц (2-я группа) ($\chi^2 = 2,066$; $p = 0,151$). Пациентов с ВИЧ-инфекцией в 1-й группе было 36 (70,5%), во 2-й группе – 24 (41,3%) человека ($\chi^2 = 9,356$; $p = 0,003$, ОШ = 3,4 при 95%-ном ДИ 1,53-7,54). При детальной характеристике гастроинтестинальных реакций в когорте ВИЧ-положительных пациентов выявлен СКД в виде диареи у 25 (69,4%) пациентов, метеоризма – у 14 (38,8%), боли в мезогастральной области – у 18 (50,0%). Симптомы желудочной диспепсии встречались значительно реже – тошнота и изжога по 1 (2,7%) пациенту. Гастроинтестинальные реакции у пациентов развивались с 3-й нед. ПТХ. Количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов 1-й группы составило 148,5 (93,75-249,75) кл/мкл, у пациентов 2-й группы – 300,5 (182,5-362,25) кл/мкл ($p = 0,0004$).

Туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) страдали

в 1-й группе 40 (78,5%) пациентов, во 2-й группе – 34 (58,6%) человека ($\chi^2 = 4,886$; $p = 0,028$; ОШ = 2,5 при 95%-ном ДИ 1,10-5,99). Количество принятых суточных доз препаратов, входящих в схемы лечения по I, II, III, IV и V режимам ПТХ, у лиц 1-й группы составило 80 (32,5; 159), у лиц 2-й группы – 41,5 (30; 66,5). В 1-й группе пациентов 16 (31,3%) человек с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит С) и 35 (68,6%) человек без заболеваний печени, во 2-й группе – 16 (27,5%) и 42 (72,4%) человека соответственно ($\chi^2 = 0,188$; $p = 0,665$). С хроническими заболеваниями кишечника в 1-й группе наблюдались 20 (39,2%) человек, без хронических заболеваний кишечника – 11 (21,5%) человек, во 2-й группе – 12 (20,6%) и 46 (79,3%) человек соответственно ($\chi^2 = 2,473$; $p = 0,035$; ОШ 2,4 при 95%-ном ДИ 1,05-5,77). Выявлена высокая доля хронических заболеваний ЖКТ у пациентов 1-й группы: так, у 16 (31,3%) был установлен вирусный гепатит, у 7 (13,7%) – неспецифический энтероколит, у 1 (1,9%) – кандидоз кишечника, у 5 (8,4%) – хронический гастродуоденит, у 3 (5,8%) – желчекаменная болезнь. Не предъявляли жалоб 10 (9,1%) человек, а признаки СКД выявлены только при проведении предметного анкетирования.

Выводы

1. Частота развития гастроинтестинальных реакций у пациентов стационарных противотуберкулезных отделений в ходе ПТХ составила 46,7%. Ими преимущественно явились проявления СКД (диарея, метеоризм, болевой синдром).

2. Факторами риска развития СКД явились: наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ (ОШ = 2,4), МЛУ/ШЛУ-туберкулез (ОШ = 2,5), ВИЧ-инфекция (ОШ = 3,4). Уровень CD4⁺-лимфоцитов может использоваться в качестве дополнительного прогностического критерия развития СКД: количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов с СКД – 148,5 (93,75-249,75) кл/мкл, без СКД – 300,5 (182,5-362,25) кл/мкл ($p = 0,0004$).

3. Еще до начала ПТХ у пациентов регистрировались нарушения со стороны кишечной микрофлоры, которые характеризовались снижением количественного содержания облигатных представителей, ростом частоты и количества факультативных и транзиторных бактерий. Выраженные микробиологические нарушения II и III степени составляли 73,3%, дисбиоз I степени был у 26,7%.

4. Результаты изучения особенностей микробного пейзажа толстокишечного содержимого у пациентов с туберкулезом до начала ПТХ создают основы для создания пробиотических композиций для данной категории больных.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зими́на В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53.
- Зими́на В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 3. – С. 15-21.
- Леванова Л. А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 289 с.
- Линева З. Е. и др. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88-93.
- Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В., Назарова О. И., Фурсевич Л. Н. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 69-75.
- Приказ об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г.
- Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43.
- Родина О. В., Борисов С. Е., Иванова Д. А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
- Хасанова Г. Р. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1.
- Brust J. C. M., Shah N. S., van der Merwe T. L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa // J. Acquired Imm. Def. Syndrom. – 2013. – Vol. 4, № 62. – P. 436-440.
- Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis* // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 26-56.
- Eribo O. A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // Cell. Mol. Life Sci. – 2020. – № 77. – P. 1497-1509.
- Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // Nature. – 2016. – № 535 (7610). – P. 75.
- Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 3, № 21. – P. 314-319.
- Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
- Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I. L. (2019) Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // Mucosal Immunol. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 772.
- O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 3, № 19. – P. 416-424.
- Sagwa E., Ruswa N., Musasa J. P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection // Drug. Safety. – Vol. 11, № 36. – P. 1087-1096.

REFERENCES

- Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.)
- Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Samoylova A.G. The efficacy of surgical treatment of patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)
- Levanova L.A. *Mikroekologiya kishechnika cheloveka, korrektsiya mikroflory pri disbioticheskikh sostoyaniyakh. Diss. dokt. med. nauk.* [Microbial ecology of the Western Siberia intestine, management of bacterial population in case of dysbiosis. Doct. Diss.]. Moscow, 2003. 289 p.
- Lineva Z.E. et al. Clinical and bacteriological manifestations of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis complicated by contaminant diseases of the gastrointestinal tract. *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2013, no. 12, pp. 88-93. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Nazarova O.I., Fursevich L.N. Evaluation of the manifestations of HIV infection and the results of treatment of patients with tuberculosis in a specialized hospital. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 69-75. (In Russ.)
- The Edict On Approval of the Industry Standard for Protocol of Patient Management. Intestinal dysbacteriosis. Order No. 231 as of June 09, 2003 by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)
- Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37-43. (In Russ.)
- Rodina O.V., Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse reactions to various regimens of chemotherapy in respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 2, pp. 44-54. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
- Khasanova G.R. et al. Changes of intestinal microbiota in patients with HIV. *Kazanskiy Meditsinskiy Journal*, 2013, vol. 94, no. 1. (In Russ.)
- Brust J.C.M., Shah N.S., van der Merwe T.L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquired Imm. Def. Syndrom*, 2013, vol. 4, no. 62, pp. 436-440.
- Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 26-56.
- Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, no. 77, pp. 1497-1509.
- Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, no. 535 (7610), pp. 75.
- Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 3, no. 21, pp. 314-319.
- Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
- Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. (2019) Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 772.
- O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 3, no. 19, pp. 416-424.
- Sagwa E., Ruswa N., Musasa J.P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection. *Drug Safety*, vol. 11, no. 36, pp. 1087-1096.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.

Холодов Артем Андреевич

клинический ординатор кафедры фтизиатрии.
Тел.: 384-2-54-56-51.
E-mail: artiomkass96@gmail.com

Захарова Юлия Викторовна

доктор медицинских наук,
доцент, доцент кафедры микробиологии,
иммунологии и вирусологии.
Тел.: 384-2-73-28-71.
E-mail: yvz@bk.ru

Отдущкина Лариса Юрьевна

ассистент кафедры микробиологии,
иммунологии и вирусологии.
Тел.: 384-2-73-28-71.
E-mail: lara276@mail.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
Тел.: 384-2-54-56-51.
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650029.

Artem A. Kholodov

Resident Physician of Phthisiology Department.
Phone: 384-2-54-56-51.
Email: artiomkass96@gmail.com

Yulia V. Zakharova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Microbiology, Immunology and Virology
Department.
Phone: 384-2-73-28-71.
Email: yvz@bk.ru

Larisa Yu. Otdushkina

Assistant of Microbiology,
Immunology and Virology Department.
Phone: 384-2-73-28-71.
Email: lara276@mail.ru

Tatiana V. Pyanzova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone: 384-2-54-56-51.
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Поступила 3.09.2021

Submitted as of 03.09.2021



Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами

М. А. КАРПЕНКО¹, Д. Ю. ОВСЯННИКОВ¹, П. А. ФРОЛОВ¹, Т. И. НИКИФОРОВА², М. В. ХАНДЫ³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

²ТБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница», г. Якутск, РФ

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены данные из 57 источников литературы о повреждении легких, ассоциированном с вейпингом и электронными сигаретами (ПЛАВЭС), или EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury), которое описано в 2019 г. Приведены сведения об эпидемиологии ПЛАВЭС, дано описание механизма повреждающего воздействия вейпинга на легкие, клинической картины, диагностики и диагностических критериев, терапии и последующего ведения пациентов с ПЛАВЭС.

Ключевые слова: повреждение легких, вейпинг, электронные сигареты, EVALI, ПЛАВЭС

Для цитирования: Карпенко М. А., Овсянников Д. Ю., Фролов П. А., Никифорова Т. И., Ханды М. В. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 52-61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61>

E-Cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury

М. А. KARPENKO¹, D. YU. OVSYANNIKOV¹, P. A. FROLOV¹, T. I. NIKIFOROVA², M. V. KHANDY³

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Children Infectious Clinical Hospital, Yakutsk, Russia

³M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

This literature review presents data from 57 publications on vaping and e-cigarette-associated lung injury or EVALI (e-cigarette or vaping use-associated lung injury) that was first reported in 2019. The article describes the epidemiology of EVALI, the mechanism of injuring effects of vaping on the lungs, clinical signs, diagnosis and diagnostic criteria, therapy and subsequent management of patients with EVALI.

Key words: lung injury, vaping, electronic cigarettes, EVALI

For citations: Karpenko M. A., Ovsyannikov D. Yu., Frolov P. A., Nikiforova T. I., Khandy M. V. E-cigarette or vaping use-associated lung injury. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 52-61 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61>

Для корреспонденции:

Овсянников Дмитрий Юрьевич
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Correspondence:

Dmitry Yu. Ovsyannikov
Email: mdovsyannikov@yahoo.com

Вейпинг – это широкий термин, обозначающий вдыхание дыма, произведенного электронной сигаретой (ЭС) или другим устройством, испаряющим дым [44]. В ЭС жидкость превращается в аэрозоль или пар путем испарения в металлической катушке, которая нагревается при прохождении электрического тока [19, 41]. В состав жидкости обычно входят растворитель пропиленгликоль и растительный глицерин, а также различные ароматизаторы, никотин, а иногда и такие вещества, как тетрагидроканнабинол (ТГК) [14]. ТГК (дельта-9-тетрагидроканнабинол) – один из основных каннабиноидов. Он содержится в соцветиях и листьях конопли, а его основными мишенями в организме человека являются каннабиноидные рецепторы, располагающиеся главным образом в головном мозге, активация которых приводит к возникновению психоактивного эффекта [45]. При нагревании пропиленгликоль

и растительный глицерин образуют густой пар, похожий на дым. ЭС обходят вредный принцип горения, используемый в традиционных сигаретах, однако в результате парения образуются такие опасные низкомолекулярные карбонильные соединения, как формальдегид, ацетальдегид и ацетон, специфические для табака нитрозамины [18, 32].

Эпидемиология и код по МКБ-10

Первая ЭС была произведена в Китае в 2003 г. [15]. Хотя точных данных об эпидемиологии вейпинга и связанного с ним повреждения легких нет, по данным опросника по табакокурению среди школьников США, использование ЭС среди старшеклассников увеличилось с 1,5% (220 тыс. учащихся) в 2011 г. до 20,8% (3,05 млн учащихся) в 2018 г., а среди учащихся средних школ – с 0,6% в 2011 г. (60 тыс. учащихся) до 4,9% (570 тыс. учащихся) в 2018 г. [16]. В июле 2019 г. органы здраво-

охранения штатов Иллинойс и Висконсин (США) после получения отчетов об эпизодах повреждения легких после вейпинга начали совместное расследование. В *New England Journal of Medicine* была опубликована первая серия наблюдений, включавшая 142 зарегистрированных случая легочных заболеваний, связанных с использованием ЭС и названных EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) [34], в русскоязычном переводе – повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и ЭС (ПЛАВЭС). По данным последующего исследования 867 пациентов с ПЛАВЭС, в 86% случаев в течение 3 мес., предшествовавших появлению симптомов, пациенты использовали продукты, содержащие ТГК [11]. С марта 2019 г. по февраль 2020 г. в США, Пуэрто-Рико и на Виргинских островах было госпитализировано 2 807 пациентов с ПЛАВЭС, из них 2,4% случаев закончились летальным исходом. Среди 2 668 госпитализированных пациентов с EVALI или случаев смерти (2,4%), о которых было сообщено Центрами по контролю и профилактике заболеваний (ЦКПЗ) США (по состоянию на 14 января 2020 г.), 66% были мужчинами, средний возраст пациентов составлял 24 года и колебался от 13 до 85 лет, большинство (37%) пациентов были в возрасте от 18 до 24 лет. Доля смертельных случаев по сравнению с течением заболевания, не закончившегося летальным исходом, была выше у пациентов старше 35 лет; пациентов, страдающих бронхиальной астмой (23% против 8%), заболеваниями сердца (47% против 10%), нарушением психического здоровья (65% против 41%); среди умерших пациентов 52% страдали ожирением [42, 52]. ЦКПЗ США прекратили отслеживать случаи ПЛАВЭС в конце февраля 2020 г., что совпало с пандемией COVID-19. Хотя число случаев ПЛАВЭС сократилось с осени 2019 г., они полностью не исчезли. ПЛАВЭС и COVID-19 могут иметь сходные клинические и рентгенологические проявления, поэтому, учитывая различия в лечении и профилактике, дифференциальная диагностика очень важна [2]. Еще больше осложняет ситуацию увеличение заболеваемости COVID-19 среди пользователей ЭС. Во время пандемии COVID-19 ПЛАВЭС остается важной причиной острого повреждения легких [31].

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагноз ПЛАВЭС имеет код U07.0 [25]. Для отображения дополнительных деталей заболевания можно использовать такие коды, как J68.0 – бронхит и пневмонит, вызванные химическими веществами, газами, дымами и парами (включая химический пневмонит); J68.9 – неуточненное респираторное состояние, вызванное химическими веществами, газами, дымами и парами [24].

Механизм повреждающего воздействия вейпинга на легкие

ПЛАВЭС представляет собой континуум острого повреждения нижних дыхательных путей, этиоло-

гически и патогенетически связанного с вейпингом, воздействием ацетата витамина Е, обычно входящего в состав продуктов ТГК, имеющий преимущественно КТ-паттерн организующейся пневмонии (ОП) [12]. Ацетат витамина Е может нарушать механизмы действия сурфактанта и респираторные функции легких [8]. В результате нагревания ацетата витамина Е образуется бесцветный газ с резким запахом кетен – высокореактивное соединение, оказывающее повреждающее действие на легкие [12, 55]. В аэрозолях, образующихся в процессе вейпинга, могут содержаться специфические для табака нитрозамины, альдегиды, металлы, летучие органические соединения, фенольные соединения, полициклические ароматические углеводороды, алкалоиды табака, ароматизаторы и наркотические вещества. Получены доказательства того, что пропиленгликоль, ацетат витамина Е и металлы (свинец и мышьяк) входят в состав жидкости для парения [20, 23, 40]. Пропиленгликоль и глицерин обычно используются в качестве разбавителей в никотинсодержащих ЭС, тогда как среднецепочечные триглицериды часто используются в качестве разбавителей в ЭС с ТГК [17]. Исследование на мышах показало, что пропиленгликоль и глицерин, содержащиеся в парах, нарушают гомеостаз липидов и иммунную защиту организма [36]. Исследования *in vitro* показали снижение жизнеспособности эпителиоцитов бронхов человека после воздействия паров ЭС, которое связывают с повреждением ДНК, истощением запасов антиоксиданта глутатиона и увеличением проницаемости клеточных мембран. Гистологические исследования демонстрируют апоптоз клеток, дискератоз, атрофию эпителия при воздействии паров ЭС [26]. Нагревательная катушка ЭС также может являться причиной повреждения легких. При повторном нагревании и охлаждении катушки образуются дополнительные продукты окисления, которые вместе с паром попадают в легкие, оказывая токсический эффект. Показано, что после использования обычной сигареты и ЭС содержание в крови свинца, ртути и меди были сопоставимы [27]. В других исследованиях в аэрозолях ЭС было выявлено повышенное содержание алюминия, кальция, хрома, меди, железа, свинца, магния, олова и цинка [53].

Для увеличения спроса ЭС часто содержат ароматизаторы, имитирующие вкус и запах фруктов, шоколада, мяты и др. В настоящее время доступно более 8 000 ароматов [14]. Профиль ингаляционной токсичности ароматизаторов плохо изучен. Было обнаружено, что пары ЭС со вкусом вишни содержат бензальдегид, который также содержится в сигаретном дыме [33]. Бензальдегид оказывает раздражающее действие на легкие, может вызывать воспаление легких и дыхательных путей. Диацил, химический компонент ароматизатора масла, уменьшает общее количество клеток реснитчатого эпителия за счет снижения экспрессии соответ-

ствующих генов. Недавнее исследование выявило диацетил в 39 из 51 проверенной марки ЭС, в том числе в таких ароматах, как арбузный, персиковый и гранатовый [6, 43]. Заслуживают внимания пропиленгликоль и растительный глицерин, которые при высоких температурах подвергаются распаду на низкомолекулярные карбонильные соединения (формальдегид и ацетальдегид), являющиеся токсинами и содержащиеся в сигаретном дыме [14, 18]. Формальдегид может вызвать бронхит, пневмонию. В растительном глицерине содержатся липиды, являющиеся производным богатых триглицеридами растительных жиров, таких как пальмовое, соевое и кокосовое масло, которые могут оказывать повреждающее действие на легкие [38]. Таким образом, единственный идентифицированный фактор риска для развития ПЛАВЭС – использование ЭС или аналогичных устройств. Различия в клинических и рентгенологических проявлениях ПЛАВЭС могут быть связаны со множеством факторов, например предшествующее заболевание легких, индивидуальные реакции на вдыхаемое вещество [44].

Клиническая картина и диагностика

Развитие ПЛАВЭС возможно у пациентов, использующих как ТГК с/без никотина, так и только никотин [31]. Для ПЛАВЭС характерны такие симптомы, как похудение, лихорадка, одышка, боль в грудной клетке, кашель и кровохарканье, тахипноэ, тахикардия. Также встречаются гастроинтестинальные симптомы (рвота, боль в животе, диарея), которые могут сопровождаться лихорадкой и недомоганием и могут предшествовать респираторным симптомам. Степень дыхательной недостаточности варьирует, причем треть пациентов с ПЛАВЭС может нуждаться в проведении интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [34]. В исследовании, проведенном в Гонконге, частыми симптомами у потребителей ЭС были продуктивный кашель и одышка [50]. Частота клинических симптомов у пациентов с ПЛАВЭС на основании первого детального описания группы пациентов из 98 больных представлена в табл. 1.

ПЛАВЭС является клиническим диагнозом и устанавливается после исключения других болезней органов дыхания. Вместе с тем у данных пациентов может возникнуть бактериальная или вирусная коинфекция нижних дыхательных путей. На это следует обратить внимание особенно во время сезонной вспышки гриппа или в пандемию COVID-19, так как эти заболевания могут проявляться одновременно с ПЛАВЭС [29]. Симптомы ПЛАВЭС могут изначально имитировать пневмонию, в таком случае ПЛАВЭС необходимо предполагать при отсутствии альтернативного диагноза и клинического эффекта от антибактериальной терапии [34].

Для диагностики ПЛАВЭС очень важен тщательный сбор анамнеза. Следует обратить внимание на дату начала и последнего использования ЭС, а также на способ и продолжительность их исполь-

Таблица 1. Частота клинических симптомов у пациентов с ПЛАВЭС (по [34])

Table 1. Frequency of clinical signs of EVALI (as per [34])

Симптомы	Число пациентов, n (%)
Общие	
Озноб	59/98 (60%)
Усталость, недомогание	46/98 (47%)
Головная боль	33/98 (34%)
Лихорадка	30/92 (33%)
Тахикардия (более 100 ударов в минуту)	60/95 (93%)
Респираторные	
Одышка	83/98 (85%)
Кашель	83/98 (85%)
Кровохарканье	8/98 (8%)
Боль в груди	51/98 (52%)
Тахипноэ (более 20 дыхательных движений в минуту)	40/92 (43%)
Сатурация кислорода в периферической крови (SpO ₂) ≥ 95%	39/93 (42%)
89-94%	31/93 (33%)
≤ 88%	23/93 (25%)
Гастроинтестинальные	
Тошнота	65/98 (66%)
Рвота	60/98 (61%)
Диарея	43/98 (44%)
Боль в животе	33/98 (34%)

зования, источник продукта, на частоту затяжек и сопутствующее употребление табака или наркотиков, веществ, используемых для вейпинга (ТГК, каннабис, никотин, модифицированные продукты и др.) [21, 28]. Необходимо помнить о возможности сокрытия некоторых данных анамнеза, особенно подростками, поэтому чтобы уточнить причину заболеваний легких, вызванных запрещенными веществами, к которым относится ТГК, следует рассмотреть возможность проведения токсикологических исследований [48].

Характерных лабораторных признаков ПЛАВЭС нет, хотя пациенты с этим синдромом, как правило, имеют нейтрофильный лейкоцитоз и повышение уровня маркеров системной воспалительной реакции (СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин). Число эозинофилов в клиническом анализе крови обычно в норме. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) преобладают нейтрофилы. Предполагалась связь между использованием ЭС и острой эозинофильной пневмонией (ОЭП), которую подтверждает эозинофилия в ЖБАЛ [34]. Лабораторные исследования при подозрении на ПЛАВЭС должны включать исследование клинического анализа крови, биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), определение маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин) и токсикологический анализ мочи. Всем пациентам необхо-

димо провести рентгенографическое исследование органов грудной клетки (ОГК), а также исключить стрептококковую, легионеллезную, микоплазменную и грибковую инфекцию нижних дыхательных путей, провести тестирование на ВИЧ, исключить кардиологические, ревматологические и онкологические заболевания [54]. Функциональные исследования демонстрируют повышенное сопротивление воздушному потоку и снижение выдыхаемого оксида азота у пациентов с ПЛАВЭС [51].

Наиболее часто встречающийся паттерн на рентгенограммах и компьютерных томограммах (КТ) ОГК в первой серии наблюдений ПЛАВЭС представлял собой двусторонние, диффузные инфильтраты в виде «матового стекла», расположенные в базальных отделах и субплеврально [34]. Также были описаны симптом «деревя в почках» и двусторонние центрилобулярные узелки, имитирующие метастазы [37]. В дальнейшем было описано 6 дискретных рентгенографических ПЛАВЭС-паттернов, включающих ОП, ОЭП, диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), экзогенную липоидную пневмонию, легочное кровоизлияние и атипичные формы. В исследовании S. J. Kligerman, F. U. Kay (2021) некоторые ПЛАВЭС-паттерны были пересмотрены и дополнены, а также проанализирована частота встречаемости каждого из них (табл. 2). Установлено, что ОП при ПЛАВЭС может проявляться повреждением дыхательных путей в виде центрилобулярных узелков на КТ ОГК. Выделяют 3 типа ОП-паттерна: 1) паренхиматозный ОП-паттерн в случаях, если повреждение было преимущественно паренхиматозным, с небольшим количеством или отсутствием центрилобулярных узелков; 2) ОП-паттерн дыхательных путей в случаях повреждения, в основном сосредоточенного в дыхательных путях, что проявляется в виде диффузных центрилобулярных узелков с незначительными участками «матового стекла» или отсутствием «матового стекла» (рис.); 3) смешанный ОП-паттерн (паренхиматозный и дыхательных путей).

Таблица 2. Частота встречаемости КТ-паттернов ПЛАВЭС [31]

Table 2. Frequency of EVALI CT patterns [31]

ПЛАВЭС-паттерны	Частота встречаемости паттерна, n (%), n = 160
Паренхиматозный ОП-паттерн	89 (55,9%)
ОП-паттерн дыхательных путей	14 (8,8%)
Смешанный ОП-паттерн	32 (20%)
ДАП	9 (5,6%)
ОЭП-подобный паттерн	6 (3,8%)
ДАК	6 (3,8%)
Атипичные	4 (2,5%)

Примечания: ОП – организующаяся пневмония, ДАП – диффузное альвеолярное повреждение, ДАК – диффузное альвеолярное кровоизлияние

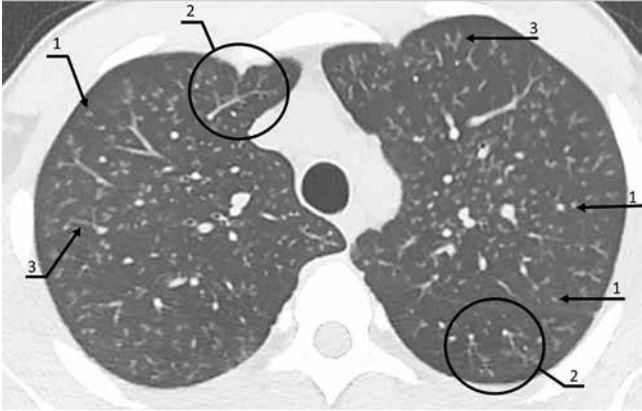


Рис. КТ пациента с ПЛАВЭС, 17 лет (собственное наблюдение).
Примечание: 1. Центрилобулярные уплотнения. 2. Симптом «деревя в почках». 3. Y-образные уплотнения. На аксиллярном срезе КТ ОГК определяются диссеминированные, центрилобулярные очаговые изменения легочной ткани диаметром до 2 мм, средней интенсивности по типу «матового стекла», множественные V-образные, Y-образные фигуры вдоль листков висцеральной плевры, симптом «деревя в почках» в кортикальных отделах обеих легких

Fig. CT of the patient with EVALI, 17 years old (the authors' observation)

Note: 1. Centrilobular thickening. 2. Tree-and-bud pattern. 3. Y-shaped thickening. The following patterns are visualized on the axillary section of the chest CT scan: disseminated, centrilobular nodular changes in the lung tissue with a diameter of up to 2 mm and of medium intensity, ground glass attenuation, multiple V-shaped, Y-shaped patterns along the visceral pulmonary pleurae, and tree-and-bud pattern in the cortical regions both lungs

ДАП характеризуется наличием участков «матового стекла», определяющихся диффузно, преимущественно в базальных отделах, и консолидации. Описанный ранее паттерн ОЭП, вероятно, на самом деле не является ОЭП, так как ни у одного пациента с такой картиной не было бронхоскопических данных, подтверждающих диагноз ОЭП. Оказалось, что в действительности паттерн ОЭП – это ничто иное, как смешанный ОП-паттерн с выраженным отеком междольковых перегородок и интерстициальным воспалением, в связи с чем он получил название «ОЭП-подобный паттерн». ОЭП-подобный паттерн может иметь признаки ДАП, однако отличительной особенностью данного КТ-паттерна будет наличие двустороннего плеврального выпота и утолщения междольковых перегородок. Картина диффузного альвеолярного кровоизлияния (ДАК) определяется как пятнистые или мультифокальные участки «матового стекла» и консолидации с «ацинарными» центрилобулярными узелками. В отличие от других паттернов, ДАК может быть асимметричным, все пациенты с предполагаемым ДАК должны иметь либо бронхоскопическое подтверждение, либо иметь кровохарканье [31]. Другие рентгенографические

проявления ПЛАВЭС, описанные в литературе, включают плевральный выпот, пневмомедиастинум и пневмоторакс [22, 31]. По современным представлениям КТ-паттерн липоидной пневмонии (около 120 единиц Хаунсфилда) при ПЛАВЭС отсутствует, однако в ЖБАЛ часто находят макрофаги, нагруженные липидами. Патологическая связь таких макрофагов с ПЛАВЭС в настоящий момент неизвестна, но это может быть полезным признаком в диагностике заболевания [5, 35].

Таким образом, токсическое ингаляционное ПЛАВЭС на КТ выглядит как спектр диффузного повреждения легких, варьирующего от ОП до ДАП. Это совпадает с патоморфологическими исследованиями ПЛАВЭС, демонстрирующими аналогичный спектр острого и подострого повреждения легких, начиная от ОП и заканчивая острой и фибринозной организацией пневмонией (ОФОП) с ДАП. ОФОП, впервые описанная в 2002 г., является отдельным гистологическим паттерном воспаления легких с некоторым сходством с ОП, характеризуется наличием внутриальвеолярных «фибриновых шариков» (без гиалиновых мембран) и соединительной ткани в альвеолярных протоках и бронхиолах, что и отражено в ее названии [7, 30]. Центрилобулярные узелки у пациентов с ПЛАВЭС отражают бронхиолоцентрическое повреждение с областями ОП или ОФОП, сосредоточенными вокруг бронхиол. В большинстве случаев ОП и ОФОП выходят за пределы респираторной бронхиолы в окружающие альвеолярные пространства, что приводит к появлению участков «матового стекла» и консолидации. Похожие модели визуализации были описаны в случаях ингаляционных травм, обусловленных токсичными химическими веществами, включая газообразный хлор и диоксид азота. Данный факт служит подтверждением того, что ПЛАВЭС является токсическим ингаляционным повреждением, а не реакцией гиперчувствительности [31]. В табл. 3 представлены диагностические критерии ПЛАВЭС.

Хотя роль биопсии при ПЛАВЭС остается неясной, у пациентов, которые подвергались трансбронхиальной или открытой биопсии легких, были обнаружены неспецифическое воспаление, ДАП, макрофагальная инфильтрация, а также интерстициальный и перибронхиальный гранулематозный пневмонит. Обзор биопсий легких у 17 пациентов с ПЛАВЭС позволил уточнить характер острого повреждения легких, которое включало острую фибринозную пневмонию, ДАП и ОП [12, 34].

Бронхоскопию при ПЛАВЭС выполняют с целью визуальной оценки слизистой оболочки, исследования ЖБАЛ и проведения биопсии. Клеточный анализ образцов ЖБАЛ не имеет большого диагностического значения, поскольку при ПЛАВЭС нет специфической обнаруживаемой структуры клеток, а частая находка в образцах ЖБАЛ у пациентов с ПЛАВЭС – это макрофаги, насыщенные липидами, или нейтрофилы [8, 12, 49]. Учитывая, что ПЛАВЭС

Таблица 3. Диагностические критерии ПЛАВЭС по данным центров по контролю и профилактике заболеваний США [46]

Table 3. Diagnostic criteria for EVALI according to Centers for Disease Control and Prevention, USA [46]

Подтвержденный случай
Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное)
Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация)
Исключение легочной инфекции на основании: • отрицательного результата ПЦР на грипп или экспресс-теста; • отрицательного результата исследования респираторной вирусной панели; • отрицательного теста на наличие клинически подозреваемых респираторных инфекций (например, анализ мочи на антиген <i>Legionella</i> spp. и <i>Streptococcus pneumoniae</i>, бактериологический анализ крови, мокроты/ЖБАЛ); • отрицательного результата тестирования на оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ (при необходимости)
Отсутствие альтернативного диагноза
Вероятный случай
Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное)
Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация)
Инфекция идентифицирована с помощью бактериологического исследования или ПЦР, но консилиум считает, что эта инфекция не является единственной причиной основного повреждения легких, или несоблюдение минимальных критериев исключения легочной инфекции (тестирование не проводилось), и консилиум считает, что инфекция не является единственной причиной основного поражения легких
Отсутствие альтернативного диагноза

остается диагнозом исключения, бронхоскопия может помочь оценить и исключить альтернативные или сопутствующие диагнозы, такие как инфекция, злокачественное новообразование или эозинофильная пневмония. Решение о проведении бронхоскопии принимается в индивидуальном порядке [9].

Лечение и последующее наблюдение пациентов с ПЛАВЭС

В настоящее время не существует оптимальной схемы лечения ПЛАВЭС. Подход к лечению ПЛАВЭС ориентирован в первую очередь на устранение повреждающего действия этиологических факторов и поддерживающую терапию. У пациентов с SpO₂ 95% и выше можно рассмотреть возможность амбулаторного лечения [48]. Рекомендуется немедленно обратиться за медицинской помощью при ухудшении респираторных симптомов, а при снижении SpO₂ ниже 95% рекомендована госпитализация [9]. Поддерживающая терапия заключается в проведении кислородотерапии через носовые канюли при SpO₂ ниже 92%, при необходимости – проведение ИВЛ [9, 34]. В лечении ПЛАВЭС могут применяться глюкокортикостероиды (ГКС) [34]. Однако естественное развитие ПЛАВЭС неизвестно, возможно, что пациенты могут выздороветь без терапии ГКС или после отказа от вейпинга. При наличии инфекции рекомендуется воздер-

жаться от приема ГКС, так как течение инфекции может ухудшиться. Однако при наличии бактериальной коинфекции назначают антибиотики, при гриппе – противовирусные препараты; возможно применение антибиотиков в сочетании с ГКС [34, 48, 54]. Поскольку ПЛАВЭС является диагнозом исключения, агрессивная эмпирическая терапия ГКС, антимикробными и противовирусными препаратами может быть оправдана только у пациентов с тяжелым течением заболевания. Диапазон доз ГКС, продолжительность и схемы снижения могут рассматриваться индивидуально [48]. В исследовании *in vitro* было показано, что использование ацетилцистеина может значительно ослабить цитотоксические и проапоптотические эффекты конденсата паров жидкости ЭС [47]. Также был описан случай ПЛАВЭС с благоприятным исходом после лечения ингаляционным ацетилцистеином за счет его возможного антиоксидантного действия [3, 13]. Выписка из стационара пациентов с ПЛАВЭС осуществляется при отсутствии одышки, стабильных показателей жизнедеятельности, в том числе оксигенации [9]. В связи с сообщениями о рецидивах ПЛАВЭС на фоне постепенного снижения дозы ГКС спустя 1-2 нед. после выписки необходимо обратиться к врачу для проведения пульсоксиметрии и рентгенографии ОГК. Через один-два месяца необходимо рассмотреть проведение спирометрии, оценить диффузионную способность легких и повторно провести рентгенографию или КТ ОГК. Некоторые пациенты со стойкой гипоксемией ($SpO_2 < 95\%$) могут нуждаться в проведении длительной домашней кислородотерапии [1]. Пациентам, получающим высокие дозы ГКС, необходимо диспансерное наблюдение у эндокринолога для мониторинга функции надпочечников [48].

Повторное употребление ЭС может привести к ухудшению состояния вплоть до госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [10]. Пациентам с ПЛАВЭС жизненно необходимо бросить курить, в связи с чем консультации по отказу от курения являются неотъемлемой частью лечения. Пациентам пожилого возраста и страдающим хроническими заболеваниями требуется длительное наблюдение после выписки в связи с высоким риском повторной госпитализации и высокой смертности в данной когорте пациентов [39]. Поскольку пока

неизвестно, имеют ли пациенты с ПЛАВЭС высокий риск развития тяжелых осложнений при гриппе или нет, необходимо рекомендовать потребителям ЭС ежегодную вакцинацию против гриппа, включая перенесших ПЛАВЭС, а также проведение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции [48].

Закключение

Курильщики обычно переходят на ЭС с целью отказа от курения табака. При хорошей осведомленности о вреде табакокурения люди стремятся найти более безопасную альтернативу, именно такой представлялись ЭС. Необходимо активно просвещать население о том, что ЭС могут оказывать столь же вредное воздействие на организм человека, как и табак, если не больше. Государственной Думой Российской Федерации 22 июля 2020 г. был принят Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции». Закон приравнивает электронную никотинсодержащую продукцию к обычным табачным изделиям, и отныне на новые виды никотинсодержащих продуктов будут распространяться большинство действующих антитабачных мер, регулируемых Федеральным законом «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» [4].

ПЛАВЭС – серьезное заболевание легких с неясным прогнозом. ПЛАВЭС остается диагнозом исключения, в связи с чем при постановке диагноза важно проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями легких, помощь в чем может оказать бронхоскопия. КТ ОГК является относительно чувствительным методом визуализации ПЛАВЭС. Неоднородность веществ, используемых для парения, предполагает, что в будущем, вероятно, будут встречаться нераспознанные до настоящего времени патологические паттерны. Все пациенты с диагнозом ПЛАВЭС должны отказаться от использования ЭС или других продуктов для вейпинга. В дальнейшем следует рассмотреть возможность амбулаторного наблюдения данных пациентов у пульмонолога, так как отдаленные последствия ПЛАВЭС пока неизвестны.

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. Беляшова М. А., Овсянников Д. Ю., Зайцева А. С., Даниэл-Абу М., Елисеева Т. И. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 133-140.
2. Винокуров А. С., Зюзя Ю. Р., Юдин А. Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19

REFERENCES

1. Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Zaytseva A.S., Daniel-Abu M., Eliseeva T.I. Long term home oxygen therapy in children: to whom, when, how? *Pediatrics*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 133-140. (In Russ.)
2. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage. *Luchevaya Diagnostika*

- в ранние сроки // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 76-88. <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>.
3. Овсянников Д. Ю., Духанин А. С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24-32.
4. Федеральный закон от 22 июля 2020 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>.
5. Aberegg S.K., Cirulis M.M., Maddock S.D., Freeman A., Keenan L.M., Pirozzi C.S., Raman S.M., Schroeder J., Mann H., Callahan S.J. Clinical, bronchoscopic, and imaging findings of E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury among patients treated at an Academic Medical Center // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 11. – P. e2019176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19176. PMID: 33156346; PMCID: PMC7648253.
6. Allen J.G., Flanigan S.S., LeBlanc M., Vallarino J., MacNaughton P., Stewart J.H., Christiani D.C. Flavoring Chemicals in Ecigarettes: Diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including fruit-, candy-, and cocktail-flavored e-cigarettes // *Environ. Health. Perspect.* – 2016. – Vol. 124, № 6. – P. 733-739.
7. Beasley M.B., Franks T.J., Galvin J.R., Gochoico B., Travis D.W. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 126. – P. 1064-1070.
8. Beattie J.R., Schock B.C. Identifying the spatial distribution of vitamin E, pulmonary surfactant and membrane lipids in cells and tissue by confocal Raman microscopy // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 579. – P. 513-535.
9. Belok S.H., Parikh R., Bernardo J., Kathuria H. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review // *Pneumonia*. – 2020. – 12, 12. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00075-2>.
10. Blagev D.P., Harris D., Dunn A.C., Guidry D.W., Grissom C.K., Lanspa M.J. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10214. – P. 2073-2083.
11. Blount B.C., Karwowski M.P., Morel-Espinosa M., Rees J., Sosnoff C., Cowan E., Gardner M., Wang L., Valentin-Blasini L., Silva L., De Jesús V.R., Kuklenyik Z., Watson C., Seyler T., Xia B., Chambers D., Briss P., King B.A., Delaney L., Jones C.M., Baldwin G.T., Barr J.R., Thomas J., Pirkle J.L. Evaluation of Bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of E-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – 10 states, August-October 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 45. – P. 1040-1041.
12. Butt Y.M., Smith M.L., Tazelaar H.D., Vaszar L.T., Swanson K.L., Cecchini M.J., Boland J.M., Bois M.C., Boyum J.H., Froemming A.T., Khoor A., Mira-Avendano I., Patel A., Larsen B.T. Pathology of vaping-associated lung injury // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – P. 1780-1781.
13. Choe J., Chen P., Falk J.A., Nguyen L., Ng D., Parimon T., Ghandehari S. A case series of vaping-associated lung injury requiring mechanical ventilation // *Crit. Care Explorations*. – 2020. – Vol. 2. – P. e0079.
14. Chun L.F., Moazed F., Calfee C.S., Matthay M.A., Gotts J.E. Pulmonary toxicity of e-cigarettes // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2017. – Vol. 313, № 2. – P. 193-206.
15. Consumer Advocates for Smoke Free Alternatives Association. A historical timeline of electronic cigarettes. Accessed 4/7/21. <http://www.casaa.org/historical-timeline-of-electronic-cigarettes>
16. Cullen K.A., Ambrose B.K., Gentzke A.S., Apelberg B.J., Jamal A., King B.A. Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students – United States, 2011-2018 // *Weekly*. – 2018. – Vol. 67, № 45. – P. 1276-1277.
17. Giroud C., de Cesare M., Berthet A., Varlet V., Concha-Lozano N., Favrat B. Ecigarettes: a review of new trends in Cannabis use // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2015. – Vol. 12, № 8. – P. 9988-10008.
18. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J., Prokopowicz A., Jablonska-Czapla M., Rosik-Dulewska C., Havel C., Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes // *Tob. Control*. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 133-139.
19. Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366. – P. 1-16.
20. Grana R., Benowitz N., Glantz S.A. E-cigarettes: a scientific review // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 19. – P. 19728-19736.
21. Hashim M.J. Patient-centered communication: basic skills // *Am. Fam. Physician*. – 2017. – Vol. 95, № 1. – P. 29-34.
1. *Terapiya*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 76-88. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>.
3. Ovsyannikov D.Yu., Dukhanin A.S. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 24-32. (In Russ.)
4. Federal Law as of July 22, 2020 On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Protecting Health of Citizens from Consequences of Consumption of Nicotine-Containing Products. (In Russ.) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>.
5. Aberegg S.K., Cirulis M.M., Maddock S.D., Freeman A., Keenan L.M., Pirozzi C.S., Raman S.M., Schroeder J., Mann H., Callahan S.J. Clinical, bronchoscopic, and imaging findings of E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury among patients treated at an Academic Medical Center. *JAMA Netw Open*, 2020, vol. 3, no. 11, pp. e2019176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19176. PMID: 33156346; PMCID: PMC7648253.
6. Allen J.G., Flanigan S.S., LeBlanc M., Vallarino J., MacNaughton P., Stewart J.H., Christiani D.C. Flavoring Chemicals in Ecigarettes: Diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including fruit-, candy-, and cocktail-flavored e-cigarettes. *Environ. Health. Perspect.*, 2016, vol. 124, no. 6, pp. 733-739.
7. Beasley M.B., Franks T.J., Galvin J.R., Gochoico B., Travis D.W. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2002, vol. 126, pp. 1064-1070.
8. Beattie J.R., Schock B.C. Identifying the spatial distribution of vitamin E, pulmonary surfactant and membrane lipids in cells and tissue by confocal Raman microscopy. *Methods Mol. Biol.*, 2009, vol. 579, pp. 513-535.
9. Belok S.H., Parikh R., Bernardo J., Kathuria H. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. *Pneumonia*, 2020, 12, 12. <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00075-2>.
10. Blagev D.P., Harris D., Dunn A.C., Guidry D.W., Grissom C.K., Lanspa M.J. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10214, pp. 2073-2083.
11. Blount B.C., Karwowski M.P., Morel-Espinosa M., Rees J., Sosnoff C., Cowan E., Gardner M., Wang L., Valentin-Blasini L., Silva L., De Jesús V.R., Kuklenyik Z., Watson C., Seyler T., Xia B., Chambers D., Briss P., King B.A., Delaney L., Jones C.M., Baldwin G.T., Barr J.R., Thomas J., Pirkle J.L. Evaluation of Bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of E-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – 10 states, August-October 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 45, pp. 1040-1041.
12. Butt Y.M., Smith M.L., Tazelaar H.D., Vaszar L.T., Swanson K.L., Cecchini M.J., Boland J.M., Bois M.C., Boyum J.H., Froemming A.T., Khoor A., Mira-Avendano I., Patel A., Larsen B.T. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *New Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, pp. 1780-1781.
13. Choe J., Chen P., Falk J.A., Nguyen L., Ng D., Parimon T., Ghandehari S. A Case series of vaping-associated lung injury requiring mechanical ventilation. *Crit. Care Explorations*, 2020, vol. 2, pp. e0079.
14. Chun L.F., Moazed F., Calfee C.S., Matthay M.A., Gotts J.E. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2017, vol. 313, no. 2, pp. 193-206.
15. Consumer Advocates for Smoke Free Alternatives Association. A Historical timeline of electronic cigarettes. Accessed 4/7/21. <http://www.casaa.org/historical-timeline-of-electronic-cigarettes>
16. Cullen K.A., Ambrose B.K., Gentzke A.S., Apelberg B.J., Jamal A., King B.A. Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students – United States, 2011-2018. *Weekly*, 2018, vol. 67, no. 45, pp. 1276-1277.
17. Giroud C., de Cesare M., Berthet A., Varlet V., Concha-Lozano N., Favrat B. Ecigarettes: a review of new trends in Cannabis use. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015, vol. 12, no. 8, pp. 9988-10008.
18. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J., Prokopowicz A., Jablonska-Czapla M., Rosik-Dulewska C., Havel C., Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob. Control*, 2014, vol. 23, no. 2, pp. 133-139.
19. Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*, 2019, vol. 366, pp. 1-16.
20. Grana R., Benowitz N., Glantz S.A. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 19, pp. 19728-19736.
21. Hashim M.J. Patient-centered communication: basic skills. *Am. Fam. Physician*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 29-34.

22. Henry T. S., Kanne J. P., Kligerman S. J. Imaging of vaping-associated lung disease // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – P. 1486-1487.
23. Hutzler C., Paschke M., Kruschinski S., Henkler F., Hahn J., Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes // *Arch. Toxicol.* – 2014. – Vol. 88, № 7. – P. 1295-1308.
24. ICD-10-CM Official Coding Guidelines – Supplement, Coding encounters related to E-cigarette, or Vaping, Product Use, Post Date: October 17, 2019. <https://www.hhs.gov/guidance/document/icd-10-cm-official-coding-guidelines-supplement-coding-encounters-related-e-cigarette-or-0>.
25. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting, FY 2021, (October 1, 2020 – September 30, 2021). <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/10cmguidelines-FY2021.pdf>.
26. Iskandar A. R., Zanetti F., Marescotti D., Titz B., Sewer A., Kondylis A., Leroy P., Belcastro V., Torres L. O., Acali S., Majeed S., Steiner S., Trivedi K., Guedj E., Merg C., Schneider T., Frentzel S., Martin F., Ivanov N. V., Peitsch M. C., Hoeng J. Application of a multi-layer systems toxicology framework for in vitro assessment of the biological effects of Classic Tobacco e-liquid and its corresponding aerosol using an e-cigarette device with MESH technology // *Arch. Toxicol.* – 2019. – Vol. 93, № 11. – P. 3229-3247.
27. Jain R. B. Concentrations of cadmium, lead, and mercury in blood among US cigarettes, cigars, electronic cigarettes, and dual cigarette-e-cigarette users // *Environ. Pollut.* – 2019. – Vol. 251. – P. 970-974.
28. Jatlouli T. C., Wiltz J. L., Kabbani S., Siegel D. A., Koppaka R., Montandon M., Adkins S. H., Weissman D. N., Koumans E. H., O'Hegarty M., O'Sullivan M. C., Ritchey M. D., Chatham-Stephens K., Kiernan E. A., Layer M., Reagan-Steiner S., Legha J. K., Shealy K., King B. A., Jones C. M., Baldwin G. T., Rose D. A., Delaney L. J., Briss P., Evans M. E. Update: interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – United States, November 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 46. – P. 1081-1086.
29. Kaur G., Lungarella G., Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping // *J. Inflamm.* – 2020. – Vol. 17. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00250-8>.
30. Kim J., Doo K., Jang H. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review // *Radiol Case Rep.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 867–870. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.04.028>.
31. Kligerman S. J., Kay F. U., Raptis C. A., Henry T. S., Sechrist J. W., Walker C. M., Vargas D. B., Filev P. D., Chung M. S., Digumarthy S. R., Ropp A. M., Mohammed T. L., Pope K. W., Marquis K. M., Chung J. H., Kanne J. P. CT Findings and patterns of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI), a multicenter cohort of 160 cases // *Chest*. – 2021. – S0012-3692(21)00862-X. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054. Epub ahead of print. PMID: 33957099.
32. Kosmider L., Sobczak A., Fik M., Knysak J., Zaciera M., Kurek J., Goniewicz M. L. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage // *Nicotine Tob. Res.* – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1319-1326.
33. Kosmider L., Sobczak A., Prokopowicz A., Kurek J., Zaciera M., Knysak J., Smith D., Goniewicz M. L. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalational irritant, benzaldehyde // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 4. – P. 376-377.
34. Layden J. E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Layer M., Tenforde M. W., Navon L., Hoots B., Salvatore P. P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M. T., Saathoff-Huber L., King B. A., Schier J. G., Mikosz C. A., Meiman J. Pulmonary illness related to e-cigarette use in illinois and wisconsin – final report // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 903-916. doi: 10.1056/NEJMoa1911614. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31491072.
35. Maddock S. D., Cirulis M. M., Callahan S. J., Keenan L. M., Pirozzi C. S., Raman S. M., Aberegg S. K. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, № 15. – P. 1488. Epub 2019 Sep 6. DOI: 10.1056 / NEJMc1912038.
36. Madison M. C., Landers C. T., Gu B. H., Chang C. Y., Tung H. Y., You R., Hong M. J., Baghaei N., Song L. Z., Porter P., Putluri N., Salas R., Gilbert B. E., Levental I., Campen M. J., Corry D. B., Kheradmand F. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, № 10. – P. 4290-4304.
37. Madsen R. L., Vinther Krarup N. H., Bergmann T. K., Bærentzen S., Neghabat S., Duval L., Knudsen S. T. A Cancer that went up in smoke // *CHEST*. – 2016. – Vol. 149, № 3. – P. e65-e67.
38. McCauley M., Markin C., Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use // *CHEST*. – 2012. – Vol. 141, № 4. – P. 1110-1113.
39. Mikosz C. A., Danielson M., Anderson K. N., Pollack L. A., Currie D. W., Njai R., Evans M. E., Goodman A. B., Twentyman E., Wiltz J. L., Rose D. A., Henry T.S., Kanne J.P., Kligerman S.J. Imaging of vaping-associated lung disease. *New Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, pp. 1486-1487.
23. Hutzler C., Paschke M., Kruschinski S., Henkler F., Hahn J., Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch. Toxicol.*, 2014, vol. 88, no. 7, pp. 1295-1308.
24. ICD-10-CM Official Coding Guidelines – Supplement, Coding encounters related to E-cigarette, or Vaping, Product Use, Post Date: October 17, 2019. <https://www.hhs.gov/guidance/document/icd-10-cm-official-coding-guidelines-supplement-coding-encounters-related-e-cigarette-or-0>.
25. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting, FY 2021, (October 1, 2020 – September 30, 2021). <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/10cmguidelines-FY2021.pdf>.
26. Iskandar A.R., Zanetti F., Marescotti D., Titz B., Sewer A., Kondylis A., Leroy P., Belcastro V., Torres L.O., Acali S., Majeed S., Steiner S., Trivedi K., Guedj E., Merg C., Schneider T., Frentzel S., Martin F., Ivanov N.V., Peitsch M.C., Hoeng J. Application of a multi-layer systems toxicology framework for in vitro assessment of the biological effects of Classic Tobacco e-liquid and its corresponding aerosol using an e-cigarette device with MESH technology. *Arch. Toxicol.*, 2019, vol. 93, no. 11, pp. 3229-3247.
27. Jain R.B. Concentrations of cadmium, lead, and mercury in blood among US cigarettes, cigars, electronic cigarettes, and dual cigarette-e-cigarette users. *Environ. Pollut.*, 2019, vol. 251, pp. 970-974.
28. Jatlouli T.C., Wiltz J.L., Kabbani S., Siegel D.A., Koppaka R., Montandon M., Adkins S.H., Weissman D.N., Koumans E.H., O'Hegarty M., O'Sullivan M.C., Ritchey M.D., Chatham-Stephens K., Kiernan E.A., Layer M., Reagan-Steiner S., Legha J.K., Shealy K., King B.A., Jones C.M., Baldwin G.T., Rose D.A., Delaney L.J., Briss P., Evans M.E. Update: interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – United States, November 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 46, pp. 1081-1086.
29. Kaur G., Lungarella G., Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. *J. Inflamm.*, 2020, vol. 17, pp. 21. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00250-8>.
30. Kim J., Doo K., Jang H. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review. *Radiol. Case Rep.*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. 867–870. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.04.028>.
31. Kligerman S.J., Kay F.U., Raptis C.A., Henry T.S., Sechrist J.W., Walker C.M., Vargas D.B., Filev P.D., Chung M.S., Digumarthy S.R., Ropp A.M., Mohammed T.L., Pope K.W., Marquis K.M., Chung J.H., Kanne J.P. CT Findings and patterns of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI), a multicenter cohort of 160 cases. *Chest*, 2021, S0012-3692(21)00862-X. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054. Epub ahead of print. PMID: 33957099.
32. Kosmider L., Sobczak A., Fik M., Knysak J., Zaciera M., Kurek J., Goniewicz M.L. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob. Res.*, 2014, vol. 16, no. 10, pp. 1319-1326.
33. Kosmider L., Sobczak A., Prokopowicz A., Kurek J., Zaciera M., Knysak J., Smith D., Goniewicz M.L. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalational irritant, benzaldehyde. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 4, pp. 376-377.
34. Layden J.E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Layer M., Tenforde M.W., Navon L., Hoots B., Salvatore P.P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M.T., Saathoff-Huber L., King B.A., Schier J.G., Mikosz C.A., Meiman J. Pulmonary illness related to e-cigarette use in illinois and wisconsin – final report. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 903-916. doi: 10.1056/NEJMoa1911614. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31491072.
35. Maddock S.D., Cirulis M.M., Callahan S.J., Keenan L.M., Pirozzi C.S., Raman S.M., Aberegg S.K. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, no. 15, pp. 1488. Epub 2019 Sep 6. doi: 10.1056 / NEJMc1912038.
36. Madison M.C., Landers C.T., Gu B.H., Chang C.Y., Tung H.Y., You R., Hong M.J., Baghaei N., Song L.Z., Porter P., Putluri N., Salas R., Gilbert B.E., Levental I., Campen M.J., Corry D.B., Kheradmand F. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J. Clin. Invest.*, 2019, vol. 129, no. 10, pp. 4290-4304.
37. Madsen R.L., Vinther Krarup N.H., Bergmann T.K., Bærentzen S., Neghabat S., Duval L., Knudsen S.T. A Cancer that went up in smoke. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. e65-e67.
38. McCauley M., Markin C., Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*, 2012, vol. 141, no. 4, pp. 1110-1113.
39. Mikosz C.A., Danielson M., Anderson K.N., Pollack L.A., Currie D.W., Njai R., Evans M.E., Goodman A.B., Twentyman E., Wiltz J.L., Rose D.A.,

- Krishnasamy V., King B. A., Jones C. M., Briss P., Lozier M., Ellington S. Characteristics of patients experiencing Rehospitalization or death after hospital discharge in a Nationwide outbreak of e-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – United States, 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 68, № 5152. – P. 1183-1188.
40. Olmedo P., Goessler W., Tanda S., Grau-Perez M., Jarmul S., Aherrera A., Chen R., Hilpert M., Cohen J. E., Navas-Acien A., Rule A. M. Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: the contribution of metallic coils // *Environ Health Perspect.* – 2018. – Vol. 126, № 2. – P. 27010.
41. Orellana-Barrios M. A., Payne D., Mulkey Z., Nugent K. Electronic cigarettes – a narrative review for clinicians // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128, № 7. – P. 674-681.
42. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. [Internet]. Centers for disease control and prevention (CDC). 2020 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information.
43. Park H. R., O'Sullivan M., Vallarino J., Shumyatcher M., Himes B. E., Park J. A., Christiani D. C., Allen J., Lu Q. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1400.
44. Perrine C. G., Pickens C. M., Boehmer T. K., King B. A., Jones C. M., DeSisto C. L., Duca L. M., Lekachvili A., Kenemer B., Shamout M., Landen M. G., Lynfield R., Ghinai I., Heinzerling A., Lewis N., Pray I. W., Tanz L. J., Patel A., Briss P. A. Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with E-cigarette use, or Vaping – United States, 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 39. – P. 860-864.
45. Pertwee R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview: [англ.] // *Intern. J. Obesity.* – 2006. – Vol. 30. – P. 13-18. doi:10.1038/sj.ijo.0803272. PMID 16570099.
46. Schier J. G., Meiman J. G., Layden J., Mikosz C. A., VanFrank B., King B. A., Salvatore P. P., Weissman D. N., Thomas J., Melstrom P. C., Baldwin G. T., Parker E. M., Courtney-Long E. A., Krishnasamy V. P., Pickens C. M., Evans M. E., Tsay S. V., Powell K. M., Kiernan E. A., Marynak K. L., Adjemian J., Holton K., Armour B. S., England L. J., Briss P. A., Houry D., Hacker K. A., Reagan-Steiner S., Zaki S., Meaney-Delman D. CDC 2019 Lung Injury Response Group. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – interim guidance // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 36. – P. 787-790. doi: 10.15585/mmwr.mm6836e2. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Sep 27;68(38):830. PMID: 31513561; PMCID: PMC6755818.
47. Scott A., Lugg S. T., Aldridge K., Lewis K. E., Bowden A., Mahida R. Y., Grudzinska F. S., Dosanjh D., Parekh D., Foronjy R., Sapey E., Naidu B., Thickett D. R. Proinflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73, № 12. – P. 1161-1169.
48. Siegel D. A., Jatlaoui T. C., Koumans E. H., Kiernan E. A., Layer M., Cates J. E., Kimball A., Weissman D. N., Petersen E. E., Reagan-Steiner S., Godfred-Cato S., Moulia D., Moritz E., Lehnert J. D., Mitchko J., London J., Zaki S. R., King B. A., Jones C. M., Patel A., Delman D. M., Koppaka R. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury – United States, October 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68. – P. 919-927. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3external%20icon).
49. Taylor J., Wiens T., Peterson J., Saravia S., Lunda M., Hanson K., Wogen M., D'Heilly P., Margetta J., Bye M., Cole C., Mumm E., Schwerzler L., Makhtal R., Danila R., Lynfield R., Holzbauer S. Characteristics of e-cigarette, or Vaping, products used by patients with associated lung injury and products seized by law enforcement – Minnesota, 2018 and 2019 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 47. – P. 1096-1100.
50. Vardavas C. I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G. N., Behrakis P. K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide // *CHEST.* – 2012. – Vol. 141, № 6. – P. 1400-1406.
51. Wang M. P., Ho S. Y., Leung L. T., Lam T. H. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong // *JAMA Pediatrics.* – 2016. – Vol. 170, № 1. – P. 89-91.
52. Werner A. K., Koumans E. H., Chatham-Stephens K., Salvatore P. P., Armatas C., Byers P., Clark C. R., Ghinai I., Holzbauer S. M., Navarette K. A., Danielson M. L., Ellington S., Moritz E. D., Petersen E. E., Kiernan E. A., Baldwin G. T., Briss P., Jones C. M., King B. A., Krishnasamy V., Rose D. A., Reagan-Steiner S. Lung Injury Response Mortality Working Group. Hospitalizations and deaths associated with EVALI // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1589-1598. doi: 10.1056/NEJMoa1915314. PMID: 32320569.
53. Williams M., Li J., Talbot P. Effects of model, method of collection, and topography on chemical elements and metals in the aerosol of tankstyle electronic cigarettes // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 13969.
- Krishnasamy V., King B. A., Jones C. M., Briss P., Lozier M., Ellington S. Characteristics of patients experiencing Rehospitalization or death after hospital discharge in a Nationwide outbreak of e-cigarette, or Vaping, product use-associated lung injury – United States, 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020, vol. 68, no. 5152, pp. 1183-1188.
40. Olmedo P., Goessler W., Tanda S., Grau-Perez M., Jarmul S., Aherrera A., Chen R., Hilpert M., Cohen J. E., Navas-Acien A., Rule A. M. Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: the contribution of metallic coils. *Environ. Health Perspect.*, 2018, vol. 126, no. 2, pp. 27010.
41. Orellana-Barrios M. A., Payne D., Mulkey Z., Nugent K. Electronic cigarettes – a narrative review for clinicians. *Am. J. Med.*, 2015, vol. 128, no. 7, pp. 674-681.
42. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. [Internet]. Centers for disease control and prevention (CDC). 2020 [cited 2020 May 20]. Available: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information.
43. Park H. R., O'Sullivan M., Vallarino J., Shumyatcher M., Himes B. E., Park J. A., Christiani D. C., Allen J., Lu Q. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, pp. 1400.
44. Perrine C. G., Pickens C. M., Boehmer T. K., King B. A., Jones C. M., DeSisto C. L., Duca L. M., Lekachvili A., Kenemer B., Shamout M., Landen M. G., Lynfield R., Ghinai I., Heinzerling A., Lewis N., Pray I. W., Tanz L. J., Patel A., Briss P. A. Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with E-cigarette use, or Vaping – United States, 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 39, pp. 860-864.
45. Pertwee R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview: [англ.]. *Intern. J. Obesity*, 2006, vol. 30, pp. 13-18. doi:10.1038/sj.ijo.0803272. PMID 16570099.
46. Schier J. G., Meiman J. G., Layden J., Mikosz C. A., VanFrank B., King B. A., Salvatore P. P., Weissman D. N., Thomas J., Melstrom P. C., Baldwin G. T., Parker E. M., Courtney-Long E. A., Krishnasamy V. P., Pickens C. M., Evans M. E., Tsay S. V., Powell K. M., Kiernan E. A., Marynak K. L., Adjemian J., Holton K., Armour B. S., England L. J., Briss P. A., Houry D., Hacker K. A., Reagan-Steiner S., Zaki S., Meaney-Delman D. CDC 2019 Lung Injury Response Group. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – interim guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 36, pp. 787-790. doi: 10.15585/mmwr.mm6836e2. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2019 Sep 27;68(38):830. PMID: 31513561; PMCID: PMC6755818.
47. Scott A., Lugg S. T., Aldridge K., Lewis K. E., Bowden A., Mahida R. Y., Grudzinska F. S., Dosanjh D., Parekh D., Foronjy R., Sapey E., Naidu B., Thickett D. R. Proinflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax*, 2018, vol. 73, no. 12, pp. 1161-1169.
48. Siegel D. A., Jatlaoui T. C., Koumans E. H., Kiernan E. A., Layer M., Cates J. E., Kimball A., Weissman D. N., Petersen E. E., Reagan-Steiner S., Godfred-Cato S., Moulia D., Moritz E., Lehnert J. D., Mitchko J., London J., Zaki S. R., King B. A., Jones C. M., Patel A., Delman D. M., Koppaka R. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury – United States, October 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, pp. 919-927. doi: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6841e3external%20icon).
49. Taylor J., Wiens T., Peterson J., Saravia S., Lunda M., Hanson K., Wogen M., D'Heilly P., Margetta J., Bye M., Cole C., Mumm E., Schwerzler L., Makhtal R., Danila R., Lynfield R., Holzbauer S. Characteristics of e-cigarette, or Vaping, products used by patients with associated lung injury and products seized by law enforcement – Minnesota, 2018 and 2019. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2019, vol. 68, no. 47, pp. 1096-1100.
50. Vardavas C. I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G. N., Behrakis P. K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *CHEST*, 2012, vol. 141, no. 6, pp. 1400-1406.
51. Wang M. P., Ho S. Y., Leung L. T., Lam T. H. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatrics*, 2016, vol. 170, no. 1, pp. 89-91.
52. Werner A. K., Koumans E. H., Chatham-Stephens K., Salvatore P. P., Armatas C., Byers P., Clark C. R., Ghinai I., Holzbauer S. M., Navarette K. A., Danielson M. L., Ellington S., Moritz E. D., Petersen E. E., Kiernan E. A., Baldwin G. T., Briss P., Jones C. M., King B. A., Krishnasamy V., Rose D. A., Reagan-Steiner S. Lung Injury Response Mortality Working Group. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 17, pp. 1589-1598. doi: 10.1056/NEJMoa1915314. PMID: 32320569.
53. Williams M., Li J., Talbot P. Effects of model, method of collection, and topography on chemical elements and metals in the aerosol of tankstyle electronic cigarettes. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, pp. 13969.

54. Winnicka L., Shenoy M. A. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review // *J. Gen. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. 2130-2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2.
55. Wu D., O'Shea D. F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, № 12. – P. 6349-6355.
54. Winnicka L., Shenoy M.A. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. *J. Gen. Intern. Med.*, 2020, vol. 35, no. 7, pp. 2130-2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2.
55. Wu D., O'Shea D.F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 12, pp. 6349-6355.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования России,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел.: +7 (495) 154-03-33.

Карпенко Максим Александрович
ассистент кафедры педиатрии.
E-mail: karpenko.ma@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Овсянников Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой педиатрии.
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Фролов Павел Александрович
ассистент кафедры педиатрии.
E-mail: 9715586@gmail.com
ORCID 0000-0001-6564-9829

Ханды Мария Васильевна
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный
университет им. М. К. Аммосова»,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 42.
Тел.: 8 (411) 235-20-90.
E-mail: m_leader@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7938-5721>

Никифорова Татьяна Ивановна
ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая
больница»,
педиатр.
677005, г. Якутск, ул. Курашова, д. 91/3.
Тел.: 8 (411) 243-06-11.
E-mail: TatianaN-89@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4633-9627>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University, Ministry of Science and Higher Education
of the Russian Federation,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone: +7 (495) 154-03-33.

Maksim A. Karpenko
Assistant of Pediatric Department.
Email: karpenko.ma@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Dmitry Yu. Ovsyannikov
Doctor of Medical Sciences,
Head of Pediatric Department.
Email: mdovsyannikov@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Pavel A. Frolov
Assistant of Pediatric Department.
Email: 9715586@gmail.com
ORCID 0000-0001-6564-9829

Maria V. Khandy
M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Professor of Propedeutics
of Internal Diseases Department.
42, Kulakovskogo St., Yakutsk, 677000.
Phone: +7 (411) 235-20-90.
Email: m_leader@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7938-5721>

Tatiana I. Nikiforova
Children Infectious Clinical Hospital,
Pediatrician.
91/3, Kurashova St.
Yakutsk, 677005.
Phone: +7 (411) 243-06-11.
Email: TatianaN-89@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4633-9627>

Поступила 22.08.2021

Submitted 22.08.2021



Использование мезенхимных стволовых клеток в терапии туберкулеза

А. Н. РЕМЕЗОВА², А. А. ГОРЕЛОВА^{1,2}, Т. И. ВИНОГРАДОВА¹, А. И. ГОРЕЛОВ^{2,3}, А. И. ГОРБУНОВ¹,
Н. М. ЮДИНЦЕВА⁴

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

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

³СПБ ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН)», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные из 29 источников литературы, посвященных использованию мезенхимных стволовых клеток в терапии туберкулеза различной локализации. Также описаны некоторые механизмы взаимодействия мезенхимных стволовых клеток с *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Ремезова А. Н., Горелова А. А., Виноградова Т. И., Горелов А. И., Горбуннов А. И., Юдинцева Н. М. Использование мезенхимных стволовых клеток в терапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 62-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-62-66>

Use of Mesenchymal Stem Cells in Therapy of Tuberculosis

A. N. REMEZOVA², A. A. GORELOVA^{1,2}, T. I. VINOGRADOVA¹, A. I. GORELOV^{2,3}, A. I. GORBUNOV¹,
N. M. YUDINTSEVA⁴

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

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

³Pokrovskaya City Hospital, St. Petersburg, Russia

⁴Institute of Cytology, the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review presents data from 29 publications on the use of mesenchymal stem cells in the therapy of tuberculosis of various localizations. It also describes some mechanisms of interaction between mesenchymal stem cells and *M. tuberculosis*.

Key words: mesenchymal stem cells, tuberculosis, multiple drug resistance

For citations: Remezova A. N., Gorelova A. A., Vinogradova T. I., Gorelov A. I., Gorbunov A. I., Yudinseva N. M. Use of mesenchymal stem cells in therapy of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 62-66 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-62-66>

Для корреспонденции:
Горелова Анна Андреевна
E-mail: gorelova_a@yahoo.com

Correspondence:
Anna A. Gorelova
Email: gorelova_a@yahoo.com

Актуальным направлением исследований является поиск принципиально новых подходов к лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза разных локализаций, в том числе использование клеточной терапии мезенхимными стволовыми клетками (МСК).

Основные аспекты взаимодействия *M. tuberculosis* с МСК и макрофагами

Естественным хозяином для *M. tuberculosis* (МБТ) являются макрофаги, в которых они реплицируются и выживают за счет использования различных механизмов уклонения от гуморальных факторов иммунной системы макроорганизма, включающих ингибирование слияния фаголизосом [10, 14], снижение кислотности лизосомальных компартментов [23] и перемещение МБТ в цитозоль [26]. Микобактерии, разрушая макрофаг, выходят во внеклеточную среду организма, где могут под-

вергаться действию антибактериальной терапии. Однако в мезенхимных клетках МБТ сохраняются в неактивной форме и недоступны для стандартной противотуберкулезной терапии [18].

МСК имеют на своей поверхности белки-транспортеры семейства ABC (АТР-связывающий домен), которые способны выводить из клетки различные лекарственные препараты, в том числе используемые для лечения туберкулеза [8, 9]. Механизмы, с помощью которых МБТ адаптируются и персистируют в МСК, продолжают изучаться.

Как показывают исследования последнего десятилетия, основным аспектом успешного взаимодействия между МСК и *M. tuberculosis* является внутриклеточное пребывание МБТ в «спящем» состоянии [7, 13, 18]. В макрофагах большинство МБТ находится в компартментах ранних фагосом, но в МСК почти все МБТ присутствуют в цитозо-

ле. *M. tuberculosis* способствует быстрому синтезу липидов в МСК, в результате чего образуются липидные капли, которые защищают находящихся в них бактерий [24]. Также исследователи обнаружили, что *M. tuberculosis* в МСК экспрессируют гены, связанные с фазой покоя клетки, тогда как микобактерии в макрофагах экспрессируют гены, связанные с репликацией. Авторы [9] пришли к выводу, что подавление липидного синтеза позволит в МБТ резко снизить экспрессию генов, связанных с покоем, одновременно повышая регуляцию генов, связанных с репликацией, что может повысить чувствительность микобактерий к изониазиду.

Еще одним из наиболее широко изученных механизмов уклонения от защитных систем макроорганизма, используемым вирулентными штаммами *M. tuberculosis*, является ингибирование аутофагии [11, 24]. Стимуляция аутофагических путей в макрофагах вызывает созревание микобактериальных фагосом до фаголизосомы. Физиологическая индукция аутофагии (эффектором IFN- γ) или ее фармакологическая стимуляция рапамицином приводит к увеличению количества фагосом с Beclin-1 и фосфатидилинозитол-3-киназы hVPS34, необходимой для аутофагии [11]. Интересно, что в модели туберкулеза на мышах индукция аутофагии элиминировала *M. tuberculosis* из МСК и добавление рапамицина к схеме лечения изониазидом позволило добиться бактерицидного эффекта, что предотвращало реактивацию заболевания [9, 16]. Это наблюдение показало, что аутофагия может устранить как активные, так и dormantные *M. tuberculosis*, находящиеся в макрофагах и МСК. Вышеописанные исследования свидетельствуют, что макрофаги и МСК по-разному запрограммированы для поддержания активной и латентной туберкулезной инфекции. Функции МСК разнообразны и определяются в том числе и местными факторами, что затрудняет прогнозирование того, как эти клетки будут вести себя в организме человека, инфицированного *M. tuberculosis* [17].

Применение МСК в терапии туберкулеза

Необходимость поиска принципиально новых подходов к лечению туберкулеза в том числе обусловлена низкой приверженностью пациентов лечению. Большинство *M. tuberculosis* выводятся из организма через 3-4 нед. от начала противотуберкулезной терапии, пациенты начинают чувствовать себя лучше и нередко прекращают прием препаратов [19], это часто приводит к прогрессивному размножению лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* [5, 27, 28]. Как показывают результаты исследований, применение МСК у таких пациентов может иметь положительный терапевтический эффект благодаря их иммуномодулирующим свойствам [17] и за счет активации репаративного процесса [21]. Также с помощью МСК уменьшают связанное с инфекционным воспалением поврежде-

ние органов за счет контроля за действием иммунных комплексов [15].

В клиническом исследовании первой фазы была проведена оценка безопасности применения инфузии аутологичных МСК в качестве дополнения к противотуберкулезной химиотерапии у больных туберкулезом легких с подтвержденной множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [21]. В исследование было включено 30 пациентов, срок наблюдения составил 6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями оказались изменения в лабораторных анализах (повышение холестерина), тошнота, лимфопения и диарея. Авторы не зафиксировали серьезных нежелательных явлений, что позволило сделать вывод о безопасности применения данного метода в клинической практике. Данные о долгосрочной безопасности применения МСК пока отсутствуют.

Роль МСК в репарации легких подробно рассмотрена в ряде исследований. Показано, что МСК увеличивают пролиферативный потенциал бронхоальвеолярных стволовых клеток и, что примечательно, восстанавливают энергетический потенциал эпителия легких за счет донорства митохондрий, тем самым способствуя регенерации легочной ткани [12, 17, 20, 22, 24, 25].

Исследование, результаты которого опубликованы еще в 2008 г., оценивало эффект систематической трансплантации аутологичных МСК в комплексной терапии туберкулеза легких (МЛУ/ШЛУ) у 27 пациентов. У этих больных был диссеминированный деструктивный туберкулез с бактериовыделением и хроническим течением на фоне малоэффективной противотуберкулезной химиотерапии. После системной трансплантации МСК результаты химиотерапии улучшились: на протяжении 6-24 мес. у всех отмечалась положительная динамика, в том числе прекращение бактериовыделения у 20/27 и закрытие полостей в легочной ткани у 11/27 больных [3].

Помимо непосредственно иммуномодулирующего действия, исследователи изучают регенеративные возможности МСК, их использование для предотвращения повреждения почек при проведении нефротоксичной терапии. В экспериментальном исследовании L. Danjuma на здоровых крысах сравнивались гистологические и биохимические показатели в трех группах: контрольные животные; крысы, получавшие в качестве нефротоксичного препарата только рифампицин; крысы, получавшие рифампицин в комплексе с МСК [6]. Результаты показали отчетливые изменения биохимических показателей и признаки гистопатологического повреждения (некроз клубочков, вакуолизация клеток канальцев) у крыс, получавших лечение только рифампицином, в то время как в остальных группах таких отклонений не выявлено.

Были изучены на модели туберкулеза у кроликов возможности применения МСК в комплексном лечении туберкулеза мочевого пузыря и половых органов самок. Получены данные, что МСК ограничивают развитие рубцово-спаечного процесса, способствуют профилактике сморщивания мочевого пузыря [4, 29], предотвращают деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствуют восстановлению ее структурно-функциональной целостности [1, 2].

Заключение

Мезенхимные стромальные клетки представляют собой привлекательный источник для протективного воздействия на поврежденные МБТ ткани. Проведенные клинические и экспериментальные исследования показали безопасность добавления таких клеток к стандартным схемам противотуберкулезной терапии.

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. Ариэль Б. М., Гусейнова Ф. М., Виноградова Т. И. и др. Мезенхимные клетки стромы костного мозга при туберкулезе гениталий у кроликов (экспериментальное исследование с морфологическим контролем) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 47-55.
2. Гусейнова Ф. М., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном салпингите // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 35-43.
3. Ерохин В. В., Васильева И. А., Конопляников А. Г. и др. Системная трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2008. – Т. 85, № 10. – С. 3-6.
4. Орлова Н. В., Муравьев А. Н., Блюм Н. М. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 50-52.
5. Cohen K. A., Abeel T., McGuire A. M. et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades revealed by whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* from KwaZulu-Natal, South Africa // Intern. J. Mycobacter. – 2015. – Vol. 4. – P. 24-25. doi:10.1016/j.ijmyco.2014.11.028.
6. Danjuma L., Mok P. L., Higuchi A. et al. Modulatory and regenerative potential of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rifampicin-induced kidney toxicity // Regenera. Ther. – 2018. – Vol. 9. – P. 100-110. doi:10.1016/j.reth.2018.09.001.
7. Das B., Kashino S. S., Pulu I. et al. CD271+ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis* // Sci. Translat. Med. – 2013. – Vol. 5, Iss. 170. – P. 170. doi: 10.1126/scitranslmed.3004912.
8. Espinal M. A., Laszlo A., Simonsen L. et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, Iss. 17. – P. 1294-1303. doi: 10.1056/NEJM200104263441706.
9. Fatima S., Kamble, S. S., Dwivedi V. P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130, Iss. 2. – P. 655-661. doi: 10.1172/JCI128043.
10. Gomez J. E., McKinney J. D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance // Tuberculosis. – 2004. – Vol. 84, Iss. 1-2. – P. 29-44. doi:10.1016/j.tube.2003.08.003.
11. Gutierrez M. G., Master S. S., Singh S. B. et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages // Cell. – 2004. – Vol. 119, Iss. 6. – P. 753-766. doi:10.1016/j.cell.2004.11.038.
12. Islam M. N., Das S. R., Emin M. T. et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury // Nature Med. – 2012. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 759-765. doi:10.1038/nm.2736.
13. Khan A., Mann L., Papanna R. et al. Mesenchymal stem cells internalize *Mycobacterium tuberculosis* through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy // Sci. Reports. – 2017. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1-15. doi:10.1038/s41598-017-15290-z.
14. Levitte S., Adams K. N., Berg R. D. et al. Mycobacterial acid tolerance enables phagolysosomal survival and establishment of tuberculous infection *in vivo* //

REFERENCES

1. Ariel B.M., Guseynova F.M., Vinogradova T.I. et al. Mesenchymal stem cells of the bone marrow in treatment of genital tuberculosis in rabbits (experimental research with morphological control). *Obzory Po Klinicheskoy Farmakologii I Lekarstvennoy Terapii*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 47-55. (In Russ.)
2. Guseynova F.M., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al. The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis. *Meditinsky Alyans*, 2017, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
3. Erokhin V.V., Vasilyeva I.A., Konoplyannikov A.G. et al. System transplantation of self-specific mesenchymal bone marrow stem cells for treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2008, vol. 85, no. 10, pp. 3-6. (In Russ.)
4. Orlova N.V., Muraviev A.N., Blyum N.M. et al. Experimental urinary bladder reconstruction in the rabbit using self-specific cells of various tissue origin. *Meditinsky Alyans*, 2016, no. 1, pp. 50-52. (In Russ.)
5. Cohen K.A., Abeel T., McGuire A.M. et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades revealed by whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* from KwaZulu-Natal, South Africa. *Intern. J. Mycobacter.*, 2015, vol. 4, pp. 24-25. doi:10.1016/j.ijmyco.2014.11.028.
6. Danjuma L., Mok P.L., Higuchi A. et al. Modulatory and regenerative potential of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rifampicin-induced kidney toxicity. *Regenera. Ther.*, 2018, vol. 9, pp. 100-110. doi:10.1016/j.reth.2018.09.001.
7. Das B., Kashino S.S., Pulu I. et al. CD271+ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Translat. Med.*, 2013, vol. 5, iss. 170, pp. 170. doi: 10.1126/scitranslmed.3004912.
8. Espinal M.A., Laszlo A., Simonsen L. et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344, iss. 17, pp. 1294-1303. doi: 10.1056/NEJM200104263441706.
9. Fatima S., Kamble, S.S., Dwivedi V.P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, iss. 2, pp. 655-661. doi: 10.1172/JCI128043.
10. Gomez J.E., McKinney J.D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis*, 2004, vol. 84, iss. 1-2. pp. 29-44. doi:10.1016/j.tube.2003.08.003.
11. Gutierrez M.G., Master S.S., Singh S.B. et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*, 2004, vol. 119, iss. 6, pp. 753-766. doi:10.1016/j.cell.2004.11.038.
12. Islam M.N., Das S.R., Emin M.T. et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nature Med.*, 2012, vol. 18, iss. 5, pp. 759-765. doi:10.1038/nm.2736.
13. Khan A., Mann L., Papanna R. et al. Mesenchymal stem cells internalize *Mycobacterium tuberculosis* through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Sci. Reports*, 2017, vol. 7, iss. 1, pp. 1-15. doi:10.1038/s41598-017-15290-z.
14. Levitte S., Adams K.N., Berg R.D. et al. Mycobacterial acid tolerance enables phagolysosomal survival and establishment of tuberculous infection

- Cell Host & Microbe. – 2016. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 250-258. doi:10.1016/j.chom.2016.07.007.
15. Matthay M. A., Goolaeerts A., Howard J. P. et al. Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Preclinical Evidence // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, Iss. 10. – P. 569-573. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f1ff1d.
 16. Mei S. H., McCarter S. D., Deng Y. et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1 // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, Iss. 9. – P. e269. doi:10.1371/journal.pmed.0040269.
 17. Parida S. K., Madansein R., Singh N. et al. Cellular therapy in tuberculosis // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 32. – P. 32-38. doi:10.1016/j.ijid.2015.01.016.
 18. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2010. – Vol. 107, Iss. 50. – P. 21653-21658. doi:10.1073/pnas.1007967107.
 19. Shah N. S., Wright A., Bai G. H. et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 380. doi:10.3201/eid1303.061400.
 20. Sinclair K., Yerkovich S. T., Chambers D. C. Mesenchymal stem cells and the lung // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18, Iss. 3. – P. 397-411. doi:10.1111/resp.12050.
 21. Skrahin A., Ahmed R. K., Ferrara G. et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 108-122. doi:10.1016/S2213-2600(13)70234-0.
 22. Spees J. L., Olson S. D., Whitney M. J. et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2006. – Vol. 103, Iss. 5. – P. 1283-1288. doi:10.1073/pnas.0510511103.
 23. Sturgill-Koszycki S., Schlesinger P. H., Chakraborty P. et al. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase // *Science.* – 1994. – Vol. 263, Iss. 5147. – P. 678-681. doi: 10.1126/science.8303277.
 24. Tardif S., Ross C., Bergman P. et al. Testing efficacy of administration of the antiaging drug rapamycin in a nonhuman primate, the common marmoset // *J. Gerontology Series A: Biomed. Sci. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 70, Iss. 5. – P. 577-588. doi:10.1093/gerona/glu101.
 25. Tropea K. A., Leder E., Aslam M. et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // *Amer. J. Physiology-Lung Cell. Molec. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, Iss. 9. – P. 829-837. doi:10.1152/ajplung.00347.2011.
 26. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells // *Cell.* – 2007. – Vol. 129, Iss. 7. – P. 1287-1298. doi:10.1016/j.cell.2007.05.059.
 27. Velayati A. A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran // *Chest.* – 2009. – Vol. 136, Iss. 2. – P. 420-425. doi:10.1378/chest.08-2427.
 28. Wakamoto Y., Dhar N., Chait R. et al. Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria // *Science.* – 2013. – Vol. 339, Iss. 6115. – P. 91-95. doi: 10.1126/science.1229858.
 29. Yuditceva N. M., Bogolyubova I. O., Muraviov A. N. et al. Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis // *J. Tissue Eng. Regener. Med.* – 2018. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 1580-1593. doi:10.1002/term.2583.
 - in vivo. Cell Host & Microbe*, 2016, vol. 20, iss. 2, pp. 250-258. doi:10.1016/j.chom.2016.07.007.
 15. Matthay M.A., Goolaeerts A., Howard J.P. et al. Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Preclinical Evidence. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, iss. 10, pp. 569-573. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f1ff1d.
 16. Mei S.H., McCarter S.D., Deng Y. et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med.*, 2007, vol. 4, iss. 9, pp. e269. doi:10.1371/journal.pmed.0040269.
 17. Parida S.K., Madansein R., Singh N. et al. Cellular therapy in tuberculosis. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 32, pp. 32-38. doi:10.1016/j.ijid.2015.01.016.
 18. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, vol. 107, iss. 50, pp. 21653-21658. doi:10.1073/pnas.1007967107.
 19. Shah N.S., Wright A., Bai G.H. et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, vol. 13, iss. 3, pp. 380. doi:10.3201/eid1303.061400.
 20. Sinclair K., Yerkovich S.T., Chambers D.C. Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology*, 2013, vol. 18, iss. 3, pp. 397-411. doi:10.1111/resp.12050.
 21. Skrahin A., Ahmed R.K., Ferrara G. et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, iss. 2, pp. 108-122. doi:10.1016/S2213-2600(13)70234-0.
 22. Spees J.L., Olson S.D., Whitney M.J. et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, iss. 5, pp. 1283-1288. doi:10.1073/pnas.0510511103.
 23. Sturgill-Koszycki S., Schlesinger P.H., Chakraborty P. et al. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*, 1994, vol. 263, iss. 5147, pp. 678-681. doi: 10.1126/science.8303277.
 24. Tardif S., Ross C., Bergman P. et al. Testing efficacy of administration of the antiaging drug rapamycin in a nonhuman primate, the common marmoset. *J. Gerontology Series A: Biomed. Sci. Med. Sci.*, 2015, vol. 70, iss. 5, pp. 577-588. doi:10.1093/gerona/glu101.
 25. Tropea K.A., Leder E., Aslam M. et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Amer. J. Physiology-Lung Cell Molec. Physiol.*, 2012, vol. 302, iss. 9, pp. 829-837. doi:10.1152/ajplung.00347.2011.
 26. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*, 2007, vol. 129, iss. 7, pp. 1287-1298. doi:10.1016/j.cell.2007.05.059.
 27. Velayati A.A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*, 2009, vol. 136, iss. 2, pp. 420-425. doi:10.1378/chest.08-2427.
 28. Wakamoto Y., Dhar N., Chait R. et al. Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria. *Science*, 2013, vol. 339, iss. 6115, pp. 91-95. doi: 10.1126/science.1229858.
 29. Yuditceva N.M., Bogolyubova I.O., Muraviov A.N. et al. Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *J. Tissue Eng. Regener. Med.*, 2018, vol. 12, iss. 3, pp. 1580-1593. doi:10.1002/term.2583.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

Ремезова Анна Николаевна
ординатор кафедры госпитальной хирургии.
E-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8145-4159>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
7-9, Universitetskaya Nab.,
St. Petersburg, 199034.

Anna N. Remezova
Resident Physician of Hospital Surgery Department
Email: urolog-remezovaanna@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8145-4159>

Горелова Анна Андреевна

ассистент.

E-mail: gorelova_a@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>

Горелов Андрей Игоревич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии медицинского факультета.

E-mail: gorelov_a_i@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2858-5317>

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Виноградова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

E-mail: vinogradova@spbniif.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Горбунов Александр Игоревич

младший научный сотрудник направления

«Урология, гинекология и абдоминальная хирургия».

E-mail: alx.urolog@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-0656-4187>

Юдинцева Наталия Михайловна

ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН)»,

кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник.

194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий просп., д. 4.

E-mail: yudintceva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7357-1571>

Anna A. Gorelova

Assistant.

Email: gorelova_a@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>

Andrey I. Gorelov

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Professor of Urology Department, Medicine Faculty.

Email: gorelov_a_i@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2858-5317>

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036

Tatyana I. Vinogradova

Doctor of Medical Sciences,

Professor, Senior Researcher.

Email: vinogradova@spbniif.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Aleksandr I. Gorbunov

Researcher in Urology,

Gynecology and Abdominal Surgery.

Email: alx.urolog@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-0656-4187>

Natalia M. Yudintseva

Institute of Cytology

of the Russian Academy of Science,

Candidate of Biological Sciences,

Senior Researcher.

4, Tikhoretskiy Ave., St. Petersburg 194064.

Email: yudintceva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7357-1571>

Поступила 17.07.2021

Submitted 17.07.2021

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



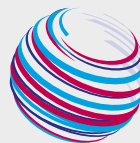
Реклама

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

[Применение бемакилина 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.

 **Sirturo™**

 **Generium**

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

rbs Фармстандарт