

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

7
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. — №1. — С.99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., 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
7
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

7

2022

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences,
Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
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 Phthisiology, 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 Phthisiology
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, № 7, 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: 29 июля 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. 7, 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: July 29, 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях
России: основные тенденции развития и вызовы
Тестов В. В., Бурыхин В. С., Востронкутов М. Е., Стерликов С. А. 7

- Дифференцированные подходы к выбору срока оперативного лечения
туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в период роста
туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью
*Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Багиров М. А., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю.,
Стерликова С. С. 14*

- Прогноз течения хронической обструктивной болезни легких с синдромом
обструктивного апноэ – гипопноэ сна
Ражабов Х. С., Ливерко И. В. 22

- Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом
легких с разным ВИЧ-статусом
Синицын М. В., Быков С. В., Решетников М. Н., Аралова И. С., Антипов А. Г. 28

- Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической
терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом
с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией
Холодов А. А., Брюхачева Е. О., Примкулова М. В., Лавряшина М. Б., Пьянзова Т. В. 34

COVID-19

- Сравнительный анализ гемограммы курящих пациентов с острым коронарным
синдромом в зависимости от наличия COVID-19
*Изможерова Н. В., Попов А. А., Цветков А. И., Надников Л. И., Испавский В. Е.,
Нича Д. И. 41*

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Случай аденовирусной инфекции, осложненной диффузным альвеолярным
кровотечением у пациента, вернувшегося из Шри-Ланки
*Сайфуллин Р. Ф., Сайфуллин М. А., Зверева Н. Н., Амброси О. Е., Венгеров В. Р.,
Пылаева С. Н. 47*

- Милиарно-язвенный туберкулез полости рта у пациентки с туберкулезом легких
на фоне ВИЧ-инфекции
Нукурика А. В., Юровская Е. И., Ляхимец В. А. 53

ОБЗОР

- Современные представления о бронхоэктазах у детей
Фролов П. А., Жесткова М. А., Овсянников Д. Ю. 59

ORIGINAL ARTICLES

The epidemiological tuberculosis situation in the Russian penitentiary system:
main trends and challenges

Testov V. V., Burykhin V. S., Vostroknutov M. E., Sterlikov S. A. 7

Differentiated approaches to the choice of timing of surgical treatment for intrathoracic
lymph node tuberculosis in children during increasing incidence of multiple drug
resistant tuberculosis

**Gubkina M. F., Petrakova I. Yu., Bagirov M. A., Yukhimenko N. V., Khokhlova Yu. Yu.,
Sterlikova S. S. 14**

Prognosis of the course of chronic obstructive pulmonary disease with obstructive
sleep apnea-hypopnea syndrome

Razhabov Kh. S., Liverko I. V. 22

Endoscopic diagnosis of bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients
with different HIV status

Sinitsyn M. V., Bykov S. V., Reshetnikov M. N., Aralova I. S., Antipov A. G. 28

Clinical efficacy of comprehensive probiotic therapy for intestinal dyspepsia syndrome
in patients with multiple drug resistant tuberculosis with co-morbid HIV infection

Kholodov A. A., Bryukhacheva E. O., Primkulova M. V., Lavryashina M. B., Pyanzova T. V. ... 34

COVID-19

Comparative hemogram analysis of smoking patients with COVID-19 and acute
coronary syndrome

Izmozherova N. V., Popov A. A., Tsvetkov A. I., Kadnikov L. I., Ispavsky V. E., Kicha D. I. 41

CLINICAL CASES

A case of adenovirus infection complicated by diffuse alveolar haemorrhage in a tourist
from Sri Lanka

Sayfullin R. F., Sayfullin M. A., Zvereva N. N., Ambrosi O. E., Vengerov V. R., Pylaeva S. K. ... 47

Tuberculosis cutis orificialis of the oral cavity in a HIV positive patient with pulmonary
tuberculosis

Kukurika A. V., Yurovskaya E. I., Lyakhimets V. A. 53

REVIEW

Modern view on bronchiectasis in children

Frolov P. A., Zhestkova M. A., Ovsyannikov D. Yu. 59

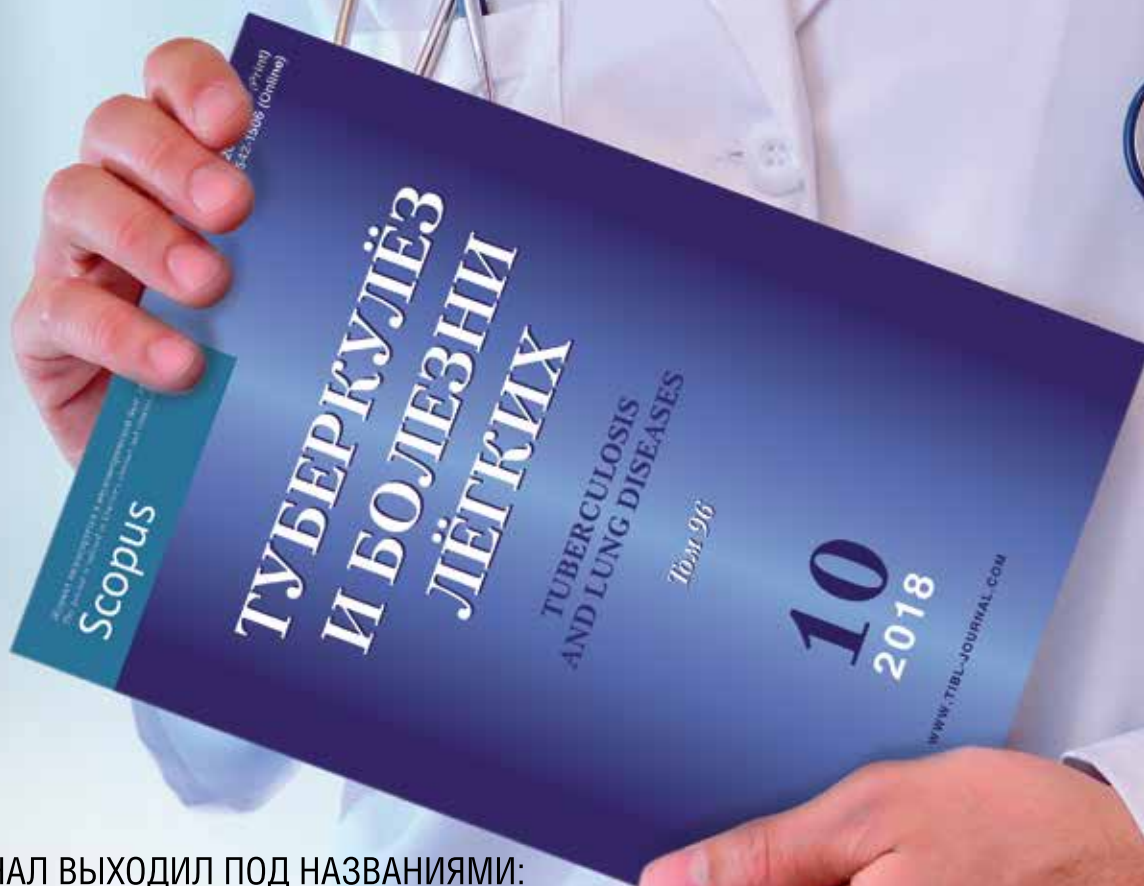
ЖУРНАЛ

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



Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России: основные тенденции развития и вызовы

В. В. ТЕСТОВ¹, В. С. БУРЫХИН¹, М. Е. ВОСТРОКНУТОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ^{1,3}

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

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

³ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье изложены вопросы современной эпидемиологии туберкулеза в учреждениях уголовно-исполнительной системы, в том числе в сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Проведен анализ эпидемических последствий увеличения охвата лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), антиретровирусной терапией (АРТ). Показатель заболеваемости туберкулезом к 2020 г. снизился до 621 на 100 000. Смертность от туберкулеза снизилась до 6,8 на 100 000. Заболеваемость туберкулезом ЛЖВ снизилась с 3 490,6 в 2014 г. до 2 014,2 на 100 000 населения в 2020 г. на фоне роста охвата ЛЖВ АРТ с 21,7 до 89,6%. Доля больных туберкулезом среди ЛЖВ снизилась с 10,4% в 2014 до 7,2% в 2020 г. Сохраняется высокая доля ЛЖВ среди впервые выявленных больных туберкулезом (в 2020 г. – 34,4%). Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза снизилась до 557,6 на 100 000. Таким образом, в 2020 г. продолжилось улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России. Стратегия по увеличению охвата ЛЖВ АРТ доказала свою результативность для профилактики заболевания туберкулезом в условиях пенитенциарных учреждений. Серьезную проблему представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, что является основанием для внедрения современных протоколов лечения с использованием инновационных препаратов в пенитенциарных учреждениях России.

Ключевые слова: туберкулез в пенитенциарных учреждениях, эпидемиология туберкулеза в пенитенциарных учреждениях, туберкулез с ВИЧ-инфекцией, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

Для цитирования: Тестов В. В., Бурыхин В. С., Вострокнутов М. Е., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России: основные тенденции развития и вызовы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13>

The Epidemiological Tuberculosis Situation in the Russian Penitentiary System: Main Trends and Challenges

V. V. TESTOV¹, V. S. BURYKHIN¹, M. E. VOSTROKNUTOV², S. A. STERLIKOV^{1,3}

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

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

³Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes the current tuberculosis epidemiological situation in institutions of the penitentiary system including the combination of tuberculosis and HIV infection. The epidemic consequences of increased coverage of people living with HIV infection (PLHIV) with antiretroviral therapy (ART) were analyzed. By 2020, tuberculosis incidence dropped to 621 per 100,000. Tuberculosis mortality dropped to 6.8 per 100,000. The incidence of tuberculosis among PLHIV decreased from 3,490.6 per 100,000 population in 2014 to 2,014.2 per 100,000 population in 2020, while coverage of PLHIV with ART increased from 21.7 to 89.6%. The proportion of TB patients among PLHIV decreased from 10.4% in 2014 to 7.2% in 2020. The proportion of PLHIV among newly diagnosed TB patients remained high (34.4% in 2020). The prevalence of multiple drug resistant tuberculosis decreased to 557.6 per 100,000. Thus, in 2020, the epidemiological tuberculosis situation in the Russian penitentiary institutions continued to improve. The strategy to increase coverage of PLHIV with ART proved to be effective for prevention of tuberculosis in penitentiary settings. Multiple drug resistant tuberculosis presents a serious problem which forms the grounds for introduction of modern treatment protocols with innovative drugs to the Russian penitentiary institutions.

Key words: tuberculosis in penitentiary institutions, epidemiology of tuberculosis in penitentiary institutions, tuberculosis with HIV infection, multiple drug resistant tuberculosis

For citations: Testov V. V., Burykhin V. S., Vostroknutov M. E., Sterlikov S. A. The epidemiological tuberculosis situation in the Russian penitentiary system: main trends and challenges. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 7-13 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13>

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

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

Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации (РФ) традиционно привлекает внимание как на национальном, так и на международном уровне. С одной стороны, отмечались существенные успехи РФ по борьбе с туберкулезом в пенитенциарных учреждениях [2], с другой, по данным 2018 г. [15], РФ по-прежнему относилась к странам с наиболее высокой регистрируемой заболеваемостью туберкулезом, превышающей 1 000 на 100 000 заключенных, и наиболее высоким относительным риском заболевания туберкулезом по отношению ко всей популяции. По данным 2018 г., в европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) регистрировалось 5,1% случаев туберкулеза (впервые выявленных и с рецидивом), из них 95,8% – в странах «высокого приоритета», к которым относится и РФ [15].

В полной мере важность и роль туберкулеза в пенитенциарных учреждениях для достижения эпидемического благополучия в стране осознаются в РФ. Это подтверждается тем, что ведомственная целевая программа по борьбе с социально значимыми инфекционными заболеваниями в числе шести индикаторов, отражающих прогресс ее выполнения, содержит показатель «доля лиц с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, в общем числе больных с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни», который предусматривает снижение этой доли к 2024 г. до 7,3% [6].

Вместе с тем существенное значение имеет не только проблема эпидемиологии пенитенциарного туберкулеза как такового, но и проблема его патоморфоза: туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) и туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ); это выражается в том, что с 2016 г. ВОЗ оценивает страны не только по бремени туберкулеза как такового, но также проводит оценку бремени туберкулеза с МЛУ/ШЛУ и в сочетании с ВИЧ-и [13].

Поскольку РФ входит в число стран с развитой системой эпидемиологического мониторинга в пенитенциарных учреждениях [1], целесообразно рассмотреть и эти компоненты патоморфоза туберкулеза.

Цель исследования: изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу и основным элементам, влияющим на патоморфоз ТБ – МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) и сочетание с ВИЧ-и.

Материалы и методы

Источниками информации были формы ведомственного статистического наблюдения: № ФСИН-6 «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и от-

дельных показателях деятельности медицинской службы» и № туб-4 «Сводный отчет о больных туберкулезом».

Методика расчета большинства показателей приведена в публикациях [4, 7].

Из прочих показателей рассчитывали показатель частоты рецидивов туберкулеза. Поскольку часть рецидивов туберкулеза также выявляется в ходе первичного обследования в следственных изоляторах (СИЗО), данный показатель рассчитывался как умноженное на 100 000 отношение числа рецидивов (источник данных: форма № 2-ТБ «Сведения о больных, зарегистрированных для лечения») к сумме вновь арестованных в СИЗО и среднесписочной численности осужденных в исправительных учреждениях (ИУ).

Частоту ранних рецидивов рассчитывали как умноженное на 100 отношение числа лиц, переведенных из III группы диспансерного наблюдения (ГДН) в I и II ГДН, к среднегодовой численности лиц, состоящих в III ГДН.

В ходе статистической обработки материала применяли комплекс методов: рассчитывали экстенсивные и интенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы методом Уилсона, проводили корреляционный анализ методом Пирсона (с предшествующей проверкой соответствия типа распределения нормальному методом Шапиро – Уилка). Использовали язык «R» (версия 3.6.2 от 12.12.2019).

Результаты

Динамика показателя заболеваемости туберкулезом приведена на графике (рис. 1).

Доля случаев, выявленных в СИЗО, продолжала расти: в 2017 г. число выявленных случаев в СИЗО впервые превысило число выявленных случаев в ИУ, составив 51,9%. Далее она продолжала непрерывно расти, составив в 2020 г. 57,9%. Темп снижения заболеваемости в СИЗО за последние 5 лет составил 19,6%, а в ИУ – 40,5%. Число случаев рецидива туберкулеза за последние 5 лет снизилось лишь на 13,5% (2016 г. – 357,8; 2017 г. – 346,5; 2018 г. – 343,2; 2019 г. – 337,6; 2020 г. – 309,6 на 100 000). Частота ранних рецидивов в течение всего периода наблюдения (2007-2020 гг.) изменялась стохастически в пределах от 10,7% (2007, 2017 г.) до 12,7% (2020 г.) – 12,9% (2010 г.).

Динамика показателя смертности представлена на рис. 2.

Всего в 2020 г. от туберкулеза умерло 34 человека.

Число состоящих на учете больных с активными формами туберкулеза продолжило снижаться прежними темпами (рис. 3).

Показатель распространенности туберкулеза составил 2 314,4 на 100 000 среднесписочных подозреваемых, обвиняемых и осужденных (2019 г. – 2 677,3).

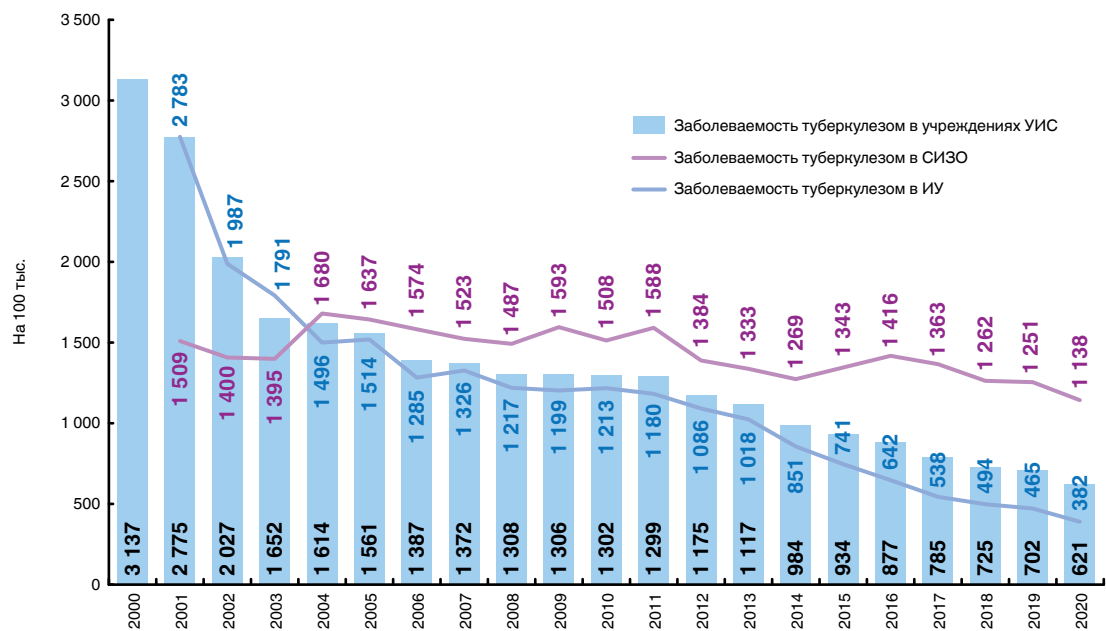


Рис. 1. Показатель заболеваемости туберкулезом в пенитенциарных учреждениях РФ, 2000-2020 гг.
Fig. 1. Tuberculosis incidence in penitentiary institutions of the Russian Federation, 2000-2020

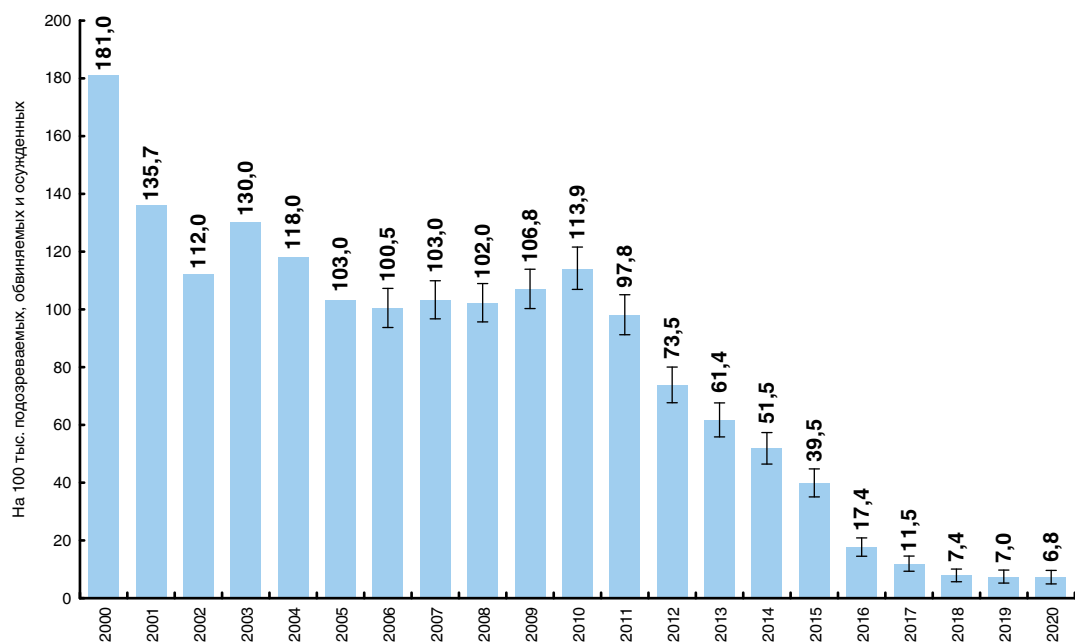


Рис. 2. Динамика показателя смертности от туберкулеза в пенитенциарных учреждениях РФ, 2000-2020 гг. Вертикальными линиями обозначены 95%-ные доверительные интервалы показателя
Fig. 2. Changes in tuberculosis mortality in penitentiary institutions of the Russian Federation, 2000-2020. Vertical lines show 95% confidence intervals of the rate

Динамика показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и и охват лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), антиретровирусной терапией (АРТ) представлены на графике (рис. 4). В последние годы отмечается снижение заболеваемости ТБ/ВИЧ-и, которое мы связываем с повышением охвата ЛЖВ АРТ: между этими показателями существует сильная отрицательная корреляция ($r = -0,99; p < 0,05$).

Начиная с 2016 г. (максимальное значение показателя) снижается и распространенность туберкулеза в сочетании с ВИЧ-и: 2016 г. – 1 016,1 на 100 000, 2017 г. – 861,8, 2018 г. – 946,4, 2019 г. – 893,6, 2020 г. – 755,5 на 100 000 подозреваемых, обвиняемых и осужденных. Кроме того, если в предыдущие годы отмечался рост доли ТБ/ВИЧ-и среди больных туберкулезом [7], то в последние три года этот

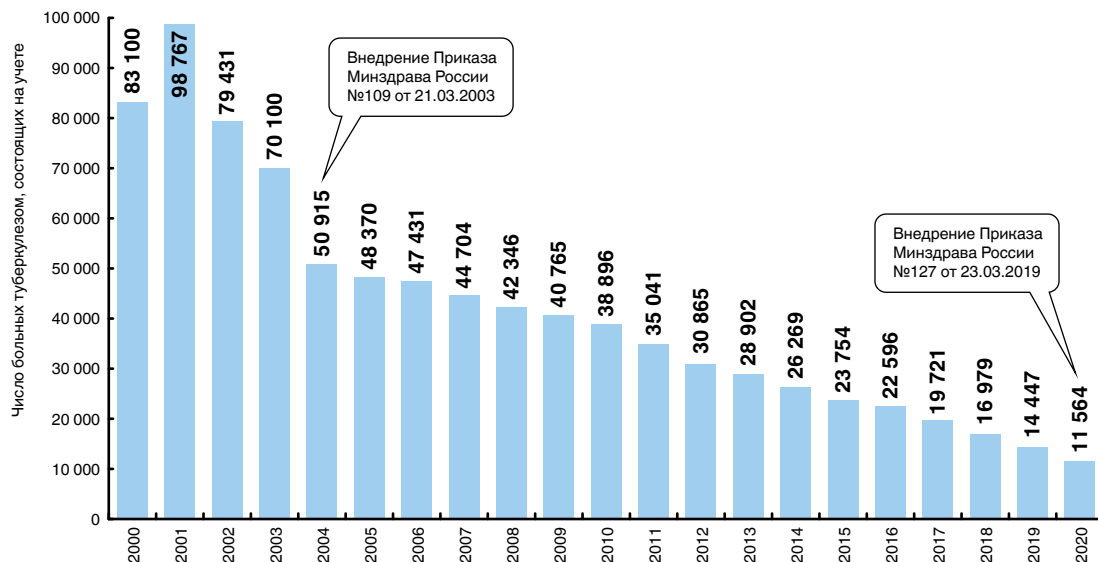


Рис. 3. Динамика числа лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу активного туберкулеза в пенитенциарных учреждениях РФ, 2000-2020 гг.

Fig. 3. Changes in the number of inmates followed-up due to active tuberculosis in penitentiary institutions of the Russian Federation, 2000-2020

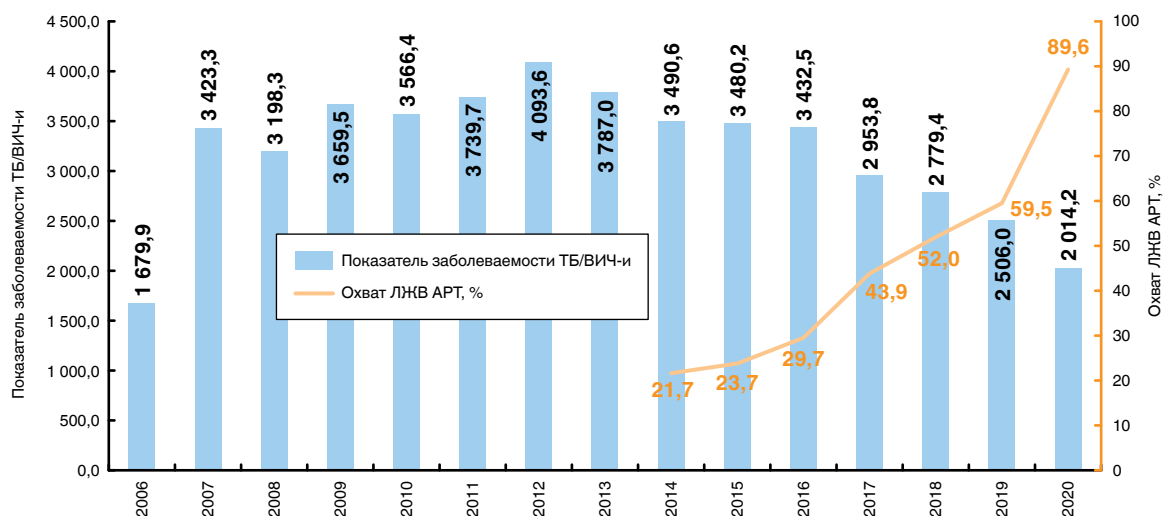


Рис. 4. Динамика заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в 2006-2020 гг. и охвата ЛЖВ АРТ в 2014-2020 гг. в пенитенциарных учреждениях РФ

Fig. 4. Changes in TB/HIV incidence in 2006-2020 and coverage of PLHIV with ART in 2014-2020 in penitentiary institutions of the Russian Federation

показатель существенно не менялся: 2018 г. – 32,2% [95%-ный ДИ 31,6-33,0], 2019 г. – 33,4% [95%-ный ДИ 32,6-34,1], 2020 г. – 32,6% [95%-ный ДИ 31,8-33,5]. Также отмечалось снижение доли больных ТБ/ВИЧ-и среди ЛЖВ: с 10,4% [95%-ный ДИ 10,1-10,6] в 2014 г. (максимальное значение показателя) до 7,2% [95%-ный ДИ 7,0-7,4] (минимальное значение показателя).

В то же время в структуре впервые выявленных больных туберкулезом доля пациентов с ВИЧ-и по-прежнему остается высокой. Так, за период с 2005 г. доля пациентов с ТБ/ВИЧ-и среди впервые выявленных случаев туберкулеза в пенитенциарных учреждениях возросла в 8,3 раза: с 3,7% в 2005 г.

до 32,7% в 2019 г. (в 2020 г. – 29,4%). При этом максимальное значение показателя зарегистрировано в 2018 г. – 34,4%, что указывает на стабилизацию числа пациентов с ТБ/ВИЧ-и, которая связана с эффективностью проводимых профилактических мероприятий и стабилизацией доли лиц с ВИЧ-и.

Динамика основных показателей, отражающих проблему туберкулеза с МЛУ в пенитенциарных учреждениях России, показана на рис. 5.

Наиболее высокий уровень туберкулеза с МЛУ, по данным 2019 г., отмечался у пациентов с повторными курсами лечения: рецидивом туберкулеза (44,7%; 95%-ный ДИ 40,7-48,8), лечение после неэффективного курса химиотерапии (65,6%;

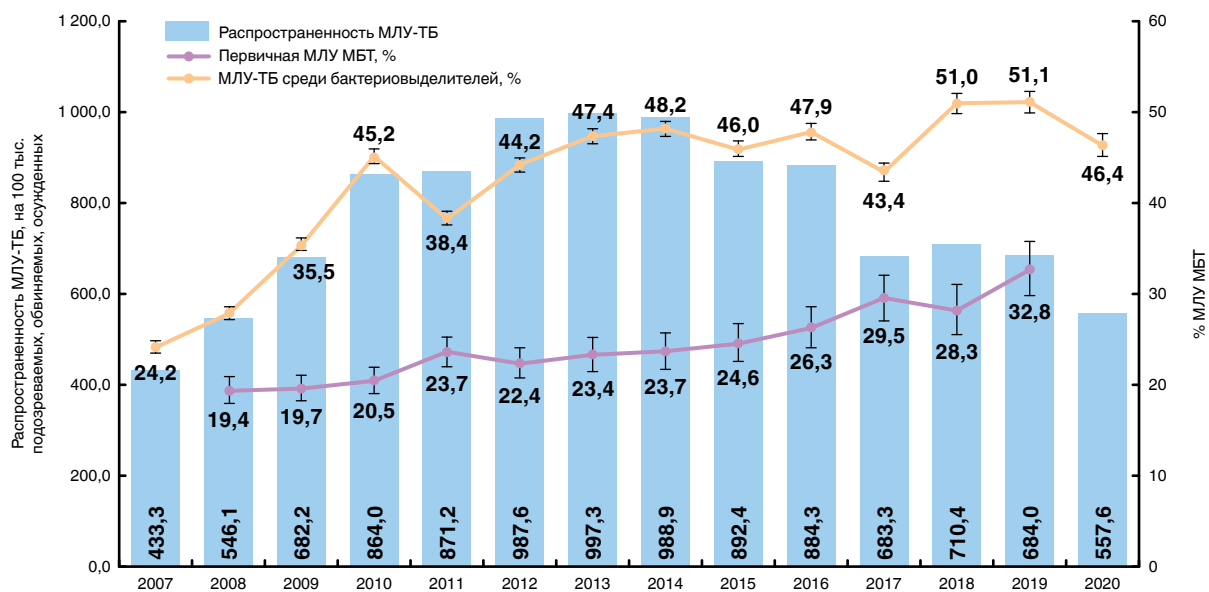


Рис. 5. Туберкулез с МЛУ в пенитенциарных учреждениях РФ в 2007-2020 гг. Вертикальными полосами показаны границы 95%-ных доверительных интервалов

Fig. 5. MDR tuberculosis in penitentiary institutions of the Russian Federation in 2007-2020. The vertical bars show the boundaries of the 95% confidence intervals

95%-ный ДИ 62,9-68,2), после прерывания курса химиотерапии (56,1%; 95%-ный ДИ 50,8-61,3).

Закключение

Заболеваемость туберкулезом в ИУ снижается быстрее, чем в СИЗО. Это обусловлено дальнейшим улучшением противоэпидемических мероприятий в ИУ, включая ужесточение мер инфекционного контроля, усилившихся в связи с новой коронавирусной инфекцией [3]. Также отмечалось снижение среднесписочной численности подозреваемых, обвиняемых и осужденных: число вновь арестованных в СИЗО по сравнению с 2019 г. снизилось на 3,9%, число осужденных в ИУ – на 10,1%. Это способствовало увеличению площади на каждого подозреваемого, обвиняемого и осужденного и, следовательно, снижению вероятности передачи инфекции.

Низкий темп снижения частоты рецидивов свидетельствует об актуальности повышения качества лечения пациентов вне зависимости от их ведомственной принадлежности.

Наиболее существенное снижение показателя смертности от туберкулеза происходило в 2011-2017 гг. До этого периода также наблюдалось характерное для России распределение показателя по федеральным округам: с низкими значениями – в западных, высокими – в восточных регионах [8], которое к 2017 г. стало статистически малозначимым [7], а в настоящее время отсутствует. Например, в Южном федеральном округе показатель смертности составил 22,4 на 100 000 [95%-ный ДИ 11,3-44,1], а в Дальневосточном федеральном округе – 9,0 на 100 000 [95%-ный ДИ 3,1-26,4]. В насто-

ящее время показатель смертности от туберкулеза обусловлен единичными случаями, дальнейшего статистически значимого его снижения не ожидается. Следует отметить, что показатель смертности от туберкулеза в пенитенциарных учреждениях формируется по свидетельствам патолого-анатомических исследований. То есть все летальные исходы подтверждаются патолого-анатомически, но в данном показателе не учитываются пациенты, освобожденные по поводу заболевания до наступления у них летального исхода.

В отличие от внедрения прежних диспансерных группировок в 2003 г., внедрение новых правил диспансерного учета в 2020 г. не оказало существенного влияния на численность лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу туберкулеза: темп снижения как их числа, так и показателя распространенности туберкулеза существенно не изменился.

Данные статистического наблюдения подтверждают, что широкое внедрение АРТ имеет важное значение для предотвращения заболевания туберкулезом ЛЖВ: в результате охвата ЛЖВ АРТ, близкого к 90%, удалось снизить заболеваемость ТБ/ВИЧ-и почти вдвое, а также получить существенное снижение распространенности ТБ/ВИЧ-и и долю туберкулеза среди ЛЖВ, а также стабилизировать долю ТБ/ВИЧ-и среди больных туберкулезом. Хотя этот результат и согласуется с многочисленными наблюдениями [10, 12, 14], однако в этом исследовании было получено его подтверждение на большой популяции заключенных. Исходя из этого, можно рекомендовать пенитенциарным системам других стран использовать положительный опыт выявления

ЛЖВ и их охвата АРТ для предотвращения распространения туберкулеза.

Распространенность туберкулеза с бактериовыделением и подтвержденной МЛУ с 2014 г. имеет тенденцию к снижению. В первую очередь это обусловлено снижением распространенности туберкулеза как такового, а также туберкулеза с наличием бактериовыделения. Первичная МЛУ МБТ, напротив, имеет стойкую тенденцию к росту (со стохастически обусловленными периодами спада и подъема). Следует отметить, что в целом доля МЛУ МБТ среди всех бактериовыделителей ниже аналогичных показателей по гражданскому здраво-

охранению (в 2019 г. – 56,7%) [5], что не соответствует распространенному (в том числе за рубежом [9]) мнению о пенитенциарных учреждениях как о «резервуаре» туберкулеза с МЛУ. Более высокая доля туберкулеза с МЛУ среди повторных случаев лечения согласуется с данными метаанализа [11].

Так или иначе, в отличие от распространенности туберкулеза в целом и распространенности ТБ/ВИЧ-и, распространенность ТБ МЛУ не имеет столь выраженной и устойчивой тенденции к снижению, хотя повышение охвата ЛЖВ АРТ, по-видимому, также оказало влияние и на распространенность МЛУ-ТБ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Пономарев С. Б. Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы в странах Европы и Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 6-13.
2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2013. ВОЗ, 2014. – 122 с. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789244564653_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (дата обращения: 16.08.2021).
3. Куликов В. Свобода от вируса // Российская газета – Федеральный выпуск № 222 (8276). URL: <https://rg.ru/2020/10/01/bole-13-tysiachi-rossijskih-zakl-iuchennyh-vylechilis-ot-covid-19.html> (Дата обращения 11.02.21).
4. Михайлова Ю. В., Бурыхин В. С., Стерликов С. А. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации // Здоровье и демография финно-угорских народов. – 2020. – № 4. – С. 18-20.
5. Нечаева О. Б. Туберкулез в России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (Дата обращения 11.02.2021).
6. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: Приказ Минздрава России от 05 апреля 2019 г. № 199.
7. Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Пономарев С. Б., Постольник Г. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 4. – С. 1-21.
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015 г. – С. 136-154.
9. Biadlegne F, Rodloff A.C., Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: A hidden epidemic // *Epidemiology and Infection*. – 2014. – Vol. 143 (05). – P. 1-14. – DOI: 10.1017/S095026881400288X.
10. Dravid A., Natarajan K., Medisetty M., Gawali R., Mahajan U., Kulkarni M., Saraf C., Ghanekar C., Kore S., Rathod N., Dravid M. Incidence of tuberculosis among HIV infected individuals on long term antiretroviral therapy in private healthcare sector in Pune, Western India // *BMC. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, 714. DOI: 10.1186/s12879-019-4361-0.
11. Droznin M., Johnson A., Johnson A. M. Multidrug resistant tuberculosis in prisons located in former Soviet countries: A systematic review // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – e0174373. – DOI: journal.pone.0174373.
12. Giri P. A., Deshpande J. D., Phalke D. B. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV positive patients attending antiretroviral therapy clinic // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 367. – DOI:10.4103/1947-2714.114169.
13. Global Tuberculosis Report 2016: WHO/HTM/TB/2016.13. – Geneva: WHO, 2016. – 201 С. ISBN 978-92-4-156539-4.
14. Majigo M., Somi G., Joachim A., Manyahi J., Nondi J., Sambu V., Rwebemera A., Makyaao N., Ramadhani A., Maokola W., Todd J., Matee M.I. Prevalence

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Ponomarev S.B. Tuberculosis in the penitentiary system in the countries of Europe and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 6-13. (In Russ.)
2. *Doklad o globalnoy borbe s tuberkulezom*, 2013. [Global Tuberculosis Report, 2013]. WHO, 2014, 122 p. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789244564653_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (Accessed as of 11.02.21).
3. Kulikov V. Freedom from the virus. *Rossiyskaya Gazeta*, Federal Issue no. 222 (8276). (In Russ.) Available at: <https://rg.ru/2020/10/01/bole-13-tysiachi-rossijskih-zakliuchennyh-vylechilis-ot-covid-19.html> (Accessed as of 11.02.21).
4. Mikhailova Yu.V., Burykhin V.S., Sterlikov S.A. The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care in penitentiary units of the Russian Federation. *Zdorovye I Demografiya Finno-Ugorskikh Narodov*, 2020, no. 4, pp. 18-20. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B. *Tuberkulez v Rossii*. [Tuberculosis in Russia]. (Epub.), Available at: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (Accessed 11.02.2021).
6. On Approval of Ministerial Targeted Program on Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. Edict no. 199 by the Russian Ministry of Health dated April 05, 2019. (In Russ.)
7. Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Ponomarev S.B., Postolnik G.A. Epidemic tuberculosis situation in the Russian penitentiary system. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2018, no. 4, pp. 1-21. (In Russ.)
8. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 136-154.
9. Biadlegne F, Rodloff A.C., Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: A hidden epidemic. *Epidemiology and Infection*, 2014, vol. 143 (05). pp. 1-14. doi: 10.1017/S095026881400288X.
10. Dravid A., Natarajan K., Medisetty M., Gawali R., Mahajan U., Kulkarni M., Saraf C., Ghanekar C., Kore S., Rathod N., Dravid M. Incidence of tuberculosis among HIV infected individuals on long term antiretroviral therapy in private healthcare sector in Pune, Western India. *BMC. Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, 714. doi: 10.1186/s12879-019-4361-0.
11. Droznin M., Johnson A., Johnson A.M. Multidrug resistant tuberculosis in prisons located in former Soviet countries: A systematic review. *PLOS One*, 2017, vol. 12, no. 3, e0174373. doi: journal.pone.0174373.
12. Giri P.A., Deshpande J.D., Phalke D.B. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV positive patients attending antiretroviral therapy clinic. *N. Am. J. Med. Sci.*, 2013, vol. 5, no. 6, pp. 367. doi:10.4103/1947-2714.114169.
13. Global Tuberculosis Report 2016, WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, WHO, 2016, 201 p. ISBN 978-92-4-156539-4.
14. Majigo M., Somi G., Joachim A., Manyahi J., Nondi J., Sambu V., Rwebemera A., Makyaao N., Ramadhani A., Maokola W., Todd J., Matee M.I. Prevalence and

and incidence rate of tuberculosis among HIV-infected patients enrolled in HIV care, treatment, and support program in mainland Tanzania // Trop. Med. Health. – 2020. – № 48, 76. – DOI: 10.1186/s41182-020-00264-1.

15. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2020 : 2018 data. ECDC, 2020. – 190 с. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331530/9789289054904-eng.pdf> (Дата обращения 11.02.21).

incidence rate of tuberculosis among HIV-infected patients enrolled in HIV care, treatment, and support program in mainland Tanzania. *Trop. Med. Health*, 2020, no. 48, 76. doi: 10.1186/s41182-020-00264-1.

15. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2020: 2018 data. ECDC, 2020, 190 p. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331530/9789289054904-eng.pdf> (Accessed 11.02.21).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Тестов Вадим Витальевич

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

Бурыхин Валерий Сергеевич

врач-методист центра
социально значимых инфекций.
E-mail: bur1979@mail.ru

Вострокнутов Михаил Евгеньевич

ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной
службы исполнения наказаний» России,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
119991, Москва, ГСП-1, ул. Житная, д. 14.
E-mail: 89128762926@yandex.ru
ORCID 0000-0002-0973-9640
SPIN-код: 8375-8998

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «Центральный НИИ организации и
информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации
по программному мониторингу.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vadim V. Testov

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

Valery S. Burykhin

Physician Responsible for Statistics and Reporting,
Center of Socially Important Infections.
Email: bur1979@mail.ru

Mikhail E. Vostroknutov

Research Institute of the Federal Penitentiary System,
Moscow, Russia
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
14, Zhitnaya St., GSP-1, Moscow, 119991.
Email: 89128762926@yandex.ru
ORCID 0000-0002-0973-9640
SPIN-code: 8375-8998

Sergey A. Sterlikov

Russian Research Institute of Health,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head for Program Monitoring
of Federal Monitoring Center for Prevention
of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation
11, Dobrolyubova St.,
Moscow, 127254.
Email: sterlikov@list.ru
ORCID 0000-0001-8173-8055
SPIN-code: 8672-4853

Поступила 12.11.2021

Submitted as of 12.11.2021



Дифференцированные подходы к выбору срока оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в период роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, М. А. БАГИРОВ¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹,
С. С. СТЕРЛИКОВА¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать дифференцированные подходы к выбору сроков оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) у детей в период роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ).

Методы и материалы. На разных сроках противотуберкулезной терапии проведено удаление ВГЛУ 52 пациентам в возрасте 2-12 лет. У всех детей наблюдались массивные (более 10-15 мм) конгломераты ВГЛУ. У 12 чел., помимо изменений во ВГЛУ, отмечались активные туберкулезные изменения в легких или туберкулез бронхов.

Результаты. Прооперированы до начала химиотерапии 5 чел., через 2 мес. лечения – 35 чел., в более поздние сроки – 12 чел. В плановом порядке операции выполнены у 51 ребенка, по жизненным показаниям (угроза прорыва казеозных масс в трахею) до начала химиотерапии – у 1 ребенка.

Плановое оперативное лечение у детей с туберкулезом ВГЛУ должно проводиться: до начала противотуберкулезной терапии при отсутствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса; в максимально короткие сроки от начала химиотерапии (достаточно ориентироваться на результаты первого КТ-контроля через 2 мес. лечения (нет тенденции к инволюции патологических изменений) при наличии минимальных признаков активности туберкулеза). Выбор сроков планового оперативного лечения индивидуален и определяется сроками стабилизации легочного процесса или излечения туберкулеза бронхов (через 6, 9, 12 мес.) у пациентов с впервые выявленным активным туберкулезом ВГЛУ в сочетании с поражением легких и/или бронхов. Развитие жизнеугрожающих осложнений – абсолютное показание для экстренного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: туберкулез, дети, хирургия, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Багиров М. А., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю., Стерликова С. С. Дифференцированные подходы к выбору срока оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей в период роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21>

Differentiated Approaches to the Choice of Timing of Surgical Treatment for Intrathoracic Lymph Node Tuberculosis in Children during Increasing Incidence of Multiple Drug Resistant Tuberculosis

M. F. GUBKINA^{1,2}, I. YU. PETRAKOVA¹, M. A. BAGIROV¹, N. V. YUKHIMENKO¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹,
S. S. STERLIKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop differentiated approaches to the choice of timing of surgical treatment of intrathoracic lymph node tuberculosis (ITLNTB) in children during the increasing incidence of multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB).

Subjects and Methods. 52 patients of 2-12 years old had their intrathoracic lymph nodes removed at different stages of anti-tuberculosis therapy. All children had massive (more than 10-15 mm) conglomerates in their intrathoracic lymph nodes. Additionally to changes in intrathoracic lymph nodes, 12 people had active tuberculous changes in the lungs or bronchial tuberculosis.

Results. 5 patients were operated before chemotherapy, 35 patients after 2 months of treatment, and 12 patients underwent surgery afterwards. The elective surgery was performed in 51 children, and 1 child had surgery before the start of chemotherapy due to vital indications (the threat of breakthrough of caseous masses into the trachea).

Planned surgical treatment in children with tuberculosis of intrathoracic lymph nodes should be carried out within the following timing: before the start of anti-tuberculosis therapy in the absence of clinical, laboratory and radiological signs of the disease being active; as soon as possible from the start of chemotherapy (it is enough to focus on the results of the first CT control after 2 months of treatment (there should be no tendency to involution of pathological changes) in the presence of minimal signs of tuberculosis activity). The choice of timing of planned surgical treatment is individual and determined by the timing of stabilization of pulmonary changes or the cure of bronchial tuberculosis (after 6, 9, 12 months) in patients with newly diagnosed active tuberculosis of

intrathoracic lymph nodes in combination with lung and/or bronchial lesions. The development of life-threatening complications is an absolute indication for emergency surgery.

Key words: tuberculosis, children, surgery, multiple drug resistance

For citations: Gubkina M. F., Petrakova I. Yu., Bagirov M. A., Yukhimenko N. V., Khokhlova Yu. Yu., Sterlikova S. S. Differentiated approaches to the choice of timing of surgical treatment for intrathoracic lymph node tuberculosis in children during increasing incidence of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 14-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-14-21>

Для корреспонденции:

Юхименко Наталья Валентиновна
E-mail: disstsub@gmail.com

Correspondence:

Natalya V. Yukhimenko
Email: disstsub@gmail.com

У детей основной клинической формой туберкулеза органов дыхания является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), лечение которого преимущественно консервативное [8]. Заживление туберкулезного воспаления во ВГЛУ происходит медленно и в ряде случаев, при значительной гиперплазии лимфоидной ткани и преобладании казеозного некроза, не удается достичь полной кальцинации пораженных лимфатических узлов [1]. Склероз и кальцинация капсулы лимфатического узла нарушают кровоток и тем самым препятствуют проникновению противотуберкулезных препаратов в очаг воспаления [5, 6]. Длительное присутствие в лимфоидной ткани зон казеозного некроза не только поддерживает симптомокомплекс туберкулезной интоксикации, но также способствует формированию хронического туберкулезного процесса или развития рецидива [1-3]. Эти данные послужили основанием для общепризнанных показаний для хирургического лечения туберкулеза ВГЛУ, как абсолютных, так и относительных [4, 7, 9]. Абсолютными показаниями к оперативному лечению являются угроза прободения капсулы лимфатического узла с излитием казеозных масс в прилежащие анатомические структуры (средостение, сосуды, плевральную полость и др.) и персистирование бронходулярного свища. Относительные показания – наличие массивных (10-15 мм и более) конгломератов частично кальцинированных лимфатических узлов. В различных исследованиях плановое оперативное лечение туберкулеза ВГЛУ проводилось на разных сроках: от 3 мес. до 2 лет противотуберкулезной терапии [1, 2, 4, 9]. Исследователи едины относительно следующего положения – плановые оперативные вмешательства при туберкулезе необходимо проводить в условиях подавления активности микробной популяции, чтобы избежать прогрессирования туберкулезного процесса в послеоперационном периоде. В связи с преобладанием относительных показаний сроки направления детей с туберкулезом ВГЛУ на оперативное лечение, по данным нашей клиники, варьируют от 6 мес. до 7 лет от момента установления диагноза, что свидетельствует об отсутствии четких критериев выбора сроков оперативного лечения. Разработанные ранее критерии являются общими и были ориентированы на схемы лечения,

принятые ранее, когда не было высокого риска заражения штаммами *M. tuberculosis* (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и, соответственно, потребности в раннем определении лекарственной устойчивости МБТ у ребенка. В действующих нормативных документах указаны только показания для хирургического лечения туберкулеза ВГЛУ – «наличие массивных конгломератов внутригрудных лимфатических узлов» [7]. В научных исследованиях и литературе последних лет не освещены вопросы определения сроков оперативного лечения туберкулеза ВГЛУ в условиях роста туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ).

Цель исследования: разработать дифференцированные подходы к выбору сроков оперативного лечения туберкулеза ВГЛУ у детей в период роста МЛУ-ТБ.

Методы и материалы

В ретроспективное сплошное исследование включено 52 пациента в возрасте от 2 до 12 лет, которым в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2011 по 2020 г. было проведено удаление ВГЛУ по поводу туберкулеза. Все пациенты были впервые выявленными и ранее противотуберкулезную терапию не получали. У всех детей наблюдались массивные (более 10-15 мм) конгломераты ВГЛУ (кальцинация по капсуле ВГЛУ или по типу «тутовой ягоды»), требующие оперативного лечения в соответствии с действующими нормативными документами [7]. В 39 случаях изменения на компьютерных томограммах соответствовали впервые выявленным большим остаточным посттуберкулезным изменениям. У 12 детей состояние ВГЛУ на момент выявления заболевания было различным: определялись как сформированные конгломераты более 10-15 мм с кальцинацией, так и гиперплазированные лимфатические узлы, которые кальцинировались в процессе лечения. Кроме изменений во ВГЛУ, у этих пациентов имелся активный туберкулезный процесс в легких или туберкулез бронха. У 1 пациентки с выраженной гиперплазией паратрахеальных ВГЛУ справа с наличием кальцинации отмечалось пролабирование ВГЛУ в трахею, что создавало угрозу прорыва казеозных масс с вероятностью асфиксии.

Контакт с больным туберкулезом был установлен в 67,3% (35 чел.) случаев. Результаты теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) имелись у 15 (42,9%) из 35 источников инфекции. По данным ТЛЧ, чувствительность ко всем препаратам была сохранена у 8 (53,3%) чел., установлена лекарственная устойчивость у 7 (46,7%) чел., из них МЛУ МБТ – у 5 чел., широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и устойчивость к изониазиду – по 1 чел.

Пациенты прооперированы на разных сроках противотуберкулезной терапии. С учетом срока проведения оперативного вмешательства было сформировано 3 группы: 1-я группа – 5 чел., прооперированы до начала противотуберкулезной терапии, 2-я группа – 35 чел., прооперированы через 2 мес. противотуберкулезной терапии, 3-я группа – 12 чел., прооперированы через 6 мес. и более после начала противотуберкулезной терапии. В плановом порядке прооперирован 51 чел., до начала химиотерапии по жизненным показаниям – 1 пациентка. Анализировали результаты клинического осмотра, общеклинического анализа крови, данные компьютерной томографии грудной клетки (КТ ОГК) в динамике (перед началом лечения, через 2 мес., далее не реже 1 раза в 3 мес. от начала химиотерапии), данные бронхоскопии. Оценивали результаты микробиологического (посев на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960) и молекулярно-генетического (ПЦР-диагностика с последующим проведением ТЛЧ в тест-системе «СИНТОЛ») исследования диагностического материала (смывы с ротоглотки, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), операционный материал) и гистологического исследования операционного материала. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, а также с помощью критерия χ^2 Пирсона, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Первая группа. До начала противотуберкулезной терапии оперативное лечение проведено 5 детям. Патологические изменения во ВГЛУ на момент выявления по данным КТ-исследования характеризовались как массивные конгломераты частично кальцинированных ВГЛУ. С учетом КТ-характеристик ВГЛУ и легких рассасывания патологических изменений не ожидалось. В легочной ткани патологические изменения отсутствовали или были представлены плотными и кальцинированными немногочисленными очагами (3 чел.). Бактериовыделение у детей отсутствовало. У детей отмечались незначительные или умеренно выраженные симптомы интоксикации. Воспалительные изменения в общем анализе крови отсутствовали у 4 пациентов. У 1 пациентки с наличием крупного конгло-

мерата паратрахеальных групп ВГЛУ размером более 5 см с кальцинацией и незначительно выраженными симптомами интоксикации, с наличием воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови имела вероятность прорыва казеозных масс в трахею (оперирована по жизненным показаниям). Контакт с больным туберкулезом был установлен у 2 чел., данные о результатах ТЛЧ у источника инфекции отсутствовали. При микробиологическом исследовании операционного материала методом ПЦР в тест-системе «СИНТОЛ» у всех пациентов установлена лекарственная устойчивость: МЛУ МБТ – у 4 чел., монорезистентность к изониазиду – у 1 чел. По результатам гистологического исследования операционного материала: в 60,0% (3 чел.) случаев сохранялась минимальная или умеренная активность специфического воспаления, в 40,0% (2 чел.) – активность туберкулезного процесса отсутствовала. Течение послеоперационного периода во всех случаях было неосложненным. Противотуберкулезная терапия в послеоперационном периоде проводилась в соответствии со спектром сохраненной лекарственной чувствительности МБТ. Во всех случаях достигнуто клиническое излечение.

Вторая группа. Прооперировано через 2 мес. противотуберкулезной терапии 35 пациентов. У этих детей на момент поступления в ФГБНУ «ЦНИИТ» на КТ ОГК определялись массивные конгломераты частично кальцинированных ВГЛУ. В легочной ткани патологические изменения отсутствовали или были представлены плотными и кальцинированными немногочисленными очагами. По аналогии с 1-й группой рассасывания патологических изменений во ВГЛУ и легких не ожидалось. Бактериовыделение у всех детей отсутствовало. Симптомы интоксикации были незначительными или умеренно выраженными. В общем анализе крови определялись воспалительные изменения: повышение уровня лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), что свидетельствовало об активности туберкулезного воспаления и требовало проведения противотуберкулезной терапии. В процессе лечения указанные воспалительные изменения у всех пациентов регрессировали через 2 мес., КТ-картина через 2 мес. противотуберкулезной терапии оставалась стабильной, дети были прооперированы. Контакт с больным туберкулезом установлен в 24 случаях, результаты ТЛЧ МБТ имели 9 предполагаемых источников инфекции, из них у 6 чел. лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам была сохранена, у 3 чел. наблюдалась МЛУ МБТ. По данным микробиологического исследования операционного материала: ТЛЧ проведен у 20 детей, из них у 12 – сохранена лекарственная чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, у 5 – установлена устойчивость МБТ к изониазиду,

у 3 – МЛУ МБТ. Коррекция режима химиотерапии проведена у 8 (22,9%) из 35 пациентов. По данным гистологического исследования: отмечены процессы с сохраняющейся активностью – у 18 (51,4%) и процессы в стадии стабилизации – у 17 (48,6%). Течение послеоперационного периода во всех случаях было неосложненным. Достигнуто клиническое излечение.

Третья группа. Прооперированы 12 чел. через 6, 9 или 12 мес. противотуберкулезной терапии. У этих пациентов, кроме массивных конгломератов ВГЛУ, имелся активный туберкулез легких (первичный аффект в фазе инфильтрации или распада, бронхогенные очаги диссеминации) или активный туберкулез бронхов, что требовало проведения длительной противотуберкулезной терапии. Лимфатические узлы на момент начала лечения могли определяться как в фазе инфильтрации, так и частично кальцинированные. При консервативном лечении у всех пациентов сформировались массивные конгломераты кальцинированных ВГЛУ, подлежащие удалению. У 4 чел. отмечено излечение туберкулеза бронхов, в 1 случае наблюдалась персистенция бронходулярного свища. Срок оперативного лечения в 3-й группе определялся индивидуально по достижении стабилизации легочного процесса, эндоскопического излечения туберкулеза бронхов или подтверждения персистенции бронходулярного свища, которые определялись по данным КТ и бронхоскопии, выполненных через 6, 9, 12 мес. от начала противотуберкулезной терапии. У 3 пациентов с туберкулезным поражением бронхов методом ПЦР в жБАЛ до начала химиотерапии обнаружены ДНК МБТ, ТЛЧ удалось провести 2 пациентам из них, установлена устойчивость МБТ к изониазиду (1 чел.), МЛУ МБТ (1 чел.). Еще у 1 пациента с туберкулезом бронхов при исследовании жБАЛ получен рост МБТ в системе Bactec MGIT 960, установлена ШЛУ МБТ. Контакт с больным туберкулезом был установлен у 9 пациентов, результаты ТЛЧ имелись у 6 взрослых – предполагаемых источников инфекции, из них у 2 была сохранена лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам, у 2 – была выявлена МЛУ МБТ, у 1 – отмечались монорезистентность МБТ к изониазиду и у 1 – ШЛУ МБТ. По результатам микробиологического исследования операционного материала: ТЛЧ проведен у 6 детей, из них сохранена лекарственная чувствительность МБТ – у 1, установлена ШЛУ МБТ – у 1, МЛУ МБТ – у 4. В коррекции химиотерапии нуждались 3 (25%) из 12 чел. По данным гистологического исследования: активность туберкулезного воспаления сохранялась у 7 (58,3%) чел., отсутствовала у 5 (41,7%). Послеоперационный период протекал без осложнений. Во всех случаях достигнуто клиническое излечение.

Анализ результатов микробиологического исследования показал, что посеvy операционного материала на жидкой питательной среде в систе-

ме Bactec MGIT 960 у всех 52 детей были отрицательными. ТЛЧ методом ПЦР в тест-системе «СИНТОЛ» был проведен у 31 (59,6%) пациента. Потребность в коррекции химиотерапии с учетом результатов ТЛЧ после хирургического лечения среди пациентов 2-й и 3-й групп составила 23,4% (у 11 из 47 чел.). У всех пациентов 1-й группы была установлена лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, что позволило выбрать необходимый режим химиотерапии (IV режим – у 4 чел. и II режим – у 1 чел.) и тем самым избежать эмпирического лечения препаратами основного ряда до операции, которое было бы неэффективным.

При гистологическом исследовании операционного материала 52 детей процессы с малыми или умеренными признаками активности туберкулезного воспаления установлены у $53,8 \pm 6,9\%$ пациентов, а без признаков активности – у $46,2 \pm 6,9\%$, $p > 0,05$.

Приводим клинические наблюдения, иллюстрирующие дифференцированные подходы к определению сроков оперативного лечения туберкулеза ВГЛУ у детей.

Клиническое наблюдение 1. Пациент А., 7 лет. Диагноз: остаточные посттуберкулезные изменения в виде массивного конгломерата кальцинированных ВГЛУ паратрахеальной группы справа, множественных кальцинатов в трахеобронхиальной, паравазальной, бронхопульмональной группах справа, бифуркационной группе, мелких кальцинированных очагов в С₄ правого и С₅ левого легкого, МБТ(-).

С рождения состоял на учете в противотуберкулезном диспансере по контакту с больными туберкулезом членами семьи. Неоднократно обследовался методом рентгенографии и получал превентивную химиотерапию в условиях санатория двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид и пиразинамид). В октябре 2014 г. (в возрасте 5 лет) на обзорной рентгенограмме ОГК впервые выявлены множественные кальцинаты во ВГЛУ, что расценено как остаточные изменения после спонтанно излеченного туберкулеза, в связи с чем основной курс лечения не проводился. КТ ОГК впервые проведена в марте 2015 г., затем в феврале 2017 г., картина стабильная. Направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса об оперативном лечении. На КТ ОГК от 08 июня 2017 г. определяются массивный конгломерат частично кальцинированных ВГЛУ паратрахеальной группы справа, неправильной формы размером до $30 \times 21 \times 13$ мм, множественные кальцинаты в трахеобронхиальной, паравазальной, бронхопульмональной группах справа, бифуркационной группы размером до 7 мм. В легочной ткани мелкие кальцинированные очаги в С₄ правого и С₅ левого легкого (рис. 1).

В общем анализе крови патологических изменений не выявлено. При поступлении в отделение жалоб не предъявляет. Симптомы интоксикации выражены умеренно: физическое развитие ниже



Рис. 1. Пациент А., 7 лет. КТ ОГК при поступлении (фронтальная проекция, мягкотканное окно): массивный конгломерат кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размером $30 \times 21 \times 13$ мм

Fig. 1. Patient A., 7 years old. Chest CT at admission (frontal projection, soft tissue window): a massive conglomerate of calcified intrathoracic lymph nodes of the paratracheal group on the right, $30 \times 21 \times 13$ mm

среднего (10-25 центиль), мраморный оттенок кожи, тургор тканей снижен, снижен аппетит. Патологических изменений внутренних органов при осмотре не выявлено. В связи с наличием массивного конгломерата кальцинированных ВГЛУ со стабильной рентгенологической картиной на протяжении 2 лет, отсутствием воспалительных изменений в периферической крови было принято решение о проведении оперативного вмешательства до начала химиотерапии. Проведена операция 31.07.2017 г.: видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) – справа удаление паратрахеальных ВГЛУ. В процессе операции удалено около 10 мл казеозных масс, содержащих кальцинаты. Системой «СИНТОЛ» по выявлению мутаций в геноме определена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину. Посев на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960 роста не дал. В послеоперационном периоде проведено лечение по IV режиму химиотерапии. Полный регресс симптомов интоксикации был достигнут к 7 мес. после операции. Через 3 года рецидива туберкулеза не выявлено.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Е., 5 лет. Диагноз: туберкулез ВГЛУ бифуркационной, правой бронхопупмональной, паратрахеальной, трахеобронхиальной групп в фазе уплотнения и кальцинации, с очагом отсева в S_{10} левого легкого, МБТ(-).

Ребенок из асоциальной семьи. Контакт с больной туберкулезом матерью (к лечению не была привержена, умерла от туберкулеза), наблюдался фтизиатром по контакту. КТ ОГК впервые проведена в январе 2016 г., когда мальчик был усыновлен.

Определяются пневмосклеротические изменения в верхней и средней долях правого легкого, частично и полностью кальцинированные лимфатические узлы: в правой паратрахеальной и трахеобронхиальной группах – общий массивный конгломерат размером $20 \times 19 \times 30$ мм, в бифуркационной – $17 \times 11 \times 18$ мм, в правой бронхопупмональной – до 5 мм (рис. 2). Ребенок направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса об оперативном лечении. При поступлении в отделение родители отмечали наличие у ребенка слабости, гиподинамии. В общеклиническом анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 99 г/л, повышение СОЭ до 27 мм/ч, повышение уровня лейкоцитов до $11,2 \times 10^9$ /л. При объективном осмотре: физическое развитие с дефицитом массы тела I степени, бледность, снижение тургора тканей, периферическая микрополиаденопатия. При физикальном исследовании патологических изменений внутренних органов не обнаружено. При проведении бронхоскопии туберкулезного поражения бронхов не выявлено.

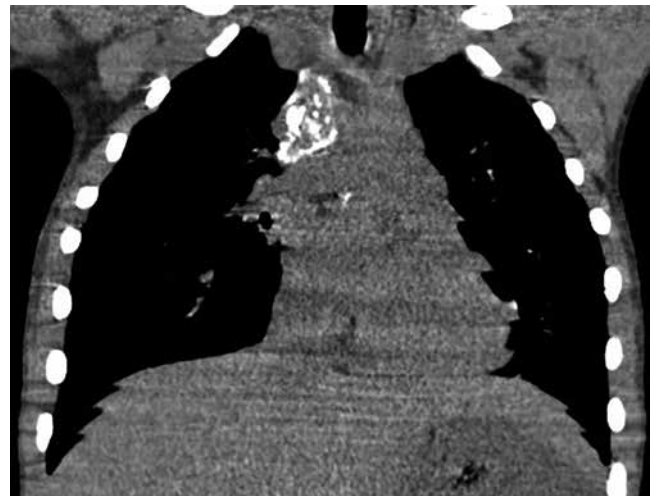


Рис. 2. Пациент Е., 5 лет. КТ ОГК при поступлении (фронтальная проекция, мягкотканное окно): массивный неравномерно обызвествленный конгломерат лимфатических узлов паратрахеальной и трахеобронхиальной групп справа размером $20 \times 19 \times 30$ мм

Fig. 2. Patient E., 5 years old. Chest CT at admission (frontal projection, soft tissue window): massive unevenly calcified conglomerate of lymph nodes of the paratracheal and tracheobronchial groups on the right, $20 \times 19 \times 30$ mm

В связи с наличием воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови перед операцией в течение 2 мес. проведена противотуберкулезная терапия. Достигнуты нормализация показателей крови, уменьшение симптомов интоксикации. Состояние ВГЛУ по данным КТ-контроля через 2 мес. противотуберкулезной терапии оставалось стабильным; 04.10.2016 г. проведена ВАТС – справа лимфодулотомия паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов. Из полости лимфоузлов выделено

около 20 мл казеозных масс. Послеоперационный период протекал без осложнений. В операционном материале (лимфоузел) обнаружена ДНК МБТ методом ПЦР. Системой «СИНТОЛ» по выявлению мутаций в геноме определена чувствительность к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Посев на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960 роста не дал. В послеоперационном периоде проведено лечение по I режиму химиотерапии в течение 8 мес. Достигнуто клиническое излечение. Через 3 года рецидива туберкулеза нет.

Клиническое наблюдение 3. Пациент Н., 2 года. Диагноз: первичный туберкулезный комплекс С₄ правого легкого в фазе инфильтрации с поражением ВГЛУ бифуркационной и паратрахеальной группы справа в фазе инфильтрации и частичной кальцинации, осложненный туберкулезом бронха В₅ справа, МБТ(-).

Ребенок не вакцинирован против туберкулеза. Имеется контакт с больным туберкулезом соседом по коммунальной квартире (диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, МБТ(+), ШЛУ МБТ). На момент выявления заболевания ребенок находился в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л впервые положительная – 20-мм папула). Реакция на пробу с АТР положительная – 15-мм папула. На КТ ОГК от 08.02.2018 г. определяются массивные конгломераты лимфатических узлов в паратрахеальной группе справа до 26 × 18 × 19 мм, в бифуркационной до 18 × 18 × 14 мм с кальцинацией по капсуле лимфатических узлов (рис. 3а). В С₄ правого легкого визуализируется участок перибронхиальной инфильтрации легочной ткани (рис. 3б). При бронхоскопии в В₅ справа определяется инфильтрация слизистой с бронходулярным свищом. При исследовании жБАЛ методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, при исследовании тест-системой «СИНТОЛ» выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Получал лечение в соответствии с данными о лекарственной устойчивости. Купирование симптомов интоксикации, излечение туберкулеза бронха достигнуты к 6 мес. лечения. К этому сроку размеры частично кальцинированных ВГЛУ оставались прежними, выросла краевая кальцинация (рис. 4а). Наблюдались уменьшение в размерах и уплотнение первичного аффекта в С₄ правого легкого с формированием плотного очага (рис. 4б). Через 6 мес. от начала лечения проведена операция: ВАТС – справа удаление ВГЛУ паратрахеальной группы и бифуркационной группы. По результатам исследования операционного материала методом ПЦР: подтверждена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Посев на жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960 роста не дал. В послеоперационном периоде лечение продолжено до 18 мес., достигнуто клиническое излечение. Через 3 года рецидива туберкулеза нет.

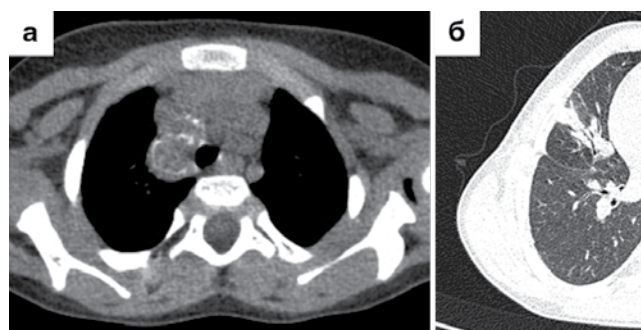


Рис. 3а, 3б. Пациент Н., 2 года. КТ ОГК при поступлении (3а – аксиальная проекция, мягкотканное окно, 3б – аксиальная проекция, легочное окно): массивный конгломерат лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размером 26 × 18 × 19 мм с кальцинацией по капсуле лимфатического узла, первичный аффект С₄ правого легкого

Fig. 3a, 3b Patient N., 2 year old. Chest CT at admission (3a – axial projection, soft tissue window, 3b – axial projection, pulmonary window): massive conglomerate of lymph nodes of the paratracheal group on the right, 26×18×19 mm, with calcification in the capsule of the lymph node, primary affect of C₄ of the right lung

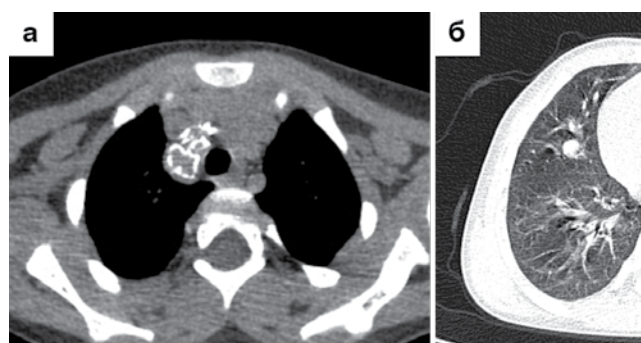


Рис. 4а, 4б. Пациента Н., 2 года. КТ ОГК через 6 мес. противотуберкулезной терапии (4а – аксиальная проекция, мягкотканное окно, 4б – аксиальная проекция, легочное окно): массивный конгломерат лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размером 26 × 18 × 19 мм с кальцинацией по капсуле лимфатического узла, очаг в С₄ правого легкого

Fig. 4a, 4b Patient N., 2 year old. Chest CT in 6 months of anti-tuberculosis therapy (4a – axial projection, soft tissue window, 4b – axial projection, pulmonary window): massive conglomerate of lymph nodes of the paratracheal group on the right, 26×18×19 mm, with calcification in the capsule of the lymph node, foci of C₄ of the right lung

Закключение

Основными критериями отбора детей на оперативное лечение туберкулеза ВГЛУ были традиционно сложившиеся показания: размеры ВГЛУ более 10-15 мм с достаточно выраженной кальцинацией (кальцинация по капсуле, крапчатая кальцинация по типу «тутовой ягоды»), что исключало возможность их инволюции при проведении консервативного лечения. На основании проведенных обследо-

дований как на момент установления диагноза, так и в процессе химиотерапии были сформированы критерии выбора оптимального срока планового оперативного лечения туберкулеза ВГЛУ у детей:

1) оперативное лечение туберкулеза ВГЛУ у пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями во ВГЛУ без признаков активности должно проводиться без предварительного проведения химиотерапии. В данных случаях результаты микробиологического исследования операционного материала позволяют избежать неадекватной химиотерапии в дооперационном периоде в случае установления лекарственной устойчивости возбудителя;

2) оперативное лечение туберкулеза ВГЛУ у пациентов с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями во ВГЛУ с минимальными признаками активности целесообразно проводить в максимально короткие сроки от начала химиотерапии. Достаточно ориентироваться на результаты

первого КТ-контроля через 2 мес. лечения: отсутствие тенденции к инволюции патологических изменений со стороны ВГЛУ;

3) конкретный срок оперативного лечения у пациентов с впервые выявленным активным туберкулезом ВГЛУ в сочетании с туберкулезным поражением легких и/или бронхов определяется индивидуально по достижении стабилизации легочного процесса, эндоскопического излечения туберкулеза бронхов, что требует длительной химиотерапии (6, 9, 12 мес.).

В случае развития жизнеугрожающих осложнений срок проведения оперативного лечения не зависит от длительности предшествующей химиотерапии и других критериев, учитываемых при плановых операциях. При наличии персистирующего бронхиального свища оперативное лечение проводится в плановом порядке в индивидуальные сроки с учетом предела возможностей консервативной терапии.

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

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ»: «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

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

The work was carried out as part of research of Central Tuberculosis Research Institute named "An Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents."

ЛИТЕРАТУРА

1. Богуш Л. К., Огай И. В. Хирургическое лечение опухолевидных бронхоаденоитов // Пробл. туб. – 1967. – № 4. – С. 24-26.
2. Жарков Э. С., Базанов В. П., Байрамов В. Я., Копытчук К. К., Ломкина Н. Н., Татарский Е. Н. Результаты хирургического лечения детей, больных первичным туберкулезом // Пробл. туб. – 1990. – № 5. – С. 50-53.
3. Земскова З. С., Дорожкова И. Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. – М.: Медицина, 1984. – 221 с.
4. Кессель М. А., Перельман М. И. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков: диагностика и хирургическое лечение // Пробл. туб. – 2008. – № 9. – С. 22-25.
5. Кивман Г. Я., Рудзит Э. А., Яковлев В. П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов. – М.: Медицина, 1982. – 20 л.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А. Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – РОФ, 2020. [Электронный ресурс] https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/507_1.
8. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей в России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
9. Хирургия туберкулеза у детей / под ред. Д. Б. Гиллера. – М.: Альди-Принт, 2016. – 464 с.: илл.

REFERENCES

1. Bogush L.K., Ogay I.V. Surgery treatment of tumor-like bronchadenitis. *Probl. Tub.*, 1967, no. 4, pp. 24-26. (In Russ.)
2. Zharkov E.S., Bazanov V.P., Bayramov V.Ya., Kopytchuk K.K., Lomakina N.N., Tatarskiy E.N. Results of surgical treatment of children with primary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1990, no. 5, pp. 50-53. (In Russ.)
3. Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. *Skryto protekayushchaya tuberkuleznaya infektsia*. [Latent tuberculous infection]. Moscow, Meditsina Publ., 1984, 221 p.
4. Kessel M.A., Perelman M.I. Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children and adolescents: diagnosis and surgical treatment. *Probl. Tub.*, 2008, no. 9, pp. 22-25. (In Russ.)
5. Kivman G.Ya., Rudzit E.A., Yakovlev V.P. *Farmakokinetika khimioterapevticheskikh preparatov*. [Pharmacokinetics of chemotherapy drugs]. Moscow, Meditsina Publ., 1982, 20 p.
6. *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu*. J. Hardman, L. Limbird, eds. (Russ. Ed.: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, eds.) Moscow, Praktika Publ., 2006, 1648 p.
7. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey*. [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. ROF Publ., 2020. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/507_1.
8. Nechaeva O.B. Tuberculosis among children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
9. *Khirurgiya tuberkuleza u detey*. [Surgical treatment of tuberculosis in children], D.B. Giller, eds., Moscow, Gella-Print Publ., 2016, 464 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: + 7 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-9724-9862

Петракова Ирина Юрьевна
кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-5644-0687

Багиров Мамад Адилевич
доктор медицинских наук, заведующий отделом хирургии.
Тел.: +7 (499) 748-30-14.
E-mail: bagirov60@gmail.ru
ORCID 0000-0001-9788-1024

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-9455-5597

Хохлова Юлия Юрьевна
кандидат медицинских наук,
врач младшего детского отделения.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-8877- 2261

Стерликова Светлана Сергеевна
врач младшего детского отделения.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-9885-4108

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: + 7 (499) 785-90-27.

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-9724-9862

Irina Yu. Petrakova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-5644-0687

Mamad A. Bagirov
Doctor of Medical Sciences, Head of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 748-30-14.
Email: bagirov60@gmail.ru
ORCID 0000-0001-9788-1024

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-9455-5597

Yulia Yu. Khokhlova
Candidate of Medical Sciences,
Physician of Junior Children Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0002-8877- 2261

Svetlana S. Sterlikova
Physician of Junior Children Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID 0000-0001-9885-4108

Поступила 03.02.2022

Submitted as of 03.02.2022



Прогноз течения хронической обструктивной болезни легких с синдромом обструктивного апноэ – гипопноэ сна

Х. С. РАЖАБОВ, И. В. ЛИВЕРКО

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить прогноз 4-летней выживаемости больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопряженным синдромом обструктивного апноэ – гипопноэ сна (СОАГС).

Материал и методы. В исследование включено 62 пациента с ХОБЛ и СОАГС, диагностированным в соответствии с рекомендациями GOLD (2017). Клинико-функциональное обследование включало определение показателей функции внешнего дыхания и 6-минутного шагового теста, валидизированного опросника шкалы одышки Medical Research Council (MRC) с последующим расчетом индекса массы тела и индекса BODE.

Результаты исследования. У пациентов с ХОБЛ при наличии СОАГС отмечаются утяжеление степени интенсивности одышки, углубление функциональных обструктивных нарушений, снижение толерантности к физической нагрузке. Течение заболевания сопровождалось большим числом обострений, требующих госпитализаций, у 77,4% больных ХОБЛ с СОАГС были заболевания сердечно-сосудистой системы и у 95,2% – ожирение. Оценка интегрального индекса BODE у пациентов с ХОБЛ и СОАГС показала, что лишь 35,5% из них имеют процент 4-летней выживаемости более 57%. Установлено наличие обратной корреляционной связи сильной силы между индексом BODE и показателем максимальной десатурации ($r = -0,78$) и обратной корреляционной связи средней силы с SaO_2 ($r = -0,37$). В результате 12-летнего наблюдения (2008-2019 гг.) за больными ХОБЛ с СОАГС установлена летальность в 22,2% случаев, преимущественно среди больных ХОБЛ с тяжелой степенью СОАГС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ – гипопноэ сна, прогноз течения, индекс BODE, показатель 4-летней выживаемости

Для цитирования: Ражабов Х. С., Ливерко И. В. Прогноз течения хронической обструктивной болезни легких с синдромом обструктивного апноэ – гипопноэ сна // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-22-27>

Prognosis of the Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Kh. S. RAZHABOV, I. V. LIVERKO

Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to evaluate the prognosis of 4-year survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and concomitant obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS).

Subjects and Methods. 62 patients with COPD and OSAHS were enrolled in the study, they all had been diagnosed in accordance with the recommendations of GOLD (2017). The clinical and functional examination included assessment of respiratory function parameters and a 6-minute step test, a survey using the validated questionnaire of the dyspnea scale by Medical Research Council (MRC) followed by the calculation of body mass index and the BODE index.

Results. Patients with COPD and concomitant OSAHS demonstrated higher intensity of dyspnea, deterioration of functional obstructive disorders, and lower exercise tolerance. The course of the disease was characterized by multiple exacerbations requiring hospitalization, 77.4% of COPD patients with OSAHS suffered from cardiovascular diseases and 95.2% were obese. Evaluation of the integral BODE index in COPD patients with OSAHS showed that only 35.5% of them had a 4-year survival rate exceeding 57%. A strong inverse correlation was established between the BODE index and the maximum desaturation rate ($r = -0.78$) and the moderate inverse correlation was established between the BODE index and SaO_2 ($r = -0.37$). As a result of a 12-year follow-up (2008-2019), mortality in COPD patients with OSAHS was established in 22.2% of cases, mainly among COPD patients with severe OSAHS.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, course prognosis, the BODE index, 4-year survival rate

For citations: Razhabov Kh. S., Liverko I. V. Prognosis of the course of chronic obstructive pulmonary disease with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 22-27 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-22-27>

Для корреспонденции:
Ражабов Хайрилло Садиллоевич
E-mail: pul-rs@mail.ru

Correspondence:
Khayrillo S. Razhabov
Email: pul-rs@mail.ru

Международные эксперты в области респираторной медицины признают, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) во всем мире является серьезной проблемой здравоохранения из-за растущей заболеваемости и смертности [3, 6, 11, 18, 20]. ХОБЛ характеризуется непрерывно прогрессирующим течением болезни, ассоциированным с особенностями фенотипов и эндотипов [7, 9, 10, 15], что определяет прогноз течения, формирование инвалидизирующих осложнений [5, 6, 17], раннюю потерю трудоспособности [2], неблагоприятные последствия для качества жизни [13, 16].

Большая часть бремени при оказании медицинской помощи пациентам с ХОБЛ определена прогнозируемым снижением функциональных показателей $\text{ОФВ}_1\%$ и $\text{ФЖЕЛ}\%$, возникновением ночной гипоксемии, что связано с более высоким риском множественных внелегочных заболеваний, повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности с синергическим эффектом [1, 14, 17, 20]. Одним из распространенных нарушений у больных ХОБЛ является синдром обструктивного апноэ – гипопноэ сна (СОАГС) [12]. ХОБЛ и обструктивное апноэ во сне определены как независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 14, 19]. Высокая распространенность сердечно-сосудистых событий связана с гипоксемией, гиперкапнией и нарушением функции легких у пациентов с ХОБЛ [5, 6, 19, 20].

Цель исследования: оценить прогноз 4-летней выживаемости больных ХОБЛ с сопряженным СОАГС.

Материал и методы

В исследование включено 62 пациента с ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2017 г.), у которых методом полисомнографии (аппарат SLEEPSCREEN; VIASIS, Германия) диагностирован СОАГС. Средний возраст пациентов был $54,5 \pm 3,9$ года, длительность болезни (по данным анамнеза) составляла $18,9 \pm 3,5$ года.

СОАГС легкой степени с индексом апноэ – гипопноэ (ИАГ) $11,3 \pm 1,4$, где показатель уровня средней сатурации (SaO_2) составлял $94,2 \pm 1,5\%$ и максимальной десатурации ($\max \Delta\text{SaO}_2$) – $89,3 \pm 0,9\%$, диагностирован у 26 больных ХОБЛ, в том числе у 6 пациентов со среднетяжелой стадией заболевания при значениях показателей – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $65,2 \pm 11,3\%$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) $85,2 \pm 13,3\%$, тест Тиффно $66,4 \pm 2,7\%$; у 15 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях – ОФВ_1 $40,3 \pm 5,3\%$, ФЖЕЛ $65,2 \pm 10,2\%$ и тест Тиффно $61,4 \pm 4,7\%$; у 5 больных с крайне тяжелой стадией заболевания при ОФВ_1 $26,3 \pm 3,3\%$, ФЖЕЛ $45,2 \pm 8,2\%$ и тест Тиффно $52,4 \pm 3,7\%$.

СОАГС умеренной степени с индексом ИАГ $25,1 \pm 1,1$, показателем SaO_2 $93,6 \pm 1,1\%$ и $\max \Delta\text{SaO}_2$

$78,3 \pm 1,6\%$ зафиксирован у 17 больных ХОБЛ, в том числе у 5 пациентов со среднетяжелой стадией заболевания при значениях показателей – ОФВ_1 $61,2 \pm 9,1\%$, ФЖЕЛ $80,2 \pm 11,1\%$ и тест Тиффно $63,4 \pm 1,7\%$; у 7 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях – ОФВ_1 $41,3 \pm 4,3\%$, ФЖЕЛ $62,2 \pm 8,2\%$ и тест Тиффно $63,4 \pm 1,7\%$; у 5 больных с крайне тяжелой стадией заболевания при ОФВ_1 $27,3 \pm 1,3\%$, ФЖЕЛ $44,2 \pm 6,2\%$ и тест Тиффно $56,4 \pm 2,9\%$.

Тяжелая степень СОАГС с индексом ИАГ $38,1 \pm 2,1$, показателем SaO_2 $86,6 \pm 1,1\%$ и $\max \Delta\text{SaO}_2$ $65,3 \pm 0,9\%$ диагностирована у 19 больных ХОБЛ, в том числе у 3 пациентов со среднетяжелой стадией заболевания при значениях показателей – ОФВ_1 $64,2 \pm 2,1\%$, ФЖЕЛ $80,2 \pm 7,1\%$ и тест Тиффно $61,5 \pm 2,7\%$; у 10 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях – ОФВ_1 $43,3 \pm 1,3\%$, ФЖЕЛ $64,2 \pm 3,2\%$ и тест Тиффно $62,4 \pm 4,7\%$; у 6 больных с крайне тяжелой стадией заболевания при ОФВ_1 $25,3 \pm 1,3\%$, ФЖЕЛ $42,2 \pm 5,2\%$ и тест Тиффно $53,4 \pm 2,1\%$.

Всем больным проведены: антропометрические измерения с определением массы тела, роста и расчетом индекса массы тела (ИМТ); инструментальные исследования параметров функции внешнего дыхания и оценкой кривой поток – объем на портативном аппарате MicroLab; исследования толерантности к физической нагрузке с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ), который проведен в соответствии со стандартным протоколом и рекомендациями P. L. Enright, и оценочные тесты по валидизированным опросникам: для оценки степени одышки использована одна из дискриминативных шкал одышки модифицированной шкалы Британского медицинского совета mMRC (GOLD, 2017) и как инструмент по оценке исхода заболевания использован индекс BODE (Celli et al., 2006), где сумма баллов определяет процент 4-летней выживаемости (0-2 балла – 80%, 3-4 балла – 67%, 5-6 баллов – 57% и 7-10 баллов – 18%) [8].

Группа сравнения составила 34 больных ХОБЛ, сопоставимых с группой ХОБЛ + СОАГС по возрасту, длительности заболевания и функциональным критериям заболевания (GOLD, 2017).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием непараметрических и параметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик StatSoft.Inc). Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда и ошибки средней величины ($M \pm m$). В качестве статистической гипотезы использовали значения с уровнем $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%). Для

выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью t -критерия Стьюдента и критерия Пирсона.

Результаты исследования

Оценка клинико-функциональных данных, включающих основные параметры – ИМТ, MRC, ОФВ₁, 6-МШТ, показатели сатурации и параметр максимальной десатурации, индекс BODE, определяющие прогностические исходы выживаемости больных ХОБЛ, и факторы неблагоприятного прогноза течения заболевания, представлены в табл. 1.

Из представленной табл. 1 видно, что у пациентов группы ХОБЛ + СОАГС отмечается осложненное течение заболевания с утяжелением степени интенсивности одышки, углублением функциональных обструктивных нарушений, снижением толерантности к физической нагрузке, выраженным показателем максимальной десатурации ($\max \Delta SaO_2$, %), сниженным средним показателем сатурации, достоверно большим числом обострений и госпитализаций по сравнению с группой ХОБЛ.

Анализ сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь) у пациентов группы ХОБЛ + СОАГС показал, что при легкой степени СОАГС она имела у 15 (57,7%) из 26 пациентов, при умеренной – у 14 (82,3%) из 17 пациентов и при тяжелой степени встречалась в 100% случаев (у 19 и 19 пациентов).

У 26 больных ХОБЛ с легкой степенью СОАГС средний ИМТ равнялся $30,5 \pm 3,8$ кг/м² (норма – у 2 пациентов, ожирение I степени – у 11, ожирение II степени – у 13). При ХОБЛ с умеренной степенью СОАГС (17 пациентов) средний ИМТ составлял $33,4 \pm 4,1$ кг/м² (норма – у 1, ожирение I степени – у 3, ожирение II степени – у 12, ожирение III степени – у 1 пациента) и при тяжелой степени СОАГС (19 пациентов) средний ИМТ равнялся $39,9 \pm 5,7$ кг/м², причем все пациенты страдали ожирением (II степени – 14 и III степени – 5).

Оценка интегрального индекса BODE у пациентов группы ХОБЛ + СОАГС показывает, что лишь 22 (35,5%) из 62 больных имеют процент 4-летней выживаемости более 57% (табл. 2). Из представленной табл. 2 видно, что 16,1% больных ХОБЛ с СОАГС имели 80%-ную вероятность 4-летней выживаемости, 33,9% больных имели 18%-ную вероят-

Таблица 1. Характеристика клинико-функционального статуса больных ХОБЛ и факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания по группам

Table 1. Characteristics of the clinical and functional status of patients with COPD and factors of unfavorable prognosis of the course of the disease by groups

Параметры	Группы		p
	ХОБЛ, $n = 34$	ХОБЛ + СОАГС, $n = 62$	
ОФВ ₁ , % от должного $M \pm m$	$57,6 \pm 3,6$	$35,6 \pm 3,1$	$< 0,05$
MRC, балл $M \pm m$	$1,9 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,5$	$< 0,05$
6-МШТ, м $M \pm m$	$309,6 \pm 12,6$	$168,9 \pm 20,2$	$< 0,01$
SaO_2 , % $M \pm m$	$95,5 \pm 2,2$	$90,8 \pm 1,6$	$< 0,05$
$\max \Delta SaO_2$, % $M \pm m$	$93,1 \pm 1,9$	$76,3 \pm 2,5$	$< 0,05$
ИМТ, кг/м ² $M \pm m$	$25,6 \pm 2,2$	$31,6 \pm 1,6$	$< 0,05$
Количество обострений заболевания в течение года, $M \pm m$	$1,6 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2$	$< 0,05$
Количество госпитализаций в течение года, $M \pm m$	$1,2 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,4$	$< 0,05$
Индекс BODE, балл $M \pm m$	$2,8 \pm 1,1$	$6,9 \pm 1,5$	$< 0,05$
Частота патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, %	$34,7 \pm 3,1$	$69,9 \pm 1,6$	$< 0,05$

Таблица 2. Прогностическая частота 4-летней выживаемости у больных сравниваемых групп

Table 2. Prognostic frequency of 4-year survival in patients of the compared groups

Индикатор индекса BODE/процент 4-летней выживаемости	Группы				p
	ХОБЛ, n = 34		ХОБЛ + СОАГС, n = 62		
	абс. (%)	M ± m	абс. (%)	M ± m	
Индекс 80% 4-летней выживаемости (0-2 балла)	18 (52,9 ± 8,6)*	1,6 ± 0,6	10 (16,1 ± 4,7)	1,7 ± 0,8	< 0,01
Индекс 67% 4-летней выживаемости (3-4 балла)	12 (35,3 ± 8,2)*	3,2 ± 0,3	12 (19,3 ± 5,0)	3,5 ± 0,2	< 0,05
Индекс 57% 4-летней выживаемости (5-6 баллов)	4 (11,8 ± 5,5)*	5,2 ± 0,6	19 (30,6 ± 5,8)	5,5 ± 0,2	< 0,05
Индекс 18% 4-летней выживаемости (7-10 баллов)	0*	0	21 (33,9 ± 6,0)	9,1 ± 0,6	< 0,01

Примечание: * – различия статистически значимы между группами

ность 4-летней выживаемости. Данные показатели значимо отличались у больных группы контроля.

Анализ показателей, отражающих уровень гипоксемического состояния, в группе ХОБЛ + СОАГС с различным ожидаемым процентом 4-летней выживаемости представлен в табл. 3.

При оценке корреляционных связей между индексом BODE и параметрами сатурации (SaO_2) и максимальной десатурации в группе ХОБЛ + СОАГС установлено наличие обратной корреляционной связи сильной силы между BODE и показателем максимальной десатурации ($r = -0,78$) и обратной корреляционной связи средней силы с SaO_2 ($r = -0,37$).

Детализируя значения индекса BODE у пациентов ХОБЛ + СОАГС, отмечено, что при легкой степени СОАГС у 10 (38,5%) из 26 пациентов была 80%-ная вероятность 4-летней выживаемости, при умеренной и тяжелой степени СОАГС она не встречалась. В то же время при легкой степени СОАГС не было случаев с индексом 18%-ной вероятности 4-летней выживаемости, но при умеренной и тяжелой степени СОАГС частота такого прогноза достигала 29,4 и 84,2% соответственно (табл. 4).

С утяжелением степени СОАГС растет частота пациентов с низким процентом 4-летней выживаемости. Отмечена значимая корреляционная связь между показателями индекса BODE и выраженностью СОАГС ($r = 0,7$). Эти данные отражают значимость выраженности СОАГС при прогностических оценках течения заболевания ХОБЛ и жизни пациента.

По результатам 12-летнего наблюдения (2008-2020 гг.) за 45 больными ХОБЛ + СОАГС установлено следующее: умерло 10 (22,2%) пациентов с ХОБЛ с СОАГС, из них 2 (20,0%) – с легкой степенью СОАГС, 3 (30,0%) – с умеренной степенью и 5 (50,0%) – с тяжелой степенью. За 12-летний период из когорты наблюдения больных ХОБЛ (25 больных) умерло 3 (8,0%) человека, что в 2,8 раза ниже показателя летальности в группе больных ХОБЛ + СОАГС.

Заключение

Проведенное исследование отразило особенности течения ХОБЛ, сопряженные с СОАГС различной степени тяжести, которые характеризовались более глубокими клинико-функциональными расстройствами, утяжелением степени интенсивности одышки, углублением функциональных нарушений по обструктивному типу, снижением толерантности к физической нагрузке и низкими параметрами показателя максимальной десатурации. Течение заболевания сопровождалось большим числом обострений, требующих госпитализаций, частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы достигала 77,4%, ожирения – 95,2%. Отмечена достоверная прямая корреляция значений ИМТ с тяжестью СОАГС ($r = 0,6$). Также у больных ХОБЛ с СОАГС установлено наличие обратной корреляционной связи сильной силы между индексом BODE и показателем максимальной десатурации ($r = -0,78$) и

Таблица 3. Параметры уровня сатурации и максимальной десатурации у пациентов группы ХОБЛ + СОАГС с разным индексом 4-летней выживаемости

Table 3. Parameters of saturation level and maximum desaturation in COPD + OSAHS patients with different 4-year survival index

номер	Индекс 4-летней выживаемости (баллы)	Параметры уровня сатурации и максимальной десатурации, % M ± m	
		SaO ₂	Max ΔSaO ₂
1	Индекс 80% (0-2 балла) n = 10	94,2 ± 1,5	89,3 ± 0,9
2	Индекс 67% (3-4 балла) n = 12	93,8 ± 1,2	83,8 ± 1,3
3	Индекс 57% (5-6 баллов) n = 19	91,0 ± 1,3	77,6 ± 1,1
4	Индекс 18% (7-10 баллов) n = 21	89,5 ± 0,9	66,3 ± 0,8
	p_{1-2}	> 0,05	< 0,05
	p_{1-3}	> 0,05	< 0,05
	p_{1-4}	< 0,01	< 0,05

Таблица 4. Прогноз 4-летней выживаемости индекса BODE при различной степени выраженности СОАГС в группе ХОБЛ + СОАГС

Table 4. Prognosis of 4-year survival by the BODE index with different severity of OSAHS in COPD + OSAHS Group

Индикатор индекса BODE/ процент 4-летней выживаемости	Число пациентов с разной степенью выраженности СОАГС, абс. (%)			p
	легкая, n = 26	умеренная, n = 17	тяжелая, n = 19	
Индекс 80% 4-летней выживаемости	10 (38,5 ± 9,7)	-	-	
Индекс 67% 4-летней выживаемости	9 (34,6 ± 9,5)	3 (17,6 ± 9,5)	-	< 0,05
Индекс 57% 4-летней выживаемости	7 (26,9 ± 8,9)	9 (52,9 ± 12,5)	3 (15,8 ± 8,6)	< 0,05
Индекс 18% 4-летней выживаемости	-	5 (29,4 ± 11,4)	16 (84,2 ± 8,6)	< 0,01

обратной корреляционной связи средней силы с SaO_2 ($r = -0,37$). Отмечена достоверная корреляционная связь между показателями индекса BODE и индексом апноэ – гипопноэ ($r = 0,7$). В результате 12-летнего наблюдения (2008-2019 гг.) установлена летальность 22,2% при ХОБЛ с СОАГС,

преимущественно при тяжелой степени СОАГС, а среди больных ХОБЛ – 8,0%.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что СОАГС является фактором, утяжеляющим течение ХОБЛ, определяющим низкий прогностический процент 4-летней выживаемости.

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. Беккер К. Н., Мишланов В. Ю., Каткова А. В., Кошурникова Е. П., Сыромятникова Л. И. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 12. – С. 24-30.
2. Кондрачки Д. П., Мартынюк К. И., Писаренко С. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как причина временной нетрудоспособности // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Сб. тезисов, 2019. – 201. – С. 164-165.
3. Писаренко Н. К., Кондрачки Д. П., Писаренко С. В. ХОБЛ как компонента неинфекционных заболеваний и причина смертности // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Сб. тезисов, 2019. – 200. – С. 163-164.
4. Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н. Факторы тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в периоде после обострения // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. тезисов, 2019. – 179. – С. 147-148.
5. Axson E. L., Bottle A., Cowie M. R., Quint J. K. Relationship between heart failure and the risk of acute exacerbation of COPD // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76, № 8. – P. 807-814.
6. Axson E. L., Sundaram V., Bloom C. I., Bottle A., Cowie M. R., Quint J. K. Temporal trends in the incidence of heart failure among patients with chronic obstructive pulmonary disease and its association with mortality // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 939-948.
7. Barnes P. J. Endo-phenotyping of COPD patients // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2021. – № 1. – P. 27-37.
8. Celli B. R. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 873-878.
9. Dal Negro R. W., Carone M., Cuttitta G., Gallelli L., Pistolesi M., Privitera S., Ceriana P., Pirina P., Balbi B., Vancheri C., Gallo F. M., Chetta A., Turco P. Prevalence and clinical features of most frequent phenotypes in the Italian COPD population: the CLIMA Study // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 790.
10. Hizawa N., Fukunaga K., Sugiura H., Nakano Y., Motokazu Kato, Sugiyama Y., Hanazawa T., Kaise T., Tal-Singer R., Jones P. W., Barnes N., Compton C., Ishii T. Prospective cohort study to assess obstructive respiratory disease phenotypes and endotypes in Japan: The TRAIT study design // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2021. – № 16. – P. 1813-1822.
11. Hurst J. R., Siddiqui M. K., Singh B., Varghese P., Holmgren U., de Nigris E. A Systematic literature review of the humanistic burden of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2021. – № 16. – P. 1303-1314.
12. Ioachimescu O. C., Janocko N. J., Ciavatta M. M., Howard M., Warnock M. V. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 267-277.
13. Johansson H., Berterö C., Berg K., Jonasson L. L. To live a life with COPD – the consequences of symptom burden // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – № 14. – P. 905-909.
14. Kendzerska T., Leung R. S., Aaron S. D., Ayas N., Sandoz J. S., Andrea S. Gershon. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome) // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 71-81.

REFERENCES

1. Bekker K.N., Mishlanov V.Yu., Katkova A.V., Koshurnikova E.P., Syromyatnikova L.I. Cardiovascular disease morbidity rate in patients with different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2019, no. 12, pp. 24-30. (In Russ.)
2. Kondratski D.P., Martynyuk K.I., Pisarenko S.V. Chronic obstructive pulmonary disease as a cause of temporary disability. *XXIV Natsionalny Kongress po boleznyam organov dykhaniya. Sbornik tezisev*, 2019. [The XXIVth National Congress on Respiratory Diseases. Abst. Book, 2019]. 201, pp. 164-165. (In Russ.)
3. Pisarenko N.K., Kondratski D.P., Pisarenko S.V. COPD as a component of noncommunicable diseases and a cause of death. *XXIV Natsionalny Kongress po boleznyam organov dykhaniya. Sbornik tezisev*, 2019. [The XXIVth National Congress on Respiratory Diseases. Abst. Book, 2019]. 200, pp. 163-164. (In Russ.)
4. Tseimakh I.Ya., Shoiikheth Ya.N. Thrombogenic risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concurrent obstructive sleep apnea syndrome in the period after exacerbation. *XXIV Natsionalny Kongress po boleznyam organov dykhaniya. Sbornik tezisev*, 2019. [The XXIVth National Congress on Respiratory Diseases. Abst. Book, 2019]. 179, pp. 147-148. (In Russ.)
5. Axson E.L., Bottle A., Cowie M.R., Quint J.K. Relationship between heart failure and the risk of acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 8, pp. 807-814.
6. Axson E.L., Sundaram V., Bloom C.I., Bottle A., Cowie M.R., Quint J.K. Temporal trends in the incidence of heart failure among patients with chronic obstructive pulmonary disease and its association with mortality. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2020, vol. 17, no. 8, pp. 939-948.
7. Barnes P.J. Endo-phenotyping of COPD patients. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2021, no. 1, pp. 27-37.
8. Celli B.R. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest*, 2006, vol. 129, no. 4, pp. 873-878.
9. Dal Negro R.W., Carone M., Cuttitta G., Gallelli L., Pistolesi M., Privitera S., Ceriana P., Pirina P., Balbi B., Vancheri C., Gallo F.M., Chetta A., Turco P. Prevalence and clinical features of most frequent phenotypes in the Italian COPD population: the CLIMA Study. *Multidiscip. Respir. Med.*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 790.
10. Hizawa N., Fukunaga K., Sugiura H., Nakano Y., Motokazu Kato, Sugiyama Y., Hanazawa T., Kaise T., Tal-Singer R., Jones P.W., Barnes N., Compton C., Ishii T. Prospective cohort study to assess obstructive respiratory disease phenotypes and endotypes in Japan: The TRAIT study design. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2021, no. 16, pp. 1813-1822.
11. Hurst J.R., Siddiqui M.K., Singh B., Varghese P., Holmgren U., de Nigris E. A Systematic literature review of the humanistic burden of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2021, no. 16, pp. 1303-1314.
12. Ioachimescu O.C., Janocko N.J., Ciavatta M.M., Howard M., Warnock M.V. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J. Clin. Sleep. Med.*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 267-277.
13. Johansson H., Berterö C., Berg K., Jonasson L.L. To live a life with COPD – the consequences of symptom burden. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2019, no. 14, pp. 905-909.
14. Kendzerska T., Leung R.S., Aaron S.D., Ayas N., Sandoz J.S., Andrea S. Gershon. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 71-81.

15. Lazic Z., Stankovic I., Milenkovic B., Zvezdin B., Hromis S., Jankovic S., Cupurdija V. Characteristics of COPD phenotypes in Serbia // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. - № 16. - P. 643-654.

16. Masror-Roudsary D., Nasrin Fadaee Aghdam, Rafii F., Baha R., Khajeh M., Mardani A. The relationship between experienced respiratory symptoms and health-related quality of life in the elderly with chronic obstructive pulmonary disease // *Crit. Care Res. Pract.* - 2021. - № 55. - P. 642-675.

17. Mjid M., Snène H., Hedhli A., Rouhou S.C., Toujani S., Dhahri B. COPD patients' body composition and its impact on lung function // *Tunis Med.* - 2021. - Vol. 99, № 2. - P. 285-290.

18. Stanford R. H., Engel-Nitz N. M., Bancroft T., Essoi B. The identification and cost of acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a united states population healthcare claims database // *COPD.* - 2020. - Vol. 17, № 5. - P. 499-508.

19. Tang M., Long Y., Liu S., Yue X., Shi T. Prevalence of cardiovascular events and their risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea overlap syndrome // *Front Cardiovasc. Med.* - 2021. - № 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.694806.

20. Yang K., Wu Y., Chen D., Liu S., Chen R. The impact of lung function on extra-pulmonary diseases and all-cause mortality in US adult population with and without COPD // *Clin. Epidemiol.* - 2020. - № 12. - P. 997-1005.

15. Lazic Z., Stankovic I., Milenkovic B., Zvezdin B., Hromis S., Jankovic S., Cupurdija V. Characteristics of COPD phenotypes in Serbia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2021, no. 16, pp. 643-654.

16. Masror-Roudsary D., Nasrin Fadaee Aghdam, Rafii F., Baha R., Khajeh M., Mardani A. The relationship between experienced respiratory symptoms and health-related quality of life in the elderly with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Res. Pract.*, 2021, no. 55, pp. 642-675.

17. Mjid M., Snène H., Hedhli A., Rouhou S.C., Toujani S., Dhahri B. COPD patients' body composition and its impact on lung function. *Tunis Med.*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 285-290.

18. Stanford R.H., Engel-Nitz N.M., Bancroft T., Essoi B. The identification and cost of acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a united states population healthcare claims database. *COPD*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 499-508.

19. Tang M., Long Y., Liu S., Yue X., Shi T. Prevalence of cardiovascular events and their risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea overlap syndrome. *Front Cardiovasc. Med.*, 2021, no. 8. doi: 10.3389/fcvm.2021.694806.

20. Yang K., Wu Y., Chen D., Liu S., Chen R. The impact of lung function on extra-pulmonary diseases and all-cause mortality in US adult population with and without COPD. *Clin. Epidemiol.*, 2020, no. 12, pp. 997-1005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Республиканский специализированный
научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии,
100086, г. Ташкент, Шайхантахурский район,
ул. Мажлисий, д. 1.
Тел.: +99871-278-04-70.*

Ражабов Хайрилло Садилаевич
*базовый докторант.
E-mail: pul-rs@mail.ru*

Ливерко Ирина Владимировна
*заместитель директора по науке.
E-mail: liverko@yandex.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Republican Special Scientific Practical Medical Center
of Phthysiology and Pulmonology,
1, Mazhlisiy St., Shaykhantakhurskiy District,
Tashkent, 100086.
Phone: +99871-278-04-70.*

Khayrillo S. Razhabov
*Doctoral Student.
Email: pul-rs@mail.ru*

Irina V. Liverko
*Deputy Director for Research.
Email: liverko@yandex.ru*

Поступила 15.11.2021

Submitted as of 15.11.2021



Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом

М. В. СИНИЦЫН, С. В. БЫКОВ, М. Н. РЕШЕТНИКОВ, И. С. АРАЛОВА, А. Г. АНТИПОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность эндоскопической диагностики туберкулеза бронхов у пациентов с туберкулезом легких при различном ВИЧ-статусе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение данных, полученных при трахеобронхоскопии у 371 больного туберкулезом органов дыхания в период с 2018 по 2020 г. Показанием к бронхоскопии было наличие у пациента с туберкулезом легких клинико-рентгенологических симптомов, характерных для туберкулеза бронхов. Все пациенты были распределены в две группы: с ВИЧ+ и ВИЧ-.

Результаты. У пациентов с туберкулезом легких, имеющих клинико-рентгенологические данные, характерные для туберкулеза бронхов, частота эндоскопического подтверждения диагноза туберкулеза бронхов в группе ВИЧ-позитивных – 57/71 (80,3%), в группе ВИЧ-негативных – 138/300 (46,0%), $p < 0,01$; $\chi^2 = 27,06$.

Наиболее часто у ВИЧ-позитивных больных выявляли инфильтративную форму туберкулеза бронха – 27 (47,4%) чел. и свищевую – 23 (40,4%), поражение бронхов у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции носило в основном инфильтративный характер – 94 (68,1%) или язвенный – 24 (17,4%).

Частота микробиологического выявления возбудителя туберкулеза увеличивается при исследовании бронхобиоптатов по сравнению с мокротой, особенно у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (с 39,9 до 91,3%), среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с 15,7 до 47,4%.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция ВИЧ-и/туберкулез, туберкулез бронха, бронхоскопия

Для цитирования: Синицын М. В., Быков С. В., Решетников М. Н., Аралова И. С., Антипов А. Г. Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 28-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33>

Endoscopic Diagnosis of Bronchial Tuberculosis in Pulmonary Tuberculosis Patients with Different HIV Status

M. V. SINITSYN, S. V. BYKOV, M. N. RESHETNIKOV, I. S. ARALOVA, A. G. ANTIPOV

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare the effectiveness of endoscopic diagnosis of bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients with different HIV status.

Subjects and Methods. The data obtained during tracheobronchoscopy in 371 respiratory tuberculosis patients from 2018 to 2020 were retrospectively studied. The indication for bronchoscopy was the presence of clinical and radiological symptoms characteristic of bronchial tuberculosis in a pulmonary tuberculosis patient. All patients were divided into two groups: HIV+ and HIV-.

Results. In pulmonary tuberculosis patients with clinical and radiographic findings characteristic of bronchial tuberculosis, the frequency of endoscopic confirmation of bronchial tuberculosis in HIV+ Group was 57/71 (80.3%), in HIV- Group – 138/300 (46.0%), $p < 0.01$; $\chi^2 = 27.06$.

Most often, in HIV-positive patients, the infiltrative form of bronchus tuberculosis was detected – 27 (47.4%) patients, and the fistulous form – 23 (40.4%) patients, bronchial lesions in HIV negative tuberculosis patients were mainly infiltrative – 94 (68.1%) or ulcerative – 24 (17.4%).

The frequency of microbiological detection of the causative agent of tuberculosis increased when bronchobiopsy was performed versus sputum microscopy, especially in HIV negative tuberculosis patients (from 39.9 to 91.3%), and among HIV positive patients from 15.7 to 47.4%.

Key words: tuberculosis, HIV infection, TB/HIV co-infection, bronchial tuberculosis, bronchoscopy

For citations: Sinitsyn M. V., Bykov S. V., Reshetnikov M. N., Aralova I. S., Antipov A. G. Endoscopic diagnosis of bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients with different HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 28-33 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33>

Для корреспонденции:
Быков Сергей Владимирович
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru

Correspondence:
Sergey V. Bykov
Email: cbt@zdrav.mos.ru

Сочетание нескольких инфекционных заболеваний у одного пациента вызывает при оказании медицинской помощи целый ряд объективных проблем клинического и организационного свойства.

Неуклонное распространение ВИЧ-инфекции сопровождается развитием у этих пациентов вторичных заболеваний, в том числе и туберкулеза. Показатель заболеваемости туберкулезом ВИЧ-позитивных лиц в 50-70 раз выше в сравнении с общей популяцией. Туберкулез до настоящего времени остается ведущей причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией [3].

Диагностика туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бывает весьма затруднительной из-за нетипичности проявлений на фоне иммуносупрессии. Характерными для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза становятся поражение бронхов, плевры, а также внеторакальные локализации [1, 2, 6]. Сочетание нескольких инфекционных заболеваний у одного пациента вызывает при оказании медицинской помощи целый ряд объективных проблем клинического и организационного свойства. Своевременная диагностика всех локализаций туберкулезного процесса у лиц с ВИЧ-инфекцией – актуальная проблема фтизиатрии.

Предположение о туберкулезе бронха делается у больных с туберкулезом легких на основании клинических проявлений, иногда рентгенологических признаков. Подтверждение специфического туберкулезного поражения трахеобронхиального дерева возможно только при эндоскопическом исследовании.

Цель исследования: сравнить эффективность эндоскопической диагностики туберкулеза бронхов у пациентов с туберкулезом легких при различном ВИЧ-статусе.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение данных трахеобронхоскопии у 371 больного туберкулезом органов дыхания (ТОД) в Клинике № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2018 по 2020 г.

Критерием включения в исследование было подозрение на наличие туберкулеза бронхов по данным клинических симптомов (кашель, аускультативные признаки стеноза бронха, прожилки крови в мокроте) и/или рентгенологических изменений (изменения в трахее, крупных бронхах, внутригрудных лимфатических узлах), характерных и для туберкулеза бронхов. Эндоскопическое исследование проводилось с использованием гибких видеобронхоскопов фирмы Olympus 190-й серии диаметром 5,2 и 6,0 мм. Во время бронхоскопии по показаниям выполнялись различные биопсии: аспират из бронхов, браш-биопсия и/или щипцовая биопсия измененной слизистой бронха, материал направляли на микробиологическое,

молекулярно-генетическое, цитологическое и гистологическое исследования.

Полученные бронхобиопсии направлялись на микробиологические исследования, включавшие люминесцентную микроскопию, посевы на плотную среду Левенштейна – Йенсена, жидкую питательную среду в системе Bactec MGIT 960. Применялись молекулярно-генетические технологии – полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы АмплиТуб-РВ-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия), картриджная технология GeneXpert MTB/RIF для определения лекарственной устойчивости к рифампицину.

Значимость различий между качественными показателями оценивали по критерию χ^2 .

Все пациенты (371 чел.) с ТОД были распределены на две группы в зависимости от ВИЧ-статуса. В группу ВИЧ+ вошел 71 пациент с положительным ВИЧ-статусом, в группу ВИЧ- включено 300 пациентов с ВИЧ-негативным статусом.

В группе ВИЧ+ мужчин было 41 (57,8%), женщин – 30 (42,2%), возраст от 25 до 63 лет, в среднем 41,4 ($\pm 8,1$) года. Больных с впервые выявленным ТОД было 64 (90,1%), с рецидивом ТОД – 7 (9,9%).

Среди больных группы ВИЧ- также преобладали мужчины – 172 (57,3%), женщин было 128 (42,7%), возраст варьировал от 18 до 88 лет, в среднем 45,5 ($\pm 16,7$) года. Впервые выявленный ТОД диагностирован у 247 (82,3%), у 53 (17,7%) был рецидив ТОД. То есть по возрастно-половому составу статистически значимых различий между группами не отмечено. Значительно группы отличались по формам ТОД (табл. 1).

В группе ВИЧ+ преобладали больные с инфильтративным туберкулезом – 29/71 (40,8%), но была достаточно высокой доля больных с диссеминированным туберкулезом легких – 23/71 (32,5%), туберкулезом ВГЛУ – 13/71 (18,3%). В группе ВИЧ- самой распространенной формой также был инфильтративный туберкулез легких – 178/300 (59,4%), но доля диссеминированного туберкулеза – 53/300 (17,7%), туберкулеза ВГЛУ – 21/300 (7%) – была меньше.

Результаты исследования

Эндоскопические признаки туберкулезного поражения бронха установлены при выполнении трахеобронхоскопии в группе ВИЧ+ у 57/71 (80,3%) пациентов, в группе ВИЧ- у 138/300 (46,0%), $p < 0,00001$, $\chi^2 = 27,06$. То есть критерий, по которому проводился набор в данное исследование, «подозрение на туберкулез бронхов» в группе ВИЧ+ давал статистически значимо более высокий результат выявления туберкулеза бронхов, чем в группе ВИЧ-. Это могло быть следствием разных форм ТОД в этих группах, что представлено в табл. 1. В каждой группе была выделена подгруппа с эндоскопически определенным туберкулезом бронхов.

Таблица 1. Форма туберкулеза органов дыхания у пациентов исследуемых групп
Table 1. Form of respiratory tuberculosis in patients from the studied groups

Форма ТОД*	Группа ВИЧ-, n = 300, абс. (%)	Группа ВИЧ+, n = 71, абс. (%)
Инфильтративный	178 (59,4)	29 (40,8)
Диссеминированный	53 (17,7)	23 (32,5)
Туберкулез ВГЛУ	21 (7)	13 (18,3)
ФКТ	17 (5,6)	1 (1,4)
Очаговый	19 (6,3)	4 (5,6)
Туберкулема	12 (4)	1 (1,4)

Примечание: * форма ТОД определена по ведущему рентгенологическому синдрому, но у пациентов могли быть смешанные формы; так, при инфильтративной и диссеминированной клинической форме туберкулеза легких могли быть поражены и внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ), особенно в группе ВИЧ+

Частота выявления разных форм туберкулеза бронхов в подгруппах пациентов с эндоскопически выявленным туберкулезом бронхов представлена в табл. 2. Установлено, что у больных из подгруппы ВИЧ+ более часто наблюдалась свищевая форма туберкулеза бронхов – 23 (40,4%) (рис. 1), чем в подгруппе ВИЧ-. А вот язвенная форма туберкулеза бронхов чаще встречалась у пациентов подгруппы ВИЧ- (рис. 2), чем в подгруппе ВИЧ+.

Всем больным в подгруппах с эндоскопически визуализированным туберкулезом бронхов выполнялась биопсия из зоны поражения в бронхах для микробиологической и морфологической верификации. Морфологическая верификация туберкулеза бронхов в подгруппе ВИЧ+ получена у 35/57 (61,4%) пациентов: при инфильтративной форме у 10/27 (37%), при язвенной форме у 3/7 (42,9%), при свищевой у 22/23 (95,6%). В группе ВИЧ- у 91/138 (65,9%) боль-

Таблица 2. Частота разных форм туберкулеза бронхов в подгруппах пациентов с эндоскопически выявленным туберкулезом бронхов
Table 2. The frequency of different forms of bronchial tuberculosis in subgroups of patients with bronchial tuberculosis detected by endoscopy

Формы туберкулеза бронхов	Подгруппа ВИЧ-, n = 138, абс. (%)	Подгруппа ВИЧ+, n = 57, абс. (%)
Инфильтративный	94 (68,1)	27 (47,3)
Язвенный	24 (17,4)	7 (12,3)
Бронхонодулярный свищ	20 (14,5)	23 (40,4)



Рис. 1. Эндофотография при бронхоскопии. Множественные бронхонодулярные свищи при туберкулезе бронхов у пациента с ВИЧ-инфекцией
Fig. 1. Endophotography during bronchoscopy. Multiple bronchonodular fistulas in bronchial tuberculosis in a HIV positive patient



Рис. 2. Эндофотография при бронхоскопии. Туберкулезные язвы на правой стенке трахеи у пациента с ВИЧ-негативным статусом
Fig. 2. Endophotography during bronchoscopy. Tuberculous ulcers on the right wall of the trachea in a HIV negative patient

ного: при инфильтративной форме у 48/94 (51,0%), при язвенной форме у 23/24 (95,8%), при свищевой у 20/20 (100%). Как видно из этих данных, наиболее часто морфологические изменения, характерные для туберкулеза, в обеих подгруппах были получены при свищевой форме туберкулеза (бронхонодулярные свищи). При язвенной форме и инфильтративной форме туберкулеза бронхов частота выявления характерной морфологической картины была выше в подгруппе ВИЧ-, но статистически значимая разница $p \leq 0,05$ не была получена между подгруппами при всех приведенных сравнениях.

Наличие хотя бы одного положительного микробиологического анализа (бактериоскопия, посев на микобактерии туберкулеза (МБТ), ПЦР на ДНК МБТ) у пациентов с туберкулезом бронхов при исследовании мокроты, взятой до эндоскопического исследования, было в подгруппе ВИЧ+ у 9/57 (15,7%) пациентов, а в подгруппе ВИЧ- у 55/138 (39,9%) (табл. 3).

У всех больных с эндоскопически установленным туберкулезом бронхов проводилось взятие бронхобиоптатов на микробиологическое исследование независимо от результата, полученного по мокроте. Частота получения положительных результатов на МБТ (кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), посев на МБТ, ДНК МБТ) в бронхобиоптатах представлена в табл. 3.

Приведенные данные показывают, что проведение эндоскопии с бронхобиопсиями значительно увеличивает частоту выявления возбудителя у больных с туберкулезом бронхов как среди ВИЧ-позитивных пациентов, так и среди ВИЧ-негативных, при этом лучшие результаты получены у ВИЧ-негативных пациентов [увеличение с 39,9% (55/138) до 91,3% (126/138)], чем у ВИЧ-позитивных [увеличение с 15,7% (9/57) до 47,4% (27/57)].

Как в подгруппе ВИЧ+, так и в подгруппе ВИЧ- у всех больных туберкулезом бронхов, имевших бактериовыделение (по мокроте), был обнаружен возбудитель туберкулеза и в бронхобиоптатах.

Частота бактериовыделения у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по данным различных источников, весьма вариабельна [4, 15]. Проведение эффективной химиотерапии туберкулеза возможно только при определении лекарственной чувствительности МБТ, в связи с этим возрастает роль детекции МБТ в бронхобиопсиях у пациентов с отрицательными результатами обнаружения возбудителя в мокроте [5, 8, 15, 16].

Специфическое поражение бронхов при туберкулезе легких, по данным исследователей, встречается в 5,0-16,6% [1, 9, 14], есть сообщения о более высокой частоте [10, 11].

Результаты нашего исследования показали значительно большую частоту выявления туберкулеза бронха у больных ВИЧ-инфекцией – 80,3% против 46,0% у ВИЧ-негативных пациентов, что обусловлено критериями включения «пациенты с подозрением на наличие туберкулеза бронхов», предварительным отбором пациентов для данного исследования по наличию симптомов, характерных и для туберкулеза бронхов.

Морфологическое исследование биопсийного материала позволяет верифицировать диагноз в большинстве случаев: 72,2-100,0% [12, 13]. В то же время у больных туберкулезом при неоднократных биопсиях бронха гранулематозное воспаление определяется не в каждом биоптате [7]. При постановке диагноза туберкулеза бронха мы исходили из всего комплекса доступных методов: визуализации, детекции возбудителя и морфологического исследования. В проведенном исследовании чувствительность эндоскопической биопсии по выявлению морфологического субстрата среди пациентов без ВИЧ-инфекции составила 91/138 (65,9%), колеблясь при разных формах туберкулеза бронха от 51 до 100%, у пациентов с ВИЧ-инфекцией – 35/57 (61,4%) с колебаниями от 37 до 95,6%.

Выводы

У пациентов с туберкулезом легких, имеющих неспецифические клинико-рентгенологические

Таблица 3. Частота положительных результатов на МБТ в мокроте и бронхобиоптатах у пациентов разных подгрупп с выявленным эндоскопически туберкулезом бронхов
Table 3. The frequency of positive results of sputum microscopy and bronchobiopsy in patients from different subgroups with bronchial tuberculosis diagnosed by endoscopy

Показатели	Подгруппа ВИЧ-, n = 138, абс. (%)	χ^2 (p)	Подгруппа ВИЧ+, n = 57, абс. (%)
Мокрота до эндоскопии			
+ хотя бы в одном виде анализа*	55 (39,9)	10,5 ($\leq 0,05$)	9 (15,7)
Бронхобиопсия			
+ хотя бы в одном виде анализа*	126 (91,3)	46,1 ($\leq 0,01$)	27 (47,4)
КУМ	54 (39,1)	7,1 ($\leq 0,01$)	11 (19,3)
посев	96 (69,6)	12,9 ($\leq 0,01$)	24 (42,1)
ПЦР	126 (91,3)	51,9 ($\leq 0,01$)	25 (43,9)

Примечание: * – получен положительный результат хотя бы в одном из анализов (КУМ – бактериоскопия, МБТ – посев, ДНК МБТ – ПЦР)

данные, характерные для туберкулеза бронхов, частота эндоскопического подтверждения диагноза туберкулеза бронхов в группе ВИЧ-позитивных – 57/71 (80,3%), в группе ВИЧ-негативных – 138/300 (46,0%), $p < 0,01$; $\chi^2 = 27,06$.

1. Наиболее часто у больных ВИЧ-инфекцией выявляли инфильтративную форму туберкулеза бронха – 27 (47,4%) чел. и свищевую – 23 (40,4%),

поражение бронхов у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции носило в основном инфильтративный характер – 94 (68,1%) или язвенный – 24 (17,4%).

2. Частота микробиологического выявления возбудителя туберкулеза увеличивается при исследовании бронхобиоптатов по сравнению с мокротой, особенно в подгруппе ВИЧ- (с 39,9 до 91,3%), в подгруппе ВИЧ+ (с 15,7 до 47,4%).

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. Антипов А. Г., Аралова И. С., Матросов М. В., Бормотов Б. А., Ловачева О. В. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 9. – С. 8-9.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. – Москва, 2020, 152 с.
3. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Интернет] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1 (дата обращения: 14.12.2021).
4. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2012 [Интернет] URL: <https://www.dissercat.com/content/patogenez-klinika-diagnostika-i-lechenie-tuberkuleza-u-bolnykh-vich-infektsiei> (дата обращения: 14.12.2021).
5. Самсонова М. В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 8-12. [Электронный научный журнал] URL: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=137>.
6. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколова И. А., Решетников М. Н., Титюхина М. В., Батулин О. В. Внегочечные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19-25.
7. Шестерина М. В. Изменения бронхов при туберкулезе легких. – М.: Медицина, 1976. – 164 с. – С. 12-13, 43.
8. Штейнер М. Л., Блашентцева С. А., Жестков А. В., Брыляева Е. В., Устинов М. С., Протасов А. Д. Некоторые аспекты диагностики заболеваний легких // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-1. – С. 163-169. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28118> (дата обращения: 14.12.2021).
9. Chung H. S., Lee J. H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 385-392.
10. Jung S. S., Park H. S., Kim J. O. et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis // Respirology. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 488-495. doi: 10.1111/resp.12474.
11. Kurasawa T., Kuze F., Kawai M. et al. Diagnosis and management of endobronchial tuberculosis // Intern. Med. – 1992. – Vol. 31, № 5. – P. 593-598. doi: 10.2169/internalmedicine.31.593.
12. Lee J. H., Chung H. S. Bronchoscopic, radiologic and pulmonary function evaluation of endobronchial tuberculosis // Respirology. – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 411-417.
13. Ozkaya S., Bilgin S., Findik S. et al. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results // Multidiscip. Respir. Med. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 34-34. doi: 10.1186/2049-6958-7-34.
14. Seni J., Kidenya B. R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania // Tanzan. J. Health Res. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 115-120. doi: 10.4314/thrb.v14i2.4.

REFERENCES

1. Antipov A.G., Aralova I.S., Matrosov M.V., Bormotov B.A., Lovacheva O.V. Comparative analysis of bronchial tuberculosis depending HIV status of the patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 9, pp. 8-9. (In Russ.)
2. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoilova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. *Klinicheskiye rekomendatsii VICH infektsiya u vzroslykh 2020 g. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii*. [Clinical guidelines HIV infection in adults 2020. The Russian Ministry of Health]. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1 (Accessed: 14.12.2021).
4. Panteleev A.M. *Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiei*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Synopsis of Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2012, Available: <https://www.dissercat.com/content/patogenez-klinika-diagnostika-i-lechenie-tuberkuleza-u-bolnykh-vich-infektsiei> (Accessed: 14.12.2021).
5. Samsonova M.V. Diagnostic opportunities bronchoalveolar lavage. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*, 2006, no. 4, pp. 8-12. (In Russ.) Available: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=137>.
6. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Sokolina I.A., Reshetnikov M.N., Tityukhina M.V., Baturin O.V. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 19-25. (In Russ.)
7. Shesterina M.V. *Izmeneniya bronkhov pri tuberkuloze lyogikikh*. [Changes in the bronchi in pulmonary tuberculosis]. Moscow, Meditsina Publ., 1976, 164 p. pp. 12-13, 43.
8. Steiner M.L., Blashentseva S.A., Zhestkov A.V., Brylyaeva E.V., Ustinov M.S., Protasov A.D. Some aspects of the diagnosis of lung diseases. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2011, no. 9-1, pp. 163-169. (In Russ.) Available: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28118> (Accessed: 14.12.2021).
9. Chung H.S., Lee J.H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*, 2000, vol. 117, no. 2, pp. 385-392.
10. Jung S.S., Park H.S., Kim J.O. et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 488-495. doi: 10.1111/resp.12474.
11. Kurasawa T., Kuze F., Kawai M. et al. Diagnosis and management of endobronchial tuberculosis. *Intern. Med.*, 1992, vol. 31, no. 5, pp. 593-598. doi: 10.2169/internalmedicine.31.593.
12. Lee J.H., Chung H.S. Bronchoscopic, radiologic and pulmonary function evaluation of endobronchial tuberculosis. *Respirology*, 2000, vol. 5, no. 4, pp. 411-417.
13. Ozkaya S., Bilgin S., Findik S. et al. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip. Respir. Med.*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 34-34. doi: 10.1186/2049-6958-7-34.
14. Seni J., Kidenya B.R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania. *Tanzan. J. Health Res.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 115-120. doi: 10.4314/thrb.v14i2.4.

15. Shin J. A., Chang Y. S., Kim T. H. et al. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 12. - P. 141. doi:10.1186/1471-2334-12-141.
16. Sun Y., Zhang Q., Zhang Q., Liu C., Zhang H., Fu Y., Liu Y., Hou G. Diagnostic efficacy of Xpert MTB/RIF assay in bronchoalveolar lavage fluid for tracheobronchial tuberculosis: A retrospective analysis // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2021. - Vol. 8. - Art. 682107. doi: 10.3389/fmed.2021.682107.
15. Shin J.A., Chang Y.S., Kim T.H. et al. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, pp. 141. doi:10.1186/1471-2334-12-141.
16. Sun Y., Zhang Q., Zhang Q., Liu C., Zhang H., Fu Y., Liu Y., Hou G. Diagnostic efficacy of Xpert MTB/RIF assay in bronchoalveolar lavage fluid for tracheobronchial tuberculosis: A retrospective analysis. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8, art. 682107. doi: 10.3389/fmed.2021.682107.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-26-10.
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru*

Синицын Михаил Валерьевич

*доктор медицинских наук, заместитель директора.
E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219*

Быков Сергей Владимирович

*врач-эндоскопист эндоскопического отделения клиники № 2.
E-mail: serg.bykov73@mail.ru
ORCID iD 0000-0002-4489-9746*

Аралова Ирина Сергеевна

*врач-эндоскопист эндоскопического отделения клиники № 2.
E-mail: aral-irina@rambler.ru*

Антипов Александр Геннадьевич

*врач-эндоскопист эндоскопического отделения клиники № 2.
E-mail: antip33tb@mail.ru*

Решетников Михаил Николаевич

*кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения клиники № 2.
E-mail: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Moscow Research
and Clinical Center for Tuberculosis Control,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-28-10.
Email: cbt@zdrav.mos.ru*

Mikhail V. Sinitsyn

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director.
Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219*

Sergey V. Bykov

*Endoscopist of Endoscopy Department of Clinic no. 2
Email: serg.bykov73@mail.ru
ORCID iD 0000-0002-4489-9746*

Irina S. Aralova

*Endoscopist of Endoscopy Department of Clinic no. 2
Email: aral-irina@rambler.ru*

Aleksander G. Antipov

*Endoscopist of Endoscopy Department of Clinic no. 2
Email: antip33tb@mail.ru*

Mikhail N. Reshetnikov

*Candidate of Medical Sciences, Surgeon of Tuberculosis Surgery Department of Clinic no. 2.
Email: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601*

Поступила 23.01.2022

Submitted as of 23.01.2022



Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией

А. А. ХОЛОДОВ, Е. О. БРЮХАЧЕВА, М. В. ПРИМКУЛОВА, М. Б. ЛАВРЯШИНА, Т. В. ПЬЯНЗОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить основные эффекты при применении комплексной пробиотической терапии (КПТ) у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции (МЛУ-ТБ/ВИЧ-и) при синдроме кишечной диспепсии (СКД) в процессе противотуберкулезного лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 53 человека с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и и клинически значимым диспептическим синдромом: 28 пациентов получили 30-дневный курс КПТ и 25 чел. – группа без КПТ. Оценено влияние КПТ на течение диспептического и интоксикационного синдрома, изучены различия между группами по гепатопротекторной, гемопоэтической, иммуногенной функциям. Установлено более эффективное купирование цитолиза, слабости и диареи, а также увеличение скорости прироста массы тела, концентрации гемоглобина и количества CD4⁺-лимфоцитов в крови у пациентов, получивших КПТ. Представлено клиническое наблюдение, наглядно демонстрирующее динамику указанных показателей у пациента противотуберкулезного стационара в процессе КПТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, комплексная пробиотическая терапия, эффективность лечения, диспептический синдром

Для цитирования: Холодов А. А., Брюхачева Е. О., Примкулова М. В., Лавряшина М. Б., Пьянзова Т. В. Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 34-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-34-40>

Clinical Efficacy of Comprehensive Probiotic Therapy for Intestinal Dyspepsia Syndrome in Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis with Co-morbid HIV Infection

A. A. KHOLODOV, E. O. BRYUKHACHEVA, M. V. PRIMKULOVA, M. B. LAVRYASHINA, T. V. PYANZOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate main effects of complex probiotic therapy (CPT) in patients with multiple drug resistant tuberculosis and co-morbid HIV infection (MDR-TB/HIV) with intestinal dyspepsia syndrome (IDS) in the course of anti-tuberculosis treatment.

Subjects and Methods. The study included 53 people with MDR-TB/HIV co-infection and clinically significant dyspeptic syndrome: 28 patients received a 30-day course of complex probiotic therapy and 25 patients received no such therapy. The effect of complex probiotic therapy on the course of dyspeptic and intoxication syndrome was assessed, and differences in hepatoprotective, hematopoietic, and immunogenic functions between the groups were studied. It was found out that patients receiving complex probiotic therapy had more effective relief of cytolysis, weakness and diarrhea, as well as a higher rate of weight gain, faster increase of hemoglobin concentration and CD4⁺ count. A clinical observation is presented that clearly demonstrates changes of these rates in a patient of TB hospital who received complex probiotic therapy.

Key words: HIV infection, tuberculosis, complex probiotic therapy, treatment efficacy, dyspeptic syndrome

For citations: Kholodov A. A., Bryukhacheva E. O., Primkulova M. V., Lavryashina M. B., Pyanzova T. V. Clinical efficacy of comprehensive probiotic therapy for intestinal dyspepsia syndrome in patients with multiple drug resistant tuberculosis with co-morbid HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 34-40 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-34-40>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

На современном этапе биологическая терапия для коррекции микробиоценоза кишечника широко вошла в клиническую практику различных отраслей медицины. Используются как современные пробиотические композиции для приема внутрь [7], так и пересадка толстокишечного консорциума от

здорового человека больному [18]. Наиболее широкое применение данная терапия получила в инфекционной патологии при лечении заболеваний, вызванных антибактериальными препаратами [2, 12]. В первую очередь это связано с антибиотик-ассоциированными нарушениями работы желудочно-ки-

шечного тракта и развитием гастроинтестинальных нарушений [2, 9]. Однако функции, выполняемые представителями микробиоты кишечника, гораздо шире. В настоящее время доказаны иммунная [21], защитная, пищеварительная [19], гепатопротективная [13], синтетическая функции [6] микробиоты кишечника. Это позволяет широко применять препараты на основе штаммов *Lactobacterium* spp. и *Bifidobacterium* spp. при различных нозологиях. На сегодняшний день изучена эффективность пробиотической терапии при сахарном диабете [11], ревматологических заболеваниях [8], острых инфекционных заболеваниях [1], ВИЧ-инфекции [5], онкологических процессах [4].

Lin S. et al. (2020) в исследовании, включавшем 429 чел., изучали способность пробиотической терапии купировать гастроинтестинальные реакции у больных туберкулезом. Установлено, что пробиотическая терапия приводила к уменьшению длительности гастроинтестинальных реакций, возникших в процессе противотуберкулезной терапии. Наиболее быстро купировались тошнота, рвота и потеря аппетита [16].

По данным авторов [15, 17], использование пробиотической терапии у больных туберкулезом активизирует врожденный и адаптивный иммунитет, что находит выражение в увеличении биосинтеза иммуноглобулинов и факторов неспецифического иммунитета (например, лизоцима). Помимо того, пробиотики могут усиливать экспрессию МНС-II на дендритных клетках легких, а также активацию и дифференцировку CD4⁺ [20]. Также опубликованы результаты ряда исследований, доказывающих замедляющее рост действие пробиотических штаммов на микобактерии *in vitro* [3, 10, 14].

Таким образом, вопросы коррекции кишечного микробиоценоза актуальны во многих отраслях медицины, в том числе во фтизиатрии. Изучение эффективности комплексной пробиотической терапии (КПТ) у больных туберкулезом широко освещено в отечественной и зарубежной литературе, при этом данных об ее эффективности у пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции недостаточно.

Цель исследования: оценить основные эффекты при применении КПТ у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции (МЛУ-ТБ/ВИЧ-и) при синдроме кишечной диспепсии (СКД) в процессе противотуберкулезного лечения.

Материалы и методы

Проспективное исследование проведено на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического центра им. И. Ф. Копыловой в 2021 г. В исследование включено 53 человека с МЛУ ТБ/ВИЧ-и с явлениями кишечной диспепсии: 28 пациентов (1-я группа) получили 30-дневный курс КПТ и 25 чел. (2-я группа), которые КПТ не получали.

Критериями включения в группы являлись: наличие ВИЧ-инфекции и туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) по IV режиму химиотерапии. Критериями исключения служили: выраженные когнитивные нарушения, гепатит, прием препаратов с пробиотическим действием в анамнезе, выраженный иммунодефицит (количество CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на исследование. На доэкспериментальном этапе у всех включенных в исследование пациентов фиксировались жалобы, данные анамнеза, результаты лабораторно-инструментальных исследований. После этого больным 1-й группы назначалась КПТ – пробиотический препарат, который принимался под контролем медицинского персонала в течение 30 дней согласно инструкции. В его состав входили следующие штаммы: *Bifidobacterium bifidum* ($1,6 \times 10^9$ КОЕ), *Bifidobacterium animalis* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus casei* ($1,2 \times 10^9$ КОЕ), *Lactobacillus plantarum* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^8 КОЕ). Пациенты 2-й группы средств с пробиотическим действием не принимали.

Через 30 дней проводили контроль клинико-лабораторных показателей и оценку выраженности основных клинических эффектов: купирование интоксикационного синдрома, купирование гастроинтестинальных реакций; изучены функция печени, иммунной системы, состояние гемопоэза у пациентов обеих групп.

Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам. В 1-й группе было 18 (64,3%) мужчин и 10 (35,7%) женщин, во 2-й группе – 16 (64,0%) и 9 (36,0%) соответственно. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 42 [34; 49] года, во 2-й группе – 39 [37; 42] лет. Среди пациентов 1-й группы были следующие клинические формы туберкулеза: диссеминированная – у 14 (50,0%) чел., инфильтративная – у 11 (39,3%) чел., очаговая – у 2 (7,1%) чел., туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (3,6%) чел. Во 2-й группе диссеминированная форма туберкулеза была у 13 (52,0%) чел., инфильтративная – у 9 (40,0%) чел., туберкулема – у 1 (4,0%) и туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (4,0%). Бактериовыделение зафиксировано у 25 (89,3%) пациентов 1-й группы и у 19 (76,0%) – 2-й. Сопутствующая патология в 1-й группе представлена единичными случаями ишемической болезни сердца, язвенной болезни, гастрита, синдромом зависимости от алкоголя, псориаза. Во 2-й группе единичные случаи представлены хроническим панкреатитом, гастродуоденитом, синдромом зависимости от алкоголя, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, хроническим пиелонефритом. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов в 1-й группе составило 254,5 [220; 311] кл/мкл, во 2-й группе – 235 [231; 288] кл/мкл.

На момент исследования все пациенты принимали противотуберкулезную (ПТП) и антиретровирусную терапию (АРТ). По данным анамнеза установлено, что 15 (28,3%) пациентов имели низкую приверженность к АРТ на догоспитальном этапе. На момент исследования все пациенты принимали трехкомпонентную АРТ согласно действующим клиническим рекомендациям. Синдром диспепсии возник у пациентов 1-й группы после приема в среднем 34 [30; 50] доз ПТП, во 2-й группе – после приема в среднем 38,5 [28,5; 70,25] дозы ($p = 0,129$). При развитии диспепсии ПТП не отменяли. Принимаемые пациентами ПТП представлены в табл. 1.

В качестве симптоматической терапии пациентам 1-й группы назначали: лоперамид – 4 (14,3%) пациентам, смектит – 6 (21,4%), спазмолитики – 8 (28,6%), метоклопрамид – 2 (7,1%), ферменты – 4 (14,3%), слабительные средства – 7 (25,0%) пациентам. Во 2-й группе назначали: лоперамид – 7 (28,0%) пациентам, смектит – 5 (20,0%), спазмолитики – 6 (24,0%), метоклопрамид – 4 (16,0%), ферменты – 5 (20,0%), слабительные средства – 4 (16,0%) пациентам.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [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 значении p менее 0,05.

Результаты исследования

Диспептический синдром купирован за 7 [5; 8] дней в 1-й группе и за 8 [7; 10] дней во 2-й группе

($p = 0,330$). В структуре гастроинтестинальных реакций среди пациентов 1-й группы отмечено снижение частоты диареи с 9 (32,1%) до 7 (25,0%) случаев ($\chi^2 = 6,604$; $p = 0,010$) и тошноты/рвоты с 5 (17,9%) до 3 (10,7%) случаев ($\chi^2 = 5,457$; $p = 0,019$). Однако статистически значимой разницы по распространенности метеоризма ($\chi^2 = 0,491$; $p = 0,483$), запора ($\chi^2 = 1,120$; $p = 0,289$), болевого абдоминального синдрома ($\chi^2 = 0,414$; $p = 0,519$) до и после курса КППТ среди лиц 1-й группы не зарегистрировано. Во 2-й группе число лиц с диареей за месяц не уменьшилось ($\chi^2 = 2,355$; $p = 0,124$), также не уменьшилась частота жалоб на запоры ($\chi^2 = 0,711$; $p = 0,188$) и болевой абдоминальный синдром ($\chi^2 = 1,233$; $p = 0,812$). Однако статистически значимо снизилось количество жалоб на метеоризм с 12 (48%) до 3 (12,0%) ($\chi^2 = 4,388$; $p = 0,003$) и тошноту/рвоту с 5 (20,0%) до 2 (8,0%) ($\chi^2 = 8,695$; $p = 0,003$). Данные приведены на рис. 1.

Рецидив диспептического синдрома в течение 2 нед. зарегистрирован у 3 (10,7%) чел. 1-й группы и у 5 (20,0%) чел. 2-й группы ($\chi^2 = 0,852$; $p = 0,355$). Рецидив диспепсии за 30 дней зафиксирован у 5 (17,9%) чел. 1-й группы и у 8 (32,0%) чел. 2-й группы ($\chi^2 = 1,604$; $p = 0,205$). В 1-й группе за весь период наблюдения фиксировали рецидив диареи в 7 (25,0%) случаях, метеоризма в 1 (3,6%) случае, запора в 3 (10,7%) случаях, болевого абдоминального синдрома в 4 (14,3%) случаях, тошноты/рвоты в 3 (10,7%) случаях. Во 2-й группе рецидив диареи зафиксирован у 2 (8,0%) чел., метеоризма и запора – у 3 (12,0%) чел., болевого абдоминального синдрома – у 4 (16,0%) чел., тошноты/рвоты – у 2 (8,0%) чел.

При оценке восстановления иммунного ответа получены статистически значимые различия в обеих группах. На момент начала исследования среднее количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов 1-й группы составило 254,5 [220,25; 260,75] кл/мкл, у пациентов 2-й группы – 235 [201,0; 235,0] кл/мкл ($p = 0,815$). Изучение динамики показателей иммунограммы проводили через

Таблица 1. Противотуберкулезные препараты в схеме лечения у пациентов по группам

Table 1. Anti-tuberculosis drugs in the treatment regimens of patients by groups

ПТП	1-я группа, n = 28		2-я группа, n = 25		Значимость различий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Фторхинолоны	28	100,0	23	92,0	0,065
Бедаквилин	19	67,9	18	72,0	0,078
Протионамид	25	89,3	21	84,0	0,159
Линезолид	3	10,7	7	28,0	0,067
Напреомицин	21	75,0	11	44,0	0,090
ПАСК	8	28,6	7	28,0	0,459
Пиразинамид	22	78,6	17	68,0	0,156
Этамбутол	12	42,9	5	20,0	0,069
Циклосерин	21	75,0	21	84,0	0,070

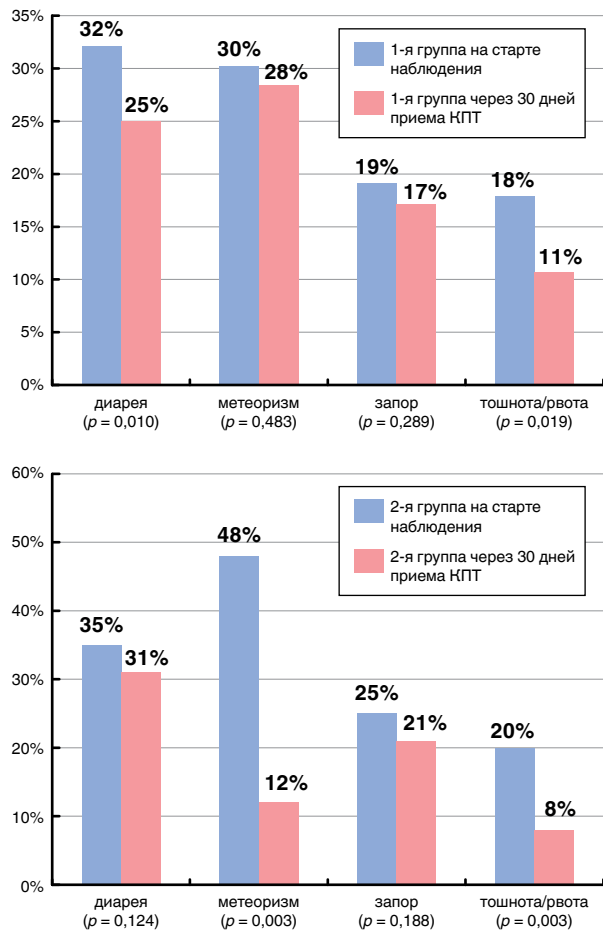


Рис. 1. Динамика выраженности диспептического синдрома у исследуемых пациентов за 30 дней
Fig. 1. Changes of severity of dyspeptic syndrome in the studied patients over 30 days

3 мес. после включения в исследование. Несмотря на отсутствие клинического эффекта (видимый микоз полости рта сохранялся у всех пациентов на всем протяжении исследования), количество $CD4^+$ -лимфоцитов увеличилось с 254,5 [220,25; 260,75] кл/мкл до 260 [255,5; 314,25] кл/мкл ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [-17,550; -8,501]) в 1-й группе и с 235 [201; 235] кл/мкл до 240 [235; 288] кл/мкл ($p = 0,047$ при 95%-ном ДИ [-4,412; -1,462]) во 2-й группе. Таким образом, разница среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов в исследуемых группах составила 10,5 [4,5; 19,5] кл/мкл и 2 [1; 4] кл/мкл соответственно ($p = 0,001$), что указывает на более быстрое повышение данного показателя при приеме пробиотической терапии в комплексе с антиретровирусными препаратами. Результаты представлены на рис. 2.

Отмечена положительная динамика при купировании интоксикационного синдрома, обусловленного туберкулезной интоксикацией. В структуре жалоб пациентов 1-й группы отметили снижение частоты слабости с 12 (42,9%) до 7 (25,0%) ($\chi^2 = 7,000$; $p = 0,008$) и ночной потливости с 11 (39,3%) до 8 (28,6%) ($\chi^2 = 17,309$; $p = 0,003$). Во 2-й группе ча-

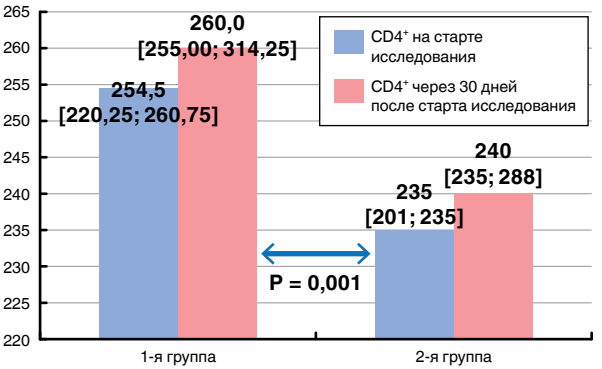


Рис. 2. Динамика среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов в исследуемых группах
Fig. 2. Changes in the average $CD4^+$ count in the studied groups

стога жалоб на слабость за 30 дней не изменилась ($p = 0,161$), однако значительно уменьшилась доля жалоб на ночную потливость ($p = 0,043$ при 95%-ном ДИ [0,004; 0,281]). Среди физикальных данных отмечено снижение температуры тела с 37 [36,9; 37,4] °C до 36,6 [36,4; 36,8] °C у пациентов 1-й группы ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [0,307; 0,685]) и с 37,1 [36,9; 37,3] °C до 36,8 [36,8; 37] °C среди пациентов 2-й группы ($p = 0,327$). В процессе КПП отмечено повышение массы тела с 57,5 [43,5; 72,25] кг до 59 [45,25; 73,87] кг ($p = 0,003$ при 95%-ном ДИ [-1,608; -0,534]) в 1-й группе, во 2-й группе прибавка в массу тела была меньше. При количественном изучении прибавки массы тела видно, что в 1-й группе пациенты набрали в среднем 1 [1; 2] кг, а во 2-й группе – 0,1 [0; 1] кг ($p = 0,001$).

Анализ лабораторных показателей воспаления указывал на снижение количества лейкоцитов с 11 [9; 12] $\times 10^9$ /л до 9 [6,75; 9] $\times 10^9$ /л ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [1,167-2,261]) в 1-й группе, с 12 [10; 11] $\times 10^9$ /л до 10 [8; 9,5] $\times 10^9$ /л во 2-й группе ($p = 0,004$ при 95%-ном ДИ [1,01-15,028]). Однако концентрация фибриногена ($p = 0,331$ и $p = 0,111$ соответственно по группам) и СОЭ ($p = 0,699$ и $p = 0,458$ соответственно по группам) статистически значимо не изменились.

При оценке гепатотропного эффекта отмечено снижение концентрации аспаратаминотрансферазы (АСТ) с 36 [27,25; 89,75] Ед/л до 28 [21,75; 27] Ед/л ($p = 0,007$ при 95%-ном ДИ [8,396; 48,318]) в процессе КПП, чего не произошло во 2-й группе ($p = 0,979$ при 95%-ном ДИ [-3,207...3,127]). Однако количество аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($p = 0,171$ для 1-й группы и $p = 0,211$ для 2-й группы), общего билирубина ($p = 0,156$ и $p = 0,812$ по группам соответственно) и щелочной фосфатазы ($p = 0,051$ и $p = 0,079$ по группам соответственно) статистически значимо не изменилось. Также статистически значимых различий не выявлено при оценке синтетической функции печени посредством определения концентрации общего белка ($p = 0,738$ для 1-й группы и $p = 0,980$ для 2-й группы) и фи-

бриногена ($p = 0,331$ и $p = 0,768$ по группам соответственно). Данные приведены в табл. 2.

Среди показателей эффективности гемопоэза статистически значимых различий не получено в обеих группах. Количество тромбоцитов ($p = 0,441$ для 1-й группы и $p = 0,547$ для 2-й группы) и эритроцитов ($p = 0,503$ для 1-й группы и $p = 0,078$ для 2-й группы) статистически значимо не изменилось, однако увеличилась концентрация гемоглобина со 116 [114,5; 119,5] г/л до 123 [120; 127] г/л ($p = 0,003$ при 95%-ном ДИ [-6,820...-1,549]) у пациентов 1-й группы, чего не произошло во 2-й группе – 118 [113; 118,25] г/л против 119 [115; 122] г/л ($p = 0,098$).

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Б. (35 лет) поступил в отделение терапии туберкулеза легких 02.07.2021 г. с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации с бактериовыделением, МЛУ (изониазид, рифампицин, пиразинамид), рецидив, наблюдался по I группе диспансерного учета. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (IV Б), АРТ принимал. На момент поступления количество CD4⁺-лимфоцитов составило 250 кл/мкл. В перечень жалоб пациента на момент поступления входили потливость, повышение температуры тела до 37,5°C, слабость, снижение массы тела на 5 кг за 1 мес. (на момент поступления масса тела составляла 55 кг). Пациент начал лечение по IV эмпирическому режиму химиотерапии (этамбутол, моксифлоксацин, беклавитин, протионамид, циклосерин) 03.07.2021 г.,

9.07.2021 г. отметил жалобы на боли в животе, преимущественно в околопупочной области, жидкий стул до 5 раз в сутки, однократно рвоту. Применение диосмектита не принесло облегчения, спазмолитики оказывали временный положительный эффект. Пациенту на фоне противотуберкулезного лечения и АРТ 12.07.2021 г. начали 30-дневный курс КПТ под контролем медицинской сестры. Явления диспепсии полностью купированы на 6-й день КПТ. В процессе дальнейшего наблюдения (30 дней) рецидива диспепсического синдрома не зарегистрировано. Потливость купирована на 10-й день КПТ, повышение температуры – на 11-й, слабость – на 18-й день. Прибавка в массу тела составила 1,6 кг за 1 мес. Повторное исследование иммунограммы показало увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов с 250 до 298 кл/мкл. Динамика лабораторных показателей показана в табл. 3. Из представленных данных отмечено уменьшение значений лабораторных маркеров цитолиза, лейкоцитоза и показателей воспаления (СОЭ и уровень фибриногена).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует практическое применение КПТ у пациента с сочетанной МЛУ ТБ/ВИЧ-инфекцией и возникшим на фоне лечения по IV режиму противотуберкулезной химиотерапии диспепсическим синдромом при неэффективности симптоматической терапии. Быстрое купирование СКД предотвращает мальабсорбцию ПТП, тем самым повышая эффективность ПТТ.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей при оценке функций печени

Table 2. Changes in blood chemistry parameters when assessing liver functions

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	на старте исследования (Ме)	через 30 дней (Ме)	p	на старте исследования (Ме)	через 30 дней (Ме)	p
АСТ, Ед/л	36,0	28,0	0,007	29,0	28,0	0,979
АЛТ, Ед/л	38,5	34,5	0,171	40,0	38,2	0,211
Общий билирубин, мкмоль/л	19,2	19,05	0,156	19,4	18,9	0,812
Щелочная фосфатаза, Ед/л	202,0	115,0	0,051	189,0	190,0	0,079
Общий белок, г/л	70,0	69,5	0,738	67,0	67,0	1,000
Фибриноген, г/л	5,0	5,0	0,331	4,0	4,1	0,768

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в процессе КПТ, противотуберкулезной терапии, АРТ

Table 3. Changes in laboratory parameters during complex probiotic therapy, anti-tuberculosis therapy, ART

Вид анализа	Показатель	Перед курсом КПТ	После завершения курса КПТ
Общий анализ крови	Гемоглобин, г/л	120	122
	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,2	8,1
		42	21
Биохимический анализ крови	АСТ, Ед/л	32	20
	АЛТ, Ед/л	28	27
	Билирубин, мкмоль/л	15	16,5
	Щелочная фосфатаза, Ед/л	89	92
	Общий белок, г/л	58	61
	Фибриноген, г/л	5	2

Таким образом, в исследовании получены как данные, представленные в литературе ранее [12, 17], так и найдены новые точки приложения КПП у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В качестве дополнительных эффектов, кроме влияния на течение диспептического синдрома, в данном исследовании установлено положительное влияние КПП на течение интоксикационного синдрома, обусловленного туберкулезной инфекцией, в виде ускорения купирования слабости, прибавки массы тела, чего не показано в более ранних исследованиях. Вероятнее всего, это обусловлено восстановлением иммунной и детоксикационной функции кишечной микробиоты благодаря компенсации ее количественно-качественного состава в процессе КПП. Помимо того, показан гепатотропный эффект КПП посредством быстрого купирования синдрома цитолиза у пациентов с сочетанием МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции, что связано с гепатопротективными свойствами представителей облигатной микробиоты кишечника, входящих в состав исследуемого пробиотического препарата.

Выводы

1. Среди пациентов, принимавших курс КПП, статистически значимо снижалась частота жалоб на диарею ($p = 0,010$) в сравнении с пациентами, не получающими ее. В отношении интоксикационного синдрома установлено укорочение сроков купирования симптомов слабости ($p = 0,008$), повышения температуры тела ($p = 0,001$), увеличения массы тела ($p = 0,001$) в группе с КПП по сравнению с группой пациентов, не получавших КПП.
2. В группе с курсом КПП выявлен более выраженный прирост количества $CD4^+$ -лимфоцитов у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ-и в сравнении с пациентами, не получавшими КПП ($p = 0,001$).
3. Установлены дополнительные эффекты КПП, такие как гепатопротекторный в виде снижения уровня АСТ ($p = 0,007$), повышения концентрации гемоглобина в крови при наличии анемического синдрома ($p = 0,003$).

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. Белоусова О. Ю. Острые гастроэнтериты у детей. Обновленные рекомендации ESPGHAN-2020 // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 143-150.
2. Евсютина Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 18-22.
3. Лазовская А. Л. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 1.
4. Лебедева В. А. и др. Эффективность использования пробиотиков у онкологических пациентов во время химиотерапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 27-27.
5. Михайлова Н. Р. Коррекция микробиоценоза кишечника пробиотиком споробактерин у больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулезом: VI съезд терапевтов Забайкальского края. – 2018. – С. 95-96.
6. Морозов А. М., Минакова Ю. Е., Протченко И. Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13, № 6.
7. Никонов Е. Л., Гуревич К. Г. Роль пробиотиков и микробиоты в процессе пищеварения, метаболизме нутриентов, гормонов, а также в поддержании здорового гормонального фона // Микробиота. – 2019. – С. 90-102.
8. Попова Е. Н. Перспективы и возможности применения пробиотической терапии в профилактике и лечении системных аллергических и аутоиммунных заболеваний // Микробиота. – 2019. – С. 180-197.
9. Пьянзова Т. В., Конончук О. Н., Примкулова М. В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 58-59.
10. Тодоров С. Д., Франко Б. Д., Вид И. Дж. Исследование in vitro полезных свойств и безопасности молочнокислых бактерий, выделенных из португальских ферментированных мясных продуктов // Полезные микробы. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 351-366.
11. Фадеев Г. Д., Куринная Е. Г. Влияние пробиотического питания при сахарном диабете 2 типа // Украинский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 43-51.

REFERENCES

1. Belousova O.Yu. Acute gastroenteritis in children. Updated ESPGHAN-2020 recommendations. *Pediatrics, Vostochnaya Evropa*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 143-150. (In Russ.)
2. Evsyutina Yu.V. Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal, Meditsinskoe Obozrenie*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. 18-22. (In Russ.)
3. Lazovskaya A.L. Antagonistic activity of spore probiotics and the effect on drug sensitivity of tuberculous mycobacteria. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*, 2010, no. 1. (In Russ.)
4. Lebedeva V.A. et al. Efficacy of using probiotics in cancer patients during chemotherapy. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2019, no. 2, pp. 27-27. (In Russ.)
5. Mikhaylova N.R. Correction of intestinal microbiocenosis with probiotic sporobacterin in patients with TB/HIV co-infection. VI syezd terapevtov Zabayskalskogo kraia. [VI Congress of Therapists of the Trans-Baikal Territory]. 2018, pp. 95-96. (In Russ.)
6. Morozov A.M., Minakova Yu.E., Protchenko I.G. Influence of microflora on the synthesis of vitamins (literature review). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy, Elektronnoye Izdaniye*, 2019, vol. 13, no. 6. (In Russ.)
7. Nikonov E.L., Gurevich K.G. The role of probiotics and microbiota in digestion, nutrient and hormone metabolism, and hormonal background maintenance. *Mikrobiota*, 2019, pp. 90-102. (In Russ.)
8. Popova E.N. Prospects and opportunities of using probiotic therapy in the prevention and treatment of systemic allergic and autoimmune diseases. *Mikrobiota*, 2019, pp. 180-197. (In Russ.)
9. Pyanzova T.V., Kononchuk O.N., Primkulova M.V. Multiple drug resistant tuberculosis in those suffering from TB/HIV co-infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 58-59. (In Russ.)
10. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. *Poleznyye Mikrobiy*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351-366. (In Russ.)
11. Fadeenko G.D., Kurinnaya E.G. Impact of probiotic nutrition in type 2 diabetes. *Ukrainskiy Terapevticheskiy Zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 43-51. (In Russ.)
12. Shkutovich A.N., Krylchuk V.P. Comparison of the efficacy of probiotics in the treatment of pseudomembranous colitis. *Dekabrskiye chteniya. Infektsii*

12. Шкутович А. Н., Крыльчук В. П. Сравнение эффективности применения пробиотиков при лечении псевдомембранозного колита [Электронный ресурс]: Декабрьские чтения. Инфекции в медицине-2018: сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 9 дек. 2018 г.
13. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma // *Liver Res.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – С. 43-51.
14. Gavrilova N. N. et al. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis // *Int. J. Eng. Res. Applic.* – 2014. – Vol. 4. – P. 13-18.
15. Hori T., Matsuda K., Oishi K. Probiotics: a dietary factor to modulate the gut microbiome, host immune system, and gut-brain interaction // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 1401. doi: 10.3390/microorganisms8091401. PMID: 32933067; PMCID: PMC7563712.
16. Lin S. et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose – response trial // *Food & function.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 370-377.
17. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics // *Front. Nutrition.* – 2021. – Vol. 8.
18. McCune V. L. et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection // *E. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 20. – P. 100-301.
19. Mullineaux-Sanders C. et al. *Citrobacter rodentium*-host-microbiota interactions: immunity, bioenergetics and metabolism // *Nature Rev. Microbiol.* – 2019. – Vol. 17, № 11. – P. 701-715.
20. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J. N. Gut Microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect Against *Mycobacterium tuberculosis* // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2019.01142. PMID: 31231363; PMCID: PMC6558411.
21. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 492-506.
- v meditsine-2018: sb. materialov VIII Resp. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiyem studentov i molodykh uchenykh, Gomel, 9 dek. 2018 g.* [December Readings. Infections in Medicine-2018. Abst. Book of the VIIIth Republican Scientific Practical Conference with International Participation for Students and Young Scientists, Gomel, December 9, 2018]. (In Russ.)
13. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res.*, 2018, vol. 2, no. 1, pp. 43-51.
14. Gavrilova N.N. et al. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis. *Int. J. Eng. Res. Applic.*, 2014, vol. 4, pp. 13-18.
15. Hori T., Matsuda K., Oishi K. Probiotics: a dietary factor to modulate the gut microbiome, host immune system, and gut-brain interaction. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. 1401. doi: 10.3390/microorganisms8091401. PMID: 32933067; PMCID: PMC7563712.
16. Lin S. et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose – response trial. *Food & Function*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 370-377.
17. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics. *Front. Nutrition*, 2021, vol. 8.
18. McCune V.L. et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *E. Clin. Med.*, 2020, vol. 20, pp. 100-301.
19. Mullineaux-Sanders C. et al. *Citrobacter rodentium*-host-microbiota interactions: immunity, bioenergetics and metabolism. *Nature Rev. Microbiol.*, 2019, vol. 17, no. 11, pp. 701-715.
20. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Gut Microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect Against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2019.01142. PMID: 31231363; PMCID: PMC6558411.
21. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 6, pp. 492-506.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.
Тел.: 384-2-54-56-51.

Холодов Артем Андреевич
клинический ординатор кафедры фтизиатрии.
E-mail: artyomkass96@gmail.com

Брюхачева Екатерина Олеговна
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Примкулова Марина Викторовна
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: Prima-mara@mail.ru

Лавряшина Мария Борисовна
доктор биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии.
Тел.: 384-2-52-10-18.
E-mail: lmb2001@mail.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: tatyana_vvezhnina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650029.
Phone: 384-2-54-56-51.

Artem A. Kholodov
Resident Physician of Phthysiology Department.
Email: artyomkass96@gmail.com

Ekaterina O. Bryukhacheva
Assistant of Phthysiology Department.
Email: catia.bek@yandex.ru

Marina V. Primkulova
Assistant of Phthysiology Department.
Email: Prima-mara@mail.ru

Mariya B. Lavryashina
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor,
Head of Molecular and Cellular Biology Department.
Phone: 384-2-52-10-18.
Email: lmb2001@mail.ru

Tatiana V. Pyanzova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthysiology Department.
Email: tatyana_vvezhnina@mail.ru



Сравнительный анализ гемограммы курящих пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия COVID-19

Н. В. ИЗМОЖЕРОВА¹, А. А. ПОПОВ¹, А. И. ЦВЕТКОВ¹, Л. И. КАДНИКОВ¹, В. Е. ИСПАВСКИЙ¹, Д. И. КИЧА²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, РФ

Цель работы: определить особенности гемограммы у курящих пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом (ОКС) на момент госпитализации.

РЕЗЮМЕ

Материал и методы. В исследование случай-контроль включено 62 курящих мужчины, госпитализированных неотложно по поводу ОКС. Группу 1 составил 31 чел. с ОКС, развившимся на фоне COVID-19, группу 2 – 31 чел. с ОКС без COVID-19. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и дате госпитализации. Согласно действовавшим порядкам маршрутизации, пациенты в зависимости от статуса COVID-19 направлялись в разные стационары Свердловской области в период с сентября по декабрь 2020 г. Использованы данные медицинских карт стационарных больных. Кровь исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (China), выполняющем полный клинический анализ крови и дифференцировку лейкоцитов на 5 субпопуляций. Статистическую обработку проводили с помощью программного продукта Statistica 13.0. Значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты. У курящих мужчин с ОКС в случае развития COVID-19, в отличие от таковых при отсутствии COVID-19, наблюдался более низкий уровень диастолического артериального давления, значимо чаще диагностировалась 1-й и 2-й степени артериальная гипертензия, отмечалась более высокая частота дыхательных движений при одинаковой частоте выявления и функциональных характеристиках хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. В гемограмме отмечены: меньший уровень количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците; больший уровень моноцитов, скорости оседания эритроцитов и среднего объема тромбоцитов. Вышеперечисленные изменения можно связать с влиянием COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, курение, курильщики, острый коронарный синдром, гемограмма, общий анализ крови

Для цитирования: Изможерова Н. В., Попов А. А., Цветков А. И., Кадников Л. И., Испавский В. Е., Кича Д. И. Сравнительный анализ гемограммы курящих пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 41-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-41-46>

Comparative Hemogram Analysis of Smoking Patients with COVID-19 and Acute Coronary Syndrome

N. V. IZMOZHEROVA¹, A. A. POPOV¹, A. I. TSVETKOV¹, L. I. KADNIKOV¹, V. E. ISPAVSKY¹, D. I. KICHA²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²RUDN University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to define hemogram parameters in smokers with COVID-19 and acute coronary syndrome when they are admitted to hospital.

Subjects and Methods. 62 male smokers hospitalized due to acute coronary syndrome (ACS) were enrolled into a case-control study. Group 1 ($n = 31$) had ASC and COVID-19, Group 2 ($n = 31$) had ACS and no COVID-19. The groups were adjusted by age, body mass index and the date of hospitalisation. According to the current routing procedures, from September to December 2020, the subjects were referred to different hospitals in Sverdlovsk Region depending on COVID-19 status. Inpatient medical records were used to collect the data. Blood parameters were examined by Mindray BC-5150 (China) automatic hematological analyzer performing complete clinical blood count and differentiating 5 leukocyte subpopulations. Statistical processing was performed using Statistica 13.0. The significance of differences was taken at $p < 0.05$.

Results. Smoking men with COVID-19 and ACS unlike those COVID-19 negative had a lower level of diastolic blood pressure, significantly more often were diagnosed with low degrees of hypertension, higher BPD with the same frequency of detection and functional characteristics of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The hemogram showed a lower level of the number of leukocytes, the percentage of neutrophils, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, the average concentration of hemoglobin in the erythrocyte; a higher level of monocytes, erythrocyte sedimentation rate, and average platelet volume. The above changes can be associated with specific features of the COVID-19 course.

Key words: new coronavirus disease, COVID-19, smoking, smokers, acute coronary syndrome, hemogram, blood test

For citations: Izmozherova N. V., Popov A. A., Tsvetkov A. I., Kadnikov L. I., Ispavsky V. E., Kicha D. I. Comparative hemogram analysis of smoking patients with COVID-19 and acute coronary syndrome. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 41-46 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-41-46>

Для корреспонденции:

Измозерова Надежда Владимировна
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda V. Izmozherova
Email: nadezhda_izm@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом *SARS-CoV-2*, представляет собой опасность для многих органов и систем человека, особенно при наличии сопутствующих заболеваний. Тяжесть течения COVID-19 связывают с факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), туберкулез легких, пожилой возраст [1, 8, 14, 18]. Острый коронарный синдром (ОКС) – неотложное состояние, также негативно влияющее на тяжесть течения COVID-19, приводя к более высоким показателям инвалидизации и смертности у пациентов [13].

Курение очень распространено и является основным фактором риска развития ХОБЛ, рака легкого, респираторных инфекций, а также сердечно-сосудистых катастроф [10, 16].

Известно, что при каждой в отдельности патологии (курение, ОКС и COVID-19) фиксируется разнонаправленность некоторых лабораторных показателей, например наблюдается тенденция: у курящих лиц – к увеличению количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитоза [12]; при ОКС – к анемии и лейкоцитозу [9]; при COVID-19 – к лейкопении и анемии, усиливающихся по мере степени тяжести и при постковидном синдроме [2, 17].

Цель исследования: определить особенности гемограммы у курящих пациентов с ОКС и COVID-19 на момент госпитализации.

Материалы и методы

В исследование случай-контроль включено 62 курящих мужчины (подобрана 31 пара случаев), сопоставимых по возрасту и наличию диагноза «острый коронарный синдром». В каждой паре один из пациентов был госпитализирован с COVID-19 (группа 1), а другой – без COVID-19 (группа 2) согласно маршрутизации в разные стационары Свердловской области в период с сентября по декабрь 2020 г. Использованы данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П. Д. Бородина» (г. Верхняя Пышма) и МО «Новая больница» (г. Екатеринбург). Критерии включения в исследование: курящие пациенты мужского пола в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированные в клиники с направительным диагнозом «острый коронарный синдром», информированное добровольное согласие. Критериями исключения являлись пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Подтверждение инфицирования вирусом *SARS-CoV-2* регистрировалось методом полимеразной цепной реакции, а также в ряде случаев методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем на выявление иммуноглобулинов клас-

са М и G к вирусу *SARS-CoV-2*. Объем поражения легких определялся по данным компьютерной томографии. Лабораторные методы диагностики COVID-19 были выбраны исходя из актуальных на момент проведения исследования «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 8 от 03.09.2020 г. [3] и версии 9 от 26.10.2020 г. [4].

Наличие у мужчин ОКС подтверждалось определением уровней биохимических кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (тропонины, креатинфосфокиназа МВ, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), анализом и интерпретацией данных электрокардиографии и коронароангиографии.

Обследование пациентов проводилось на момент поступления в стационар.

Был рассчитан индекс полиморбидности Charlson [6]. Шкала была модифицирована: 1 балл добавлялся за любую стадию хронической сердечной недостаточности (в оригинальном варианте 1 балл добавляется только за застойную сердечную недостаточность).

Индекс пачка/лет был рассчитан по стандартной формуле: количество выкуриваемых сигарет в день $\times$ количество лет курения/20.

Показатели крови исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (China), выполняющем полный клинический анализ крови и дифференцировку лейкоцитов на 5 субпопуляций.

Статистическую обработку проводили с помощью программного продукта Statistica 13.0, лицензия JPZ9041805602ARCN25ACD-6. Данные представлены как медианы и квартили (25% ÷ 75%). Качественные зависимые показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера, а количественные – Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считали при значениях $p < 0,05$. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 9 от 22.10.2021 г.

Результаты исследования

В исследование включено 62 курящих мужчины. Медиана возраста группы 1 составила 60 (56 ÷ 63) лет, а группы 2 – 59 (50 ÷ 66) лет, $p = 0,57$.

В табл. 1 приведена общая характеристика исследуемых групп.

АГ в группах встречалась одинаково часто: в качестве сопутствующей патологии ее имели 30 лиц

Таблица 1. Общая клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1. General clinical characteristics of patients from the studied groups

Параметр	Медиана (25% ÷ 75%)		Значимость различий
	группа 1, n = 31	группа 2, n = 31	
САД, мм рт. ст.	130 (120 ÷ 150)	140 (123 ÷ 160)	p = 0,33
ДАД, мм рт. ст.	80 (70 ÷ 80)	80 (80 ÷ 100)	p = 0,04*
ЧСС, в мин	78 (66 ÷ 100)	76 (68 ÷ 90)	p = 0,97
ЧДД, в мин	18 (16 ÷ 18)	16 (16 ÷ 16)	p < 0,001*
Оксигенация без кислородной поддержки, %	95 (94 ÷ 96)	94 (94 ÷ 96)	p = 0,35
Индекс полиморбидности Charlson, баллы	5 (3 ÷ 6)	4 (3 ÷ 6)	p = 0,30
Индекс пачка/лет	42 (38 ÷ 45)	41 (32 ÷ 48)	p = 0,58

Примечание: здесь и в табл. 2-4 * – различие показателей между группами статистически значимо, критерий Манна – Уитни.
Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений

в группе 1, 28 лиц в группе 2, p = 0,30. Тем не менее 1-й и 2-й степени АГ в группе 1 регистрировалась чаще: АГ 1-й степени наблюдалась у 7 пациентов в группе 1 и не было в группе 2, АГ 2-й степени – у 8 и 5 пациентов соответственно ($\chi^2 = 7,38$, p = 0,01), АГ 3-й степени – у 19 и 20 пациентов соответственно. Эти данные подтверждаются более низкими показателями систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на момент госпитализации в группе 1 (табл. 1). ХОБЛ встречалась у 13 больных группы 1 и у 7 больных группы 2, p = 0,103. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в группах была одинаково часто: у 25 пациентов в группе 1, у 29 – в группе 2, p = 0,129. Функциональные классы (ФК) ХСН также не различались: I ФК наблюдался у 10 пациентов в группе 1 и у 6 – в группе 2; II ФК – у 12 и 19; III ФК – у 3 и 3; IV ФК – у 0 и 1 соответственно. С учетом отсутствия различий со стороны частоты встречаемости ХОБЛ и ХСН можно сделать вывод, что большая частота дыхательных движений (ЧДД), отмечаемая в группе 1 (табл. 1), наблюдалась за счет острой ситуации, опосредованной вирусной инфекцией или ее сочетанием с ОКС.

В табл. 2 приведены параметры лейкоцитарной формулы в группах.

При анализе параметров лейкоцитарной формулы на момент госпитализации был выявлен более низкий уровень лейкоцитов в группе 1 по сравнению с группой 2 (табл. 2), что может быть следствием COVID-19.

Также в группе 1 наблюдался более высокий уровень моноцитов (табл. 2). Подобное изменение можно объяснить гиперактивацией макрофагов при новой коронавирусной инфекции. Устойчивая активация инфильтрирующих моноцитов и макрофагов, происходящих из моноцитов, может быть вызвана замедленной выработкой интерферона I типа, окислительным стрессом, иммунными комплексами иммуноглобулина G против спайковых белков и активацией воспаления цитозольного белка NOD-подобного рецептора семейства NALP – NLRP3 [11].

Стоит отметить, что все параметры лейкоцитарной формулы в группе 1 и группе 2 находились в пределах референсных значений, за исключением уровня лейкоцитов в группе 2.

В табл. 3 приведены эритроцитарные параметры в исследуемых группах.

На момент госпитализации в группе 1 статистически значимо выявлялись более низкие эритроцитарные параметры (табл. 3). Более низкие уровни

Таблица 2. Лейкоцитарная формула в исследуемых группах
Table 2. White cell count in the studied groups

Параметр	Медиана (25% ÷ 75%)		Значимость различий
	группа 1, n = 31	группа 2, n = 31	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,2 (6,5 ÷ 10,8)	10,8 (9,4 ÷ 14,3)	p = 0,01*
Нейтрофилы, %	69,4 (60,4 ÷ 73,8)	76,1 (65,6 ÷ 80,3)	p = 0,05
Лимфоциты, %	22,0 (17,9 ÷ 30,4)	18,2 (14,3 ÷ 28,2)	p = 0,281
Моноциты, %	7,2 (5,7 ÷ 8,9)	5,0 (4,1 ÷ 6,0)	p < 0,01*
Эозинофилы, %	1,25 (0,9 ÷ 1,8)	0,9 (0,7 ÷ 1,9)	p = 0,53
Базофилы, %	0,1 (0,0 ÷ 0,4)	0,4 (0,2 ÷ 0,5)	p = 0,135

Таблица 3. Эритроцитарные параметры в исследуемых группах
Table 3. Erythrocyte parameters in the studied groups

Параметр	Медиана (25% + 75%)		Значимость различий
	группа 1, n = 31	группа 2, n = 31	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,39 (4,06 + 4,84)	4,85 (4,44 + 5,19)	$p = 0,004^*$
Гемоглобин, г/л	139 (127 + 148)	146 (135 + 164)	$p = 0,044^*$
Гематокрит, %	39,7 (36,8 + 43,1)	45,5 (40,9 + 48,96)	$p < 0,001^*$
MCV, мкм ³	90,7 (87,2 + 96,2)	93,5 (89,0 + 99,0)	$p = 0,115$
MCH, пг	31,3 (29,8 + 33,1)	31,1 (29,4 + 32,1)	$p = 0,542$
MCHC, г/л	344 (339 + 347)	327 (314 + 342)	$p = 0,002^*$
СОЭ, мм/ч	27 (13 + 37)	7 (4 + 27)	$p = 0,009^*$

Сокращения: MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, наблюдаемые в группе 1, могут быть обусловлены способностью синтезируемых под действием SARS-CoV-2 специфических протеинов orf1ab, ORF10 и ORF3a вытеснять атом двухвалентного железа из 1-бета-цепи гемоглобина [17].

Более высокий уровень скорости оседания эритроцитов (табл. 3) совместно с более низким уровнем лейкоцитов (табл. 2) в группе 1 подтверждают превалирующее значение SARS-CoV-2 в патоморфологии воспалительного процесса. В табл. 4 приведены тромбоцитарные параметры в исследуемых группах.

Таблица 4. Тромбоцитарные параметры в исследуемых группах
Table 4. Platelet parameters in the studied groups

Параметр	Медиана (25% + 75%)		Значимость различий
	группа 1, n = 31	группа 2, n = 31	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	222 (175 + 260)	226 (201 + 300)	$p = 0,24$
MPV, фл	10,0 (9,4 + 10,4)	8,0 (7,6 + 8,7)	$p < 0,001^*$
PDW	16,1 (15,9 + 16,3)	15,7 (15,1 + 16,5)	$p = 0,08$
PCT, %	0,22 (0,17 + 0,27)	0,19 (0,16 + 0,23)	$p = 0,10$

Сокращения: MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов, PCT – тромбокрит

Тромбоциты являются важными иммунными клетками, которые играют роль в гемостазе и коагуляции, а также в иммунных и воспалительных механизмах [5]. Количество тромбоцитов, а также уровни тромбокрита и ширины распределения тромбоцитов не отличались между группами (табл. 4). Однако в группе 1 наблюдалось повышение среднего объема тромбоцита (MPV) (табл. 4). Увеличение параметра MPV во время воспалительного состояния, вероятно, связано с увеличением процента крупных тромбоцитов за счет внутриклеточного синтеза прокоагуляционных и провоспалительных факторов [15]. Увеличение фракции крупных тромбоцитов способствует более высокому протромботическому потенциалу за счет увеличения реактивности тромбоцитов, что выражается в повышении окислительного стресса и гиперактивации тромбоцитов с последующим эндотелиальным апоптозом [7].

Закключение

У курящих мужчин с ОКС и COVID-19 (по сравнению с аналогичными пациентами без COVID-19) наблюдается более низкий уровень ДАД, значимо выше частота выявления 1-й и 2-й степени АГ, регистрируется более высокая ЧДД при одинаковой частоте выявления и функциональной характеристике ХСН и ХОБЛ. Для курящих пациентов с ОКС при развитии COVID-19 (по сравнению с аналогичными пациентами без COVID-19) отмечены: меньший уровень количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците; больший уровень моноцитов, скорости оседания эритроцитов и среднего объема тромбоцитов. Вышеперечисленные изменения (при значимости различий $p < 0,05$) можно связать с особенностями течения COVID-19.

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. Екатериначева 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, № 8. – С. 117-123.
2. Кудлай Д. А., Ширококов Я. Е., Гладунова Е. П., Бородулина Е. А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии // Врач. – 2020. – Т. 31, № 8. – С. 5-10.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 8.0 (03.09.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 9.0 (26.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097.
5. Atik D., Kaya H. B. Evaluation of the relationship of MPV, RDW and PVI parameters with disease severity in COVID-19 patients // Acta. Clin. Croat. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 103-114. DOI: 10.20471/acc.2021.60.01.15.
6. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Chu S. G., Becker R. C., Berger P. B., Bhatt D. L., Eikelboom J. W., Konkle B., Mohler E. R., Reilly M. P., Berger J. S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 148-156. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
8. Gasmi A., Peana M., Pivina L., Srinath S., Gasmi Benahmed A., Semenova Y., Menzel A., Dadar M., Björklund G. Interrelations between COVID-19 and other disorders // Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 224. – P. 108651. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108651.
9. Guerrero C., Garay A., Ariza-Solé A. et al/ Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry // Thromb. Res. – 2018. – Vol. 167. – P. 142-148. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.024.
10. Jalali Z., Khademalhosseini M., Soltani N., Esmaili Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview // BMC. Cardiovasc. Disord. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 185. DOI: 10.1186/s12872-021-01990-y.
11. Merad M., Martin J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 355-362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
12. Pedersen K. M., Çolak Y., Ellervik C., Hasselbalch H. C., Bojesen S. E., Nordestgaard B. G. Smoking and increased white and red blood cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 965-977. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312338.
13. Ranard L. S., Fried J. A., Abdalla M., Anstey D. E., Givens R. C., Kumaraiah D., Kodali S. K., Takeda K., Karmaliotis D., Rabbani L. E., Sayer G., Kirtane A. J., Leon M. B., Schwartz A., Uriel N., Masoumi A. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection // Circ. Heart. Fail. – 2020. – Vol. 13, № 7. – P. e007220. DOI: 10.1161/CIRCHeartFailure.120.007220.
14. Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Travel. Med. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 34. – P. 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
15. Schwertz H., Köster S., Kahr W. H., Michetti N., Kraemer B. F., Weitz D. A., Blaylock R. C., Kraiss L. W., Greinacher A., Zimmerman G. A., Weyrich A. S. Anucleate platelets generate progeny // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 18. – P. 3801-3809. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239558.
16. Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J. Á., Puskás L. G., Szebeni G. J. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2889. DOI: 10.3390/jcm10132889.
17. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin to disrupt respiratory function and escape immunity // ChemRxiv. – 2022. URL: <https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/61ec153b8d70c3d3600a0e6b/original/covid-19-attacks-the-1-beta-chain-of>

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. 8, pp. 117-123. (In Russ.)
2. Kudlay D.A., Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A. COVID-19 diagnosis. Methods and problems of SARS-CoV-2 virus detection in a pandemic. *Vrach*, 2020, vol. 31, no. 8, pp. 5-10. (In Russ.)
3. *Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Versiya 8.0 (03.09.2020)* [Prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Provisional guidelines of the Russian Ministry of Health. Version 8.0 (03.09.2020)]. Available: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf.
4. *Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Versiya 9.0 (26.10.2020)* [Prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Provisional guidelines of the Russian Ministry of Health. Version 9.0 (26.10.2020)]. Available: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097.
5. Atik D., Kaya H.B. Evaluation of the relationship of MPV, RDW and PVI parameters with disease severity in COVID-19 patients. *Acta. Clin. Croat.*, 2021, vol. 60, no. 1, pp. 103-114. doi: 10.20471/acc.2021.60.01.15.
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Konkle B., Mohler E.R., Reilly M.P., Berger J.S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 148-156. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
8. Gasmi A., Peana M., Pivina L., Srinath S., Gasmi Benahmed A., Semenova Y., Menzel A., Dadar M., Björklund G. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin. Immunol.*, 2021, vol. 224, pp. 108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651.
9. Guerrero C., Garay A., Ariza-Solé A. et al. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry. *Thromb. Res.*, 2018, vol. 167, pp. 142-148. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.024.
10. Jalali Z., Khademalhosseini M., Soltani N., Esmaili Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC. Cardiovasc. Disord.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 185. doi: 10.1186/s12872-021-01990-y.
11. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
12. Pedersen K.M., Çolak Y., Ellervik C., Hasselbalch H.C., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Smoking and increased white and red blood cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, vol. 39, no. 5, pp. 965-977. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312338.
13. Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M., Anstey D.E., Givens R.C., Kumaraiah D., Kodali S.K., Takeda K., Karmaliotis D., Rabbani L.E., Sayer G., Kirtane A.J., Leon M.B., Schwartz A., Uriel N., Masoumi A. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circ. Heart Fail.*, 2020, vol. 13, no. 7, pp. e007220. doi: 10.1161/CIRCHeartFailure.120.007220.
14. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, vol. 34, pp. 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
15. Schwertz H., Köster S., Kahr W.H., Michetti N., Kraemer B.F., Weitz D.A., Blaylock R.C., Kraiss L.W., Greinacher A., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Anucleate platelets generate progeny. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 18, pp. 3801-3809. doi: 10.1182/blood-2009-08-239558.
16. Szalontai K., Gémes N., Furák J., Varga T., Neuperger P., Balog J.Á., Puskás L.G., Szebeni G.J. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 13, pp. 2889. doi: 10.3390/jcm10132889.
17. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin to disrupt respiratory function and escape immunity. *ChemRxiv*, 2022. Available: <https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/61ec153b8d70c3d3600a0e6b/original/covid-19-attacks-the-1-beta-chain-of>

hemoglobin-to-disrupt-respiratory-function-and-escape-immunity.pdf. DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v11

18. Wolff D., Nee S., Hickey N. S., Marscholke M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review // *Infection*. – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 15-28. DOI: 10.1007/s15010-020-01509-1.

original/covid-19-attacks-the-1-beta-chain-of-hemoglobin-to-disrupt-respiratory-function-and-escape-immunity.pdf. doi: 10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v11

18. Wolff D., Nee S., Hickey N.S., Marscholke M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, 2021, vol. 49, no. 1, pp. 15-28. doi: 10.1007/s15010-020-01509-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Тел.: +7 (343) 214-86-52.

Измозжерова Надежда Владимировна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
фармакологии и клинической фармакологии.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID 0000-0001-7826-9657

Попов Артем Анатольевич

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой
госпитальной терапии и скорой медицинской помощи.
E-mail: art_popov@mail.ru
ORCID 0000-0001-6216-2468

Цветков Андрей Игоревич

кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой
общественного здоровья и здравоохранения.
E-mail: cp-gendir@mail.ru
ORCID 0000-0002-8751-672

Кадников Леонид Игоревич

аспирант кафедры фармакологии и клинической
фармакологии.
E-mail: kadn-leonid@mail.ru
ORCID 0000-0002-2623-2657

Испавский Владислав Евгеньевич

аспирант кафедры фармакологии и клинической
фармакологии.
E-mail: ispavsky@yandex.ru
ORCID 0000-0001-8152-6474

Кича Дмитрий Иванович

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования России,
доктор медицинских наук, профессор кафедры организации
здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских
технологий и гигиены ФПКМР Медицинского института.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Тел.: +7 (985) 005-17-23.
E-mail: d_kicha@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6529-372X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural State Medical University,
3, Repina St.,
Yekaterinburg, 620028.
Phone: +7 (343) 214-86-52.

Nadezhda V. Izmozherova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department.
Email: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID 0000-0001-7826-9657

Artem A. Popov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Hospital Therapy and Emergency Care Department.
Email: art_popov@mail.ru
ORCID 0000-0001-6216-2468

Andrey I. Tsvetkov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Public Health and Health Care Department.
Email: cp-gendir@mail.ru
ORCID 0000-0002-8751-672

Leonid I. Kadnikov

Post-Graduate Student of Pharmacology and Clinical
Pharmacology Department.
Email: kadn-leonid@mail.ru
ORCID 0000-0002-2623-2657

Vladislav E. Ispavsky

Post-Graduate Student of Pharmacology and Clinical
Pharmacology Department.
Email: ispavsky@yandex.ru
ORCID 0000-0001-8152-6474

Dmitry I. Kicha

RUDN University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Health
Organization, Drug Provision, Medical Technologies and
Hygiene, Faculty for Professional Development of Medical
Workers, Medical Institute.
8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone: +7 (985) 005-17-23.
Email: d_kicha@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6529-372X

Поступила 25.05.2022

Submitted as of 25.05.2022



Случай аденовирусной инфекции, осложненной диффузным альвеолярным кровотечением у пациента, вернувшегося из Шри-Ланки

Р. Ф. САЙФУЛЛИН^{1,2}, М. А. САЙФУЛЛИН^{1,3}, Н. Н. ЗВЕРЕВА^{1,4}, О. Е. АМБРОСИ⁵, В. Р. ВЕНГЕРОВ⁵,
С. К. ПЫЛАЕВА¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ, Москва, РФ

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

⁵ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен редкий случай аденовирусной инфекции, осложненной диффузным альвеолярным кровотечением у ранее здорового 29-летнего иммунокомпетентного пациента во время посещения Шри-Ланки. Заболевание протекало с тяжелой анемией и дыхательной недостаточностью, подтверждено ПЦР-исследованием образцов глоточных смывов и мокроты. После проведения поддерживающей терапии пациент выписался из стационара на 13-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии.

Данный случай демонстрирует возможность тяжелых осложнений при аденовирусной инфекции.

Ключевые слова: аденовирусная инфекция, аденовирус человека, диффузное альвеолярное кровотечение, интерстициальная пневмония, Шри-Ланка

Для цитирования: Сайфуллин Р. Ф., Сайфуллин М. А., Зверева Н. Н., Амброси О. Е., Венгеров В. Р., Пылаева С. К. Случай аденовирусной инфекции, осложненной диффузным альвеолярным кровотечением у пациента, вернувшегося из Шри-Ланки // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 47-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-47-52>

A case of adenovirus infection complicated by diffuse alveolar haemorrhage in a tourist from Sri Lanka

R. F. SAYFULLIN^{1,2}, M. A. SAYFULLIN^{1,3}, N. N. ZVEREVA^{1,4}, O. E. AMBROSI⁵, V. R. VENGEROV⁵, S. K. PYLAEVA¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Municipal Clinical Hospital no. 52, Moscow, Russia

³N. F. Gamaleya Research National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁵Infectious Diseases Clinical Hospital no. 1, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a rare case of adenovirus infection complicated by diffuse alveolar hemorrhage in a 29 y.o. immunocompetent patient which developed during a trip to Sri Lanka. The course of the disease was accompanied by severe anemia and respiratory insufficiency, etiology of the disease was confirmed by polymerase chain reaction of pharyngeal swabs and sputum sample. After successful supportive treatment, the patient was discharged on the 13th day of hospital stay to continue treatment in the out-patient settings. This case demonstrates the possibility of severe complications in case of adenovirus infection.

Key words: adenovirus infection, human adenovirus, diffuse alveolar hemorrhage, interstitial pneumonia, Sri Lanka

For citations: Sayfullin R. F., Sayfullin M. A., Zvereva N. N., Ambrosi O. E., Vengerov V. R., Pylaeva S. K. A case of adenovirus infection complicated by diffuse alveolar haemorrhage in a tourist from Sri Lanka. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 47-52 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-47-52>

Для корреспонденции:
Сайфуллин Руслан Фаридович
E-mail: ppsaifullin@rambler.ru

Correspondence:
Ruslan F. Sayfullin
Email: ppsaifullin@rambler.ru

Аденовирусы традиционно относят к патогенам верхних дыхательных путей, с развитием самопроходящего заболевания с симптомами фарингита, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии. Однако в литературе описаны случаи тяжелой вирусной пневмонии у иммунокомпетентных взрослых [3] и

развития диффузного альвеолярного кровотечения у детей и иммунокомпрометированных взрослых при аденовирусных острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) [1, 6, 8].

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) представляет собой синдром, который осложня-

ет многие клинические состояния и может быть опасным для жизни, требуя немедленного лечения [4, 11]. Наиболее часто ДАК становится осложнением аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки (СКВ) и системных васкулитов [4, 12]. Описаны случаи развития ДАК при приеме ряда лекарственных препаратов, на фоне употребления кокаина [4, 5]. В то же время ДАК может развиваться как осложнение онкологических заболеваний и различных инфекций [4]. У иммунокомпетентных пациентов к наиболее важным инфекциям, вызывающим ДАК, относятся грипп А (H1N1), лихорадка денге, лептоспироз, малярия и инфекция, вызванная *S. aureus* [11]. Имеются отдельные описания ДАК, развившегося на фоне стронгилоидоза [10], метапневмовирусной инфекции [9], респираторного микоплазмоза [7], гистоплазмоза [2].

Представляем клинический случай развития диффузного легочного кровотечения, ассоциированного с аденовирусом человека, у ранее здорового российского туриста во время посещения Шри-Ланки, находившегося на лечении с последующим амбулаторным катамнестическим наблюдением в ИКБ № 1 в ноябре-декабре 2019 г. Проведена оценка клинических, лабораторных, инструментальных данных. Лабораторные исследования проводились при помощи анализаторов ABX Pentra 80 (Horiba, Япония), AU 680, DxH (Beckman Coulter, США), Immulite 2000 (Siemens, Германия), а также ручными методиками на зарегистрированных наборах реактивов в соответствии с инструкцией производителя. Исследование биоматериала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось при помощи наборов «АмплиСенс» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) согласно инструкции производителя. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки выполнена на спиральном томографе Toshiba Aquilion 64.

Пациент Н. (29 лет) поступил в приемное отделение (ГБУЗ «ИКБ № 1») 22.11.2019 г. с жалобами на слабость, одышку, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, головокружение, сильный кашель, повышение температуры.

Пациент Н. не имеет хронических заболеваний, последняя плановая диспансеризация в сентябре 2019 г., тогда концентрация гемоглобина составляла 140 г/л (со слов пациента). Употребление алкоголя и инъекционных наркотиков, электронных сигарет, вейпов, ингаляций химических препаратов отрицает. У пациента отсутствовали факторы риска по ВИЧ-инфекции. Семейный и аллергический анамнез не отягощены.

На момент начала заболевания находился на острове Шри-Ланка с туристической целью (12.11.2019 – 22.11.2019). Очевидных контактов с животными, инфекционными больными не было. Проживал в отеле. Купался в океане и бассейне. Пил напитки со льдом. 18.11.2019 г. поднимался в гору

(со слов, высота приблизительно 600 м), курил сигареты местного производства.

Заболевание началось вечером 18.11.2019 г. с появления озноба, субъективного ощущения подъема температуры тела. В ночь с 18.11.2019 г. на 19.11.2019 г. отмечал появление резкой слабости, боли в грудной клетке, нарастающей одышки и кашля с обильным кровохарканьем. 19.11.2019 г. незамедлительно после появления кровохарканья обратился за медицинской помощью. Осмотрен врачом по месту отдыха, принимал рекомендованные препараты (амоксиклав/клавуланат, эуфиллин, преднизолон, доза неизвестна). На фоне лечения кровохарканье остановилось в течение 12 ч, отмечал улучшение общего самочувствия. Снова почувствовал подъем температуры тела, нарастающую слабость и одышку, учащение кашля 21.11.2019 г. После возвращения в Москву 22.11.2019 г. (5-й день болезни) вызвал бригаду скорой медицинской помощи, госпитализирован в ГБУЗ «ИКБ № 1» ДЗМ.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное гипоксемией смешанного генеза. Пациент в сознании, менингеальной и очаговой симптоматики нет. SpO₂ 85%, ЧД 24/мин, ЧСС 120/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Аксиллярная температура тела 39,2°C. Кожа и видимые слизистые бледные, налетов, сыпи, геморагий, экхимозов не выявлено. Миндалины не увеличены, налеты отсутствовали. Кашель непродуктивный. При аускультации легких – дыхание жесткое, ослаблено с двух сторон, над всеми отделами легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы, больше справа. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, доступный пальпации. Печень выступала из-под края реберной дуги на 4 см. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и диурез не нарушены. Дизурии не было.

При поступлении выставлен диагноз: внебольничная двухсторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Из-за нарастания дыхательной недостаточности в приемном отделении получал увлажненный кислород через лицевую маску. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации.

В общем анализе крови при поступлении (22.11.2019 г.) выявлена нормоцитарная, нормохромная анемия тяжелой степени (концентрация гемоглобина – 62 г/л), увеличение количества лейкоцитов (преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов). Дальнейшая динамика показателей гемограммы приведена в таблице.

В биохимическом анализе крови при поступлении (22.11.2019 г.) отмечены повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ – 300 Ед/л при N < 50, АЛТ – 90 Ед/л при N < 50), умеренное повышение концентрации общего билирубина (46 мкмоль/л, N < 21,0), С-реактивного белка (27,4 мг/л, N < 6,0), мочевины (9,9 мкмоль/л,

Таблица. Динамика показателей гемограммы пациента
Table. Changes of the patient's hemogram parameters

Показатель	22.11.2019	23.11.2019	24.11.2019	25.11.2019	02.12.2019	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	62	51	71	84	98	130-160
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,18	1,74	2,47	2,88	3,28	4,0-5,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	231	254	223	278	390	180-320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	19,4	11,1	11,7	12,6	5,9	4,0-9,0

$N < 7,2$), креатинина (111 мкмоль/л, $N < 110$). В общем анализе мочи отклонений не выявлено.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки при поступлении (22.11.2019 г.) по всем легочным полям справа и слева на фоне резко обогащенного сосудисто-интерстициального рисунка определяются многочисленные очаговые тени, местами сливающиеся. Корни расширены, перекрываются описанными изменениями. Сердце обычных размеров и конфигурации. Аорта не изменена. Диафрагма и реберные синусы дифференцируются. На рентгенограмме придаточных пазух носа выявлено снижение прозрачности гайморовых пазух за счет отека слизистой оболочки.

Учитывая дебют заболевания появлением лихорадки, слабости и кашля, выявление на рентгенограмме диффузных изменений легких, проведено выявление возбудителей респираторных инфекций. ПЦР-исследование глоточных смывов от 23.11.2019 г. (6-й день болезни): генетический материал *Coronavirus* (сезонные штаммы), *Bocavirus*, *RS-virus*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza virus 1-4*, *Rinovirus* – отрицательно, ДНК *adenovirus* – обнаружена.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз: аденовирусная инфекция, двухсторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 2-й степени, гемофтизис, анемия тяжелой степени. В связи с тяжестью состояния пациента, наличием гемофтизиса проведено дообследование для исключения коинфекций как возможной причины столь тяжелого течения заболевания.

Выполнено исследование маркеров воспаления (25.11.2019 г., 8-й день болезни): прокальцитонин – 0,42 нг/мл ($N < 0,5$ нг/мл), растворимый рецептор к интерлейкину-2 – 990 Ед/мл ($N 158-623$ Ед/мл), интерлейкин-6 < 2 пг/л ($N 0-6,4$ пг/мл), липополисахаридсвязывающий белок – 9 мкг/дл ($N 0-12$ мкг/дл).

Результаты иммунохимических исследований на антиген и антитела HIV, антитела к *T. pallidum*, HCV, *M. pneumoniae*, *Chl. pneumonia*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Leptospira* spp., антигены HBV и *Legionella* spp. были отрицательными.

При бактериоскопическом исследовании мокроты кислотоустойчивые бактерии не обнаружены, в мазках из носа и ротоглотки выявлен рост *S. viridans*.

Малярийные плазмодии в толстой капле и мазке крови не обнаружены.

ПЦР-исследования глоточных смывов от 25.11.2019 г. – генетический материал *Legionella* spp., *Chlamidia* spp., *Mycoplasma* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Influenza A/B*, *Parvovirus B19*, *Enterovirus* – не обнаружен. В парных ПЦР-исследованиях мокроты выявлены ДНК аденовируса. Серотипирование выделенного аденовируса не проводилось.

Для уточнения характера диффузных изменений в легких 25.11.2019 г. проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК): по всем легочным полям на фоне неравномерного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла прослеживаются множественные, плохо очерченные центрилобулярные очаги V- и Y-образной структуры. Стенки бронхов неравномерно утолщены, просветы отдельных расширены по типу тракционных бронхоэктазов (рис. 1).

Опираясь на данные КТ ОГК, гемофтизис расценили как проявление ДАК. Так как были получены отрицательные результаты обследования на коинфекции, проводился дифференциальный диагноз с течением системных заболеваний как возможной причины гемофтизиса.

Дальнейший дифференциальный диагноз включал такие заболевания, как микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, синдром Гудпасчера без поражения клубочков, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка. Для исключения системных заболеваний (включая системные васкулиты) 27.11.2019 г. (10-й день болезни) было проведено обследование на наличие аутоантител (антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, базальной мембране клубочков, кардиолипину, фосфатидилсерину, бета-2-гликопротеину, миелопероксидазе, протеиназе-3), получены отрицательные результаты.

Стало известно, что 27.11.2019 г. у спутницы пациента Н., которая была с ним во время поездки, развилась типичная для аденовирусной инфекции симптоматика в виде лихорадки, назофарингита, конъюнктивита. Ей было выполнено ПЦР-исследование глоточного смыва, обнаружена ДНК *adenovirus*.

Таким образом, результаты дообследования позволили верифицировать аденовирусную инфекцию как единственную причину заболевания па-

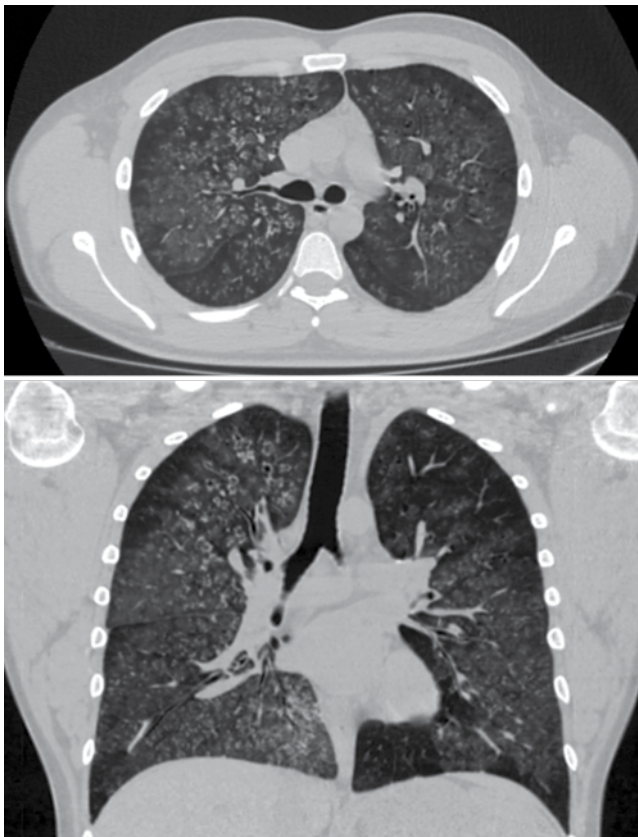


Рис. 1. Пациент Н. КТ ОГК от 25.11.2019 г.
Описание в тексте

Fig. 1. Patient N. Chest CT as of 25.11.2019. Described in the text

циента Н. Был установлен диагноз: аденовирусная инфекция, тяжелое течение. Острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 2-й степени, диффузное альвеолярное кровотечение, острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

До получения результатов лабораторных исследований сразу после поступления 22.11.2019 г. (4-й день болезни) была начата эмпирическая терапия: антибиотики (левофлоксацин, цефотаксим, азитромицин), противовирусные препараты (осельтамивир). Учитывая тяжесть состояния, проводилась симптоматическая терапия: кислородная поддержка через назальную канюлю, этамзилат, викасол, омепразол, преднизолон 120 мг/сут. В рамках патогенетической терапии анемии проведена трансфузия эритроцитарной массы – 510 мл. На фоне проводимой терапии 24.11.2019 г. (6-й день болезни, 3-й день госпитализации) температура тела нормализовалась, в условиях ингаляции увлажненным кислородом со скоростью потока 5 л/мин через назальные канюли SpO_2 сохранялась на уровне 95%. Учитывая стабилизацию состояния, для дальнейшего лечения пациент переведен в инфекционное боксированное отделение, где продолжил получать антибактериальную (цефотаксим, левофлоксацин) и гемостатическую (этамзилат) терапию. Антибактериальная терапия прекраще-

на 01.12.2019 г. после получения всех результатов дообследования.

После достижения положительной динамики в виде прекращения лихорадки и купирования дыхательной недостаточности пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии 03.12.2019 г. (16-й день болезни, 12-й день госпитализации) на амбулаторное долечивание.

Через 3 мес. от выписки, 12.03.2020 г., пациент был приглашен на осмотр в рамках катамнестического наблюдения, проведена повторная КТ ОГК (рис. 2). По сравнению с КТ ОГК от 25.11.2019 г. наблюдалось уменьшение количества очагов по типу «матового стекла» в обоих легких. Отмечено появление небольшого участка консолидации паренхимы в сегменте S_3 правого легкого, в котором были просветы расширенных бронхов, формирование локального фиброза преимущественно в кортикальных отделах обоих легких, появление мелких воздушных булл и бронхоэктазов, преимущественно в верхней и средней доле правого легкого. Стенки бронхов фрагментарно утолщены. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены.

При физикальном осмотре отклонений от нормы не выявлено, явления дыхательной недостаточно-

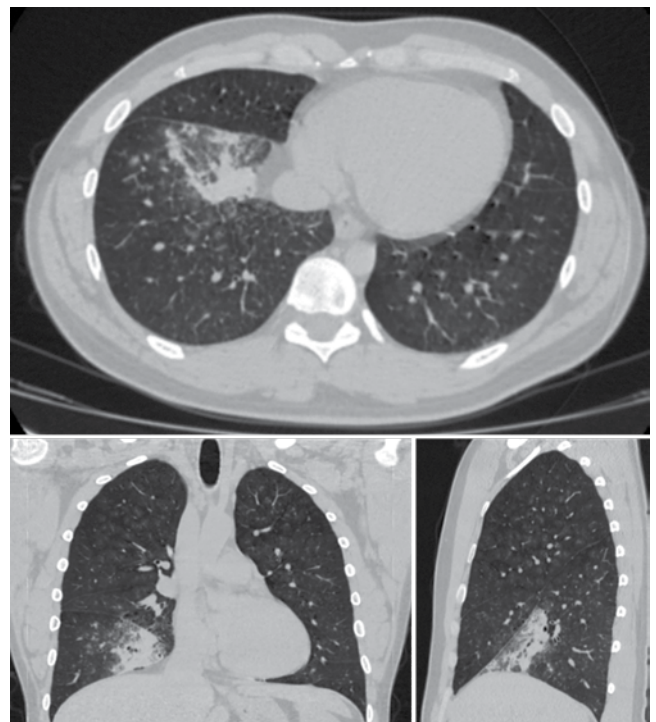


Рис. 2. Пациент Н. КТ ОГК от 12.03.2020 г.
Описание в тексте

Fig. 2. Patient N. Chest CT as of 12.03.2020. Described in the text

сти полностью купированы. В общем анализе крови от 12.03.2020 г. гемоглобин 161 г/л, эритроциты $5,84 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $201,0 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,0 \times 10^9/л$. С-реактивный белок 3,2 г/л, интерлейкин-6 < 2 пг/л.

Комментарий

Представленный клинический случай демонстрирует развитие жизнеугрожающего осложнения на фоне течения аденовирусной инфекции, традиционно считающейся нетяжелой и саморазрешающейся. По нашему мнению, наиболее вероятным провоцирующим фактором его развития стало восхождение в гору. Повышение потребности в кислороде на фоне физической нагрузки и снижения атмосферного давления и парциального давления кислорода привели к гипервентиляции и диффузному повреждению альвеол и капилляров. Тактика врача, оказавшего помощь в Индии, может быть расценена двояко: положительным можно назвать своевременное назначение кортикостероидов. Но учитывая тяжесть состояния, заболевший должен был быть госпитализирован по месту отдыха до стабилизации состояния, так как авиаперелет мог оказаться дополнительным повреждающим фактором. Зачастую объем медицинской помощи может быть ограничен страховкой туриста.

Стоит отметить, что за время пребывания в стационаре у пациента так и не развились характерные клинические признаки аденовирусной инфекции (конъюнктивит, назофарингит), что отличает этот случай от множества других ранее описанных слу-

чаев ДАК при аденовирусной пневмонии у иммунокомпетентных лиц. Учитывая это, постановка диагноза потребовала исключения широкого спектра болезней.

Ретроспективно данный клинический случай был обсужден в контексте пандемии COVID-19: по объективным причинам было невозможно обследование на данную инфекцию в сроки заболевания. Однако против данной гипотезы есть несколько аргументов: первый подтвержденный случай COVID-19 был зарегистрирован позже и в другой географической локации; клиническая картина была нетипичной для COVID-19; лабораторно подтвержденное заболевание COVID-19 у пациента Н. в апреле 2020 г. (через 5 мес. после описанного случая) практически исключает инфицирование SARS-CoV-2 в ноябре 2019 г.

Вывод

Аденовирусная инфекция протекает в подавляющем большинстве случаев как саморазрешающееся заболевание, но может привести к поражению легких на уровне альвеол и может осложниться легочным кровотечением, требующим интенсивной терапии и углубленного обследования для исключения других заболеваний, протекающих с ДАК.

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. Abeysekera R., Kularatne S., Noordeen E., Ratnatunga, N., Bandara J. Fatal pulmonary haemorrhage following adenovirus infection // *Ceyl. Med. J.* - 2013. - Vol. 58, № 2. - P. 84-86. DOI: <http://doi.org/10.4038/cmj.v58i2.5686>.
2. Grover K., Zainah H., Bhatnagar S., Stein T. A rare case of diffuse alveolar hemorrhage secondary to acute pulmonary histoplasmosis // *Case Rep. Infect. Dis.* - 2015. - № 2015. - P. 821749. doi:10.1155/2015/821749.
3. Hakim F. A., Tleyjeh I. M. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2008. - Vol. 27, № 2. - P. 153-158. doi:10.1007/s10096-007-0416-z.
4. Ioachimescu O. C., Stoller J. K. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause // *Cleve Clin. J. Med.* - 2008. - Vol. 75, № 4. doi:10.3949/ccjm.75.4.258.
5. Jiménez-Zarazúa O., López-García J. A., Arce-Negrete L. R., Vélez-Ramírez L. N., Casimiro-Guzmán L., Mondragón J. D. Alveolar hemorrhage associated with cocaine consumption // *Heart Lung*. - 2018. - Vol. 47, № 5. - P. 525-530. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.05.022.
6. Joffe M., Wagner S. D., Tang J. W. Case report: a fatal case of disseminated adenovirus infection in a non-transplant adult haematology patient // *BMC Infect. Dis.* 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 58. Published 2018 Jan 27. doi:10.1186/s12879-018-2962-7.
7. Kane J. R., Shenep J. L., Krance R. A., Hurwitz C. A. Diffuse alveolar hemorrhage associated with *Mycoplasma hominis* respiratory tract infection in a bone marrow transplant recipient // *Chest*. - 1994. - Vol. 105, № 6. - P. 1891-1892. doi:10.1378/chest.105.6.1891.
8. Pertzborn M., Pasala S., Moore M. et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage in the Setting of Adenoviral Infection in an Immunocompetent Child. In: A52. DIFFUSE LUNG DISEASE, ILD, DRUG INDUCED LUNG DISEASE. American Thoracic Society International Conference Abstracts // *Am. Thor. Soc.* - 2020. - P. A1993-A1993. doi:10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A1993.

REFERENCES

1. Abeysekera R., Kularatne S., Noordeen E., Ratnatunga, N., Bandara J. Fatal pulmonary haemorrhage following adenovirus infection. *Ceyl. Med. J.*, 2013, vol. 58, no. 2, pp. 84-86. doi: <http://doi.org/10.4038/cmj.v58i2.5686>.
2. Grover K., Zainah H., Bhatnagar S., Stein T. A rare case of diffuse alveolar hemorrhage secondary to acute pulmonary histoplasmosis. *Case Rep. Infect. Dis.*, 2015, no. 2015, pp. 821749. doi:10.1155/2015/821749.
3. Hakim F.A., Tleyjeh I.M. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 2, pp. 153-158. doi:10.1007/s10096-007-0416-z.
4. Ioachimescu O.C., Stoller J.K. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin. J. Med.*, 2008, vol. 75, no. 4. doi:10.3949/ccjm.75.4.258.
5. Jiménez-Zarazúa O., López-García J.A., Arce-Negrete L.R., Vélez-Ramírez L.N., Casimiro-Guzmán L., Mondragón J.D. Alveolar hemorrhage associated with cocaine consumption. *Heart Lung*, 2018, vol. 47, no. 5, pp. 525-530. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.05.022.
6. Joffe M., Wagner S.D., Tang J.W. Case report: a fatal case of disseminated adenovirus infection in a non-transplant adult haematology patient. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 58. Published 2018 Jan 27. doi:10.1186/s12879-018-2962-7.
7. Kane J.R., Shenep J.L., Krance R.A., Hurwitz C.A. Diffuse alveolar hemorrhage associated with *Mycoplasma hominis* respiratory tract infection in a bone marrow transplant recipient. *Chest*, 1994, vol. 105, no. 6, pp. 1891-1892. doi:10.1378/chest.105.6.1891.
8. Pertzborn M., Pasala S., Moore M. et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage in the Setting of Adenoviral Infection in an Immunocompetent Child. In: A52. DIFFUSE LUNG DISEASE, ILD, DRUG INDUCED LUNG DISEASE. American Thoracic Society International Conference Abstracts. *Am. Thor. Soc.*, 2020, pp. A1993-A1993. doi:10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A1993.

9. Rodriguez-Nava G., Shrestha E., Upadhyay B. et al. Bleeding pneumonia: Diffuse alveolar hemorrhage due to human metapneumovirus // *IDCases*. – 2020. – № 21. – P. e00894. Published 2020 Jun 30. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00894.
10. Steinhaus D. A., Gainor J. F., Vernovsky I., Winsett J., Beer D. J. Survival in a case of diffuse alveolar hemorrhage due to *Strongyloides stercoralis* hyperinfection // *Respir. Med. Case Rep.* – 2012. – № 5. – P. 4-5. Published 2012 Mar 13. doi:10.1016/j.rmedc.2011.12.002.
11. von Ranke F. M., Zanetti G., Hochhegger B., Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review // *Lung*. – 2013. – Vol. 191, № 1. – P. 9-18. doi:10.1007/s00408-012-9431-7.
12. Zamora M. R., Warner M. L., Tuder R., Schwarz M. I. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome // *Medicine (Baltimore)*. – 1997. – Vol. 76, № 3. – P. 192-202. doi:10.1097/00005792-199705000-00005.
9. Rodriguez-Nava G., Shrestha E., Upadhyay B. et al. Bleeding pneumonia: Diffuse alveolar hemorrhage due to human metapneumovirus. *IDCases*, 2020, no. 21, pp. e00894. Published 2020 Jun 30. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00894.
10. Steinhaus D.A., Gainor J.F., Vernovsky I., Winsett J., Beer D.J. Survival in a case of diffuse alveolar hemorrhage due to *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *Respir. Med. Case Rep.*, 2012, no. 5, pp. 4-5. Published 2012 Mar 13. doi:10.1016/j.rmedc.2011.12.002.
11. von Ranke F.M., Zanetti G., Hochhegger B., Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung*, 2013, vol. 191, no. 1, pp. 9-18. doi:10.1007/s00408-012-9431-7.
12. Zamora M.R., Warner M.L., Tuder R., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*, 1997, vol. 76, no. 3, pp. 192-202. doi:10.1097/00005792-199705000-00005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Сайфуллин Руслан Фаридович

ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета.
E-mail: ppsaifullin@rambler.ru
ORCID 0000-0003-0191-3728

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета.
E-mail: dr_saifullin@mail.ru
ORCID 0000-0003-1058-3193

Зверева Надежда Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета.
E-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru
ORCID 0000-0003-2699-0439

Пылаева София Константиновна

ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета.
E-mail: pylaevava2@gmail.com
ORCID 0000-0003-4106-0184

ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 125310, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63.

Амброси Ольга Евгеньевна

заведующая отделением лучевой диагностики.
Тел.: + 7 (499) 190-01-01.
E-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Венгеров Виктор Романович

врач-педиатр
E-mail: vvengerov@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Ruslan F. Sayfullin

Assistant of Children Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty.
Email: ppsaifullin@rambler.ru
ORCID 0000-0003-0191-3728

Mukhammad A. Sayfullin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Children Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty.
Email: dr_saifullin@mail.ru
ORCID 0000-0003-1058-3193

Nadezhda N. Zvereva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Children Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty.
Email: zvereva_nadezhda@mail.ru
ORCID 0000-0003-2699-0439

Sofya K. Pylaeva

Resident of Children Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty.
Email: pylaevava2@gmail.com
ORCID 0000-0003-4106-0184

Infectious Diseases Clinical Hospital no. 1, 63, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125310.

Olga E. Ambrosi

Head of X-Ray Diagnosis Department.
Phone: + 7 (499) 190-01-01.
Email: ikb1@zdrav.mos.ru

Viktor R. Vengerov

pediatrician
Email: vvengerov@yandex.ru



Милиарно-язвенный туберкулез полости рта у пациентки с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции

А. В. КУКУРИКА¹, Е. И. ЮРОВСКАЯ², В. А. ЛЯХИМЕЦ³

¹Городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

³Городской противотуберкулезный диспансер, г. Донецк, Украина

РЕЗЮМЕ

Милиарно-язвенный туберкулез – редкая форма туберкулеза кожи. Приведены данные 5 клинических случаев милиарно-язвенного туберкулеза полости рта и губ, описанных в литературе. Представлено собственное клиническое наблюдение успешного излечения милиарно-язвенного туберкулеза полости рта, красной каймы губ и кожи нижней губы на фоне туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. Сложность случая была обусловлена длительным диагностическим поиском (10 мес.), выраженной иммуносупрессией, лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез кожи, милиарно-язвенный туберкулез, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Кукурика А. В., Юровская Е. И., Ляхимец В. А. Милиарно-язвенный туберкулез полости рта у пациентки с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-53-58>

Tuberculosis Cutis Orificialis of the Oral Cavity in a HIV Positive Patient with Pulmonary Tuberculosis

A. V. KUKURIKA¹, E. I. YUROVSKAYA², V. A. LYAKHIMETS³

¹Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

²Republican Clinical TB Hospital, Donetsk, Ukraine

³Municipal TB Dispensary, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

Tuberculosis cutis orificialis is a rare form of cutaneous tuberculosis. The article presents 5 clinical cases of tuberculosis cutis orificialis of the oral cavity and lips that were described in publications. We present our own clinical case of successful treatment of tuberculosis cutis orificialis of the oral cavity, red border of the lips and skin of the lower lip against the background of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis in a HIV positive patient. The case was especially difficult due to a long diagnostic search (10 months), severe immunosuppression, and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: cutaneous tuberculosis, tuberculosis cutis orificialis, multiple drug resistant tuberculosis, HIV infection, differential diagnosis

For citations: Kukurika A. V., Yurovskaya E. I., Lyakhimets V. A. Tuberculosis cutis orificialis of the oral cavity in a HIV positive patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 53-58 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-53-58>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Туберкулез кожи (ТК) – гетерогенная группа дерматологических заболеваний, вызываемых микобактериями туберкулезного комплекса, различающихся по клиническим, морфологическим проявлениям и исходу. ТК – достаточно редкая форма внелегочного туберкулеза (ВЛ ТБ), частота которой не превышает 0,1% в общей структуре заболеваемости туберкулезом и 1,5% среди ВЛ ТБ [14, 19]. Кожа не является благоприятной средой для жизнедеятельности микобактерий туберкулеза (МБТ) из-за особенностей теплообмена, газообмена, pH, развитой сосудистой сети [4, 5], поэтому ТК чаще развивается путем эндогенной (лимфогенной

и гематогенной) диссеминации при наличии туберкулезных очагов в других органах, реже – при экзогенном инфицировании МБТ через поврежденную кожу [2, 3].

Милиарно-язвенный туберкулез (МЯ ТБ), или tuberculosis cutis orificialis (ТБ СО), относится к локализованным формам специфического поражения кожи. Первичные морфологические элементы – папулы эритематозно-желтого цвета размерами от 1 до 3 мм, которые характеризуются высокой склонностью к абсцедированию, распаду, изъязвлению и слиянию [7, 20]. Чаще всего папулы локализуются в местах перехода кожи в слизистые оболочки

у естественных отверстий – в носовой, оральной, аногенитальной области [15, 20]. Папулы быстро превращаются в пустулы, изъязвляются, сливаются, образуя резко болезненные, кровоточащие мелкие язвы неправильной формы с фестончатыми краями, зернистым дном, покрытым серыми грануляциями и серозно-гнойным экссудатом [8]. На дне язв формируются казеозные бугорки (зерна Треля), за счет которых происходит серпигинирующий рост язв. Поражение кожи и слизистых оболочек вышеперечисленных областей происходит вследствие аутоинокуляции МБТ при массивном бактериовыделении из верхних дыхательных путей (спутогенный путь) или выделения МБТ с мочой и каловыми массами (при туберкулезном поражении кишечника, мочевого пузыря и мочевыводящих путей), затрудняет прием пищи, акт мочеиспускания и дефекации [15].

Проанализированы 5 клинических случаев МЯ ТБ полости рта, описанные в литературе (табл.), среди них было поражение десен [21], полости рта, губ, слизистой оболочки щек, твердого неба [12, 13]. Сроки выявления составили от 1 до 12 мес. Во всех случаях диагностирована патология в легких, диагноз туберкулеза подтвержден бактериологически, в том числе в 2 случаях с помощью полимеразной цепной реакции. В гистологических препаратах из очагов поражения обнаружены гранулематозное воспаление, казеозный некроз. В 3 случаях МБТ обнаружены в отделяемом из кожных язв, из них 2 – молекулярно-генетическими методами. Среди включенных в таблицу пациентов не было ВИЧ-позитивных, чувствительность МБТ к про-

тивотуберкулезным препаратам 1-й линии была сохранена. Во всех случаях назначено лечение по 1-му режиму, заживление язв наступило в сроки от 2 до 9 мес.

Подавляющее большинство случаев ТК выявляется на этапе самостоятельного обращения больных в клинику [1, 6, 12], при этом основную проблему составляют длительная верификация диагноза и позднее начало лечения. Представляем клинический случай МЯ ТБ слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи нижней губы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя у пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Клинический случай

Больная А. (48 лет) поступила в противотуберкулезный стационар с жалобами на наличие длительно не заживающих, болезненных язв в полости рта и на коже лица в области правого угла рта, затруднение при приеме пищи. Из анамнеза жизни известно, что проживает с матерью в удовлетворительных социально-бытовых условиях, не работает. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Профилактические осмотры проходит нерегулярно, последний раз – 2 года назад. Аллергологический и генетический анамнез не отягощены. В прошлом злоупотребляла алкоголем и наркотическими веществами. Состоит на диспансерном учете у инфекциониста по поводу ВИЧ-инфекции на протяжении 8 лет, антиретровирусную терапию (АРТ) не получает.

Таблица. Краткая характеристика случаев милиарно-язвенного туберкулеза из зарубежной практики

Table. Summary of cases of tuberculosis cutis orificialis from foreign practice

№	Пол, возраст	Срок выявления, мес.	Туберкулез легких, МБТ	Туберкулез кожи, МБТ	Гистология	Лечение	Исход	Ссылка
1	Ж, 35 лет	6	Диссеминация МБТ+	Десна МБТ-/ПЦР+	Гранулемы из эпителиоидных клеток, гигантские клетки Лангханса, казеозный некроз	4 HRZE + 2 HR	Полное заживление язв по окончании 6 мес. лечения	[19]
2	М, 48 лет	12	Диссеминация МБТ+	Десна МБТ+/ПЦРх	Гигантские клетки Лангханса и гистиоциты вокруг казеозного некроза	9 HRZE	Заживление язв по окончании 9 мес. лечения	[17]
3	М, 50 лет	1	Диссеминация, полости МБТ+/ПЦР+	Полость рта, слизистая оболочка щеки, губы, твердое небо МБТ+/ПЦР+	Гранулемы из казеозных эпителиоидных клеток	4 HRZE + 2 HR	Полное заживление язв по окончании 6 мес. лечения	[13]
4	Ж, 34 лет	9	Инфильтрат в в/д справа МБТ+/ПЦР+	Верхняя губа МБТ+/ПЦРх	Плотный инфильтрат из субэпителиальных клеток и гранулематозное воспаление	4 HRZE + 2 HR	Заживление язвы по окончании 2 мес. лечения	[18]
5	М, 65 лет	3	Инфильтраты в/д МБТ+	Полость рта, правая губа МБТх/ПЦРх	Гранулематозное воспаление, казеозный некроз	хHRZE	Заживление язв на фоне лечения	[12]

Примечание: М – мужчина; Ж – женщина; МБТ – микобактерии туберкулеза (бактериологические методы); ПЦР – полимеразная цепная реакция (молекулярно-генетические методы); х – данные отсутствуют; Н – изониазид; Р – рифампицин; Z – пиразинамид; Е – этамбутол

Считает себя больной в течение 10 мес., когда появились жалобы на длительно не заживающее болезненное образование слизистой оболочки правой щеки. Лечилась самостоятельно, обратилась в общую лечебную сеть спустя 5 мес. от начала заболевания в связи с увеличением образования в размере, поражением полости рта, красной каймы губ и кожи лица в области правого угла рта. Консультирована стоматологом и челюстно-лицевым хирургом. Выставлен предварительный диагноз: новообразование нижней губы. От госпитализации в стационар отказалась. Состояние больной продолжало ухудшаться, спустя 5 мес. повторно обратилась к челюстно-лицевому хирургу, выполнена биопсия очага поражения, согласно гистологическому заключению – гранулематозное воспаление саркоидного типа. Выставлен предварительный диагноз: саркоидоз нижней губы и правой щеки. Дообследована, выявлена патология в легких. Консультирована фтизиатром, инфекционистом, для дальнейшего лечения госпитализирована в противотуберкулезный стационар.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное, индекс массы тела – 20,35 кг/м², температура – 36,7°С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. На слизистых оболочках полости рта, красной каймы губ, коже лица в области угла рта справа – мягкая кратерообразная язва с неровными контурами размером 2,5 × 3,0 см, болезненная при пальпации, покрытая коркой, окружающие ткани отечны, гиперемированы (рис. 1). Регионарные лимфоузлы увеличены, плотные, болезненные при пальпации, не спаянные с окружающими мягкими тканями. Над легкими перкуторно ясный легочный звук, аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений – 22 в минуту. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 84 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.



Рис. 1. Туберкулезная язва при поступлении
Fig. 1. Tuberculous ulcer on admission

Печень +2 см. Стул, диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

В мокроте методом микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ 3+), методом GeneXpert выявлены МБТ, устойчивые к рифампицину (R). При посеве мокроты на жидкую питательную среду на аппарате Bactec MGIT 960 получен рост МБТ. Иммунный статус: CD4 – 60 кл/мкл, вирусная нагрузка – 29 515 РНК-копий/мл.

По данным общего анализа крови: признаки воспаления и железодефицитной анемии легкой степени тяжести (гемоглобин – 92,0 г/л, эритроциты – 2,8 Т/л, лейкоциты – 3,2 Г/л, палочкоядерные – 10%, сегментоядерные – 77%, лимфоциты – 7%, моноциты – 4%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 50 мм/ч). В общем анализе мочи признаки нефропатии, вероятно, обусловленной ВИЧ-инфекцией (удельный вес – 1018, белок – 0,38 г/л, эритроциты неизмененные – 3-5 в поле зрения, лейкоциты – 8-10 в поле зрения). Биохимический анализ крови в пределах нормы.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в легких тотально мелкие очаги диссеминации средней интенсивности, лимфангит. Корни расширены за счет увеличенных внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Слева уплощен купол диафрагмы, плевральные наслоения, шварты, синус не определяется (рис. 2).

На основании клинико-рентгенологической картины и данных дополнительных исследований центральной врачебной консультативной комиссией выставлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования без АРТ. Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации. МБТ(+). ЛУ (R). Туберкулез ВГЛУ. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.



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

До получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) назначено лечение по 4-му режиму химиотерапии: пиразинамид (Z) 1,5 г, этамбутол (Е) 0,8 г, канамицин (Km) 0,8 г, левофлоксацин (Lfx) 0,5 г, этионамид (Et) 0,5 г, циклосерин (Cs) 0,5 г. Позже присоединена АРТ по схеме: абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС), эфкур (EFV). Помимо этиотропной терапии, получала флюконазол, сульфаметоксазол/триметоприм, то- тема, фолиевую кислоту.

После получения результата ТЛЧ, выявившего устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, капреомицину, случай зарегистрирован как туберкулез с МЛУ.

При этом из отделяемого, полученного с пораженной поверхности нижней губы методом GeneXpert, выявлены МБТ, устойчивые к R. Пересмотрены результаты ранее проведенного гистологического исследования биопсии губы. Изменения, описанные как саркоидоз, были отнесены к туберкулезному поражению соединительной ткани. Сформулирован окончательный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на АРТ. Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации. МБТ(+). МЛУ (H, R, S, Cm). Туберкулез ВГЛУ. МЯ ТБ слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи нижней губы. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Лечение продолжено по прежней схеме, назначена антисептическая обработка язвы 3%-ной перекисью водорода, полоскание раствором «Ротокан», аппликации облепихового масла.

Спустя 6 нед. на фоне проводимой терапии произошло заживление язвы, сопровождающееся рубцовыми изменениями красной каймы и кожи нижней губы (рис. 3, 4). Рентгенологически с обеих сторон в легких уменьшение и уплотнение очагов диссеминации.

Завершила полный курс лечения по 4-му режиму химиотерапии: в интенсивную фазу приняла 240 доз в условиях стационара, в поддерживающую фазу – 360 доз на амбулаторном этапе. Достигнуты стойкая конверсия мокроты, отсутствие клинических проявлений, выраженная положительная рентгенологическая динамика (рис. 5).

Комментарий

ТК на сегодняшний день отличается выраженным клиническим полиморфизмом и неоднозначной патоморфологической картиной, что значительно усложняет диагностику [13]. Согласно исследованиям, МЯ ТК может протекать под маской злокачественных новообразований, саркоидоза, грибковых инфекций (актиномикоз, паракокцидиомикоз), вирусных инфекций (простой герпес), бактериальных инфекций (язвенный сифилид, лепра), паразитарных инфекций (лейшманиоз), ксантогранулематоза,



Рис. 3. Туберкулезная язва спустя 4 недели лечения
Fig. 3. Tuberculous ulcer after 4 weeks of treatment



Рис. 4. Туберкулезная язва спустя 6 недель лечения
Fig. 4. Tuberculous ulcer after 6 weeks of treatment



Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки по окончании лечения
Fig. 5. Chest X-ray at the end of treatment

афтозных язв, эрозивной формы красного плоского лишая и других [3, 7, 10, 11, 13].

Диагностический путь в представленном случае составил 10 мес., так как был расценен как проявления саркоидоза по гистологическим данным. Выделяют абсолютные и относительные критерии постановки диагноза ТК [16]: к абсолютным относятся рост колонии МБТ на питательных средах и выявление МБТ молекулярно-генетическими методами [9], к относительным – данные анамнеза и клинические проявления, наличие очага туберкулезной инфекции, гистологически – выявление гранулем, микроскопически – КУМ. Сходство клинической картины с саркоидозом не позволило врачам заподозрить и специфическое поражение кожи при первичном обращении пациентки. Постановку диагноза также затруднило отсутствие первоначально информации о ВИЧ-статусе, что могло бы способствовать более ранней консультации инфекциониста и предположению о туберкулезной этиологии поражения нижней губы. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки имела ме-

сто классическая картина диссеминированного туберкулеза, подтвержденная бактериологически. Следовательно, последовательность событий заключалась в аутоинокуляции МТБ из легких в слизистую оболочку полости рта и вторичном развитии МЯ ТБ. С помощью метода GeneXpert в мокроте и в отделяемом из язвы выявлены МБТ, устойчивые к рифампицину, что позволило сразу обосновать выбор схемы противотуберкулезного лечения по 4-му режиму. Литературные данные и собственный опыт свидетельствуют, что ТК достаточно хорошо поддается этиотропному лечению (табл.). Пациентке была назначена противотуберкулезная терапия согласно спектру лекарственной чувствительности МБТ с планом завершения через 20 мес. (600 доз). Спустя 6 нед. химиотерапии с присоединенной позже АРТ произошли заживление и организация язвы, спустя 8 нед. – пациентка абациллирована (метод посева).

Специфическое поражение следует заподозрить у любого пациента в случае длительного вялотекущего поражения кожи и слизистых оболочек, особенно при наличии факторов риска.

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. Арипова М. А., Хардикова С. А. Дифференциальная диагностика розацеа и туберкулеза кожи // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 203-208.
2. Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Чупров И. Н., Оловянишников И. О., Гурковская Я. Ю., Сыдилов А. А., Чужов А. Л., Овчинникова Ю. Э., Довгало И. Ф., Старшинова А. Диссеминированный туберкулез кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 2. – С. 69-77.
3. Кабулбекова А. А., Оспанова С. А., Омар А. У., Саздыкова Ж. А. Туберкулез кожи: проблемы диагностики // Вестник КазНМУ. – 2012. – № 1. – С. 112-114.
4. Куштан И. В., Грабовская О. В., Теплюк Н. П., Варшавский В. А., Гришина В. Б., Самойлова А. В. Сочетание лихеноидного и колликативного туберкулеза кожи (скрофулодермы) // РМЖ. – 2016. – № 14. – С. 954-957.
5. Парпиева Н. Н., Саипова Н. С., Рахимов Д. Б., Мирадилова Ф. Б. Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 52-57.
6. Полищук Д. С., Полищук С. И., Комарницкая В. С. Клинические случаи локализованных форм туберкулеза кожи // Украинский журнал дерматологии и венерологии, косметологии. – 2014. – Т. 52, № 1. – С. 83-87.
7. Потейко П. И., Крутько В. С., Шевченко О. С., Ходош Э. М. Туберкулез кожи // Медицина неотложных состояний. – 2012. – Т. 46-47, № 7-8. – С. 160-168.
8. Тодорико Л. Д., Ильчишин Т. И. Клинический случай туберкулеза кожи // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2015. – Т. 4, № 23. – С. 121-124.
9. Agarwal P., Singh E. N., Agarwal U. S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // Int. J. Dermatol. – 2017. – Vol. 56, № 11. – P. 1119-1124.
10. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C. M., Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis presenting as mastitis in a prepubertal girl // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2018. – Vol. 99, № 6. – P. 1360-1361.
11. Asmaa S. H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location // Pan. Afr. Med. J. – 2019. – № 32. – P. 81.

REFERENCES

1. Aripova M.A., Khardikova S.A. Differential diagnosis of rosacea and cutaneous tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 203-208. (In Russ.)
2. Zaslavsky D.V., Egorova Yu.S., Chuprov I.N., Olovyanishnikov I.O., Gurkovskaya Ya.Yu., Sydikov A.A., Chuzhov A.L., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F., Starshinova A. Disseminated cutaneous tuberculosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2018, vol. 94, no. 2, pp. 69-77. (In Russ.)
3. Kabulbekova A.A., Ospanova S.A., Omar A.U., Sazdykova Zh.A. Cutaneous tuberculosis: diagnostic challenges. *Vestnik KazNMU*, 2012, no. 1, pp. 112-114. (In Russ.)
4. Kushtan I.V., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Varshavskiy V.A., Grishina V.B., Samoylova A.B. Concurrent tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa. *RMJ*, 2016, no. 14, pp. 954-957. (In Russ.)
5. Parpieva N.N., Saipova N.S., Rakhimov D.B., Miradilova F.B. The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 52-57. (In Russ.)
6. Polischuk D.S., Polischuk S.I., Komarnitskaya V.S. Clinical cases of local forms of cutaneous tuberculosis. *Ukrainskiy Journal Dermatologii i Venerologii, Kosmetologii*, 2014, vol. 52, no. 1, pp. 83-87. (In Russ.)
7. Poteyko P.I., Krutko V.S., Shevchenko O.S., Khodosh E.M. Cutaneous tuberculosis. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2012, vol. 46-47, no. 7-8, pp. 160-168. (In Russ.)
8. Todoriko L.D., Ilchishin T.I. A clinical case of cutaneous tuberculosis. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2015, vol. 4, no. 23, pp. 121-124. (In Russ.)
9. Agarwal P., Singh E.N., Agarwal U.S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Int. J. Dermatol.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 1119-1124.
10. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C.M., Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis presenting as mastitis in a prepubertal girl. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2018, vol. 99, no. 6, pp. 1360-1361.
11. Asmaa S.H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, no. 32, pp. 81.

12. Chauhan V., Mahesh D. M., Panda P., Mahajan S., Thakur S. Tuberculosis Cutis Orificialis (TBCO): a rare manifestation of tuberculosis // *JAPI*. – 2012. – Vol. 60. – P. 48-49.
13. Dey B., Deshpande A. H., Bhat S. H., Singh A. Tuberculosis cutis orificialis with underlying pulmonary tuberculosis in an immunocompetent man // *J. Lab. Physicians*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 457-459.
14. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumouter A. M., Berthé S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali // *Pan. Afr. Med. J.* – 2017. – Vol. 8, № 27. – P. 102.
15. Franco-Paredes C., Marcos L. A., Henao-Martínez A. F., Rodríguez-Morales A. J., Villamil-Gómez W. E., Gotuzzo E., Bonifaz A. Cutaneous mycobacterial infections // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – Vol. 32, № 1. – e00069-18.
16. Gunawan H., Achdiat P. A., Hindritiani R., Essary E. D., Ningtias L. D., Siregar E. P., Sori P. R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 288-291.
17. Iskandarli M., Gerceker Turk B., Yaman B., Ceylan N., Ceylan C. Tuberculosis cutis orificialis in adalimumab related immunosuppressive patient // *Ann. Dermatol.* – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 114-116.
18. Mansfield B. S., Pieton K. Tuberculosis cutis orificialis // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. – Vol. 30; 6 (10): ofz428.
19. Morand J. J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview // *Med. Trop. (Mars)*. – 2006. – Vol. 66, № 3. – P. 229-236.
20. Santos J. B., Figueiredo A. R., Ferraz C. E., Oliveira M. H., Silva P. G., Medeiros V. L. S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment – Part II // *An. Bras. Dermatol.* – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 545-555.
21. Sun W. L., Xu K. L., Chen L. L., Yu Z. S. Tuberculosis cutis orificialis with both gingival involvement and underlying pulmonary tuberculosis // *Aust. Dent. J.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 216-220.
12. Chauhan V., Mahesh D.M., Panda P., Mahajan S., Thakur S. Tuberculosis Cutis Orificialis (TBCO): a rare manifestation of tuberculosis. *JAPI*, 2012, vol. 60, pp. 48-49.
13. Dey B., Deshpande A.H., Bhat S.H., Singh A. Tuberculosis cutis orificialis with underlying pulmonary tuberculosis in an immunocompetent man. *J. Lab. Physicians*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 457-459.
14. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumouter A. M., Berthé S., Touré S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali. *Pan. Afr. Med. J.*, 2017, vol. 8, no. 27, pp. 102.
15. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martínez A.F., Rodríguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E., Bonifaz A. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 32, no. 1, e00069-18.
16. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 288-291.
17. Iskandarli M., Gerceker Turk B., Yaman B., Ceylan N., Ceylan C. Tuberculosis cutis orificialis in adalimumab related immunosuppressive patient. *Ann. Dermatol.*, 2017, vol. 29, no. 1, pp. 114-116.
18. Mansfield B.S., Pieton K. Tuberculosis cutis orificialis. *Open Forum Infect Dis.*, 2019, vol. 30; 6 (10): ofz428.
19. Morand J.J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview. *Med. Trop. (Mars)*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 229-236.
20. Santos J.B., Figueiredo A.R., Ferraz C.E., Oliveira M.H., Silva P.G., Medeiros V.L.S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment. Part II. *An. Bras. Dermatol.*, 2014, vol. 89, no. 4, pp. 545-555.
21. Sun W.L., Xu K.L., Chen L.L., Yu Z.S. Tuberculosis cutis orificialis with both gingival involvement and underlying pulmonary tuberculosis. *Aust. Dent. J.*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 216-220.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер,
врач-фтизиатр.

г. Макеевка, ул. Сорновская, д. 7.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Юровская Екатерина Игоревна

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
врач-фтизиатр.

г. Донецк, пр. Ильича, д. 104а.

E-mail: doctorstoptb@gmail.com

Ляхимец Виктория Андреевна

Городской противотуберкулезный диспансер,
врач-фтизиатр.

г. Донецк, ул. Северная, д. 1.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anastasia V. Kukurika

Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka.

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Ekaterina I. Yurovskaya

Republican Clinical TB Hospital,
Phthisiologist.

104a, Iliicha Ave., Donetsk.

Email: doctorstoptb@gmail.com

Viktoriya A. Lyakhimets

Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

1, Severnaya St., Donetsk.

Поступила 2.11.2021

Submitted as of 2.11.2021



Современные представления о бронхоэктазах у детей

П. А. ФРОЛОВ, М. А. ЖЕСТКОВА, Д. Ю. ОВСЯННИКОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре на основании 31 источника литературных данных представлены актуальные сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и патоморфологии, клинической, компьютерно-томографической семиотике, диагностике и дифференциальной диагностике бронхоэктазов у детей. Рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, профилактике обострений бронхоэктазов приведены с позиций доказательной медицины с учетом руководства Европейского респираторного общества 2021 г.

Ключевые слова: бронхоэктазы, дети, компьютерная томография, диагностика, лечение

Для цитирования: Фролов П. А., Жесткова М. А., Овсянников Д. Ю. Современные представления о бронхоэктазах у детей // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 59-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-59-66>

Modern View on Bronchiectasis in Children

P. A. FROLOV, M. A. ZHESTKOVA, D. YU. OVSYANNIKOV

RUDN University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Based on 31 publications the review provides relevant information on epidemiology, etiology, pathogenesis and pathomorphology, clinical, computed tomographic features, diagnostics, and differential diagnosis of bronchiectasis in children. Recommendations for treatment and management of children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis, and prevention of bronchiectasis exacerbations are given from the standpoint of evidence-based medicine taking into account the guidelines of the European Respiratory Society 2021.

Key words: bronchiectasis, children, computed tomography, diagnostics, treatment

For citations: Frolov P. A., Zhestkova M. A., Ovsyannikov D. Yu. Modern view on bronchiectasis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 59-66 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-59-66>

Для корреспонденции:

Фролов Павел Александрович
E-mail: 9715586@gmail.com

Correspondence:

Pavel A. Frolov
Email: 9715586@gmail.com

Определение и эпидемиология

Бронхоэктазы (БЭ, данный термин повсеместно заменил ранее используемый термин «бронхоэктатическая болезнь») – это полиэтиологическое хроническое инфекционно-воспалительное заболевание бронхов с перибронхиальным фиброзом, характеризующееся хроническим влажным/продуктивным кашлем (более 4 нед.), обострениями и стойким необратимым расширением бронхов, выявляемым посредством компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [4-6].

Подавляющее большинство БЭ формируется в детском возрасте. Распространенность БЭ у детей широко варьирует – от 0,2 до 735 случаев на 100 000 детей, учитывая неоднородность диагностических подходов к БЭ и ограниченный доступ к диагностическим исследованиям (КТ ОГК) у части населения [5, 16]. Среди населения с низким уровнем доходов заболеваемость БЭ выше, как правило, это БЭ постинфекционной этиологии с ранним развитием тяжелого течения заболевания, что было отмечено среди жителей Австралии, островов Тихого океана и коренных жителей Аляски [23]. Постпневмонические локальные БЭ, сопровождающиеся

формированием перибронхиального пневмосклероза, долгое время в отечественной детской пульмонологии назывались хронической пневмонией, при которой пневмосклероз может возникать и без дилатации бронхов (деформирующий бронхит) [1]. В странах с высоким уровнем доходов основной причиной БЭ является муковисцидоз (МВ), тогда как среди БЭ, не связанных с МВ, на зарегистрированную распространенность БЭ влияют диагностические возможности того или иного медицинского учреждения. Наиболее частая этиология БЭ у детей в этих случаях – первичный иммунодефицит, хроническая или рецидивирующая аспирация, пневмония, в том числе рецидивирующая и затяжная, первичная цилиарная дискинезия (ПЦД, включая синдром Зиверта – Картагенера), пороки развития дыхательных путей, рецидивирующий затяжной бактериальный бронхит [4, 23]. Если диагностические возможности конкретного медицинского учреждения по определению этиологии БЭ велики, то идиопатические БЭ практически не регистрируются.

Этиология. Верификация этиологии БЭ (табл. 1) имеет важное значение для разработки эффективных терапевтических подходов, главной задачей которых является предотвращение дальнейшего

Таблица 1. Этиология бронхоэктазов (адапт. по [10])

Table 1. Etiology of bronchiectasis (adapted from [10])

Врожденные бронхоэктазы	
Врожденные бронхоэктазы	Дефект хрящей субсегментарных бронхов (синдром Вильямса – Кэмпбелла), трахеобронхомегалия (синдром Мунье – Куна)
Бронхиальное сужение (обструкция бронхов)	
Врожденные пороки развития	Аномалии и пороки дыхательных путей (например, трахеомалияция, бронхомалияция, стеноз трахеи или бронхов, бронхогенная киста, трахеальный бронх, сосудистое кольцо, аневризма или дилатация легочной артерии)
	Бронхолегочная секвестрация (внутрилобарная)
	Врожденная мальформация дыхательных путей (прежнее название – врожденная кистозная аденоматозная мальформация)
Аспирация инородного тела	Любые мелкие предметы (например, орехи, конфеты, семена травы)
Слизистая пробка	Слизистая пробка (послеоперационная, бронхиальная астма, синдром средней доли)
	Аллергический бронхолегочный аспергиллез
	Бронхоцентрический гранулематоз
Лимфаденопатия	Туберкулез, гистоплазмоз, саркоидоз, опухоли
Внутрипросветная непроходимость бронхов и опухоли	Аденома или рак дыхательных путей, эндобронхиальная тератома, инфекции (например, туберкулез, разрыв эхинококковой кисты легких)
Иммунодефицит	
Дефицит иммуноглобулинов	Агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия, нарушение специфического антителообразования, селективный дефицит IgA, общий переменный иммунодефицит
Дисфункция лейкоцитов	Хроническая гранулематозная болезнь, дефекты подвижности лейкоцитов
Комбинированные иммунодефициты	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи (велокардиофациальный синдром), дефицит CD40 или дефицит лиганда CD40 (гипер-IgM-синдром), атаксия-телеангиэктазия, гипер-IgE-синдром (синдром Иова)
Дефицит комплемента	Дефицит C3, дефицит фиколина-3
Приобретенные иммунодефициты	Фармакологическая иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, белково-энергетическая недостаточность, злокачественные новообразования
Первичное нарушение мукоцилиарного клиренса	
Аномальная секреция	Муковисцидоз и заболевания, ассоциированные с трансмембранным регулятором муковисцидоза
Цилиарная дисфункция	Первичная цилиарная дискинезия, включая синдром Зиверта – Картагенера
Неизвестный механизм	Синдром Юнга (обструктивная азооспермия в сочетании с поражением придаточных пазух носа и бронхов)
Инфекционные и постинфекционные причины	
Затяжной бактериальный бронхит	Повышенный риск (8%) бронхоэктазов при рецидивирующем затяжном бактериальном бронхите (> 3 эпизодов в год), особенно ассоциированным с <i>Haemophilus influenzae</i>
Тяжелая, рецидивирующая или затяжная бактериальная пневмония	Различные микроорганизмы, включая <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
Другие инфекции	Микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии, грибковая инфекция, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Постинфекционный облитерирующий бронхиолит	Любые вирусные инфекции нижних дыхательных путей (чаще всего вызванные аденовирусами типов 7 и 21; грипп, вирус простого герпеса, корь); <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Другие (системные) заболевания	
Облитерирующий бронхиолит	Посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (после трансплантации костного мозга, легких), интерстициальные заболевания легких, синдром Стивенса – Джонсона
Хроническая аспирация	Неврологические расстройства, паралич голосовых связок, дисфункция глотания (дисфагия), расщелина гортани, трахеозофагеальный свищ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Вторичное нарушение мукоцилиарного клиренса	Разнообразные причины, например аномалии ЦНС и/или мышечная слабость со слабым кашлевым рефлексом
Генетические расстройства	Синдром Марфана, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
Системные ревматологические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, рецидивирующий полихондрит, трахеобронхиальный амилоидоз, дерматомиозит
Воздействие токсичных паров и пыли	Аммиак, диоксид азота, другие раздражающие газы, дым, тальк, силикат, липоидные вещества, повреждение легких, ассоциированное с шейпингом и электронными сигаретами

прогрессирования БЭ. В зависимости от этиологии и в связи с различными подходами к терапии принципиально важно выделение двух групп БЭ – связанных и не связанных с МВ [10].

Патогенез и патоморфология. Нарушение целостности стенок, обтурация слизью и отек слизи-

стой оболочки бронхов способствуют уменьшению просвета бронхов и ограничению потока воздуха, особенно во время выдоха, когда стенки бронхов смыкаются [4]. Патологической основой формирования БЭ являются повреждение стенки, обструкция бронхов и тракция из-за прилегающего

фиброза [14]. Снижение мукоцилиарного клиренса в расширенном бронхе нарушает эффективную эвакуацию секрета и способствует бактериальной колонизации с формированием порочного круга (дилатация бронхов – скопление бронхиального секрета – инфекция – воспаление) [19]. Преобладающим воспалительным фенотипом у детей с БЭ является нейтрофильное воспаление дыхательных путей с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6, действием которых объясняется миграция циркулирующих нейтрофилов в дыхательные пути с развитием обострений БЭ [15]. Избыточная экспрессия нейтрофильных матриксных металлопротеиназ в дыхательных путях пациентов с БЭ может играть роль в продолжающемся разрушении бронхов с увеличением толщины бронхиальной стенки, необратимой дилатацией бронха [31].

Хронический и устойчивый характер респираторного инфекционного процесса у детей с БЭ свидетельствует о наличии биопленок в дыхательных путях. Биопленки – это скопления бактерий, заключенные в матрицу самопродуцируемой и полученной от макроорганизма ДНК, а также экзополимерных веществ. Биопленки обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам и иммунному ответу, приводя к хроническому воспалению [13]. При инфекциях, ассоциированных с биопленками, продуцируемыми *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, зачастую выявляются отрицательные результаты бактериологических исследований мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), несмотря на наличие клинических признаков инфекции. Текущие рекомендации по анализу жБАЛ у детей заключаются в том, что полученная в начале лечения проба должна использоваться для микробиологической оценки, а последующие – для цитологии и исследования показателей воспалительного ответа [22]. Использование азитромицина может снижать образование биопленок *in vitro* [28].

В зависимости от распространенности БЭ подразделяются на диффузные, поражающие многие легочные сегменты, и локальные, появляющиеся в 1-2-м сегментах. Диффузные БЭ развиваются чаще всего у пациентов с врожденными, генетическими, иммунологическими дефектами, системными заболеваниями, а также при неадекватной терапии. Локальные БЭ развиваются после перенесенной пневмонии либо в результате обструкции бронхов (причины представлены в табл. 1) [11].

Клиническая картина. Клинические проявления БЭ зависят в первую очередь от тяжести и типа основного заболевания, приведшего к БЭ, и подразделяются на очень частые, частые, редкие и зависящие от популяции пациентов и ресурсов здравоохранения (табл. 2) [5].

При продуктивном кашле мокрота обычно гнойная (до лечения), но может быть негнойной, осо-

Таблица 2. Семиотика и частота симптомов бронхоэктазов у детей (адапт. по [5])

Table 2. Semiotics and frequency of symptoms of bronchiectasis in children (adapted from [5])

Очень частые
Хронический влажный/продуктивный кашель более 4-6 нед. (50-100%) Перенесенная или рецидивирующая пневмония (до 100%)
Частые
Свистящие хрипы или обратимая (оценивается по ответу на терапию) обструкция дыхательных путей (10-66%) Деформация грудной клетки, включая гиперинфляцию (перераздутие, лат. – <i>pectus carinatum</i>), килевидную грудную клетку, гаррисонову борозду (15-30%)
Редкие
Кровохарканье (1-10%, на поздних стадиях заболевания) Кратковременная боль в грудной клетке
Зависящие от популяции пациентов и ресурсов здравоохранения
Влажные хрипы и крепитация (при обострении, локальных БЭ) Одышка, в том числе при физической нагрузке Синусит, отит (причины – иммунодефициты, МВ, ПЦД) Задержка роста (причины – МВ, тяжелое течение БЭ) Трудности при кормлении (причина – дисфагия) Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»

бенно у детей с ПЦД вне обострения [17]. Одышка может отражать гиперреактивность дыхательных путей, которая часто встречается у детей с тяжелыми БЭ. К другим возможным симптомам, встречающимся у детей с БЭ, относятся признаки, ассоциированные с трахеомалацией (монофонические свистящие хрипы, стрidor, воронкообразная деформация грудной клетки, лат. – *pectus excavatum*, непропорциональный размерам ребенка тембр кашля) и дисфункцией или расщелиной гортани (хриплый голос, стрidor) [12].

Под обострением БЭ рекомендовано понимать ухудшение респираторных симптомов (преимущественно усиление кашля и/или увеличение количества мокроты и/или появление гнойной мокроты) в течение периода более 3 дней. Системные симптомы (лихорадка, утомляемость, недомогание, изменение поведения, снижение аппетита) могут предвещать начало обострения, но они неспецифичны. Дополнительным свидетельством наличия обострения БЭ служат нейтрофильный лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка в анализах крови. Обострение БЭ считают тяжелым при наличии одышки и/или гипоксемии, независимо от продолжительности данных симптомов. Частые обострения БЭ приводят к ухудшению качества жизни, снижению функции легких (при тяжелых обострениях, требующих госпитализации), а также повышению уровня стресса пациентов и их родителей [6].

Диагностика и дифференциальная диагностика. Во всем мире отмечается частая несвоевременная диагностика БЭ [12, 23]. Рентгенограмма ОГК должна быть выполнена у всех детей с хроническим влажным/продуктивным кашлем для исключения аспирации инородного тела или пневмонии, которые иногда приводят к БЭ [7]. Однако рентгено-

графия не должна использоваться для исключения БЭ, поскольку имеет низкую чувствительность в диагностике БЭ [29]. В случаях тяжелого течения БЭ на рентгенограммах можно обнаружить симптом «трамвайных рельсов» (визуализируются расширенные бронхи с утолщенными стенками, параллельные друг другу), кольцевидные тени (если расширенный просвет заполнен воздухом) или кистозные тени (если просвет заполнен слизью). При синдроме Зиверта – Картагенера можно обнаружить зеркальное (лат. – situs inversus) или неопределенное (лат. – situs ambiguus) расположение внутренних органов [12].

КТ ОГК выявляет расширение бронха, которое определяется путем соотношения диаметра дыхательных путей с сопутствующей легочной артерией, что представляет собой бронхоартериальное соотношение [16, 18, 29]. КТ ОГК является ведущим методом в оценке наличия БЭ, выявляя расширение просвета бронхов, характеризующееся наличием более одного из следующих признаков: 1) бронхоартериальное соотношение $> 1,0$ - $1,5$ у взрослых, $> 0,8$ у детей (внутренний просвет дыхательных путей по сравнению с соответствующим им просветом легочной артерии, симптом «перстня»); 2) нет постепенного уменьшения диаметра бронхов по направлению к периферии (симптом «трамвайных рельсов»); 3) бронхи видны на расстоянии < 1 см от плевры. Также на БЭ косвенно указывают: 1) утолщение стенок бронхов (свидетельствует о воспалении); 2) задержка слизи в бронхах; 3) симптом «мозаичной перфузии»/«воздушной ловушки», видимый на компьютерных томограммах при исследовании во время выдоха [6, 18, 29]. КТ позволяет определить вид БЭ: цилиндрические (равномерное расширение просвета бронха), мешотчатые (мешотчатое расширение просвета бронха), варикозные (неравномерное расширение просвета бронха), тракционные (расширение просвета бронха, связанное с изменениями в окружающей легочной ткани) [1].

Необходимо помнить, что гипоксическая реакция легочной вазоконстрикции в пораженных участках легких может привести к увеличению бронхоартериального соотношения. Это является одной из причин гипердиагностики БЭ у пациентов с бронхиальной астмой. Другими условиями, способными уменьшить размеры легочных артерий, являются

курение и проживание в регионах, расположенных на большой высоте над уровнем моря [9].

При анализе результатов КТ ОГК необходимо сопоставлять КТ-находки с клинико-анамнестическими данными и дифференцировать БЭ, характеризующиеся необратимой дилатацией бронхов, от транзиторной дилатации бронхов на фоне острых респираторных инфекций, острого бронхита, пневмонии (табл. 3).

Всем детям в возрасте старше 7 лет с подозрением на БЭ или подтвержденным диагнозом следует проводить спирометрию при постановке диагноза и в динамике, выявляющую обструктивные или рестриктивные нарушения. Спирометрия, однако, имеет ограниченную чувствительность в диагностике и оценке степени тяжести БЭ [3, 20].

Проведение бронхоскопии рекомендуется: для исключения инородного тела бронхов, если БЭ локализованы в одной доле легкого; для получения образцов бронхиального содержимого; для оценки активности воспаления по данным из жидкости БАЛ; с лечебной (санационной) целью [5]. Для появления БЭ необходимо причинное сопутствующее заболевание, поэтому обнаружение БЭ при КТ должно стать началом диагностического поиска причины. Программа обследования должна быть направлена на определение этиологии БЭ (иммунный статус, потовый тест, исследование подвижности ресничек, исключение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дисфагии и др.). Согласно рекомендациям Американского торакального общества, при наличии хотя бы 2 из 4 нижеперечисленных анамнестических данных дети требуют дальнейшей диагностики для подтверждения/исключения ПЦД: 1) необъяснимый респираторный дистресс-синдром новорожденных у доношенного ребенка; 2) круглогодичный ежедневный кашель, манифестирующий до 6 месяцев жизни; 3) круглогодичная ежедневная заложенность носа, манифестирующая до 6 месяцев жизни; 4) дефекты положения внутренних органов [27]. Диагноз постинфекционных БЭ правомочен при исключении пороков развития бронхов, системных заболеваний [1].

Лечение

Лечение БЭ должно обязательно охватывать все патофизиологические аспекты и включать терапию

Таблица 3. Дифференциальная диагностика бронхоэктазов и дилатации бронхов у детей

Table 3. Differential diagnosis of bronchiectasis and bronchial dilatation in children

Признаки	Бронхоэктазы	Транзиторные дилатации бронхов
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей	Есть	Возможны
Хронический влажный/продуктивный кашель	Обязателен	Нет
Хрипы в легких вне обострения/острого заболевания	Возможны	Нет
Бронхоартериальное соотношение вне обострения бронхоэктазов	$> 0,8$	$< 0,8$
Просвет бронха	Заполнен секретом	Чистый
Стенка бронха	Утолщена	Утолщена

основного заболевания, очистку дыхательных путей, антибиотикотерапию и противовоспалительную терапию. С противовоспалительной целью используется азитромицин (5 мг/кг в 1 сут раз в три дня), у детей с бронхиальной астмой – ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). В табл. 4 с позиций доказательной медицины приведены рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с БЭ, не связанными с МВ [6].

Оптимальные сроки и показания к хирургическому лечению у детей с БЭ в настоящее время четко не определены. Хирургическое лечение БЭ может быть показано детям с персистирующими поражениями, отсутствием улучшения после медицинских вмешательств (обострения БЭ чаще чем два раза в год в

течение как минимум двух лет подряд), стойкими симптомами, несмотря на проводимую терапию, изменение перфузии при проведении скинтиграфии легких или тяжелое и рецидивирующее кровохарканье, не контролируемое эмболизацией бронхиальной артерии [2, 8]. Несмотря на то что симптомы могут уменьшиться или исчезнуть после резекции доли легкого или целого легкого, показания для хирургического лечения остаются спорными и следует проявлять большую осторожность в отношении этого решения, особенно у детей. Предпочтительны малоинвазивные оперативные вмешательства, видеоассистированная торакоскопическая хирургия. В тяжелых случаях, особенно при МВ, проводится трансплантация легких [26].

Таблица 4. Рекомендации по лечению и ведению детей и подростков с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, профилактике обострений бронхоэктазов [6]

Table 4. Recommendations for treatment and management of children and adolescents with bronchiectasis not associated with cystic fibrosis, the prevention of exacerbations of bronchiectasis [6]

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень качества доказательств
Обучение детей и подростков с БЭ регулярному использованию методов/техник очистки дыхательных путей	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование рекомбинантной ДНК-азы человека	Сильная	Очень низкий
Не рекомендуется использование бромгексина в плановом порядке	Слабая	Очень низкий
Не рекомендуется рутинное использование маннитола и гипертонического раствора натрия хлорида	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с обострением БЭ рекомендовано использование курса антибактериальной терапии длительностью 14 дней	Сильная	Средний
Детям и подросткам с рецидивирующими обострениями БЭ рекомендуется проведение длительного лечения антибиотиками (макролидами) для уменьшения частоты обострений	Сильная	Низкий
Рекомендована эрадикационная терапия после первоначального или повторного обнаружения <i>P. aeruginosa</i>	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ не рекомендовано рутинное использование ИГКС с длительно действующими β2-агонистами или без них в краткосрочной или долгосрочной перспективе, независимо от стабильности или наличия/отсутствия обострения	Слабая	Очень низкий
При рассмотрении возможности хирургического вмешательства рекомендовано учитывать такие факторы, как возраст, симптомы и тяжесть заболевания, локализация БЭ по компьютерным томограммам, этиология БЭ (влияющая на рецидив заболевания), учреждение, где проводится операция (хирургическая экспертиза и доступность до- и послеоперационной помощи), а также клиническое состояние ребенка	Сильная	Очень низкий
Необходимо достижение оптимального нутритивного статуса, включая статус витамина D	Слабая	Очень низкий
У детей и подростков с БЭ рекомендовано постоянно поощрять физические упражнения; короткие периоды физических упражнений вряд ли будут иметь долгосрочный эффект	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано проведение полного курса вакцинации в соответствии с национальной программой, включая введение пневмококковых вакцин и ежегодную вакцинацию против гриппа, если они не являются частью этой программы	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ рекомендовано получение психологической помощи, а также обучение по использованию оборудования, необходимого для терапии	Слабая	Очень низкий
Рекомендовано проконсультировать детей и подростков с БЭ, а также членов их семей по поводу гигиены кашля (респираторной гигиены) и рук; по возможности им следует избегать людей с симптомами респираторных вирусных инфекций	Слабая	Очень низкий
Рекомендован осмотр в амбулаторных условиях каждые 3-6 мес. для мониторинга общего самочувствия, респираторного статуса, включая проведение исследования функции внешнего дыхания (в соответствии с возрастом) и пульсоксиметрии, а также для выявления любых осложнений	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ, способным к откашливанию и сбору мокроты, рекомендовано бактериологическое исследование образцов спонтанной или индуцированной мокроты каждые 6-12 мес. для выявления новых патогенов, особенно <i>P. aeruginosa</i> , и для помощи в проведении начальной эмпирической антибиотикотерапии при возможных последующих обострениях БЭ	Слабая	Очень низкий
Детям и подросткам с БЭ, клинический статус которых постепенно ухудшается, рекомендовано проведение обследования для поиска новых патогенов (микробиологический анализ мокроты или образцов из нижних дыхательных путей) и возможных сопутствующих заболеваний (например, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, белково-энергетическая недостаточность или нарушения сна)	Слабая	Очень низкий
Решение о проведении повторной КТ ОГК принимается индивидуально	Слабая	Очень низкий

Прогноз и профилактика

Прогноз БЭ определяется их этиологией, локализацией, распространенностью, а также своевременностью и адекватностью терапии. Прогноз лучше при локальных БЭ, чем при диффузных, а также при локализации самостоятельно дренирующихся БЭ в верхних долях легких. Воспалительный процесс при постпневмонических БЭ не прогрессирует, хотя заброс гнойной мокроты в соседние бронхи может способствовать его интраканаликулярному распространению [1]. Факторы, важные для профилактики БЭ, включают раннее выявление и лечение инородных тел бронхов, предотвращение тяжелой пневмонии и пневмонии в первые годы жизни, предотвращение повторного затяжного бактериального бронхита, вызванного

нетипируемой *H. influenzae*, лечение первичных иммунодефицитов, вызывающих БЭ, содействие грудному вскармливанию и иммунизации, а также отказ от табачного дыма и других загрязнителей [6, 25, 30]. Выявление и удаление аспирированных инородных тел из бронхов, особенно в течение 14 дней, предотвращает развитие БЭ [21]. Таким образом, прогрессирование БЭ у детей может быть остановлено и даже обращено вспять с помощью оптимизации медицинской помощи, хотя в целом БЭ, как правило, имеют тенденцию к утяжелению течения заболевания с возрастом. Пациенты с частыми обострениями, выраженными симптомами, распространенными БЭ и хронической инфекцией, особенно вызванной *P. aeruginosa*, являются пациентами с наиболее быстрым клиническим ухудшением [24].

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. Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: Боргес, 2019. – 300 с.
2. Balci A. E., Balci T. A., Ozyurtan M. O. Current surgical therapy for bronchiectasis: surgical results and predictive factors in 86 patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 211–217. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.09.013.
3. Chalmers J. D., Chang A. B., Chotirmall S. H., Dhar R., McShane P. J. Bronchiectasis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 45. doi: 10.1038/s41572-018-0042-3.
4. Chang A. B., Bell S. C., Byrnes C. A., Grimwood K., Holmes P. W., King P. T., Kolbe J., Landau L. I., Maguire G. P., McDonald M. I., Reid D. W., Thien F. C., Torzillo P. J. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand // *Med. J. Aust.* – 2015. – Vol. 193, № 6. – P. 356–365. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03949.x.
5. Chang A. B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – P. 866–879. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.
6. Chang A. B., Fortescue R., Grimwood K., Alexopoulou E., Bell L., Boyd J., Bush A., Chalmers J. D., Hill A. T., Karadag B., Midulla F., McCallum G. B., Powell Z., Snijders D., Song W. J., Tonia T., Wilson C., Zacharasiewicz A., Kantar A. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58, № 2. – 2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
7. Chang A. B., Oppenheimer J. J., Weinberger M. M., Rubin B. K., Grant C. C., Weir K., Irwin R. S. CHEST Expert Cough Panel. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2017. – Vol. 151. – P. 884–890. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
8. Coutinho D., Fernandes P., Guerra M., Miranda J., Vouga L. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience // *Rev. Port. Pneumol.* – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 82–85. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.09.007.
9. Diaz A. A., Young T. P., Maselli D. J., Martinez C. H., Gill R., Nardelli P., Wang W., Kinney G. L., Hokanson J. E., Washko G. R., San Jose Estepar R. Quantitative CT measures of bronchiectasis in smokers // *Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1255–1262. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.024.
10. Fakhoury K., Kanu A. (2021). Causes of bronchiectasis in children. UpToDate. Дата обращения 20.11.2021. <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-bronchiectasis-in-children>.
11. Goyal V., Chang A. B. (2021). Clinical manifestations and evaluation of bronchiectasis in children. UpToDate. Дата обращения 20.11.2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-bronchiectasis-in-children>.

REFERENCES

1. Tatchenko V.K. Tuberkulez organov dykhaniya u detey. *Prakticheskoye Rukovodstvo*. [Respiratory disease in children. Practical guidelines]. Moscow, Borges Publ., 2019, 300 p.
2. Balci A.E., Balci T.A., Ozyurtan M.O. Current surgical therapy for bronchiectasis: surgical results and predictive factors in 86 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 2014, vol. 97, no. 1, pp. 211–217. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.09.013.
3. Chalmers J.D., Chang A.B., Chotirmall S.H., Dhar R., McShane P.J. Bronchiectasis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2018, vol. 4, no. 1, pp. 45. doi: 10.1038/s41572-018-0042-3.
4. Chang A.B., Bell S.C., Byrnes C.A., Grimwood K., Holmes P.W., King P.T., Kolbe J., Landau L.I., Maguire G.P., McDonald M.I., Reid D.W., Thien F.C., Torzillo P.J. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med. J. Aust.*, 2015, vol. 193, no. 6, pp. 356–365. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03949.x.
5. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*, 2018, vol. 392, pp. 866–879. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.
6. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K., Alexopoulou E., Bell L., Boyd J., Bush A., Chalmers J.D., Hill A.T., Karadag B., Midulla F., McCallum G.B., Powell Z., Snijders D., Song W.J., Tonia T., Wilson C., Zacharasiewicz A., Kantar A. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 2, 2002990, doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
7. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Grant C.C., Weir K., Irwin R.S. CHEST Expert Cough Panel. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2017, vol. 151, pp. 884–890. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
8. Coutinho D., Fernandes P., Guerra M., Miranda J., Vouga L. Surgical treatment of bronchiectasis: A review of 20 years of experience. *Rev. Port. Pneumol.*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 82–85. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.09.007.
9. Diaz A.A., Young T.P., Maselli D.J., Martinez C.H., Gill R., Nardelli P., Wang W., Kinney G. L., Hokanson J.E., Washko G.R., San Jose Estepar R. Quantitative CT measures of bronchiectasis in smokers. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 6, pp. 1255–1262. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.024.
10. Fakhoury K., Kanu A. (2021). Causes of bronchiectasis in children. UpToDate. Accessed 20.11.2021. <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-bronchiectasis-in-children>.
11. Goyal V., Chang A.B. (2021). Clinical manifestations and evaluation of bronchiectasis in children. UpToDate. Accessed 20.11.2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-bronchiectasis-in-children>.

12. Goyal V., Grimwood K., Marchant J., Masters I. B., Chang A. B. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease // *Pediatr. Pulmonol.* - 2016. - Vol. 51. - P. 450-569. doi: 10.1002/ppul.23380.
13. Hall-Stoodley L., Stoodley P., Kathju S., Hoiby N., Moser C., William C. J., Moter A., Bjarnsholt T. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 2012. - Vol. 65. - P. 127-145. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00968.x.
14. Javidan-Nejad C., Bhalla S. Bronchiectasis // *Thorac. Surg. Clin.* - 2010. - Vol. 20, № 1. - P. 85-102. doi: 10.1016/j.thorsurg.2009.12.007.
15. Kapur N., Grimwood K., Masters I. B., Morris P. S., Chang A. B. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis // *Pediatr. Pulmonol.* - 2012. - Vol. 47, № 3. - P. 300-307. doi: 10.1002/ppul.21550.
16. Kapur N., Karadag B. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2011. - Vol. 12. - P. 91-96. doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.010.
17. Kapur N., Masters I. B., Newcombe P., Chang A. B. The burden of disease in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Chest.* - 2012. - Vol. 141. - P. 1018-1024. doi: 10.1378/chest.11-0679.
18. Kuo W., de Bruijne M., Petersen J., Nasserinejad K., Ozturk H., Chen Y., Perez-Rovira A., Tiddens H. A. W. M. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: objective airway-artery quantification // *Eur. Radiol.* - 2017. - Vol. 27. - P. 4680-4689. doi: 10.1007/s00330-017-4819-7.
19. Lee E., Hong S. J. Pharmacotherapeutic strategies for treating bronchiectasis in pediatric patients // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2019. - Vol. 20, № 8. - P. 1025-1036. doi: 10.1080/14656566.2019.1589453.
20. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? // *Pediatr. Pulmonol.* - 2012. - Vol. 47. - P. 498-504. doi: 10.1002/ppul.21569.
21. Mallick M. S. Tracheobronchial foreign body aspiration in children: A continuing diagnostic challenge // *Afr. J. Paediatr. Surg.* - 2014. - Vol. 11, № 3. - P. 225-228. doi: 10.4103/0189-6725.137330.
22. Marsh R. L., Thornton R. B., Smith-Vaughan H. C., Richmond P., Pizzutto S. J., Chang A. B. Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Pediatr. Pulmonol.* - 2015. - Vol. 50, № 3. - P. 284-292. doi: 10.1002/ppul.23031.
23. McCallum G. B., Binks M. J. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents // *Front. Pediatr.* - 2017. - Vol. 5. - P. 27. doi: 10.3389/fped.2017.00027.
24. Melani A. S., Lanzarone N., Rottoli P. The pharmacological treatment of bronchiectasis // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* - 2018. - Vol. 11, № 3. - P. 245-258. doi: 10.1080/17512433.2018.1421064.
25. O'Grady K. F., Cripps A. W., Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management // *Respirology*. - 2019. - Vol. 24, № 2. - P. 107-114. doi: 10.1111/resp.13446.
26. Rothenberg S. S., Kuenzler K. A., Middlesworth W. Thoracoscopic lobectomy for severe bronchiectasis in children // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* - 2009. - Vol. 19, № 4. - P. 555-557. doi: 10.1089/lap.2009.0093.
27. Shoemark A., Dell S., Shapiro A., Lucas J. S. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54, № 3. - P. 1901066. doi: 10.1183/13993003.01066-2019.
28. Starner T. D., Shrout J. D., Parsek M. R., Appelbaum P. C., Kim G. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2008. - Vol. 52, № 1. - P. 137-145. doi: 10.1128/AAC.00607-07.
29. Tiddens H. A. W. M., Meerburg J. J., van der Eerden M. M., Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? // *Eur. Respir. Rev.* - 2020. - Vol. 29 (156). - P. 190120. doi: 10.1183/16000617.0120-2019.
30. Wurzel D. F., Marchant J. M., Yerkovich S. T., Upham J. W., Petsky H. L., Smith-Vaughan H., Masters B., Buntain H., Chang A. B. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis // *Chest.* - 2016. - Vol. 150, № 5. - P. 1101-1108. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
31. Zheng L., Lam W. K., Tipoe G. L., Shum I. H., Yan C., Leung R., Sun J., Ooi G. C., Tsang K. W. Overexpression of matrix metal- loproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 20, № 1. - P. 170-176. doi: 10.1183/09031936.02.00282402.
12. Goyal V., Grimwood K., Marchant J., Masters I.B., Chang A.B. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. *Pediatr. Pulmonol.*, 2016, vol. 51, pp. 450-569. doi: 10.1002/ppul.23380.
13. Hall-Stoodley L., Stoodley P., Kathju S., Hoiby N., Moser C., William C.J., Moter A., Bjarnsholt T. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2012, vol. 65, pp. 127-145. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00968.x.
14. Javidan-Nejad C., Bhalla S. Bronchiectasis. *Thorac. Surg. Clin.*, 2010, vol. 20, no. 1, pp. 85-102. doi: 10.1016/j.thorsurg.2009.12.007.
15. Kapur N., Grimwood K., Masters I.B., Morris P.S., Chang A.B. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2012, vol. 47, no. 3, pp. 300-307. doi: 10.1002/ppul.21550.
16. Kapur N., Karadag B. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2011, vol. 12, pp. 91-96. doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.010.
17. Kapur N., Masters I.B., Newcombe P., Chang A.B. The burden of disease in pediatric noncystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*, 2012, vol. 141, pp. 1018-1024. doi: 10.1378/chest.11-0679.
18. Kuo W., de Bruijne M., Petersen J., Nasserinejad K., Ozturk H., Chen Y., Perez-Rovira A., Tiddens H.A.W.M. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: objective airway-artery quantification. *Eur. Radiol.*, 2017, vol. 27, pp. 4680-4689. doi: 10.1007/s00330-017-4819-7.
19. Lee E., Hong S.J. Pharmacotherapeutic strategies for treating bronchiectasis in pediatric patients. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2019, vol. 20, no. 8, pp. 1025-1036. doi: 10.1080/14656566.2019.1589453.
20. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr. Pulmonol.*, 2012, vol. 47, pp. 498-504. doi: 10.1002/ppul.21569.
21. Mallick M.S. Tracheobronchial foreign body aspiration in children: A continuing diagnostic challenge. *Afr. J. Paediatr. Surg.*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 225-228. doi: 10.4103/0189-6725.137330.
22. Marsh R.L., Thornton R.B., Smith-Vaughan H.C., Richmond P., Pizzutto S.J., Chang A.B. Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2015, vol. 50, no. 3, pp. 284-292. doi: 10.1002/ppul.23031.
23. McCallum G.B., Binks M.J. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents. *Front. Pediatr.*, 2017, vol. 5, pp. 27. doi: 10.3389/fped.2017.00027.
24. Melani A.S., Lanzarone N., Rottoli P. The pharmacological treatment of bronchiectasis. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 245-258. doi: 10.1080/17512433.2018.1421064.
25. O'Grady K.F., Cripps A.W., Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology*, 2019, vol. 24, no. 2, pp. 107-114. doi: 10.1111/resp.13446.
26. Rothenberg S.S., Kuenzler K.A., Middlesworth W. Thoracoscopic lobectomy for severe bronchiectasis in children. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 555-557. doi: 10.1089/lap.2009.0093.
27. Shoemark A., Dell S., Shapiro A., Lucas J.S. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 3, pp. 1901066. doi: 10.1183/13993003.01066-2019.
28. Starner T.D., Shrout J.D., Parsek M.R., Appelbaum P.C., Kim G. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 1, pp. 137-145. doi: 10.1128/AAC.00607-07.
29. Tiddens H.A.W.M., Meerburg J.J., van der Eerden M.M., Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur. Respir. Rev.*, 2020, vol. 29 (156), pp. 190120. doi: 10.1183/16000617.0120-2019.
30. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Petsky H.L., Smith-Vaughan H., Masters B., Buntain H., Chang A.B. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*, 2016, vol. 150, no. 5, pp. 1101-1108. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
31. Zheng L., Lam W.K., Tipoe G.L., Shum I.H., Yan C., Leung R., Sun J., Ooi G.C., Tsang K.W. Overexpression of matrix metal- loproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 20, no. 1, pp. 170-176. doi: 10.1183/09031936.02.00282402.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел.: +7 (495) 959-88-00, доб. 1508.

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

Жесткова Мария Александровна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии.
E-mail: dr.zhestkova@gmail.com
ORCID 0000-0003-4937-716X

Овсянников Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой педиатрии.
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
ORCID 0000-0002-4961-384X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone: +7 (495) 959-88-00, ext. 1508.

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

Maria A. Zhestkova
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Pediatrics Department.
Email: dr.zhestkova@gmail.com
ORCID 0000-0003-4937-716X

Dmitry Yu. Ovsyannikov
Doctor of Medical Sciences,
Head of Pediatrics Department.
Email: mdovsyannikov@yahoo.com
ORCID 0000-0002-4961-384X

Поступила 06.01.2022

Submitted as of 06.01.2022

ИММУНО-БИТ

ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА
ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ



ОЦЕНКА УРОВНЯ ДНК TREC И KREC У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА –

ОБОСНОВАННЫЙ И ПЕРСПЕКТИВНЫЙ
МЕТОД КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО
ИММУНИТЕТА, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛИТ
ЛУЧШЕ КОНТРОЛИРОВАТЬ БОЛЕЗНЬ
И ПРЕДУПРЕЖДАТЬ ВОЗМОЖНЫЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ.¹

1. Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама



Generium

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл.,
Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

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

 **Sirturo™**

 **Generium**

 **Фармстандарт**