

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

TOM
100

12
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



 **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. Слогоцкая 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. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов 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
12
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:

АНСЕНОВА 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, ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИНО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

член-корреспондент РАН, 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

член-корреспондент РАН, 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. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

12
2022

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 100, № 12, 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: 28 декабря 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. 12, 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: december 28, 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

- Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации
Нуликова И. Б., Паролина Л. Е., Тестов В. В., Стерликов С. А., Бурыхин В. С. 6
- Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента
Герасимов И. А., Перецманас Е. О., Тюлькова Т. Е., Панова А. Е., Зубиков В. С., Береснев О. В. 16
- Кислородзависимые процессы крови при саркоидозе Бека
Глуткина Н. В., Зинчук В. В. 22
- Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза через призму экспериментальных исследований
Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Бурмистрова И. А. 28
- Особенности выявления грибов рода *Aspergillus* в органах дыхания у больных туберкулезом легких
Панова А. Е., Ловачева О. В., Грачева А. Н., Бурмистрова И. А., Наумова Т. А., Тюлькова Т. Е. 33
- Влияние пандемии COVID-19 на мочеполовой туберкулез в Узбекистане
Рашидов З. Р., Парпиева Н. Н., Алиджанов С. К. 39
- Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации
Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т. В., Бурыхин В. С., Борисов С. Е., Филиппов А. В., Кузнецова Т. А., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Лехляйдер М. В., Пантелеев А. М., Тоинова С. В., Масленникова Т. И., Галахова Д. О., Популяшина Л. Н., Саенко Г. И., Анисимова Е. С., Свичарская А. Н., Сосова Н. А., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г. 44

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Этапное хирургическое лечение с применением пластики переднего средостения у больного распространенным деструктивным туберкулезом легких с преШЛУ МБТ
Тарасов Р. В., Красникова Е. В., Лепеха Л. Н., Садовникова С. С., Багиров М. А. 54
- Редкий случай туберкулеза уретры
Холтобин Д. П., Нульчавеня Е. В. 60

ORIGINAL ARTICLES

Epidemic situation monitoring as a basis for improving the quality of medical care for socially important infectious diseases in the Russian Federation <i>Kulikova I. B., Parolina L. E., Testov V. V., Sterlikov S. A., Burykhin V. S.</i>	6
Etiological diagnosis of infectious coxitis depending on the patient's HIV status <i>Gerasimov I. A., Peretsmanas E. O., Tyulkova T. E., Panova A. E., Zubikov V. S., Beresnev O. V.</i>	16
Oxygen-dependent blood processes in Beck's sarcoidosis <i>Glutkina N. V., Zinchuk V. V.</i>	22
Specific manifestations of neurotoxicity of some drug combinations for treatment of drug resistant tuberculosis from the perspective of experimental studies <i>Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Burmistrova I. A.</i>	28
Specific parameters of detection of fungi of the genus <i>Aspergillus</i> in respiratory organs of pulmonary tuberculosis patients <i>Panova A. E., Lovacheva O. V., Gracheva A. N., Burmistrova I. A., Naumova T. A., Tyulkova T. E.</i>	33
Impact of the COVID-19 pandemic on urogenital tuberculosis in Uzbekistan <i>Rashidov Z. R., Parpieva N. N., Alidzhanov S. K.</i>	39
Justification of chemotherapy duration in patients with multiple and pre-extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation <i>Gayda A. I., Abramchenko A. V., Romanova M. I., Toichkina T. V., Burykhin V. S., Borisov S. E., Filippov A. V., Kuznetsova T. A., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Lekhlyayder M. V., Panteleev A. M., Toinova S. V., Maslennikova T. I., Galakhova D. O., Populyashina L. N., Saenko G. I., Anisimova E. S., Svicharskaya A. K., Sosova N. A., Lovacheva O. V., Maryandyshev A. O., Samoylova A. G.</i>	44

CLINICAL OBSERVATIONS

Staged surgical treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with pre-XDR using anterior mediastinal plasty <i>Tarasov R. V., Krasnikova E. V., Lepekha L. N., Sadovnikova S. S., Bagirov M. A.</i>	54
A rare case of urethral tuberculosis <i>Kholtobin D. P., Kulchavenya E. V.</i>	60



Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации

И. Б. КУЛИКОВА¹, Л. Е. ПАРОЛИНА^{2,3}, В. В. ТЕСТОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ², В. С. БУРЫХИН²

¹Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ, Москва, РФ

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить основные направления совершенствования эпидемиологического контроля за социально значимыми инфекционными заболеваниями (туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С) на основе изучения проявлений эпидемического процесса и его детерминант за период с 2010 по 2021 г.

Материалы и методы. Изучены основные отчетные формы Росстата № 8, 33, 61, 4, 2, 12, С51. Использованы эпидемиологический, статистический методы, контент-анализ источников литературы. Расчеты и графический анализ данных выполнены с использованием пакета программ Microsoft Excel 10.0.

Результаты. Эпидемиологические тренды при социально значимых инфекционных заболеваниях имеют различия: при туберкулезе, острых гепатитах В и С наблюдается снижение показателей заболеваемости и смертности, при хронических вирусных гепатитах В и С – стабилизация с некоторым снижением показателей заболеваемости (как хронический вирусный гепатит В, так и хронический вирусный гепатит С) и смертности (от хронического вирусного гепатита В) и ростом смертности от хронического вирусного гепатита С, стабилизация заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции. Направлениями совершенствования системы эпидемического контроля за социально значимыми инфекциями являются своевременное выявление заболевания, раннее начало этиотропной терапии, увеличение охвата профилактическими осмотрами и вакцинацией населения; повышение активности работы по выявлению семейных очагов инфекции с проведением в них противоэпидемических мероприятий, санитарное просвещение населения.

Ключевые слова: социально значимые инфекционные заболевания, эпидемическая ситуация, заболеваемость, смертность, ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, мониторинг

Для цитирования: Куликова И. Б., Паролина Л. Е., Тестов В. В., Стерликов С. А., Бурыхин В. С. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14>

Epidemic Situation Monitoring as a Basis for Improving the Quality of Medical Care for Socially Important Infectious Diseases in the Russian Federation

I. B. KULIKOVA¹, L. E. PAROLINA^{2,3}, V. V. TESTOV², S. A. STERLIKOV², V. S. BURYKHIN²

¹Department of Emergency Medical Care Organization and Health Risk Management, Moscow, Russia

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine main directions for improving the epidemiological control over socially important infectious diseases (tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis B and C) based on the study of epidemic signs and its determinants from 2010 to 2021.

Subjects and Methods. The main Rosstat Forms no. 8, 33, 61, 4, 2, 12, C51 were studied. Epidemiological and statistical analysis and content analysis of publications were applied. Calculations and graphical data analysis were performed using Microsoft Excel 10.0 software package.

Results. Epidemiological trends of socially important infectious diseases differ: in tuberculosis, acute hepatitis B and C, there is a decrease in morbidity and mortality; in chronic viral hepatitis B and C, there is stabilization with a slight decrease in morbidity rates (both chronic viral hepatitis B and chronic viral hepatitis C) and mortality (from chronic viral hepatitis B). Mortality caused by chronic viral hepatitis C increased, while HIV morbidity and mortality stabilized. Measures for improving the system of epidemic control over socially important infections include the timely detection of the disease, early start of etiotropic therapy, increase in the coverage with preventive examinations and vaccination, improvement of detection in the families exposed to infections and infection control activities in such families, and health education of the population.

Key words: socially important infectious diseases, epidemic situation, incidence, mortality, HIV infection, tuberculosis, viral hepatitis B and C, monitoring

For citations: Kulikova I. B., Parolina L. E., Testov V. V., Sterlikov S. A., Burykhin V. S. Epidemic situation monitoring as a basis for improving the quality of medical care for socially important infectious diseases in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 6-14 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14>

Для корреспонденции:
Паролина Любовь Евгеньевна
E-mail: parolinale@nmrc.ru

Correspondence:
Lyubov E. Parolina
Email: parolinale@nmrc.ru

Профилактика и лечение социально значимых инфекционных заболеваний, распространение которых создает биологическую угрозу населению Российской Федерации, входят в перечень приоритетных направлений государственной политики в области обеспечения национальной безопасности и способствуют снижению смертности населения трудоспособного возраста [7, 8, 12, 13]. В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С, туберкулез (ТБ) отнесены к социально значимым заболеваниям и заболеваниям, представляющим опасность для окружающих [14]. Показатели заболеваемости и смертности являются индикаторами качества оказания медицинской помощи больным с социально значимыми инфекционными болезнями [16], показатели «смертность от ТБ, ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. населения)» включены в перечень критериев для оценки национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан [5, 12].

Цель исследования: определить основные направления совершенствования эпидемиологического контроля за социально значимыми инфекционными заболеваниями (ТБ, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С) на основе изучения проявлений эпидемического процесса и его детерминант за период с 2010 по 2021 г.

Материалы и методы

Изучены формы федерального государственного статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма ФСН № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией (до 2015 г. включительно) / ФГСН № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), форма ФСН № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», формы ФГСН № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (месячная) и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (месячная, годовая – с 2019 г.); форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»; форма № С51 «Смерти по полу, причинам смерти и возрастным группам 0, 1-4, 5-9, 10-14... 85+».

Для анализа использованы материалы Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», отчетов ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ.

Использованы следующие методы исследования: эпидемиологический, статистический, контент-анализ источников литературы. Расчеты и графический анализ данных выполнены с использованием пакета программ Microsoft Excel 10.0.

Результаты исследования

В структуре всех причин смерти доля инфекционных и паразитарных заболеваний невелика: в течение ряда лет наблюдалась тенденция к снижению ее величины: так, в 2010 г. она составляла 1,7%, а к 2020 г. снизилась до 1,0% ($p < 0,001$) (с апреля 2020 г. Росстат прекратил публиковать оперативные данные по причинам смерти). Структура смертности от инфекционных и паразитарных болезней в течение прошедшего десятилетия также изменилась, но при этом основными ведущими причинами смерти среди инфекционных заболеваний остались ТБ и ВИЧ-инфекция, суммарная доля которых выросла с 85,1% в 2010 г. до 86,6% в 2020 г. ($p < 0,001$). На остальные причины смерти приходилось менее 15%, среди них доля вирусных гепатитов в 2020 г. составила 6,4%, увеличившись за 10 лет в 1,7 раза (3,8% в 2010 г.).

Весомый экономический ущерб бюджету государства наносят 3 социально значимых инфекционных заболевания – ТБ, ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С [11]. Прямые медицинские затраты бюджета на организацию профилактических мероприятий и оказание медицинской помощи россиянам, страдающим ВИЧ-инфекцией, ТБ, вирусным гепатитом С в 2021 г. составили 174,4 млрд руб. Косвенные экономические затраты (потери ВВП от инвалидизации и преждевременной смертности населения) в связи с ВИЧ-инфекцией, по данным НИФИ Министерства финансов России, оценены в 149,5 млрд руб., в связи с гепатитом С – в 42,9 млрд руб., в связи с ТБ не оценивались. Общий экономический ущерб, нанесенный бюджету страны в 2021 г. тремя социально значимыми инфекциями, составил 382,7 млрд руб., что свидетельствует о значимости мероприятий по борьбе с этими заболеваниями для экономики России [11].

ВИЧ-инфекция. Динамика показателей заболеваемости (болезнь, вызванная ВИЧ, + бессимптомный ВИЧ-статус), по данным ф. № 2 и смертности (ф. № С15) от ВИЧ-инфекции в Российской Федерации представлена на рис. 1.

Как следует из данных, представленных на рис. 1, наивысшие значения показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией наблюдались в 2016 и 2017 г., после чего отмечено снижение, которое в 2018 и 2019 г. (до начала пандемии COVID-19) было статистически значимым ($p < 0,01$). В 2020 г. отмечено резкое снижение показателя заболеваемости (с 55,7 до 41,8;

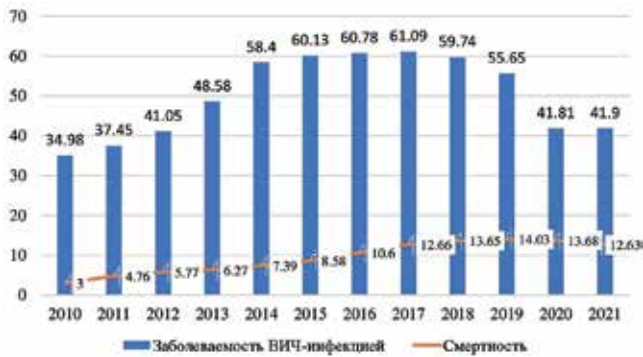


Рис. 1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, смертность от ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за период с 2010 по 2021 г. на 100 тыс. населения

Fig. 1. HIV incidence and mortality in the Russian Federation, 2010–2021, per 100,000 population

в целом на 24,9%), вероятно, обусловленное недостаточно активным выявлением пациентов в период антиковидных ограничений. В период с 2020 по 2021 г. статистически значимого изменения величины показателя не произошло ($p = 0,7$). В 2021 г. показатель составил 41,9 на 100 тыс. населения – чуть больше, чем в 2020 г., и на 24,7% меньше, чем в 2019 г.

Заболееваемость ВИЧ-инфекцией в 2021 г. у жителей города была выше по сравнению с жителями села – 44,62 против 33,88 случая на 100 тыс. населения ($p < 0,01$) [1, 9, 10, 11].

С 2010 г. вплоть до 2019 г. наблюдался рост показателя смертности от ВИЧ-инфекции (на 78,6%, от 3,00 до 14,03 случая на 100 тыс. населения). Лишь в 2020–2021 гг. отмечено некоторое снижение его величины. Коэффициент летальности за период с 2010 по 2020 г. вырос с 13,6 до 30,2: снижение смертности происходило более медленными темпами, чем снижение заболеваемости [1].

В 2021 г. на ВИЧ обследованы 41 927 341 (28,8% от численности постоянного населения) граждан России, на 18,4% больше, чем в 2020 г., снижения охвата тестированием в период антиковидных ограничений не произошло, он соответствовал показателям 2019 г. (этот факт был обусловлен обследованием на антитела к ВИЧ лиц, обратившихся в медицинские организации в связи с COVID-19) [11].

В последние годы ВИЧ-инфекцию в Российской Федерации выявляют в более старших возрастных группах, но тенденция распространения среди наиболее активного трудоспособного возраста сохраняется [11]. Заражение ВИЧ происходит у женщин в более молодом возрасте по сравнению с мужчинами. В 2021 г. у 39,9% ВИЧ-инфекция выявлена в возрасте 30–39 лет, у 31,2% – в 40–49 лет и 11,8% – в 20–29 лет [11, 15]. Доля подростков и молодежи в возрасте 15–20 лет среди заболевших снизилась с 2,2% в 2010 г. до 0,8% в 2021 г. [9, 11]. Среди лиц, живущих с ВИЧ, традиционно преобладали лица мужского пола (62,4% от общего числа зарегистрированных больных и 59,4% от количества впервые выявленных)

[11]. ВИЧ-инфекция активно распространяется в общей популяции населения, доля впервые выявленных больных, заразившихся ВИЧ при гетеросексуальных контактах, в 2021 г. составила 67,8%, при потреблении инъекционных наркотиков – 21,8%, при гомосексуальных контактах – 3,0%. На диспансерном учете в 2021 г. состояли 803 796 больных ВИЧ-инфекцией, получал антиретровирусную терапию (АРТ) 660 821 пациент. Охват АРТ больных ВИЧ-инфекцией в 2021 г. в России составил 82,2% от числа состоявших на диспансерном наблюдении, у 79,9% лиц, получавших АРТ, была подавлена вирусная нагрузка.

Основными проблемами оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией, требующими совершенствования эпидемиологического контроля, являются: организация выявления ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания с обеспечением лабораторий ЦПБСИЗ секвенаторами для выявления лекарственной устойчивости ВИЧ, что обеспечит своевременную коррекцию схемы лечения; увеличение охвата заболевших АРТ, дальнейшее продолжение АРТ в амбулаторных условиях после достижения положительных результатов на стационарном этапе лечения; проведение анализа случаев неудачи в лечении с выявлением причин таковой; разработка и внедрение современных методов санитарного просвещения населения по вопросам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

Вирусные гепатиты В и С. В настоящее время информацию о количестве зарегистрированных случаев вирусных гепатитов В и С можно получить из форм ФГСН № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и ф. № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», о числе случаев смерти, обусловленных вирусными гепатитами, из ф. № С51 «Смерти по полу, причинам смерти и возрастным группам 0, 1–4, 5–9, 10–14... 85+». Сводной формы отчетности, позволяющей получить сведения о числе случаев заболевания вирусными гепатитами, оценить эффективность диспансерного наблюдения, рассчитать потребность в медикаментах, не существует [6, 7].

Динамика показателей заболеваемости острыми гепатитами В и С и смертности отражена на рис. 2 и 3.

Как видно на рис. 2, заболеваемость ОВГВ, исключая 2020–2021 гг., когда темп снижения заболеваемости замедлился, снизилась в 7,2 раза – с 2,22 в 2010 г. до 0,31 случая на 100 тыс. населения в 2021 г. Снижение заболеваемости ОВГВ связано с увеличением охвата населения профилактическими прививками и со снижением влияния отдельных факторов риска его передачи [2, 3].

Величина показателя заболеваемости ОВГС стабильно снижается, начиная с 2014 г. (рис. 2). Заболеваемость городского населения превалировала над сельским. Относительный риск заболевания городского населения варьировал в пределах 2,2–3,2. Заболеваемость детей 0–14 лет за анализируемый период



Рис. 2. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), острым вирусным гепатитом С (ОВГС) в Российской Федерации (ф. № 2) за период с 2010 по 2021 г., на 100 тыс. населения

Fig. 2. The incidence of acute viral hepatitis B (AVHB), acute viral hepatitis C (AVHC) in the Russian Federation (Form no. 2), 2010-2021, per 100,000 population

снизилась на 79,4%, от 0,41 в 2010 г. до 0,09 в 2021 г. ($p = 0,02$) на 100 тыс. контингента. Заболеваемость подростков за период 2010-2021 гг. снизилась на 86,9%; от 1,37 в 2010 г. до 0,18 – в 2021 г. ($p = 0,03$) на 100 тыс. контингента, что свидетельствовало об успехе мероприятий по профилактике заболевания [2, 3, 9].

Динамика показателя смертности, обусловленной ОВГВ и ОВГС, представлена на рис. 3.

Динамика показателя смертности от ОВГВ имела отчетливую тенденцию к снижению – от 0,025 в 2011 г. до 0,012 в 2018 г., далее, в 2019-2021 гг., наблюдалось некоторое увеличение показателя – от 0,013 в 2019 г., до 0,02 в 2021 г. на 100 тыс. населения. Случаи смерти детей 0-17 лет от ОВГВ были единичными (10 случаев за 6 лет) и зарегистрированы в период с 2010 по 2015 г. После 2015 г. случаев смерти детей от ОВГВ не регистрировали. Отмечалось смещение возраста умерших от острого вирусного гепатита В в более старшие группы. Наибольшая доля умерших от ОВГВ в 2010 г. пришлось на возраст 20-29 лет; в 2020 г. – на 40-49 лет [6]. Таким образом, увеличение охвата населения профилактическими прививками против гепатита В, разработка и внедрение эффективных методов лечения были эффективными.

Данные о смертности, обусловленной ОВГС, по форме № С51 стали доступны начиная с 2011 г. Как видно на рис. 3, снижение показателя смертности происходило неравномерно, в течение 10 лет наблюдались небольшие всплески с увеличением показателя, а затем его снижение (2015 и 2018 г.). Статистически значимые изменения показателя отмечены только между 2018-2019 гг. ($p = 0,02$), но в целом определялась устойчивая тенденция к снижению смертности. Различия между смертностью от ОВГС городского и сельского населения были статистически незначимы ($p > 0,05$). Различия между заболеваемостью ОВГС городского и сельского населения при отсутствии таких тенденций для смертности,

как и в случае с ОВГВ, свидетельствовали, скорее, о дефектах оказания медицинской помощи при ОВГС сельским жителям, вероятнее всего – несвоевременном выявлении заболевания [6].

Случаев смерти от ОВГС детей в анализируемый период не зарегистрировано. Как и с ОВГВ, отмечено изменение возрастной структуры умерших от ОВГС со смещением в старшие группы (37,5% среди умерших составляли лица в возрасте 50-59 лет) [6], что свидетельствует об улучшении эпидемической ситуации по данному заболеванию и успешной профилактике заболевания вирусным гепатитом С на уровне воздействия на факторы риска у лиц молодого возраста (уменьшение доли активных потребителей инъекционных наркотиков среди заболевших).

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) в равной степени зависит от эффективности мероприятий по профилактике, выявлению и лечению. Величина показателя статистически значимо уменьшалась (рис. 4) вплоть до периода 2020-2021 гг., когда темп снижения замедлился.

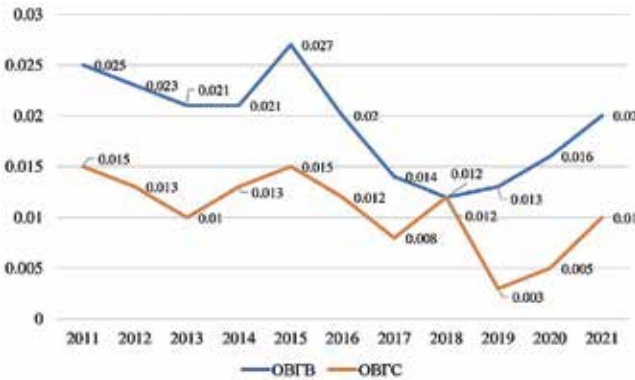


Рис. 3. Смертность от ОВГВ и ОВГС в Российской Федерации (ф. № С51) за период с 2011 по 2021 г., на 100 тыс. населения

Fig. 3. AVHB and AVHC mortality in the Russian Federation (Form no. C51), 2011-2021, per 100,000 population

Резкое снижение величины показателя в 2020 г. и замедление темпа снижения заболеваемости в 2021 г. обусловлены недостаточно активным выявлением больных ХВГВ в период антиковидных ограничений. Величина показателя в период с 2020 по 2021 г. уменьшилась с 13,3 до 4,47 случая на 100 тыс. населения ($p = 0,1$). Темп снижения заболеваемости среди детей 0-14 лет за период наблюдения был выше, чем среди подростков (94,6 и 90,4% соответственно). Небольшой подъем заболеваемости детей в 2021 г. (0,05 случаев на 100 тыс. детского населения) по сравнению с 2020 г. (0,04 на 100 тыс. детского населения), не был статистически значимым ($p > 0,05$) и связан с недовыявлением случаев заболевания в 2020 г. [11].

Заболеваемость ХВГС также имела тенденцию к снижению (рис. 4). С 2015 г. отмечено ускорение темпов снижения заболеваемости ХВГС, которое было статистически значимым. В 2020 г. отмечалось резкое уменьшение регистрируемой заболеваемости

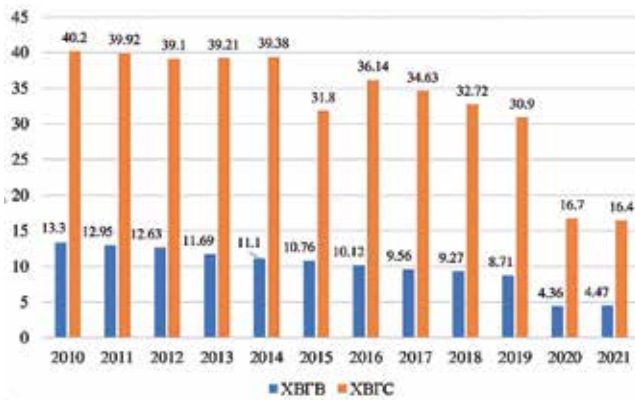


Рис. 4. Заболеваемость ХВГВ и ХВГС в Российской Федерации (ф. № 2) за период с 2010 по 2021 г., на 100 тыс. населения

Fig. 4. The incidence of chronic viral hepatitis B (CVHB), chronic viral hepatitis C (CVHC) in the Russian Federation (Form no. 2), 2010-2021, per 100,000 population

с последующим незначительным ее подъемом, которое было обусловлено недовывявлением случаев вследствие пандемии COVID-19. Похожая динамика наблюдалась по заболеваемости ХВГС среди детей и подростков. Заболеваемость ХВГС детей 0-14 лет за период наблюдения снизилась на 75,4% (от 2,04 в 2010 г. до 0,5 на 100 тыс. детского населения в 2021 г.), подростков 15-17 лет – на 79,5% (от 6,55 в 2010 г. до 1,35 на 100 тыс. подросткового населения в 2021 г.) [11]. Несмотря на активную работу по воздействию на факторы риска у подростков, заболеваемость ХВГС у них все еще более чем вдвое выше, чем у детей 0-14 лет.

Выраженное снижение заболеваемости ХВГВ в период с 2010 по 2021 г. не сопровождается таким же снижением смертности – величина показателя остается сравнительно постоянной, без статистически значимых колебаний (рис. 5).

Подобная динамика показателя может быть связана с длительным развитием заболевания, высокой продолжительностью жизни заболевших и существенными различиями показателя между регионами. Случаи смерти от ХВГВ среди детей были единичными – за период наблюдения умерло 3 ребенка (2 – в 2015 г. и 1 – в 2017 г.). Коэффициент летальности вырос с 1,6 в 2011 г. до 3,9 в 2020 г., что может быть обусловлено снижением заболеваемости, а также сокращением объемов оказания медицинской помощи в период пандемии COVID-19 [6].

На фоне снижения заболеваемости ХВГС смертность от него статистически значимо увеличилась (рис. 5). Намечившаяся в 2020 г. позитивная тенденция могла быть связана с регистрацией смерти от COVID-19 как основной причины смерти при сочетанной инфекции. Смертность городского населения (1,29) превышала смертность сельского населения (0,82) ($p < 0,01$); одной из возможных причин этого, по мнению отдельных авторов, может быть наличие конкурирующих причин смерти у жителей села [6].

В отличие от ХВГВ, при ХВГС факторы риска летального исхода у городских и сельских жителей, вероятно, уравновесились.

Рост показателя смертности сопровождался тенденцией к смещению структуры умерших от ХВГС в старшие возрастные группы. В 2010 г. пик заболеваемости приходился на возрастную группу 30-39 лет (29%), в 2020 г. – на группу 40-49 лет (34,6%): вероятно, в настоящее время от ХВГС умирают в том числе лица без сопутствующей ВИЧ-инфекции, заразившиеся вирусом гепатита С много лет назад [6].

Анализ эпидемической ситуации продемонстрировал, что направлениями повышения качества оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитами являются: улучшение организации работы по выявлению больных острыми формами вирусных гепатитов, повышение охвата профилактическими прививками и противовирусной терапией взрослого населения (особенно в возрасте 29-39 лет). Полученные данные дают основание для пересмотра и возможного изменения тактики выявления и лечения в отношении пациентов с ХВГ.

Туберкулез. Заболеваемость ТБ в период с 2010 по 2021 г. имела выраженную тенденцию к снижению, величина показателя заболеваемости ТБ снизилась в 2,5 раза (на 59,6%), с 77,19 в 2010 г. до 31,15 в 2021 г. на 100 тыс. населения (рис. 6).

Заболеваемость сельского населения (32,63 на 100 тыс. населения в 2021 г.) была выше, чем у городского (30,64 на 100 тыс. населения). Заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет имела тенденцию к снижению – с 15,12 в 2010 г. до 6,66 в 2021 г.; у подростков (15-17 лет) – с 36,66 в 2010 г. до 12,34 в 2021 г. Темп снижения заболеваемости ТБ детей 0-14 лет за период наблюдения был ниже по сравнению с детьми 15-17 лет и населением в целом (56,0, 66,3 и 59,6% соответственно). В 2021 г. отмечался незначительный рост заболеваемости ТБ детей 0-14 лет (от 6,23 до 6,66 на 100 тыс. детского населения) ($p = 0,045$), что было связано с увеличением инфекционной нагрузки на население, поскольку, несмотря на снижение заболеваемости ТБ населения в целом,

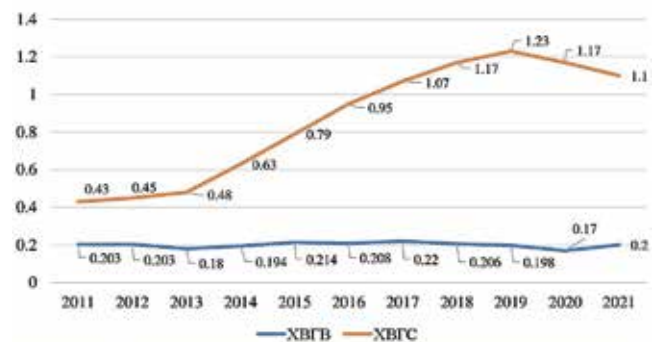


Рис. 5. Смертность от ХВГВ и ХВГС в Российской Федерации (ф. C51) за период с 2011 по 2021 г., на 100 тыс. населения

Fig. 5. CVHB and CVHC mortality in the Russian Federation (Form no. C51), 2011-2021, per 100,000 population



Рис. 6. Заболеваемость ТБ, смертность от ТБ в Российской Федерации за период с 2010-2021 гг. (ф. № 8 Росстата), на 100 тыс. населения
Fig. 6. Tuberculosis incidence and mortality in the Russian Federation (Rosstat Form no. 8), 2010-2021, per 100,000 population

отмечался рост показателя заболеваемости с установленным бактериовыделением с 10,0 в 2020 г. до 10,2 в 2021 г., а также заболеваемости фиброзно-кавернозным ТБ легких с 0,44 в 2020 г. до 0,48 в 2021 г. [1, 4, 11]. В когорте детей раннего возраста заболеваемость выросла: от 0 до 1 года – на 26,62% и от 1 до 2 лет – на 8,07%, что, скорее всего, свидетельствует о несвоевременном выявлении семейных очагов и недостаточно активном проведении в них противоэпидемических мероприятий. В условиях антиковидных ограничений и уменьшения охвата профосмотрами населения в 2020-2021 гг. почти в трети регионов (31,76%) выросла заболеваемость ТБ взрослых. В тот же период заболеваемость ТБ детей увеличилась в 51,76% регионов [11]. Поскольку заболеваемость детей является индикатором распространенности ТБ среди взрослых, увеличение заболеваемости детей в регионе свидетельствует о недовыявлении ТБ у взрослых. Зафиксированное в ряде субъектов Российской Федерации несоответствие показателей заболеваемости детей и взрослых также свидетельствует о несвоевременной диагностике ТБ у взрослых. Причиной подобных результатов явилось несоблюдение рекомендованных сроков дообследования флюороположительных лиц, отсутствие регулярных профилактических осмотров на ТБ и дефекты работы по раннему выявлению ТБ у детей. Отсутствие в регионах практики проведения эпидемиологического расследования по факту регистрации детей в раннем периоде туберкулезной инфекции также могло явиться фактором, повлиявшим на несоответствие показателей заболеваемости детей и взрослых.

Снижение показателя смертности от ТБ происходило более быстрыми темпами, чем снижение заболеваемости: за период с 2010 по 2021 г. смертность снизилась в 3,6 раза (на 71,9%) [1, 11]. Это связано в том числе с изменением порядка регистрации смерти у больных ВИЧ-ассоциированным ТБ – такие случаи смерти стали учитывать как случаи смерти от болезни, вызванной ВИЧ.

Смертность от ТБ сельских жителей была выше таковой у городского населения (6,01 против 4,22 на 100 тыс. населения, по данным 2021 г.), что, вероятно, было обусловлено проблемами оказания фтизиатрической помощи (особенно организации обследования населения и контролируемого лечения пациентов) в сельской местности за счет низкой плотности населения, кадрового дефицита с недостаточной укомплектованностью врачами-фтизиатрами центральных районных больниц.

Показатель смертности от ТБ детей имел тенденцию к снижению, и последние годы случаи смерти от ТБ детей носили единичный характер. В целом отмечена тенденция смещения летальности от ТБ в старшие возрастные группы: формально пик летальности из возрастной группы 50-59 лет переместился в группу 40-49 лет, но при этом доля заболевших ТБ молодых лиц существенно снизилась (для возрастной группы 20-29 лет – в 3 раза), а доля лиц пожилого возраста, напротив, выросла с 8,5 до 17,8%. Коэффициент летальности в рассматриваемый период составлял от 19,9 (2010 г.) до 12,4 (2019 г.); отмечена тенденция к его снижению. Рост летальности в 2020 г. до 14,4 связан с недостаточно активным выявлением случаев ТБ в 2020 г. в период антиковидных ограничений [1, 9-11].

Мониторинг эпидемиологических показателей по ТБ выявил проблемы, которые служат основой для совершенствования оказания противотуберкулезной помощи населению: сложности выявления ТБ в семейных очагах, обеспечение высокого уровня охвата профилактическими осмотрами взрослого и детского населения, доступности ранних методов диагностики и медицинской помощи, особенно в сельских и отдаленных районах субъектов Российской Федерации, а также внедрение обязательной практики проведения эпидемиологического расследования по факту регистрации детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции.

Закключение

В настоящее время 3 социально значимых инфекционных заболевания (ВИЧ-инфекция, ТБ, вирусные гепатиты В и С) обеспечивают основное экономическое бремя для здравоохранения России. Эпидемиологические тренды для каждой из перечисленных инфекций неравнозначны: при ТБ, острых гепатитах В и С наблюдается снижение показателей заболеваемости и смертности, при хронических вирусных гепатитах В и С – стабилизация с некоторым снижением показателей заболеваемости (как при ХВГВ, так и при ХВГС) и смертности (от ХВГВ) и ростом смертности от ХВГС, стабилизация заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции.

Анализ динамики показателей заболеваемости и смертности от социально значимых инфекционных заболеваний позволил выявить ряд проблем, связанных с оказанием медицинской помощи перечисленным

категориям больных. В сфере оказания медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией таковыми являются: организация выявления ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания, охват заболевших АРТ, анализ случаев неудачи в лечении, обеспечение лабораторий ЦПБСИЗ секвенаторами для выявления лекарственной устойчивости ВИЧ и обеспечения своевременной коррекции схемы лечения пациентов, дальнейшее продолжение АРТ в амбулаторных условиях после достижения положительных результатов на стационарном этапе лечения, разработка и внедрение современных методов санитарного просвещения населения по вопросам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. Основными проблемами оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитами являются: недовыявление больных с острыми формами вирусных гепатитов, уменьшение охвата профилактическими прививками взрослого населения (особенно в возрасте 29-39 лет), неполный охват противовирусной терапией. Основными проблемами оказания медицинской помощи больным ТБ явились: выявление ТБ в семейных очагах, охват профилактическими осмотрами взрослого и детского населения, обеспечение доступности диагностики и медицинской помощи, преимущественно в сельских и отдаленных районах субъектов Российской Федерации.

Основными направлениями совершенствования эпидемиологического контроля за социально значимыми инфекционными заболеваниями следует признать: своевременное выявление заболевания, ранние сроки начала этиотропной терапии, препятствующие возникновению условий для инвалидизации и ранних сроков наступления смерти; повышение охвата профилактическими осмотрами населения (особенно в сельской местности), наращивание охвата профилактическими прививками (против вирусных гепатитов, ТБ); усиление работы по выявлению семейных очагов инфекции и, соответственно, ликвидация дефектов проведения про-

тивоэпидемических мероприятий в таких очагах, повышение активности при осуществлении работы по санитарному просвещению населения.

В этих условиях особое значение приобретает информационное обеспечение деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с социально значимыми инфекционными заболеваниями. Информационное обеспечение в настоящее время осуществляется системой мониторинга качества оказания медицинской помощи, основу которой составляют федеральные регистры больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, регистр больных вирусными гепатитами и анализ отчетных форм. Вместе с тем при таких нозологиях, как вирусные гепатиты, отсутствует единая отчетная форма, позволяющая получить сведения о числе случаев заболеваний вирусными гепатитами, оценить эффективность диспансерного наблюдения, рассчитать потребность в медикаментах. Значительная часть больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным ТБ имеют хронический вирусный гепатит С или сочетание гепатитов В и С.

Все эти факты диктуют необходимость совершенствования существующей системы мониторинга, разработки отчетной формы, облегчающей анализ эпидемической ситуации, эффективности лечения и диспансерного наблюдения больных вирусными гепатитами, сходной по структуре с ф. № 8, 33, 61. Эти задачи могут быть решены созданием единой информационной системы для осуществления мониторинга качества оказания медицинской помощи больным с социально значимыми инфекционными заболеваниями, в структуру которой войдут подсистемы эпидемиологического мониторинга, мониторинг ресурсного, кадрового, лекарственного обеспечения, лабораторной диагностики, передачи информации между различными уровнями системы (общегосударственный, региональный) и другими ведомствами, вовлеченными в этот процесс.

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

Conflict of Interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астрелин А. М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 82-107.
2. Буцкая Ю. М., Бушманова А. Д., Прийма Е. Н., Огурцова С. В., Новак К. Е., Эсауленко Е. В. Современные эпидемиологические аспекты острых вирусных гепатитов в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 67-74.
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11-й выпуск / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
4. Галкин В. Б. Дефекты статистического учета больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 20-25.

REFERENCES

1. Astrelin A.M. Trends in the incidence, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in the Russian regions in the 21st century. *Demograficheskoye Obozreniye*, 2020, vol. 7, no. 4, pp. 82-107. (In Russ.)
2. Butskaya Yu.M., Bushmanova A.D., Priyma E.N., Ogurtsova S.V., Novak K.E., Esaulenko E.V. Current epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Russia. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2021, vol. 26, no. 2, pp. 67-74. (In Russ.)
3. Virusnyye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor. 11-y vypusk. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue no. 11]. V.I. Pokrovskiy, A.A. Totolyan, eds., St. Petersburg, FBUN NIIEM Imeni Pastera Publ., 2018, 112 p.
4. Galkin V.B. Defects in the statistical reports on tuberculosis patients with multiple drug resistant of mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 20-25. (In Russ.)

5. Методическое пособие для оценки информационных систем и разработки, и укрепления стратегий информации здравоохранения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. – 212 с.

6. Михайлова Ю. В., Стерликов С. А., Громов А. В. Смертность от вирусных гепатитов в Российской Федерации (аналитический обзор) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 1. – С. 414-437.

7. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.

8. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Электронный ресурс]. 2018. URL: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (дата обращения: 17 декабря 2022 г.).

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.

10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.

11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

12. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 г. № 683. [Электронный ресурс]. 2015. URL: <https://base.garant.ru/71296054/> (дата обращения: 17 декабря 2022 г.).

13. О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 г.: указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254. [Электронный ресурс]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (дата обращения: 17 декабря 2022 г.).

14. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. [Электронный ресурс]. 2004. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 17 декабря 2022 г.).

15. Справка: ВИЧ в России на 31 декабря 2021 г. [Электронный ресурс]. 2021. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> (дата обращения: 17 декабря 2022 г.).

16. Цветков А. И., Чугаев Ю. П., Черняев А. И., Чернавин П. Ф. Научное обоснование и эффективность индикаторного варианта управления крупным противотуберкулезным диспансером // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 102-110.

5. Metodicheskoye posobiye dlya otsenki informatsionnykh sistem i razrabotki, i ukrepleniya strategiy informatsii zdavookhraneniya. [Support tool to assess health information systems and develop and strengthen health information strategies]. Copenhagen, Regional Office for Europe, WHO, 2021, 212 p.

6. Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Mortality from viral hepatitis in the Russian Federation (analytical review). *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2022, no. 1, pp. 414-437. (In Russ.)

7. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)

8. Edict no. 204 by the RF President as of May 07, 2018 On National Goals and Strategic Tasks for the Russian Federation Development till 2024. (In Russ.) (Epub.), 2018. Available at: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (Accessed: 17.12.2022).

9. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2012 year. Gosudarstvenny doklad. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2012]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2013, 176 p.

10. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 year. Gosudarstvenny doklad. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2015]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2016, 200 p.

11. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 year. Gosudarstvenny doklad. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2021]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2022, 340 p.

12. On the Strategy on the National Safety of the Russian Federation. Edict no. 683 by the RF President dated December 31, 2015. (Epub.), 2015. Available at: <https://base.garant.ru/71296054/> (Accessed: 17.12.2022).

13. On the Strategy for Health Care Development in the Russian Federation till 2025. Edict no. 254 by the RF President as of June 06, 2019. (In Russ.) (Epub.), 2019. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (Accessed: 17.12.2022).

14. Edict no. 715 as of December 1, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. (In Russ.) Available at: <http://base.garant.ru/12137881/> (Accessed: 17.12.2022).

15. Spravka: VICH v Rossii na 31 dekabrya 2021 g. [Report on HIV in Russia as of December 31, 2021]. (Epub.), 2021. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> (Accessed: 17.12.2022).

16. Tsvetkov A.I., Chugaev Yu.P., Chernyaev A.I., Chernavin P.F. Scientific substantiation of the indicative managing for large TB dispensary. *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 102-110. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ, Москва, РФ, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3.

Куликова Инна Борисовна
директор Департамента.

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Department of Emergency Medical Care Organization and Health Risk Management, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 3, Rakhmanovskiy Lane, Moscow, GSP-4, 127994.

Inna B. Kulikova
Director of the Department.

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

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России.

Паролина Любовь Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций. Профессор кафедры фтизиатрии ЛФ.
E-mail: parolinale@nmrc.ru

Тестов Вадим Витальевич

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

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, руководитель отдела мониторинга и статистики туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
E-mail: sterlikov@list.ru

Бурыхин Валерий Сергеевич

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

Pirogov Russian National Research
Medical University, Russian Ministry
of Health.

Lyubov E. Parolina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Research Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections. Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty.
E-mail: parolinale@nmrc.ru

Vadim V. Testov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Reporting and Statistics.
E-mail: aldoshinatu@nmrc.ru

Sergey A. Sterliko

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Tuberculosis and HIV Monitoring and Statistics.
E-mail: sterlikov@list.ru

Valery S. Burykhin

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

Поступила 01.06.2022

Submitted as of 01.06.2022

ИММУНО-БИТ

ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА
ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ



ОЦЕНКА УРОВНЯ ДНК ТРЕС И КРЕС 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.



Generium

АО «ГЕНЕРИУМ»

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



Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента

И. А. ГЕРАСИМОВ, Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, Т. Е. ТЮЛЬКОВА, А. Е. ПАНОВА, В. С. ЗУБИКОВ, О. В. БЕРЕСНЕВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: создание алгоритма этиологической диагностики инфекционного коксита (ИК) в зависимости от ВИЧ-статуса пациента.

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской документации 97 пациентов с признаками ИК. Группы были сформированы по факту наличия/отсутствия у них ВИЧ-инфекции.

Результаты. Установлена длительность диагностического периода ИК для пациентов с ВИЧ-инфекцией – $7,35 \pm 1,30$ мес. и ВИЧ-негативных – $6,25 \pm 0,90$ мес. ($p > 0,05$). Разработан алгоритм действий при появлении у пациента жалоб на боль в тазобедренном суставе. Пациентам с ВИЧ-инфекцией и подозрением на ИК должна выполняться компьютерная томография (КТ) тазобедренных суставов, а ВИЧ-негативным пациентам – после неинформативной рентгенографии тазобедренных суставов. Применение КТ в группе ВИЧ+ позволило сократить диагностический период с $9,4 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,3$ мес. ($p = 0,680$), в группе ВИЧ- – с $8,7 \pm 1,2$ до $3,8 \pm 0,6$ мес. ($p = 0,02$). Причиной длительной диагностики является низкий уровень использования инвазивных методов на амбулаторном этапе. Так, пункция тазобедренного сустава выполнялась в группе ВИЧ+ в 2,7% случаев, в группе ВИЧ- – в 10%. Трепанобиопсия, выполненная в стационарных условиях, всем пациентам позволила установить этиологию ИК.

Информативность микробиологических методов при туберкулезном коксите составила 48,64% в группе ВИЧ+ и 30,0% – в группе ВИЧ-, при неспецифическом коксите – 32,43 и 30,0% соответственно.

Ключевые слова: инфекционный коксит, ВИЧ, туберкулез, диагностика, микобактерии туберкулеза, неспецифическая флора

Для цитирования: Герасимов И. А., Перецманас Е. О., Тюлькова Т. Е., Панова А. Е., Зубиков В. С., Береснев О. В. Этиологическая диагностика инфекционного коксита в зависимости от ВИЧ-статуса пациента // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 16-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21>

Etiological Diagnosis of Infectious Coxitis Depending on the Patient's HIV Status

I. A. GERASIMOV, E. O. PERETSMANAS, T. E. TYULKOVA, A. E. PANOVA, V. S. ZUBIKOV, O. V. BERESNEV

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

ABSTRACT

The objective: to develop the procedure for etiological diagnosis of infectious coxitis (IC) depending on the patient's HIV status.

Subjects and Methods. The data of medical records of 97 patients with signs of IC were analyzed. Patients were divided into group depending on their HIV status.

Results. The time required to diagnose IC was identified, and it made 7.35 ± 1.30 months for HIV-positive patients, and 6.25 ± 0.90 months for HIV negative patients ($p > 0.05$). The procedure was developed to be implemented when a patient complained of pain in the hip joint. Patients with HIV infection and suspected IC should undergo computed tomography (CT) of the hip joints, and HIV-negative patients should have CT done if the hip joint X-ray is not informative. The use of CT in the HIV+ Group reduced the diagnostic time from 9.4 ± 1.3 to 5.3 ± 1.3 months ($p = 0.680$), in the HIV- Group – from 8.7 ± 1.2 to 3.8 ± 0.6 months ($p = 0.02$). The reason why diagnosis took that long was the rare use of invasive methods at the outpatient stage. Thus, puncture of the hip joint was performed in the HIV+ Group in 2.7% of cases, in the HIV- Group – in 10%. Trepanobiopsy performed in a hospital made it possible to establish the etiology of IC in all patients.

The diagnostic efficacy of microbiological tests in case of tuberculous coxitis made 48.64% in the HIV+ Group and 30.0% in the HIV- Group, in case of nonspecific coxitis it was 32.43% and 30.0%, respectively.

Key words: infectious coxitis, HIV, tuberculosis, diagnostics, tuberculous mycobacteria, nonspecific flora

For citations: Gerasimov I. A., Peretsmanas E. O., Tyulkova T. E., Panova A. E., Zubikov V. S., Beresnev O. V. Etiological diagnosis of infectious coxitis depending on the patient's HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 16-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-16-21>

Для корреспонденции:

Герасимов Илья Александрович
E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Correspondence:

Ilya A. Gerasimov
Email: ilya-1559@rambler.ru

Распространенность инфекционных кокситов (ИК) регистрируется от 2 до 10 случаев на 100 тыс. населения в год [11, 15]. У ВИЧ-положительных пациентов частота встречаемости этой патологии

варьирует в интервале 3-71% от воспалительных заболеваний суставов всех локализаций [7]. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ИК у этой когорты пациентов, относят метаболические

нарушения (липодистрофия, снижение минеральной плотности костной ткани) и аваскулярный некроз, вызываемые как длительным воздействием вируса, так и действием препаратов, используемых для борьбы с ним [12]. У больных гемофилией ИК развивался в 10% случаев [16]. Этиологическая диагностика инфекционных артритов у ВИЧ-позитивных пациентов описана в единичных исследованиях с небольшим числом наблюдений [8, 13, 17, 18]. Определить этиологию возбудителя ИК у пациентов этой когорты удастся только в 30% случаев, чаще всего это *Staphylococcus aureus* (46,4-51,1%, причем каждый пятый – MRSA), реже – *Streptococci* spp. (10,7-21,1%) и *Enterobacteriaceae* (8,4-10,7%), грибы – 3,2% [18]. *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) обнаруживают в 32% случаев вне зависимости от ВИЧ-статуса [13, 18]. В то же время в ряде публикаций [8, 17] отмечается, что шансы обнаружить МБТ выше у пациентов с выраженной иммуносупрессией при уровне CD4 < 200 кл/мкл. Следует отметить, что иммуносупрессия характеризуется деградацией остеокластов, что сопровождается потерей костной массы [14]. Учитывая это, наряду с отсутствием продуктивного компонента в воспалительной реакции, при иммуносупрессии отмечается периваскулярная локализация очагов, формируется васкулит, а морфологическая картина больше напоминает абсцедирующий бактериальный или микотический процесс [6]. Рентгенологические изменения выявляются лишь в 64% случаев [13]. Это приводит к многообразию клинических проявлений без черт специфичности и, соответственно, к отсроченной диагностике [6]. Таким образом, имеются объективные факторы, затрудняющие этиологическую диагностику ИК.

Цель исследования: создание алгоритма этиологической диагностики ИК в зависимости от ВИЧ-статуса пациента.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 97 пациентов, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России с 2018 по 2021 г. включительно. Группы стратифицированы по факту наличия ВИЧ-инфекции: группа ВИЧ+ (37 пациентов) и группа ВИЧ- (60 пациентов). Диагноз ИК устанавливался по совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических данных. К клиническим признакам ИК относили отечность, боль в тазобедренном суставе, ограничение объема движений, укорочение нижней конечности, подъем температуры тела, к рентген-признакам – эрозию, деструкцию головки бедренной кости, вертлужной впадины, сужение суставной щели, периартикулярный остеопороз. Лабораторными признаками ИК считались лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, про-

кальцитонина в случаях генерализованного течения воспалительного процесса.

Изучены результаты лабораторных, лучевых, гистоморфологических и микробиологических методов диагностики на догоспитальном и стационарном этапах. У пациентов группы ВИЧ+ средний уровень CD4-лимфоцитов составил $467,8 \pm 58,6$ кл/мкл. Стадии ВИЧ-инфекции определялись согласно клиническим рекомендациям [2], у 23 (62,26%) пациентов была 4Б стадия, у 14 (37,8%) – 4В стадия. Давность выявления ВИЧ на момент данного исследования в среднем составила $58,1 \pm 13,9$ мес. Все пациенты группы ВИЧ+ получали антиретровирусную терапию, длительность которой на момент данного исследования в среднем составила $50,7 \pm 10,9$ мес.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью лицензионного программного обеспечения Statistica 9.0 с использованием двух типов данных: дискретных и интервальных (количественные показатели). Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности. Для оценки шансов обнаружить изучаемый фактор в обеих группах использовали показатель (ОР) с расчетом 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Интервальные показатели исследовали при помощи t-критерия для независимых выборок с поправкой Ливиня, при этом рассчитывали разность сравниваемых групповых средних с определением 95%-ного ДИ. Если значимость t-критерия < 0,05, а ДИ разности средних не содержал внутри себя 1, то гипотеза об их равенстве отвергалась, и с достоверностью 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различались по величине оцениваемого явления [1].

Результаты исследования

В обеих группах преобладание мужчин (78,4 и 66,7% соответственно). Участники исследования в группе ВИЧ+ были моложе, чем в группе ВИЧ- ($39,5 \pm 1,0$ и $52,5 \pm 1,6$ года, $p < 0,05$). В клинической картине интоксикационный синдром проявлялся в повышении температуры тела и регистрировался в группе ВИЧ+ у 22 (59,5%), в группе ВИЧ- – у 41 (68,3%) пациента [ОР = 0,680; 95%-ный ДИ 0,290-1,594]. Болевой синдром был ведущим и встречался у всех пациентов обеих групп. На фоне проводимой противовоспалительной терапии его интенсивность имела непостоянный характер. Однако у 11/37 (29,7%) в группе ВИЧ+ и у 17/60 (28,3%) в группе ВИЧ- [ОР = 1,070; 95%-ный ДИ 0,435-2,635] боль носила упорно прогрессирующий характер, что послужило поводом к проведению компьютерной томографии (КТ) при отсутствии изменений при рентгенографии тазобедренных суставов. Применение КТ позволило диагностировать деструкцию в группе ВИЧ+ через $5,3 \pm 1,3$, а группе ВИЧ- – через $3,8 \pm 0,6$ мес. после появления болевого синдрома, тогда как рентгенография – через $9,4 \pm 1,3$ мес.

($p = 0,68$) в группе ВИЧ+ и через $8,7 \pm 1,2$ ($p = 0,02$) в группе ВИЧ-. То есть проведение КТ в ранние сроки проявления болезни позволило сократить сроки выявления деструкции, что согласуется с данными литературы [13]. Средняя длительность диагностического периода для пациентов группы ВИЧ+ составила $7,35 \pm 1,3$ мес., а для группы ВИЧ- – $6,25 \pm 0,9$ мес. ($p > 0,05$). После выявления лучевых признаков ИК выполнялась пункционная биопсия для осуществления этиологической диагностики [3]. Кроме изменений, выявленных при проведении рентгенологического или КТ-обследования, показанием для инвазивных процедур являлось обнаружение жидкостного компонента в суставе при ультразвуковом исследовании (УЗИ). На догоспитальном этапе пункция тазобедренного сустава выполнялась в группе ВИЧ+ у 1/37 (2,7%) пациента, в группе ВИЧ- – у 6/60 (10%) [OR = 1,101; 95%-ный ДИ 0,029-2,165]. При этом возбудитель был верифицирован только у 2 пациентов группы ВИЧ-: по одному случаю – это были *Staphylococcus aureus* и МБТ. Молекулярно-генетические определения ДНК возбудителей (МБТ и нетуберкулезных микобактерий) в биологическом материале на догоспитальном этапе не проводились, так же как не выполнялись и трепанобиопсии.

По данным эпидемиологического анамнеза (контакт с больным туберкулезом) туберкулезная этиология ИК заподозрена у 9/37 (24,3%) пациентов группы ВИЧ+ и у 5/60 (8,3%) группы ВИЧ- [OR = 3,536; 95%-ный ДИ 1,082-11,554]. При дальнейшем микробиологическом исследовании диагноз был верифицирован у всех пациентов группы ВИЧ+ (9/9) и у 4/5 в группе ВИЧ-.

В НМИЦ ФПИ трепанобиопсия тазобедренного сустава для получения биологического материала из очага поражения проводилась всем пациентам. По результатам этих исследований у 9 (24,3%) пациентов в группе ВИЧ+ и 9 (15,0%) группы ВИЧ- выявлены ДНК МБТ [OR = 1,821; 95%-ный ДИ 0,649-5,115]. Среди них методом люминесцентной микроскопии выделены кислотоустойчивые микобактерии у 3 пациентов группы ВИЧ+ и у 4 – группы ВИЧ- [OR = 1,563; 95%-ный ДИ 0,544-4,493]. На плотных питательных средах рост МБТ получен только у 2 пациентов группы ВИЧ+. То есть использование молекулярно-генетических методов позволяет улучшить этиологическую диагностику. Патоморфологическая картина, характерная для специфического поражения, описана у 2 (5,4%) пациентов в группе ВИЧ+ и у 4 (6,7%) в группе ВИЧ- [OR = 0,800; 95%-ный ДИ 0,139-4,600]. Учитывая, что наличие патогномичных признаков туберкулезного процесса (гранулем) зависит при сочетании с ВИЧ-инфекцией от степени иммуносупрессии [4, 5], то интерпретация результатов обследования в этой группе пациентов проводилась в комплексе.

Неспецифические микроорганизмы выявлены у 8/37 (21,6%) пациентов группы ВИЧ+ и у

10/60 (16,7%) группы ВИЧ- [OR = 1,235; 95%-ный ДИ 0,261-5,858]. Отличий в микробном пейзаже между догоспитальными и стационарными данными у пациентов не было. У 1 пациента с сахарным диабетом и неспецифическим язвенным колитом из группы ВИЧ- обнаружено сразу несколько бактерий *Salmonella Enterobacteriaceae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis*. У 3 (8,1%) пациентов группы ВИЧ+ и 2 (3,3%) группы ВИЧ- одновременно получены ДНК МБТ и вторичной флоры. Таким образом, исследование диагностического материала из очага поражения позволило установить этиологию ИК у 20/37 (54,2%) пациентов группы ВИЧ+ и у 21/60 (35,0%) группы ВИЧ- [OR = 2,185; 95%-ный ДИ 0,947-5,043].

У пациентов при уровне С-реактивного белка в крови выше референсных значений независимо от наличия/отсутствия неспецифической флоры в материале трепанобиопсии проводился курс лечения антибиотиками широкого спектра действия с последующей оценкой клинико-лабораторной динамики.

Таким образом, этиология возбудителя ИК верифицирована у 20/37 (54,2%) в группе ВИЧ+ и у 21/60 (35,0%) пациента в группе ВИЧ- [OR = 2,185; 95%-ный ДИ 0,947-5,043]. Причиной низкой диагностики могут быть отсутствие лучевых (КТ, МРТ, УЗИ) методов исследования суставов на догоспитальном этапе и, как следствие, позднее проведение трепанобиопсии. Например, обнаружение паттернов при УЗИ (жидкий субстрат или казеоз с нитями фибрина) позволяет заподозрить туберкулезную этиологию ИК. По данным [10], чувствительность и специфичность УЗИ тазобедренного сустава с изучением аспирата составили 40 и 100% соответственно.

Закключение

В ходе исследования установлено, что средняя длительность диагностического периода ИК для пациентов с ВИЧ-инфекцией была $7,35 \pm 1,30$ мес. для ВИЧ-негативных пациентов – $6,25 \pm 0,90$ мес. ($p > 0,05$), что обусловило необходимость создания алгоритма действий при появлении жалоб на боль в тазобедренном суставе. Пациентам с ВИЧ-инфекцией и подозрением на ИК следует сразу выполнять КТ тазобедренных суставов, а ВИЧ-негативным пациентам данное исследование проводится при неинформативности рентгенографии тазобедренных суставов. Нами показано, что применение КТ в группе ВИЧ+ позволило сократить диагностический период с $9,4 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,3$ мес. ($p = 0,680$), а в группе ВИЧ- – с $8,7 \pm 1,2$ до $3,8 \pm 0,6$ мес. ($p = 0,02$). Одной из причин длительной этиологической диагностики был низкий уровень инвазивных манипуляций на амбулаторном этапе, в группе ВИЧ+ всего 2,7%, в группе ВИЧ- 10%. Микробиологическое исследование трепанобиоптата, выполненное в стационарных условиях, у всех пациентов позво-

лило установить этиологию ИК и считать диагноз доказанным [3] в 54,2 и 35,0% случаев. Мнение о преобладании туберкулезного поражения суставов у лиц с наличием ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-негативными [8, 9, 17] в нашем исследовании не нашло подтверждения [OR = 1,821; 95%-ный ДИ 0,649-5,115]), хотя такая тенденция имела место. В группе ВИЧ+ и ВИЧ- зафиксировано поражение суставов туберкулезной этиологии у 24,3 и 15% соответственно, $p > 0,05$, и неспецифической этиологии у 21,6 и 16,7% соответственно, $p > 0,05$. При неспецифическом коксите в обеих группах наиболее частым инфекционным агентом был *Staphylococcus aureus*, что совпадало с данными литературы [18].

Наиболее диагностически эффективными методами, позволившими установить этиологию воспалительного процесса и чувствительность инфекционного агента к антимикробным препаратам, были молекулярно-генетические (определение ДНК МБТ) и культуральные (определение вторичной флоры), выполненные до курса противомикробной терапии. Информативность микробиологических методов при туберкулезном коксите составила 48,64% в группе ВИЧ+ и 30,0% в группе ВИЧ-, при неспецифическом коксите 32,43 и 30,0% соответственно, что совпадает с опубликованными работами [13, 18].

Нами предложен алгоритм диагностики ИК и определения его этиологического фактора (схема).

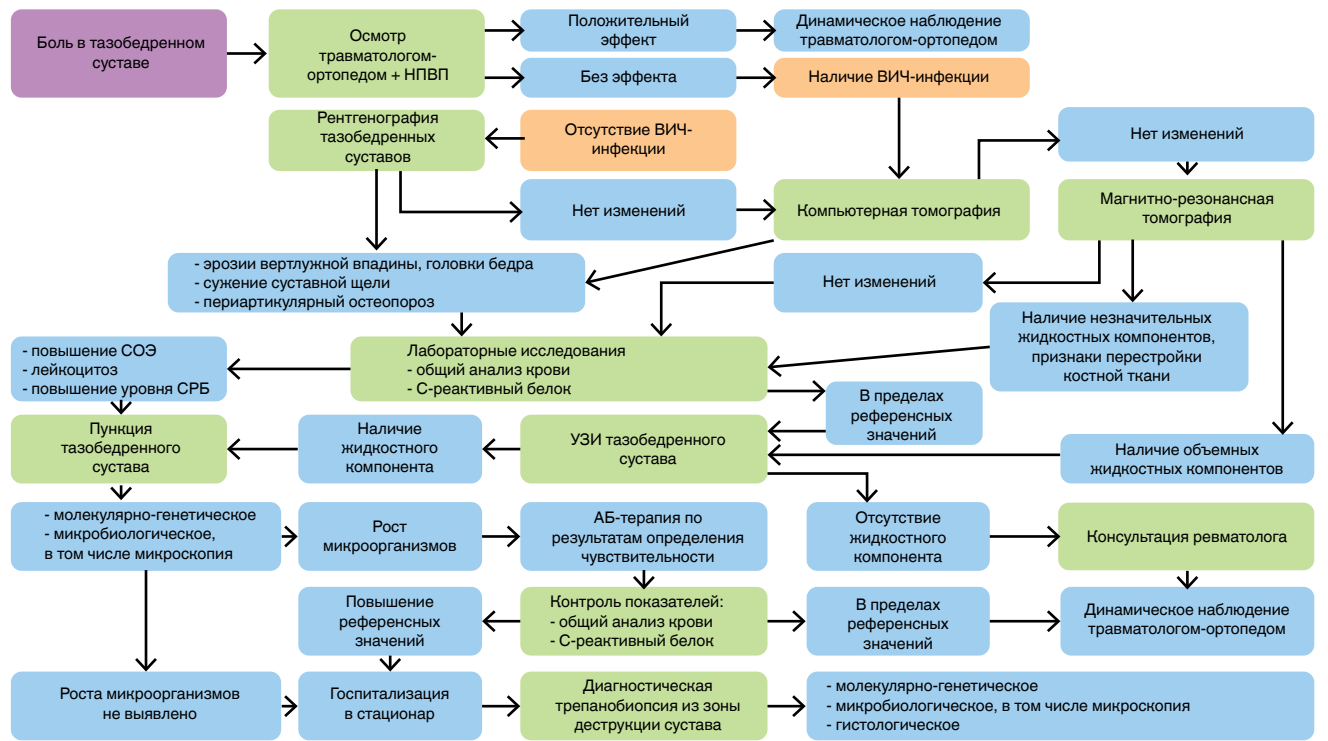


Схема. Алгоритм диагностики ИК

The diagram. Diagnostic procedure of infectious coxitis

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. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю. А. Данилова. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
2. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция у взрослых 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых Группа разработчиков: М. С. Сердобинцев (председатель), А. И. Бердес, С. В. Бурлаков, А. А. Вишневецкий, Н. Р. Ирисова, А. С. Кафтырев, З. Х. Корнилова, А. Ю. Мушкин, М. В. Павлова, Е. О. Перецманас, О. А. Трушина, Д. Л. Хасчин // Медальянс. - 2014. - № 4; Методические рекомендации 39. Медицинский альянс, № 3, 2014.

REFERENCES

1. S. Glantz. *Mediko-Biologicheskaya Statistika*. (Russ. Ed.: Stanton A. Glantz. Primer of biostatistics). Moscow, Praktika Publ., 1998, 459 p.
2. *Klinicheskie rekomendatsii VICH-infektsiya u vzroslykh 2020*. [Guidelines, HIV infection in adults, 2020]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1.
3. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza kostey i sustavov u vzroslykh*. [Guidelines for diagnostics and treatment of bone and joint tuberculosis in adults]. Developed by: M.S. Serdobintsev (Chairman), A.I. Berdes, S.V. Burlakov, A.A. Vishnevskiy, N.R. Irisova, A.S. Kaftyrev, Z.Kh. Kornilova, A.Yu. Mushkin, M.V. Pavlova, E.O. Peretsmanas, O.A. Trushina, D.L. Khaschin. *Medalyans Publ.*, 2014, no. 4, no. 3, 2014.

4. Мамаева Л. А., Скорняков С. Н., Подгаева В. А., Климов М. Е., Доценко И. А. Применение методов этиологической диагностики спондилитов различной этиологии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 94-95.
5. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. – 214 с.
6. Решетнева Е. В. Туберкулезный спондилит у больных ВИЧ-инфекцией и эффективность его хирургического лечения: Дис. ... канд. мед. наук. – 2015 г.
7. Biviji A. A., Paiement G. D., Steinbach L. S. Musculoskeletal Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2002. – Vol. 10, Issue 5. – P. 312.
8. Charalampos G. Z., Dellamaggiora R., Patzakis M. J., Bava E., Holtom P. D. Septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. – № 451. – P. 46-49. doi:10.1097/01.blo.0000229305.97888.17.
9. Khan M. K., Islam M. N., Ferdous J., Alam M. M. An Overview on epidemiology of tuberculosis // Mymensingh Med. J. – 2019. – Vol. 28, № 1. – P. 259-266. PMID: 30755580.
10. Leita J., Martin L., Desclaux A., Dutronc H., Neau D., Dauchy F. A. Experience of ultrasound performed by infectiologists, an innovating approach for the management of patients // Infect. Dis. Now. – 2021. – Vol. 51, № 5. – P. 451-455. doi: 10.1016/j.idnow.2020.10.008. Epub 2020 Dec 30. PMID: 34366081.
11. Lum Z. C., Shieh A. K., Meehan J. P. Native adult hip with bacterial septic arthritis // J. Bone Joint Surg. Rev. – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. e2. https://doi.org/10.2106 / JBJS.RVW.17.00211.
12. Mehseu-Cêtre N., Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection // Joint Bone Spine. – 2017. – Vol. 84, № 1. – P. 29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004. Epub 2016 May 26. PMID: 27238195.
13. Ntsiba H., Makosso E., Ngandeu-Singwé M., Yala F. Septic arthritis in tropical environment. 176 cases report in Brazzaville // Mali Med. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 49-53.
14. Raynaud-Messina Brigitte et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2018. – Vol. 115, № 11. – P. E2556-E2565. doi:10.1073/pnas.1713370115.
15. Ross J. J. Septic arthritis of native joints // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 203-218. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.001. Epub 2017 Mar 30.
16. Tornero E., Garcia S., Larrousse M., Gallart X., Bori G., Riba J. et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients: a retrospective, controlled study // HIV Med. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 623-629.
17. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007 http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.
18. Yongseop L., Yun S. C., Yu J. S., Jong H. H., Sang M. A., Woon J. L., Jung H. K., Hye S., Junhyoung K., Su J. J., Nam S. K., Joon S. Y., Jin Y. A., Jun Y. C. Clinical characteristics and causative pathogens of infective arthritis and risk factors for gram-negative bacterial infections // Infect. Chemother. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 503-515. doi: 10.3947/ic.2020.52.4.503.
4. Mamaeva L.A., Skorniyakov S.N., Podgaeva V.A., Klimov M.E., Dotsenko I.A. Using etiological techniques for diagnostics of spondylitis of various etiology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 94-95. (In Russ.)
5. Pantelev A.M. *Patogeneza, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH- infektsiy*. Diss. dokt. med. nauk. [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2012, 214 p.
6. Reshetneva E.V. *Tuberkuleznyy spondilit u bolnykh VICH-infektsiy i effektivnost yego khirurgicheskogo lecheniya*. Dis. kand. med. nauk. [Tuberculous spondylitis in HIV positive patients and efficacy of its surgical treatment. Cand. Diss.]. 2015.
7. Biviji A.A., Paiement G.D., Steinbach L.S. Musculoskeletal Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2002, vol. 10, issue 5, pp. 312.
8. Charalampos G.Z., Dellamaggiora R., Patzakis M.J., Bava E., Holtom P.D. Septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2006, no. 451, pp. 46-49. doi:10.1097/01.blo.0000229305.97888.17.
9. Khan M.K., Islam M.N., Ferdous J., Alam M.M. An Overview on epidemiology of tuberculosis. *Mymensingh Med. J.*, 2019, vol. 28, no. 1, pp. 259-266. PMID: 30755580.
10. Leita J., Martin L., Desclaux A., Dutronc H., Neau D., Dauchy F.A. Experience of ultrasound performed by infectiologists, an innovating approach for the management of patients. *Infect. Dis. Now.*, 2021, vol. 51, no. 5, pp. 451-455. doi: 10.1016/j.idnow.2020.10.008. Epub 2020 Dec 30. PMID: 34366081.
11. Lum Z.C., Shieh A.K., Meehan J.P. Native adult hip with bacterial septic arthritis. *J. Bone Joint Surg. Rev.*, 2018, vol. 6, no. 10, pp. e2. https://doi.org/10.2106 / JBJS.RVW.17.00211.
12. Mehseu-Cêtre N., Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*, 2017, vol. 84, no. 1, pp. 29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004. Epub 2016 May 26. PMID: 27238195.
13. Ntsiba H., Makosso E., Ngandeu-Singwé M., Yala F. Septic arthritis in tropical environment. 176 cases report in Brazzaville. *Mali Med.*, 2006, vol. 21, no. 1, pp. 49-53.
14. Raynaud-Messina Brigitte et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, vol. 115, no. 11, pp. E2556-E2565. doi:10.1073/pnas.1713370115.
15. Ross J.J. Septic arthritis of native joints. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 203-218. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.001. Epub 2017 Mar 30.
16. Tornero E., Garcia S., Larrousse M., Gallart X., Bori G., Riba J. et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients: a retrospective, controlled study. *HIV Med.*, 2012, vol. 13, no. 10, pp. 623-629.
17. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.
18. Yongseop L., Yun S.C., Yu J.S., Jong H.H., Sang M.A., Woon J.L., Jung H.K., Hye S., Junhyoung K., Su J.J., Nam S.K., Joon S.Y., Jin Y.A., Jun Y.C. Clinical characteristics and causative pathogens of infective arthritis and risk factors for gram-negative bacterial infections. *Infect. Chemother.*, 2020, vol. 52, no. 4, pp. 503-515. doi: 10.3947/ic.2020.52.4.503.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Герасимов Илья Александрович

врач – травматолог-ортопед отделения туберкулеза
внегочечных локализаций.
E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Перецманас Евгений Оркович

доктор медицинских наук, руководитель научного отдела
костно-суставной патологии, заслуженный врач РФ.
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Ilya A. Gerasimov

Traumatologist-Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis
Department.
Email: ilya-1559@rambler.ru

Evgeniy O. Peretsmanas

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

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук, заведующая отделом
планирования и координации научных исследований.
E-mail: tulkova@urniif.ru

Панова Анна Евгеньевна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
лабораторной диагностики, заведующая научной
лабораторией микробиологии, вирусологии
и молекулярно-биологических методов исследований.
E-mail: anna_panova@bk.ru

Зубиков Владимир Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник научного отдела костно-суставной патологии.
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Береснев Олег Витальевич

заведующий организационно-методическим отделом,
врач-методист.
620039, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. 22-го Партсъезда, д. 50.
E-mail: beresnev@urniif.ru
Тел.: +7 (343) 333-44-63.

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Planning and Coordination.
Email: tulkova@urniif.ru

Anna E. Panova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Laboratory Diagnostic Department,
Head of Scientific Laboratory of Microbiology,
Virology and Molecular Biological Research Methods.
Email: anna_panova@bk.ru

Vladimir S. Zubikov

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

Oleg V. Beresnev

Head of Statistics and Reporting Department,
Statistician Physician.
50, 22-go Parts'ezda St., Yekaterinburg,
Sverdlovsk Region, 620039.
Email: beresnev@urniif.ru
Phone: +7 (343) 333-44-63.

Поступила 11.06.2022

Submitted as of 11.06.2022



Кислородзависимые процессы крови при саркоидозе Бека

Н. В. ГЛУТКИНА, В. В. ЗИНЧУК

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить состояние кислородзависимых процессов крови у пациентов с саркоидозом Бека.

Материалы и методы. У 75 пациентов (41 женщина, 34 мужчины) с саркоидозом Бека 2-й стадии (легочно-медиастинальная форма) определялись показатели кислородтранспортной функции крови и свободнорадикального окисления липидов, а также содержание газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода.

Результаты. При легочно-медиастинальной форме саркоидоза, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдалось снижение степени насыщения крови кислородом с 65,4 (60,6; 67,8) % до 41,50 (36,0; 49,8) %, $p < 0,05$, парциального давления кислорода с 40,0 (38,0; 47,0) мм рт. ст. до 23,0 (18,3; 29,0) мм рт. ст., $p < 0,05$, увеличение pH крови. Выявлено снижение показателя сродства гемоглобина к кислороду $p50_{\text{реал}}$ (26,80 (24,70; 31,40) мм рт. ст., $p < 0,05$) в сравнении со здоровыми (28,2 (27,9; 29,1) мм рт. ст.). Отмечается рост уровня диеновых конъюгатов в плазме на 86,4% ($p < 0,05$), малонового диальдегида в эритроцитарной массе на 139,2% ($p < 0,05$), а также выявлено снижение α -токоферола (на 42,7%, $p < 0,05$), ретинола (на 41,9%, $p < 0,05$), восстановленного глутатиона (на 30,4%, $p < 0,05$) и церулоплазмينا (на 22,3%, $p < 0,05$) в плазме. Установлено увеличение концентрации монооксида азота (с 15,42 (14,48; 17,71) мкмоль/л до 17,09 (7,04; 25,09) мкмоль/л) и снижение сероводорода (с 29,01 (25,21; 37,03) мкмоль/л до 13,08 (8,63; 20,46), мкмоль/л) в крови при данной патологии.

Заключение. При саркоидозе Бека 2-й стадии наблюдается ухудшение кислородсвязующих свойств крови и, как следствие, снижение адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде. Отмечаются увеличение концентрации монооксида азота и снижение сероводорода, оказывающие влияние на формирование кислородтранспортной функции крови, что может иметь значение для обеспечения процессов переноса кислорода к тканям. При данной патологии выявлены активация перекисного окисления липидов и снижение уровня факторов антиоксидантной защиты крови, что может иметь значение для генеза данного заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, кровь, сродство гемоглобина к кислороду, монооксид азота, сероводород, перекисное окисление липидов, антиоксидант

Для цитирования: Глуткина Н. В., Зинчук В. В. Кислородзависимые процессы крови при саркоидозе Бека // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-22-27>

Oxygen-Dependent Blood Processes in Beck's Sarcoidosis

N. V. GLUTKINA, V. V. ZINCHUK

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ABSTRACT

The objective: to assess the state of oxygen-dependent blood processes in patients with Beck's sarcoidosis.

Subjects and Methods. Parameters of blood oxygen transport function and free radical lipid oxidation, as well as the content of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide gas transmitters were assessed in the blood of 75 patients (41 women; 34 men) with Beck's sarcoidosis, stage 2 (the pulmonary mediastinal form).

Results. In the pulmonary mediastinal form of sarcoidosis versus healthy individuals, there was a decrease in the degree of blood oxygen saturation from 65.4 (60.6; 67.8) to 41.50 (36.0; 49.8), $p < 0.05$, %, partial oxygen pressure from 40.0 (38.0; 47.0) to 23.0 (18.3; 29.0) mmHg, $p < 0.05$, and blood pH increased. A decrease in the index of hemoglobin affinity to oxygen $p50_{\text{real}}$ (26.80 (24.70; 31.40), $p < 0.05$, versus healthy individuals 28.2 (27.9; 29.1) mmHg) was revealed. The level of diene conjugates increased in plasma by 86.4% ($p < 0.05$) and malondialdehyde increased in erythrocytes by 139.2% ($p < 0.05$), while the following parameters decreased: α -tocopherol (by 42.7 %, $p < 0.05$), retinol (by 41.9%, $p < 0.05$), reduced glutathione (by 30.4%, $p < 0.05$), and ceruloplasmin (by 22.3%, $p < 0.05$) in plasma. There was an increase in the concentration of nitrogen monoxide (from 15.42 (14.48; 17.71) to 17.09 (7.04; 25.09), mmol/L) and a decrease in hydrogen sulfide (from 29.01 (25.21; 37.03) to 13.08 (8.63; 20.46), mmol/L) in the blood in case of this pathology.

Conclusion. There is a deterioration in the blood oxygen-binding properties in patients with Beck's sarcoidosis, stage 2, and as a consequence, tissue needs in oxygen are not adequately provided by blood circulation. There is an increase in the concentration of nitrogen monoxide and a decrease in hydrogen sulfide, which affects the oxygen transport function of blood which may be important for ensuring the processes of oxygen transfer to tissues. In this pathology, activation of lipid peroxidation and a decrease in the level of antioxidant protection factors of blood were revealed which might be important for the genesis of this disease.

Key words: sarcoidosis, blood, hemoglobin affinity for oxygen, nitrogen monoxide, hydrogen sulfide, lipid peroxidation, antioxidant

For citations: Glutkina N. V., Zinchuk V. V. Oxygen-dependent blood processes in Beck's sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 22-27 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-22-27>

Для корреспонденции:
Глуткина Наталья Викторовна
E-mail: glutkina@mail.ru

Correspondence:
Natalia V. Glutkina
Email: glutkina@mail.ru

Значимость саркоидоза в настоящее время определяется повышением его частоты, обусловленной возрастающей урбанизацией населения, тяжелым прогрессирующим течением, для которого в наибольшей степени известны легочные манифестации, многообразием клинических проявлений, свидетельствующим о системном характере заболевания, включающего гранулематозное воспаление и неспецифические (метаболические, аутоиммунные) синдромы [3, 14].

Эритроциты являются одним из важнейших элементов микроциркуляции, который в значительной степени определяет гемодинамический и метаболический гомеостаз, влияют на реализацию многих адаптивных реакций и кислородное обеспечение организма [12]. Компенсаторные реакции организма, обеспечивающие оптимальность доставки и потребления кислорода, включают макроциркуляторное (артериовенозное шунтирование крови, увеличение венозного возврата – централизация кровообращения) и микроциркуляторное (направленность на увеличение объемной скорости перфузии путем снижения вязкости крови, сдвиг кривой диссоциации гемоглобина) звенья [2, 9]. В этом аспекте представляет интерес изучение кислородзависимых процессов крови при саркоидозе.

Цель исследования: оценить состояние кислородзависимых процессов крови у пациентов с саркоидозом Бека.

Материалы и методы

Объектом исследования были 75 пациентов (41 женщина, 34 мужчины) с саркоидозом Бека 2-й стадии (легочно-медиастинальная форма, активная фаза), не получавшие патогенетической терапии. Диагноз был установлен с учетом данных компьютерной томографии органов грудной клетки и гистологического исследования биоптатов грудных лимфатических узлов и легочной ткани. В 72,43% случаев наблюдалось бессимптомное течение. Группа сравнения состояла из 15 соматически здоровых лиц (5 женщин, 10 мужчин).

Забор крови осуществлялся из локтевой вены на фоне восстановленного оттока, в которой определяли парциальное давление кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2), pH, степень насыщения крови кислородом (SO_2) на газоанализаторе Stat Profile pHox plus L (США). Оценивали показатели кислотно-основного состояния по номограммам Siggaard – Andersen: стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидрокарбонат (HCO_3^-), общая углекислота плазмы крови (TCO_2). Измеряли сродство гемоглобина к кислороду (СГК) по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50%-ном насыщении ее кислородом), определяемому спектрофотометрическим методом ($p50_{расл}$). На основании формул J. W. Severinghaus [18] рас-

считывали $p50$ при стандартных pH, pCO_2 и температуре ($p50_{станд}$) и положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

В плазме крови определяли содержание газотрансмиттеров – монооксида азота (NO) и сероводорода (H_2S). Продукцию NO измеряли по содержанию нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) в плазме крови с помощью реактива Грисса на спектрофотометре Solar PV1251C при длине волны 540 нм [15]. Содержание H_2S исследовали спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N,N-диметил-парафенилендиамина солянокислого в присутствии хлорного железа при длине волны 670 нм [16].

Оценка показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса крови у данных пациентов осуществлялась путем определения активности ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и факторов антиоксидантной защиты (α -токоферол, ретинол, восстановленный глутатион, церулоплазмин, активность каталазы). Уровень диеновых конъюгатов определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [6]. Концентрацию малонового диальдегида оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [6]. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре PV1251C СОЛАР при длине волны 535 нм. Для определения активности каталазы использовали метод М. Королюк [8], основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденово-кислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [17]. Концентрацию α -токоферола и ретинола определяли по методу S. L. Taylor [20], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 350 нм (для α -токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) на спектрофлуориметре CM 2203 СОЛАР. Определение церулоплазмина по интенсивности окраски соединения диметил-парафенилендиамина с окисленным диамином на спектрофотометре СОЛАР PV1251C при длине волны 530 нм [6].

Полученный ряд значений проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Использовались методы непараметрической статистики программы Statistica 10.0. Достоверность полученных данных, с учетом размеров малой выборки, множественных сравнений, оценивалась

с использованием U-критерия Манна – Уитни. Данные представляли как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Уровень статистической значимости был $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены данные о кислородтранспортной функции крови у пациентов с саркоидозом

Таблица 1. Изменение показателей кислородтранспортной функции крови у пациентов с саркоидозом

Table 1. Changes in the parameters of the oxygen transport function of the blood in patients with sarcoidosis

Параметр	Здоровые лица (n = 15)	Саркоидоз (n = 75)
p50 _{реал} , мм рт. ст.	28,2 (27,9; 29,1)	26,80 (24,70; 31,40) *
p50 _{станд} , мм рт. ст.	27,9 (27,5; 28,9)	28,10 (25,20; 32,10)
pH, ед.	7,367 (7,352; 7,407)	7,409 (7,358; 7,461)
pCO ₂ , мм рт. ст.	48,5 (46,7; 49,8)	46,60 (39,505; 54,20)
pO ₂ , мм рт. ст.	40,0 (38,0; 47,0)	23,00 (18,30; 29,00) *
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	29,4 (27,3; 31,0)	29,10 (25,70; 34,30)
TCO ₂ , ммоль/л	31,0 (28,8; 32,5)	30,60 (26,40; 35,90)
ABE, ммоль/л	3,5 (2,5; 5,6)	5,80 (1,30; 9,90)
SBE, ммоль/л	3,6 (2,1; 6,0)	4,30 (0,70; 9,10)
SBC, ммоль/л	26,6 (25,3; 28,3)	27,25 (25,40; 31,20)
гемоглобин, г/л	141 (117; 144)	130,00 (120,00; 140,00)
SO ₂ , %	65,4 (60,6; 67,8)	41,50 (36,00; 49,80) *

Примечание: здесь и в табл. 2 * – изменения статистически значимы по отношению к здоровым лицам

ветом на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности легочного кровообращения. Отмечаемый сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина к кислороду влево (рис. 1), вероятно, связан с некоторым истощением компенсаторной реакции организма, на что указывает уменьшение содержания рО₂ и SO₂. Увеличение р50 способствует росту потока кислорода в ткани в условиях нормоксии или умеренной гипоксии, в то же время его уменьшение может иметь неблагоприятное значение, обладая прооксидантным эффектом в условиях нарушенной утилизации кислорода тканями. Важно отметить, что при определенных условиях относительная гипероксия, например в остром периоде ишемического инсульта, является неблагоприятным патогенетическим и прогностическим фактором, отрицательно влияющим на клиническую картину заболевания [12]. В то же время гипоксемия, выявляемая у пациентов с нарушением функции внешнего дыхания, может вызывать развитие дисфункции эндотелия, проявляющееся в утолщении комплекса интима-медиа сосудов за счет развития гипертрофии и гиперплазии эндотелия, гладкомышечных клеток сосудов, что увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии.

Анализ показателей, характеризующих кислородтранспортную функцию крови, отражает вклад гипоксии в формирование метаболических и морфофункциональных изменений при саркоидозе.

зом Бека 2-й стадии. При данной патологии, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдалось снижение SO₂ (с 65,4 (60,6; 67,8) % до 41,50 (36,0; 49,8) %, $p < 0,05$), рО₂ (с 40,0 (38,0; 47,0) мм рт. ст. до 23,0 (18,3; 29,0) мм рт. ст., $p < 0,05$), увеличение pH крови. Выявлено снижение показателя р50_{реал} (до 26,80 (24,70; 31,40) мм рт. ст. в сравнении со здоровыми 28,2 (27,9; 29,1) мм рт. ст., $p < 0,05$) при неизменном р50_{станд}, что, очевидно, является от-

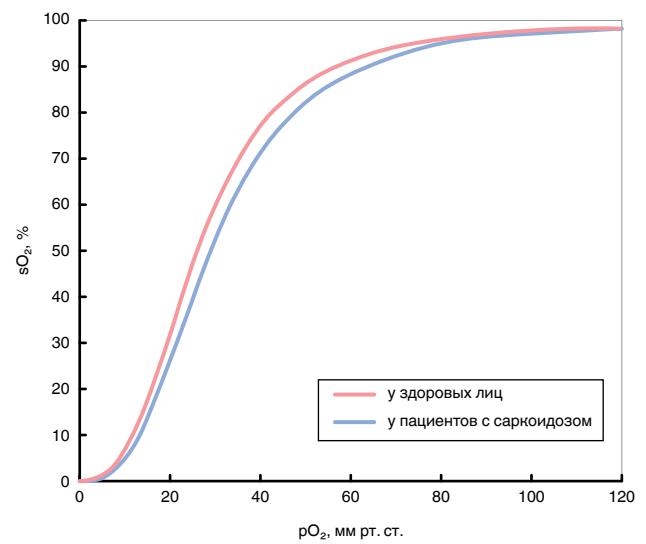


Рис. 1. Кривая диссоциации оксигемоглобина у здоровых лиц и пациентов с саркоидозом

Fig. 1. Curve of dissociation of oxyhemoglobin in healthy individuals and sarcoidosis patients

При системных проявлениях хронического воспаления происходит перераспределение ресурсов в организме в сторону различных компенсаторно-приспособительных реакций, которые способствуют энергетической и пластической депривации ряда элементов кардиореспираторного аппарата [11].

В организме в условиях гипоксии доставка O_2 в ткани осуществляется путем изменения механизмов регуляции СГК, даже малые сдвиги которого способны максимально увеличить артериовенозную разницу по O_2 и оптимизировать его транспорт в ткани, поддерживая относительно низкую нагрузку на гемодинамику [19].

На рис. 2 представлены данные о содержании газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода при данной патологии. Установлены увеличение концентрации монооксида азота (с 15,42 (14,48; 17,71) мкмоль/л до 17,09 (7,04; 25,09) мкмоль/л) и снижение сероводорода (с 29,01 (25,21; 37,03) мкмоль/л до 13,08 (8,63; 20,46) мкмоль/л) в крови при легочно-медиастинальной форме саркоидоза. Имеются данные, что микрореологический ответ эритроцитов на действие донора H_2S в условиях блокирования K^+ -АТФ-каналов и ингибирования

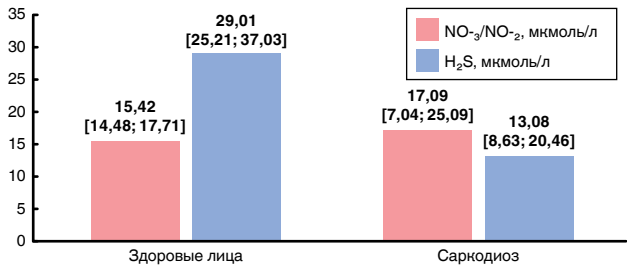


Рис. 2. Концентрация нитрат/нитритов и сероводорода в плазме у здоровых лиц и пациентов с саркоидозом: * – изменения статистически значимы по отношению к здоровым лицам

Fig. 2. Plasma nitrate/nitrite and hydrogen sulfide concentrations in healthy individuals and sarcoidosis patients: * – changes are statistically significant in relation to healthy individuals

растворимой гуанилатциклазы свидетельствует, что данный газовый медиатор в значительной степени использует NO -ассоциированный сигнальный путь [10]. Взаимодействие NO - и H_2S -зависимых сигнальных путей важно для реализации механизмов регуляции различных функций органов и систем. Данные газомодуляторы, взаимодействуя между собой, образуют сложную систему, управляющую

интеграционными процессами организма. Многие физиологические эффекты H_2S обусловлены его взаимодействием с другими газообразными посредниками (NO , CO), поэтому предлагается рассматривать газомедиаторы не по отдельности, а как союз молекул, регулирующих клеточные процессы [5].

H_2S проявляет двухфазный, зависимый от концентрации способ действия: при низких концентрациях обладает цитопротекторным действием, тогда как при более высоких концентрациях он цитотоксичен, H_2S подавляет дыхательную цепь за счет прямого связывания с цитохром C оксидазой и ее ингибирования [1]. Оценка газотрансмиттеров представляется перспективной у пациентов с саркоидозом и интерстициальными заболеваниями легких как в диагностическом ракурсе, так и для уточнения патогенетических механизмов заболевания, которые с момента его описания остаются не до конца изученными.

В ходе этого исследования были получены результаты (табл. 2), в соответствии с которыми установлены увеличение концентрации основных показателей перекисного окисления липидов и снижение факторов антиоксидантной защиты в крови при саркоидозе Бека 2-й стадии. Отмечается рост уровня диеновых конъюгатов в плазме на 86,4% ($p < 0,05$), малонового диальдегида в эритроцитарной массе на 139,2% ($p < 0,05$), выявлено уменьшение α -токоферола (на 42,7%, $p < 0,05$), ретинола (на 41,9%, $p < 0,05$), восстановленного глутатиона (на 30,4%, $p < 0,05$) и церулоплазмينا (на 22,3%, $p < 0,05$) в плазме без изменения активности каталазы в эритроцитарной массе.

Окислительный стресс, вызывая смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону повышения уровня активных форм кислорода, приводит к изменению редокс-равновесия. Это оказывает значительное влияние на широкий спектр физиологических процессов, при которых баланс смещается в сторону повышенного количества свободных радикалов, ведущих к возникновению патологических явлений в тканевом микроокружении или в системном кровообращении [4]. В нормальных условиях эритроциты хорошо снабжены анти-

Таблица 2. Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния у пациентов с саркоидозом

Table 2. Parameters of the prooxidant-antioxidant state in sarcoidosis patients

Параметр		Здоровые лица (n = 15)	Саркоидоз (n = 75)
Диеновый конъюгат, $\Delta D_{233}/\text{мл}$	Плазма	1,12 (0,8; 1,28)	2,08 (1,38; 2,96)*
	Эритроцитарная масса	7,8 (4,44; 9,36)	18,66 (15,36; 22,92)*
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Плазма	1,69 (1,55; 1,9)	2,26 (1,70; 2,75)*
	Эритроцитарная масса	7,1 (6,57; 8,68)	10,52 (8,15; 14,20)*
α -токоферол, мкмоль/л		22,74 (18,38; 24,58)	13,03 (9,33; 18,49)*
Ретинол, мкмоль/л		1,67 (0,93; 1,91)	0,97 (0,72; 1,41)*
Каталаза, ммоль H_2O_2 /мин/г Нб		26,26 (22,68; 28,48)	25,99 (23,77; 28,01)
Глутатион, мкмоль/г Нб		31,52 (21,52; 42,13)	21,95 (16,23; 32,43)*
Церулоплазмин, мг/л		394,0 (293,0; 432,0)	306,0 (266,0; 407,0)*

оксидантными молекулами и детоксицирующими ферментами для борьбы с окислительным стрессом, однако при некоторых патологических состояниях, включая саркоидоз, наблюдается повреждение эритроцитов, что может иметь значение в патогенезе данного заболевания [7].

Выявлены существенные изменения в системе антиоксидантной защиты у пациентов с саркоидозом, что свидетельствует об истощении пула эндогенных антиоксидантов в условиях их повышенного расходования при свободнорадикальном стрессе. Нами установлено, что срыв компенсации в системе антиоксидантной защиты совпадает с периодом обострения заболевания, что предполагает участие изученных нами звеньев системы антиоксидантной защиты в обеспечении продолжительности ремиссии при этой патологии. Вполне вероятно, что несостоятельность системы антиоксидантной защиты является одним из факторов, ведущих к обострению саркоидоза.

Важным механизмом развития саркоидоза является взаимодействие NO и супероксидных радикалов. Развитию окислительного стресса предшествует активация различных изоформ NO-синтазы, что позволяет интерпретировать усиление продукции NO в качестве адаптационного механизма, направленного на поддержание определенного уровня этого физиологического активного газотрансмиттера в клетке [13], но его чрезмерное образование может приводить к прооксидантно-антиоксидантному дисбалансу.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево у исследуемых пациентов с саркоидозом при сни-

жении pO_2 в крови можно расценивать как потерю способности организма компенсировать кислородную недостаточность, но в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями и значительная его часть используется в оксигеназных реакциях, ведущих к образованию активных форм кислорода, к активации процессов свободнорадикального окисления.

Поиск средств коррекции возникающей дыхательной недостаточности и гипоксии при саркоидозе должен быть направлен на улучшение функционирования системы газотрансмиттеров.

Заключение

При саркоидозе легочно-медиастинальной формы наблюдается ухудшение кислородсвязующих свойств крови и, как следствие, снижение адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде.

При этой патологии отмечаются увеличение концентрации монооксида азота и снижение сероводорода, оказывая влияние на формирование кислородтранспортной функции крови, что может иметь значение для обеспечения процессов переноса кислорода к тканям.

Выявлены увеличение концентрации показателей перекисного окисления липидов и снижение факторов антиоксидантной защиты в крови, что может иметь значение для развития окислительного стресса при этой патологии. Возникающий прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс имеет важное значение для патогенеза данной нозологической формы.

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

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств проекта ГПНИ № 20210366.

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

Funding. This research was funded by GPNI Project no. 20210366.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В. Б., Форте Е. Терминальная оксидаза цитохром bd защищает бактерии от токсического воздействия сероводорода // Биохимия. – 2021. – Т. 86, вып. 1. – С. 30-42.
2. Васильев А. Г. и др. О патогенезе синдрома острой кровопотери // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 93-100.
3. Визель А. А., Горблянский Ю. Ю., Илькович М. М. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения // Практическая пульмонология. – 2021. – № 1. – С. 61-73.
4. Вьюшина А. В., Ордян Н. Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 2. – С. 133-148.
5. Зинчук В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41-55.
6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 889 с.

REFERENCES

1. Borisov V.B., Forte E. Terminal oxidase cytochrome bd protects bacteria from the toxic effects of hydrogen sulfide. *Biokhimiya*, 2021, vol. 86, issue 1, pp. 30-42. (In Russ.)
2. Vasiliev A.G. et al. On the pathogenesis of acute blood loss syndrome. *Pediatr*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 93-100. (In Russ.)
3. Vigel A.A., Gorblyansky Yu.Yu., Ilkovich M.M. et al. Fibrosing sarcoidosis: from understanding to treatment perspective. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2021, no. 1, pp. 61-73. (In Russ.)
4. Vyushina A.V., Ordyan N.E. Some aspects of the current state of prenatal stress and the role of oxidative stress in the realisation of its consequences. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*, 2021, vol. 141, no. 2, pp. 133-148. (In Russ.)
5. Zinchuk V.V. Oxygen transport functions of blood and hydrogen sulfide gazotransmitter. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2021, vol. 52, no. 3, pp. 41-55. (In Russ.)
6. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoy laboratornoy diagnostike*. [Handbook on clinical biochemical diagnostics]. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2009, 889 p.

7. Кенгайя Дж., Нандиш С. К. М., Рамачандрайя Ч. и др. Этанольный экстракт оболочки семян тамаринда эффективно защищает эритроциты от эритроптоза, вызванного окислительным стрессом // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 139-152.
8. Королюк М. А. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
9. Микашинович З. И., Виноградова Е. В., Белоусова Е. С. Влияние статинов (зокора) на кислородзависимые процессы в мышечной ткани и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией // Acta biomedica scientifica. – 2019. – № 3. – С. 110-116.
10. Муравьев А.В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H₂S) в регуляции кровообращения: анализ участия микрореологии клеток крови // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91-99.
11. Николаев А. В., Федоткина Т. В., Чурилов Л. П. Взаимодействие воспаления, стресса и ответа острой фазы при легочных гранулематозах: гиперпрокальцитонинемия при саркоидозе // Российские биомедицинские исследования. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 3-12.
12. Сидоренко И. А., Кришнева С. А., Хохлова А. В. Изменение показателей газотранспортной функции крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Научный альманах. – 2019. – № 3. – С. 174-176.
13. Тиманн К., Шнекенбургер Ю., Шик В. и др. Окислительный стресс и образование NO при церулеин-индуцированном панкреатите у крыс // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 68-76.
14. Французевич Л. Я., Бобков А. П., Джайн М. и др. Фенотипирование ангиотензин-1-превращающего фермента у пациентов с системными проявлениями саркоидоза // Лечебное дело. – 2021. – № 2. – С. 78-87.
15. Bryan N.S., Grisham M.B. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 645-657.
16. Norris E. J. et al. The liver as a central regulator of hydrogen sulfide // Shock. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 242-250.
17. Sedlak J., Lindsay R. N. Estimation of total, protein-bound, and protein sulphydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25, № 1. – P. 192-205.
18. Severinghaus J. W. Blood gas calculator // J. Appl. Physiol. – 1966. – Vol. 21, № 3. – P. 1108-1116.
19. Storz J. F. Hemoglobin-oxygen affinity in high-altitude vertebrates: is there evidence for an adaptive trend? // J. Exp. Biol. – 2016. – Vol. 219, № 20. – P. 3190-3203.
20. Taylor S. L., Lamden M. P., Tappel A. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530-538.
7. Kengaiya J., Nandish S.K.M., Ramachandraiah Ch. Protective efficacy of tamarind seed coat ethanolic extract on oxidative stress induced eryptosis. *Biokhimiya*, 2020, vol. 85, no. 1, pp. 139-152. (In Russ.)
8. Korolyuk M.A. et al. Technique for testing the catalase activity. *Lab. Delo*, 1988, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)
9. Mikashinovich Z.I., Vinogradova E.V., Belousova E.S. Effect of statins (Zocor) on oxygen-dependent processes in muscle tissue and erythrocytes in animals with hypercholesterolemia. *Acta Biomedica Scientifica*, 2019, no. 3, pp. 110-116. (In Russ.)
10. Muravyov A.V. The role of gaseous mediators (CO, NO and H₂S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of blood cell microrheology. *Regionarnoe Kровоobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 91-99. (In Russ.)
11. Nikolaev A.V., Fedotkina T.V., Churilov L.P. Interaction of inflammation, stress and acute phase response in pulmonary granulomatosis: hyperprocalcitoninemia in sarcoidosis. *Rossiyskie Biomeditsinskie Issledovaniya*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. 3-12. (In Russ.)
12. Sidorenko I.A., Krishneva S.A., Khokhlova A.V. Changes in the indicators of blood gas transport function in patients with acute ischemic stroke. *Nauchnyy Almanakh*, 2019, no. 3, pp. 174-176. (In Russ.)
13. Tiemann K., Schneckenburger J., Shik V. et al. Oxidative stress and NO generation in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal Anatomii i Gistopatologii*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 68-76. (In Russ.)
14. Frantsuzovich L.Ya., Bobkov A.P., Dzhaïn M. et al. Phenotyping of angiotensin-I-converting enzyme in patients with systemic manifestations of sarcoidosis. *Lechebnoye Delo*, 2021, no. 2, pp. 78-87. (In Russ.)
15. Bryan N.S., Grisham M.B. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, vol. 43, no. 5, pp. 645-657.
16. Norris E.J. et al. The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. *Shock*, 2011, vol. 36, no. 3, pp. 242-250.
17. Sedlak J., Lindsay R.N. Estimation of total, protein-bound, and protein sulphydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.*, 1968, vol. 25, no. 1, pp. 192-205.
18. Severinghaus J.W. Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.*, 1966, vol. 21, no. 3, pp. 1108-1116.
19. Storz J.F. Hemoglobin-oxygen affinity in high-altitude vertebrates: is there evidence for an adaptive trend? *J. Exp. Biol.*, 2016, vol. 219, no. 20, pp. 3190-3203.
20. Taylor S.L., Lamden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipids*, 1976, vol. 11, no. 7, pp. 530-538.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

Глуткина Наталья Викторовна

кандидат медицинских наук,
доцент 1-й кафедры внутренних болезней.
Тел.: +375 (29) 785-08-72.
E-mail: glutkina@mail.ru

Зинчук Виктор Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной физиологии.
Тел.: +375 (29) 785-90-27.
E-mail: zinchuk@grsmu.by

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Grodno State Medical University,
80, Gorkogo St., Grodno,
Belarus, 230009.

Natalia V. Glutkina

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Internal Diseases Department no. 1.
Phone: +375 (29) 785-08-72.
Email: glutkina@mail.ru

Viktor V. Zinchuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Normal Physiology Department.
Phone: +375 (29) 785-90-27.
Email: zinchuk@grsmu.by

Поступила 25.06.2022

Submitted as of 25.06.2022



Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза через призму экспериментальных исследований

Г. Н. МОЖОКИНА¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}, И. А. БУРМИСТРОВА^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить сравнительную нейротоксичность сочетаний противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными и сходными токсическими потенциалами по изменению поведенческих реакций у крыс.

Материал и методы: исследования проведены на нелинейных крысах-самках, разделенных на 3 группы. В течение 14 дней ежедневно крысы получали комплекс препаратов: в 1-й группе – Mxf + Lzd + Cs + Pto; во 2-й группе – Mxf + Bdq + Cs + Z, в 3-й – Bdq + Lzd + Cfz + Z. Нейротоксичность оценивали по изменению поведенческих реакций в тесте «Открытое поле». Фиксировали количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний) и физиологические отправления.

Результаты. У крыс 1-й группы по сравнению с исходными показателями наблюдали значительное ограничение горизонтальной двигательной активности и резкое снижение (в 5 раз) исследовательской активности, в 2,8 раза уменьшение количества грумингов, что свидетельствует об эмоциональном угнетении. У крыс 2-й и 3-й групп снижение двигательной и исследовательской активности было незначительным, но было более выраженное эмоциональное угнетение. Применение комбинации Mxf + Lzd + Cs + Pto, в которой все препараты имеют нейротоксический потенциал, привело к разнообразным и глубоким изменениям поведенческих реакций, что свидетельствует о выраженном нейротоксическом эффекте.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, антимикобактериальные препараты, нежелательные реакции, нейротоксичность, эксперимент, поведенческие реакции

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Бурмистрова И. А. Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза через призму экспериментальных исследований // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32>

Specific Manifestations of Neurotoxicity of Some Drug Combinations for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis from the Perspective of Experimental Studies

G. N. MOZHOKINA¹, A. G. SAMOYLOVA¹, I. A. VASILYEVA^{1,2}, I. A. BURMISTROVA^{1,2}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate comparative neurotoxicity of combinations of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different and similar toxic potentials assessing behavioral changes in rats.

Subjects and Methods: non-linear female rats divided in 3 groups were used in this study. For 14 days, the rats received a daily combinations of drugs: Group 1 – Mxf + Lzd + Cs + Pto, Group 2 – Mxf + Bdq + Cs + Z, and Group 3 – Bdq + Lzd + Cfz + Z. Neurotoxicity was assessed by changes in behavioral responses using Open Field Test. The number of crossed squares and racks was recorded which characterized horizontal and vertical activity, also peeping into burrows (exploratory activity), the number of groomings (washing and scratching) and physiological functions were registered.

Results. In rats of Group 1 versus baseline parameters, we observed a significant limitation of horizontal motor activity and a sharp decrease (by 5 times) in exploratory activity, a 2.8-fold decrease in the number of groomings which indicated emotional suppression. In rats of Groups 2 and 3, the decrease in motor and exploratory activity was insignificant but there was a more pronounced emotional depression. The use of the Mxf + Lzd + Cs + Pto combination in which all drugs possessed a neurotoxic potential, led to diverse and profound changes in behavioral responses which indicated a pronounced neurotoxic effect.

Key words: drug-resistant tuberculosis, antimycobacterial drugs, adverse reactions, neurotoxicity, experiment, behavioral reactions

For citations: Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Burmistrova I. A. Specific manifestations of neurotoxicity of some drug combinations for treatment of drug resistant tuberculosis from the perspective of experimental studies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 28-32 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32>

Для корреспонденции:
Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Для препаратов, используемых в режимах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, характерны разнообразные токсические эффекты, приводящие к нежелательным явлениям, риск которых резко возрастает в условиях фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия [4, 15]. С применением фторхинолонов и линезолида в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами возросла частота нейротоксических реакций [1, 3]. Проявления токсического воздействия на центральную и периферическую нервную систему могут иметь сходства с симптомами различных неврологических или психических заболеваний [8]. Неблагоприятное воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) фторхинолонов обобщили C. Scavone et al. [13]. Они указали, что хинолоны третьего поколения всегда связаны с более высокой вероятностью неврологических и психических неблагоприятных эффектов по сравнению с препаратами второго поколения, а также не менее важны отношения между наблюдаемыми симптомами и химической структурой и дозой. Факторы риска нейротоксичности фторхинолонов включают пожилой возраст, гипоксемию, ранее существовавшие заболевания ЦНС, электролитные нарушения, тиреотоксикоз, нарушение функции почек и печени, а также одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами, при котором повышается эпилептогенный потенциал фторхинолонов.

Для линезолида характерны энцефалопатия, периферическая невропатия, включая токсическую оптическую невропатию, механизм которых связывают с повреждением митохондрий [11, 14], особенно при его длительном применении [7]. Факторы риска развития невропатии включают ранее существовавшие неврологические заболевания, злоупотребление алкоголем, диабет, противовирусную терапию. Линезолид может приводить к развитию серотонинового синдрома при применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), поскольку является неселективным ингибитором МАО и обладает дофаминергическими свойствами. При его применении с антихолинэргическими веществами возрастает риск энцефалопатии [9, 12].

При доклиническом изучении новых лекарственных препаратов выявление нейротоксических свойств является обязательным и важным показателем перспективности препарата с точки зрения безопасности. Для известных лекарственных средств не менее важно оценивать в условиях эксперимента нейротоксический эффект сочетаний препаратов, приближенных к практическому применению. Наиболее доступным и объективным подходом к изучению нейротоксичности является оценка поведенческих реакций животных, которые следует рассматривать в качестве интегральных по-

казателей состояния организма, а при выраженном нейротоксическом действии – в качестве чувствительных специфических тестов.

Цель исследования: оценить сравнительную нейротоксичность сочетаний противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными и сходными токсическими потенциалами по изменению поведенческих реакций у крыс.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 нелинейных половозрелых крысах, старых самках, массой 330-350 г, разделенных на 3 группы случайным образом. В 1-й группе крысы получали комбинацию моксифлоксацин + линезолид + циклосерин + протинамид (Mxf + Lzd + Cs + Pto). Во 2-й группе комбинация составлена из препаратов моксифлоксацин + бедаквилин + циклосерин + пипразинамид (Mxf + Bdq + Cs + Z). В 3-й группе крысы получали комбинацию бедаквилин + линезолид + клофазимин + пипразинамид (Bdq + Lzd + Cfz + Z). Все препараты вводили внутривентрикулярно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н.

Поведенческие реакции оценивали в тесте «Открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением (модификация А. Л. Маркеля) до начала введений сочетаний препаратов (исходный уровень) и на следующий день после окончания курса введений. В течение 3 мин фиксировали количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и уринизаций). Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса.

Результаты исследования

Животные всех групп удовлетворительно перенесли введение препаратов. Гибели крыс в этот период не отмечалось. Не было отрицательного влияния на динамику массы тела животных. Общее состояние и поведение крыс различались между группами и по сравнению с исходными показателями.

В 1-й группе крыс, получавших комбинацию Mxf + Lzd + Cs + Pto, наблюдали значительное огра-

ничение горизонтальной двигательной активности на 47,6% по сравнению с исходными показателями, резкое снижение (в 5 раз) исследовательской активности и в 2,8 раза уменьшение количества грумингов, что свидетельствует об эмоциональном угнетении. Частота физиологических отправлений не изменилась или даже увеличилась (дефекации), что свидетельствует об отсутствии чувства страха у животных (табл.).

Во 2-й группе у крыс, получавших комбинацию Mxf + Bdq + Cs + Z, снижение горизонтальной активности было незначительным (на 20,3% по сравнению с исходными значениями), в 1,5 раза снизилась исследовательская активность, резко (в 9,5 раза) уменьшилось количество грумингов. У крыс не наблюдалось угнетение физиологических отправлений.

В 3-й группе крыс, получавших комбинацию Bdq + Lzd + Cfz + Z, наблюдалось выраженное эмоциональное угнетение: количество грумингов более чем в 10 раз было меньше по сравнению с исходными данными у этих животных. Изменения других показателей (локомоция, исследовательская реакция, физиологические отправления) были незначительными.

Таким образом, у всех животных отсутствовало чувство страха, но все испытывали эмоциональное угнетение, особенно во 2-й и в 3-й группе. Дополнительно у крыс 1-й группы наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности, что позволяет сделать вывод о более выраженном нейротоксическом эффекте комбинации Mxf + Lzd + Cs + Pto.

Комбинация Mxf + Lzd + Cs + Pto составлена из препаратов, для которых характерно наличие нейротоксического потенциала разной степени выраженности. Велика вероятность того, что в этой схеме именно сочетание линезолида с циклосерином усиливает токсический потенциал моксифлоксацина. О потенцирующем влиянии циклосерина на токсичность линезолида указывали M. Jaspard et al. [9], а на усиление токсичности моксифлоксацина – J. S. Kass и W. X. Shandera. [10]. Традиционный противотуберкулезный препарат протионамид также обладает

нейротоксическим потенциалом, а при совместном применении с циклосерином отмечается аддитивный эффект на ЦНС.

В ранее проведенных нами экспериментальных исследованиях [2] была дана комплексная оценка токсичности комбинаций для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), состоящих из препаратов из группы А (Mxf + Lzd + Bdq) в сочетании с одним из препаратов В (циклосерином) или С группы (протионамид или пипразинамид): Mxf + Bdq + Lzd + Cs; Mxf + Bdq + Lzd + Pto; Mxf + Bdq + Lzd + Z. Дополнительно с пероральным введением указанных комбинаций всем крысам внутримышечно вводили капреомицин.

На фоне выраженного общетоксического действия с преобладанием нефротоксического компонента поведенческие реакции у всех опытных крыс характеризовались резко сниженной двигательной и исследовательской активностью, эмоциональным угнетением и чувством страха. Однако в группе, где животные получали комбинацию Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Cm, наблюдалась гибель 37,5% животных. Нейротоксический эффект, усиленный нефротоксичностью, обусловленной капреомицином, проявился не только в форме нарушений моторных и интегративных функций мозга, но, очевидно, и повреждением механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем. Как следует из сравнения двух экспериментов, использование инъекционных препаратов, обладающих выраженной нефро- и нейротоксичностью (капреомицин или аминогликозиды), существенно ухудшает прогноз безопасности и переносимости схем лечения. На высокую частоту и выраженность нейротоксических реакций при использовании схем химиотерапии МЛУ-ТБ с включением капреомицина, циклосерина и фторхинолонов указывали многие авторы [5, 6].

Заключение

Современная стратегия химиотерапии, направленная на применение полностью пероральных

Таблица. Показатели поведенческих реакций у крыс опытных групп до (исходные) и после окончания введения комбинаций препаратов (через 14 сут)

Table. Parameters of behavioral reactions in rats from the experimental groups before (initial) and after the end of drug combinations administration (after 14 days)

№ группы, срок	Поведенческие реакции, М ± m					
	пересеченные квадраты	стойки	заглядывания в норки	груминг	дефекации	уринизации
1-я, исходные	41,60 ± 5,59	8,10 ± 1,71	5,20 ± 1,24	1,70 ± 0,65	1,00 ± 0,67	0,70 ± 0,21
1-я, через 14 сут	28,1 ± 3,0	7,50 ± 1,13	1,00 ± 0,26	0,60 ± 0,22	1,5 ± 0,6	0,70 ± 0,21
2-я, исходные	41,40 ± 3,66	11,20 ± 1,75	5,00 ± 0,78	3,80 ± 0,83	0,2 ± 0,2	0,60 ± 0,27
2-я, через 14 сут	33,00 ± 5,09	11,20 ± 1,79	3,40 ± 0,69	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,34	0,50 ± 0,17
3-я, исходные	32,8 ± 5,0	11,60 ± 2,13	2,90 ± 0,81	4,30 ± 1,17	0,50 ± 0,31	1,80 ± 0,77
3-я, через 14 сут	28,70 ± 5,74	9,00 ± 1,95	2,90 ± 1,08	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,21	1,30 ± 0,16

схем терапии, позволит снизить риски тяжелых токсических реакций, обусловленных инъекционными препаратами. Однако и в пероральных схемах невозможно избежать фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия слагаемых комбинаций и развития побочных реакций. По мнению M. Hurkacz et al. [8], неврологические расстройства потенциально обратимы, если их быстро распознать и скорректировать. Как показал

наш эксперимент, изменения поведенческих реакций у крыс на различные сочетания препаратов существенно различаются и могут проявляться в форме моторных, сенсорных и когнитивных расстройств и, соответственно, требуют использования разных подходов для их коррекции. Комбинацию Mxf + Lzd + Cs + Pto можно использовать в качестве модели для подбора корректоров в условиях эксперимента.

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. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
2. Можоккина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 25-30. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
3. Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
4. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
5. Токтогенова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
6. Щегерцов Д. Ю., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3 – С. 35-43.
7. Bressler A. M., Zimmer S. M., Gilmore J. L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – № 4. – P. 528-531.
8. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? // *Molecules*. – 2021. – № 26 (24). – P. 7456.
9. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800.
10. Kass J. S., Shandera W. X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // *CNS Drugs*. – 2010. – № 24. – P. 655-667.
11. Nambiar S., Rellosa N., Wassel R. T., Borders-Hemphill V., Bradley J. S. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children // *Pediatrics*. – 2011. – № 127. – P. e1528-e1532.
12. Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Alavi S. A. N. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study // *Neurol. India*. – 2018. – № 66. – P. 1732-1740.
13. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // *Front. Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 428.

REFERENCES

1. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
2. Mozhokina G.N., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. Toxicity of treatment regimens for drugresistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2021, vol. 66, no. 11-12, pp. 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
3. Mozhokina G.N., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
4. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
5. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
6. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
7. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 528-531.
8. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*, 2021, no. 26 (24), pp. 7456.
9. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 8, pp. 1792-1800.
10. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 2010, no. 24, pp. 655-667.
11. Nambiar S., Rellosa N., Wassel R.T., Borders-Hemphill V., Bradley J.S. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics*, 2011, no. 127, pp. e1528-e1532.
12. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Alavi S.A.N. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol. India*, 2018, no. 66, pp. 1732-1740.
13. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.

14. Vinh D. C., Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability // J. Infect. – 2009. – № 59, Suppl. 1. – P. S59-S74.
15. Yang T. W., Park H. O., Jang H. N., Yang J. H., Kim S. H., Moon S. H., Byun J. H., Lee C. E., Kim J. W., Kang D. H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study // Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96. – P. e7482.
14. Vinh D.C., Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J. Infect., 2009, no. 59, suppl. 1, pp. S59-S74.
15. Yang T.W., Park H.O., Jang H.N., Yang J.H., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Lee C.E., Kim J.W., Kang D.H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study. Medicine (Baltimore), 2017, no. 96, pp. e7482.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: (495) 6311515, доб. 1001.
E-mail: nmrc@nmrc.ru

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

Бурмистрова Ирина Александровна

врач.
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research
Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of
Tuberculosis Infection.
Email: mozhokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

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

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: (495) 6311515, ext. 1001.
Email: nmrc@nmrc.ru

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health,
Head of Phthisiology Department, General Medicine Faculty.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Irina A. Burmistrova

Physician.
Email: dr.burmistrova@mail.ru

Поступила 4.05.2022

Submitted as of 4.05.2022



Особенности выявления грибов рода *Aspergillus* в органах дыхания у больных туберкулезом легких

А. Е. ПАНОВА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА^{1,2}, А. Н. ГРАЧЕВА¹, И. А. БУРМИСТРОВА¹, Т. А. НАУМОВА¹,
Т. Е. ТЮЛЬКОВА¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности выявления грибов рода *Aspergillus* в органах дыхания у больных туберкулезом легких (ТБЛ).

Материалы и методы. В 2019-2021 гг. 520 больных в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ТБЛ и отрицательным ВИЧ-статусом обследовали на наличие плесневых грибов в мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ). Также всем пациентам проведено исследование мокроты или жБАЛ для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), культуры *M. tuberculosis* (МБТ), ДНК МБТ.

Результаты. Положительные результаты культурального исследования на грибы получены у 50/520 (9,62%; 95%-ный ДИ 7,37-12,45, метод Вилсона) больных ТБЛ. При видовой идентификации у 46/50 (92%) из них были выявлены грибы рода *Aspergillus*.

У 37/46 (80,43%; 95%-ный ДИ 66,83-89,35) пациентов идентифицирована монокультура (один вид *Aspergillus*), у 9/46 (19,57%; 95%-ный ДИ 10,65-33,17) – два вида. В монокультуре преобладали *A. fumigatus* (16/37 изолятов, 43,24%) и *A. niger* (13/37 изолятов, 35,14%). Самым частым сочетанием было *A. niger* + *A. flavus* (3/9 изолятов, 33,33%). Соотношение эффективности методов выявления грибов культуральное исследование / прямая микроскопия / антиген галактоманна в сыворотке крови и жБАЛ было 100/84,78/4,35% и 67,39% соответственно. Это свидетельствует о предпочтении жБАЛ перед сывороткой крови для выявления антигена галактоманна у больных туберкулезом.

Лишь у 8/46 (17,4%) пациентов установлено бактериовыделение методом посева, что характерно для активной фазы течения туберкулеза. У остальных 38 (82,6%; 95%-ный ДИ 69,28-90,91) анализы на МБТ методом посева были отрицательны, что характерно для фазы стабилизации и излечения туберкулезного процесса.

Ключевые слова: грибы рода *Aspergillus*, культуральное исследование, туберкулез легких, органы дыхания

Для цитирования: Панова А. Е., Ловачева О. В., Грачева А. Н., Бурмистрова И. А., Наумова Т. А., Тюлькова Т. Е. Особенности выявления грибов рода *Aspergillus* в органах дыхания у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 33-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-33-38>

Specific Parameters of Detection of Fungi of the Genus *Aspergillus* in Respiratory Organs of Pulmonary Tuberculosis Patients

А. Е. ПАНОВА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА^{1,2}, А. Н. ГРАЧЕВА¹, И. А. БУРМИСТРОВА¹, Т. А. НАУМОВА¹,
Т. Е. ТЮЛЬКОВА¹

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

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study specific parameters of detection of fungi of the genus *Aspergillus* in respiratory organs of pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. In 2019-2021, the samples of sputum or bronchoalveolar lavage of 520 patients above 18 years old with confirmed pulmonary tuberculosis and HIV-negative status were tested for molds. Also, all patients had their sputum or BAL tested for acid fast mycobacteria (AFB), cultures of *M. tuberculosis* (MBT), and DNA of tuberculous mycobacteria.

Results. Positive culture results for fungi were obtained in 50/520 (9.62%; 95% CI 7.37-12.45, Wilson test) pulmonary tuberculosis patients. Species identification revealed fungi of the genus *Aspergillus* in 46/50 (92%) of them.

In 37/46 (80.43%; 95% CI 66.83-89.35) patients, a single type (one species of *Aspergillus*) was identified, in 9/46 (19.57%; 95% CI 10.65-33.17) two types were identified. *A. fumigatus* (16/37 isolates, 43.24%) and *A. niger* (13/37 isolates, 35.14%) prevailed among single types of cultures. *A. niger* + *A. flavus* (3/9 isolates, 33.33%) was the most frequent combination. The ratio of the effectiveness of methods for detecting fungi such as culture/direct microscopy/galactomannan antigen in serum and BAL was 100/84.78/4.35% and 67.39%, respectively. Thus, BAL is more preferable than serum for detection of galactomannan antigen in patients with tuberculosis.

Only in 8/46 (17.4%) patients, bacterial excretion was detected by culture, which is typical for the active phase of the course of tuberculosis. In the remaining 38 (82.6% 95% CI 69.28-90.91) patients, no tuberculous mycobacteria were detected by culture, which was typical of stabilization and cure of tuberculosis.

Key words: fungi of the genus *Aspergillus*, culture, pulmonary tuberculosis, respiratory organs

For citations: Panova A. E., Lovacheva O. V., Gracheva A. N., Burmistrova I. A., Naumova T. A., Tyulkova T. E. Specific parameters of detection of fungi of the genus *Aspergillus* in respiratory organs of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 33-38 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-33-38>

Для корреспонденции:
Панова Анна Евгеньевна
E-mail PanovaAE@nmrc.ru

Correspondence:
Anna E. Panova
Email PanovaAE@nmrc.ru

Грибы рода *Aspergillus*, как и другие микромицеты, широко распространены во внешней среде, присутствуют в открытом воздухе, в жилых и производственных помещениях [7, 9]. Благодаря небольшому размеру конидии *Aspergillus* spp. (3-5 мкм) способны проникать в дыхательные пути вплоть до альвеол, где длительно сохраняются и могут проявлять свои патогенные свойства при определенных условиях (снижение противомикробной защиты хозяина, массивное инфицирование) [3, 4, 5]. К основным группам риска развития аспергиллеза легких относятся лица, имеющие некоторые нарушения бронхолегочной системы: иммунокомпрометацию, дефекты мукоцилиарного клиренса, нарушение функции эпителиальных клеток (бронхиальная астма, муковисцидоз), полостные образования легких, возникшие в результате деструктивных заболеваний (абсцессы, туберкулез, рак), бронхоэктазы различного генеза, а также указание в анамнезе на длительное применение нескольких антибактериальных препаратов широкого спектра действия, проведение инвазивных процедур на органах дыхания (искусственная вентиляция легких, операции) [9, 11].

В литературе наиболее полно описаны алгоритмы диагностики аспергиллеза у лиц с выраженной иммуносупрессией [1, 12, 13], тогда как для больных туберкулезом таких сведений нет. Хотя, согласно исследованиям организации Leading International Fungal Education (LIFE), у 1,2 млн человек в мире аспергиллез ассоциирован с ТБЛ [10].

Цель исследования: изучить особенности выявления грибов рода *Aspergillus* в органах дыхания у больных ТБЛ.

Материалы и методы

В 2019-2021 гг. в проспективное исследование включили 520 больных с подтвержденным диагнозом ТБЛ, проходивших лечение в клинике ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Также в критерии включения входили: возраст 18 лет и более, отрицательный ВИЧ-статус.

Всем 520 пациентам по мере поступления выполнены микроскопическое и культуральное исследования на плесневые грибы, в качестве биологического материала использовали респираторный субстрат: мокроту, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ). У 92 пациентов выполнены исследования галактотоманна в сыворотке крови и в жБАЛ, IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови.

При микроскопии мокроты и жБАЛ использовали нефиксированные препараты (мокрота – без центрифугирования, жБАЛ – осадок после центрифугирования при 1 500 об/мин в течение 10 мин). Препараты окрашивали с использованием набора BactiDrop Calcofluor White (Remel, США) по общепринятой методике для люминесцентной микроскопии. Содержащие хитин клетки грибов видны в УФ-свете, флюоресцируя ярким яблочно-зеленым светом. Препараты микроскопировали при увеличениях $\times 400$ и $\times 1\,000$. При микроскопии описывали морфологию и размеры вегетативных и репродуктивных структур: фрагменты гиф; фрагменты истинного мицелия – гифы (характер их септированности), наличие и характер ветвления, какими грибами предположительно образованы гифы: мукормицетами или гифомицетами; артроконидии; споры (конидии); структуры конидиального спороношения (конидиеносцы, конидиальные головки *Aspergillus* spp.). Для культурального исследования использованы специальные питательные среды (Oxoid, Великобритания): декстрозный агар Сабуро с хлорамфениколом (инкубация при $35 \pm 2^\circ\text{C}$) и агар Czapek Dox (модифицированный) – инкубация в 2 чашках при 25 ± 2 и $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 10 дней. При получении роста плесневых грибов их идентификацию проводили на основании микро- и макроморфологических признаков. Таксономическую идентификацию штаммов плесневых грибов выполняли по общепринятым методикам с помощью специальных атласов-определителей [7], где указаны их характерные морфологические и физиологические признаки. Также проводили дополнительно идентификацию с использованием метода масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker, Германия) и программного обеспечения MBT Compas с библиотекой v. 10 (8 640 спектров бактерий) и библиотекой мицелиальных грибов (2 000 спектров, 100 видов, 10 родов). Наличие антигена галактотоманна в сыворотке крови и жБАЛ определяли с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIORAD Laboratories, США). Диагностически значимым, согласно инструкции, считали индекс оптической плотности $\geq 0,5$ для сыворотки крови и $\geq 1,0$ для жБАЛ. Определяли уровень IgG к *Aspergillus fumigatus* с помощью тест-системы Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор Бест»).

Всем 520 пациентам выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Также всем 520 пациентам проведены микробиологические исследования респираторного материала

(мокроты и жБАЛ) для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), культуры *M. tuberculosis* (МБТ) с определением спектра лекарственной чувствительности, ДНК МБТ с определением мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью.

Для статистической обработки данных использовали прикладные программы Microsoft Excel 97, Биостатистика для Windows. Для определения 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ) частоты выявления грибов в популяции и эффективности лабораторных методов использовали метод Вилсона.

Для сравнения частоты абсолютных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при наличии значений менее 4. Разница считалась статистически значимой при наличии $p < 0,05$.

Результаты исследования

Положительные результаты микологического исследования получены у 50/520 (9,62%; 95%-ный ДИ 7,37-12,45, метод Вилсона) больных ТБЛ. При видовой идентификации у 46/50 (92%) из них выявлены грибы рода *Aspergillus*. Другие виды плесневых грибов были у 4 пациентов: *Hyalohyphomycosis* (2/50; 4,0%) и *Mucormycosis* (2/50; 4,0% пациентов). То есть частота выявления грибов рода *Aspergillus* среди больных ТБЛ преобладала и составила 46/520 (8,85%; 95%-ный ДИ 6,7-11,60) и статистически значимо превышала частоту выявления всех других плесневых грибов 4/520 (0,77%; 95%-ный ДИ 0,30-1,96), $\chi^2 = 37,062$, $p < 0,01$.

У 37/46 (80,43%; 95%-ный ДИ 66,83-89,35) пациентов идентифицирована монокультура (один вид *Aspergillus*), у 9/46 (19,57%; 95%-ный ДИ 10,65-33,17) – смешанная культура (более одного вида *Aspergillus*), то есть монокультуры вида *Aspergillus* статистически значимо встречались чаще, $\chi^2 = 34,086$, $p < 0,01$ (табл. 1).

В монокультуре идентифицировано 8 видов грибов рода *Aspergillus*, среди которых преобладал *A. fumigatus* (16/37 изолятов, 43,24%) и *A. niger* (13/37 изолятов, 35,14%). В смешанной культуре идентифицировано 9 видов грибов рода *Aspergillus*. Такой вид, как *A. ochraceus*, встречался только в смешанной культуре в сочетании с *A. niger* или с *A. flavus*. Вид *A. niger* оказался самым распространенным в смешанных культурах – 6 случаев, следующим был вид *A. fumigatus* – 3 случая. Самым частым сочетанием в смешанной культуре было *A. niger* + *A. flavus* (3/9 изолятов, 33,33%). Обращает на себя внимание, что сочетание *A. fumigatus* + *A. niger*, то есть наиболее распространенных в монокультуре видов, в смешанной культуре было редким – всего в 1/9 (11,11%) случае. Таким образом, среди грибов рода *Aspergillus* у больных ТБЛ самыми распространенными (включая смешанные культуры) оказались вид *A. fumigatus* – 19/46 (41,30%

Таблица 1. Видовое разнообразие плесневых грибов рода *Aspergillus*, выделенных у больных ТБЛ

Table 1. Species diversity of mold fungi of the genus *Aspergillus* isolated from patients with pulmonary tuberculosis

Виды <i>Aspergillus</i>	Число больных	
	абс.	%
Монокультуры всего, в том числе	37	100
<i>A. fumigatus</i>	16	43,24
<i>A. niger</i>	13	35,14
<i>A. flavus</i>	2	5,40
<i>A. versicolor</i>	2	5,40
<i>A. candidus</i>	1	2,70
<i>A. terreus</i>	1	2,70
<i>A. alliaceus</i>	1	2,70
<i>A. oryzae</i>	1	2,70
Смешанные культуры всего, в том числе	9	100
<i>A. niger</i> + <i>A. flavus</i>	3	33,33
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. versicolor</i>	1	11,11
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. alliaceus</i>	1	11,11
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. niger</i>	1	11,11
<i>A. niger</i> + <i>A. versicolor</i>	1	11,11
<i>A. niger</i> + <i>A. ochraceus</i>	1	11,11
<i>A. ochraceus</i> + <i>A. flavus</i>	1	11,11
Итого	46	

95%-ный ДИ 28,29-55,66) случаев и *A. niger* – 17/46 (36,96%; 95%-ный ДИ 24,52-51,40) случаев.

Эффективность методов выявления грибов рода *Aspergillus* в биоматериале у больных туберкулезом была следующей:

- получен рост грибов при культуральном исследовании у 46/46 (100%; 95%-ный ДИ 92,29-100), материал – мокрота и/или жБАЛ;
- септированный мицелий при прямой микроскопии выявлен у 39/46 (84,78%; 95%-ный ДИ 71,78-92,43) больных, материал – мокрота и/или жБАЛ.

Положительный результат на антиген галактоманнана: в сыворотке крови – у 2/46 (4,35%; 95%-ный ДИ 1,2-14,53) пациентов, в жБАЛ – у 31/46 (67,39; 95%-ный ДИ 52,97-79,13), $\chi^2 = 37,045$; $p < 0,001$.

При этом у всех больных с положительным результатом в сыворотке крови (2 пациента) был положительный результат и в жБАЛ. Это демонстрирует, что эффективность использования жБАЛ для определения антигена галактоманнана у больных туберкулезом статистически значимо выше, чем сыворотки крови. Более частое выявление антигена галактоманнана в легочной ткани, откуда он извлекается с помощью жБАЛ, свидетельствует, что его концентрация выше в зоне поражения (чаще достигает индекса оптической плотности $\geq 1,0$). Выявление же антигена галактоманнана в сыворотке крови свидетельствует о микотическом поражении

тканей и часто сопровождается инвазивный аспергиллез [2]. У больных туберкулезом встречается редко, что показало наше исследование. Лучшие результаты по определению антигена галактоманна в жБАЛ по сравнению с сывороткой крови были получены [2] при обследовании онкогематологических больных. Положительный результат на IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови получен у 12 (63,16%; 95%-ный ДИ 41,04-80,85) из 19 больных с идентифицированным в культуре видом *Aspergillus fumigatus*. Отсутствие выработки IgG к *Aspergillus fumigatus* у 7 из 19 иммунокомпетентных пациентов, инфицированных этим видом грибов, может быть следствием иммунологической особенности макроорганизма.

Вышеприведенные данные показывают, что наиболее эффективным методом диагностики грибов рода *Aspergillus* является метод посева 46/46 (100%; 95%-ный ДИ 92,29-100), в нашем исследовании он использован как золотой стандарт для сравнения с другими методами. Уступает ему по эффективности статистически значимо, $p < 0,05$, $\chi^2 = 5,57$ с поправкой Йейтса, метод прямой микроскопии 39/46 (84,78%; 95%-ный ДИ 71,78-92,43). Положительный результат на антиген галактоманна при использовании жБАЛ позволяет выявить 31/46 (67,39%; ДИ 52,97-79,13%) инфицированного грибами рода *Aspergillus* среди пациентов с туберкулезом. Это позволяет именно жБАЛ рекомендовать использовать в качестве субстрата для определения антигена галактоманна у больных туберкулезом.

Во всех случаях диагностику инфицирования грибами мы сочетали с исследованием на возбудитель туберкулеза, используя два биологических материала – мокроту и жБАЛ, при этом придерживались последовательности от простого к сложному, то есть сначала исследовали мокроту, а если результат был отрицательным (для МБТ и/или плесневых грибов), то использовали бронхоскопию с проведением бронхоальвеолярного лаважа из зоны наибольшего поражения, которую выбирали заранее при КТ ОГК.

У 46 пациентов с туберкулезом и положительными анализами на грибы рода *Aspergillus* проведено сравнение данных о возбудителе туберкулеза (табл. 2).

Как видно из табл. 2, среди 46 пациентов с ТБЛ, инфицированных грибами, лишь у 8 (17,4%) установлено бактериовыделение, такое сочетание характерно для активной фазы течения туберкулеза. У остальных 38 (82,6%; 95%-ный ДИ 69,28-90,91) бактериовыделения (методом посева) не было, у 12/46 определялся феномен нежизнеспособности возбудителя туберкулеза, т. е. выявление ДНК МБТ наблюдалось при отсутствии роста культуры МБТ. Еще у 26/46 пациентов были отрицательны все анализы на МБТ, включая ДНК МБТ, что характерно для фазы стабилизации и заживления туберкулезного процесса. То есть инфицирование грибами рода

Таблица 2. Варианты результатов анализов на МБТ у пациентов с ТБ и положительным анализом на грибы рода *Aspergillus*

Table 2. Options of results of testing for tuberculous mycobacteria in tuberculosis patients with a positive result of the test for fungi of the genus *Aspergillus*

Результаты	Больные туберкулезом с положительными результатами выявления грибов рода <i>Aspergillus</i> , n = 46		
	абс.	%	ДИ (%)
ДНК МБТ+ культура МБТ+	8	17,4	7,83-31,43
ДНК МБТ+ культура МБТ-	12	26,1	14,28-31,15
ДНК МБТ- культура МБТ-	26	56,5	41,09-71,05

Aspergillus более характерно для этой фазы, но возможно сочетание и с активным туберкулезом.

У всех 8 пациентов, у которых были МБТ, выявленные методом посева, и у 12 пациентов с выявленными ДНК МБТ была определена лекарственная устойчивость МБТ, в том числе у 12/20 (60%) больных это была множественная лекарственная устойчивость.

Закключение

Среди больных туберкулезом частота выявления грибов рода *Aspergillus* составила 46/520 (8,85%; 95%-ный ДИ 6,7-11,60) и статистически значимо превышала частоту выявления всех других плесневых грибов – 4/520 (0,77%; 95%-ный ДИ 0,30-1,96), $\chi^2 = 37,062$, $p < 0,01$. При этом у 37/46 (80,43%; 95%-ный ДИ 66,83-89,35) пациентов идентифицирована монокультура (один вид *Aspergillus*), у 9/46 (19,57%; 95%-ный ДИ 10,65-33,17%) – смешанная культура (более одного вида *Aspergillus*). В монокультуре было идентифицировано 8 видов грибов рода *Aspergillus*, среди которых преобладал *A. fumigatus* (16/37 изолятов, 43,24%) и *A. niger* (13/37 изолятов, 35,14%). В смешанной культуре идентифицировано 9 видов грибов рода *Aspergillus*. Такой вид, как *A. ochraceus*, встречался только в смешанной культуре в сочетании с *A. niger* или с *A. flavus*. Вид *A. niger* оказался самым распространенным в смешанных культурах – 6 случаев, следующим был вид *A. fumigatus* – 3 случая. Самым частым сочетанием в смешанной культуре было *A. niger* + *A. flavus* (3/9 изолятов, 33,33%). Обращает на себя внимание, что сочетание (*A. fumigatus* + *A. niger*), то есть наиболее распространенных в монокультуре видов, в смешанной культуре было редким – всего в 1/9 (11,11%) случаев.

Соотношение эффективности методов выявления грибов культуральное исследование / прямая микроскопия / антиген галактоманна в сыворотке крови и жБАЛ было 100/84,78/4,35% и 67,39% соответственно. Это демонстрирует, что эф-

фективность использования жБАЛ для определения антигена галактоманна значительно выше, чем сыворотки крови.

Среди 46 пациентов с ТБЛ, инфицированных *Aspergillus*, лишь у 8 (17,4%) было установлено бактериовыделение, такое характерно для активной фазы течения туберкулеза. У остальных 38 (82,6%; 95%-ный ДИ 69,28-90,91) пациентов бактериовы-

деления (методом посева) не было. У 12/46 определялся феномен нежизнеспособности возбудителя туберкулеза, т. е. выявление ДНК МБТ при отсутствии роста культуры МБТ, у 26/46 пациентов были отрицательны все анализы на МБТ, включая ДНК МБТ. То есть инфицирование грибами рода *Aspergillus* более характерно для фазы стабилизации и излечения туберкулезного процесса.

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. Аравийский Р. А., Клишко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. – СПб.: СПб МАПО, 2004. – 186 с.
2. Игнатиева С. М., Спиридонова В. А., Богомоллова Т. С., Шадринова О. В., Десятник Е. А., Борзова Ю. В., Хостелиди С. Н., Волкова А. Г., Попова М. О., Зюзин И. С., Колбин А. С., Климович А. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В., Васильева Н. В., Клишко Н. Н. Особенности определения галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом. Собственные данные и обзор литературы // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 45–51.
3. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Зdzитовецкий Д. Э., Калинин Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кулдай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Протеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б., Шестерня П. А., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с.
4. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2016. – 176 с.
5. Рунке М. Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика) // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 4–16.
6. Чернов И. Ю. Дрожжи в природе. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2013. – 336 с.
7. Hoog de G. S., Guarro J., Gene J., Figueras M. J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. – URL: <http://www.clinicalfungi.org>.
8. Knutsen A., Slavin R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis // Clin. Devel. Immun. – 2011. – 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.
9. Kosmidis C., Denning D. W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis // Thorax. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 270–277.
10. LIFE (Leading International Fungal Education). – URL: <http://www.life-worldwide.org>. 10
11. Maturu V. N., Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis // Clin. Exp. Allergy. – 2015. – Vol. 45, № 12. – P. 1765–1778.
12. Misch E. A., Safdar N. Updated guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. E1771–E1776.
13. Ullmann A. J., Aguado J. M. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clin. Microbiol. Infect. – 2018. – № 24. – e1ee38.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Панова Анна Евгеньевна

заведующая отделением лабораторной диагностики,

REFERENCES

1. Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Vasilyeva N.V. *Diagnostika mikofov*. [Diagnostics of mycosis]. St. Petersburg, Spb MAPO Publ., 2004, 186 p.
2. Ignatieva S.M., Spiridonova V.A., Bogomolova T.S., Shadrivova O.V., Desyatnik E.A., Borzova Yu.V., Khostelidi S.N., Volkova A.G., Popova M.O., Zyuzgin I.S., Kolbin A.S., Klimovich A.V., Zubarovskaya L.S., Afanasiev B.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Specific testing of galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage of oncohematological patients with invasive aspergillosis. Own data and literature review. *Problemy Meditsinskoj Mikologii*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 45–51. (In Russ.)
3. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlai D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoye posobiye dlya infektsionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
4. *Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii* [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines]. B.R. Gelfand, eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, Med. Inform. Agentstvo Publ. (AFB), 2016 176 p.
5. Runke M. Fungal infections in immunocompromised patients (epidemiology, diagnosis, therapy, and prevention). *Problemy Meditsinskoj Mikologii*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 4–16. (In Russ.)
6. Chernov I.Yu. *Drozhdzi v prirode*. [Natural yeast]. Moscow, Tovarishestvo Nauchnykh Izdaniy KMK Publ., 2013, 336 p.
7. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 CBS. Reus, 2011. Available: <http://www.clinicalfungi.org>.
8. Knutsen A., Slavin R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin. Devel. Immun.*, 2011, 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.
9. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*, 2015, vol. 70, no. 3, pp. 270–277.
10. LIFE (Leading International Fungal Education). Available: <http://www.life-worldwide.org>. 10
11. Maturu V.N., Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*, 2015, vol. 45, no. 12, pp. 1765–1778.
12. Misch E.A., Safdar N. Updated guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. E1771–E1776.
13. Ullmann A.J., Aguado J.M. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, no. 24, e1ee38.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anna E. Panova

Head of Laboratory Diagnostics Department,

заведующая научной лабораторией.
Тел.: 8 (495) 631-15-15, доб. 4001.
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru
ORCID: 0000-0001-9380-8727

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, профессор кафедры фтизиатрии.
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Грачева Александра Николаевна

врач-бактериолог, лабораторный миколог лаборатории клинической микробиологии.
ORCID: 0000-002-8986-6956

Бурмистрова Ирина Александровна

врач-фтизиатр.

Наумова Т. А.

врач-эндоскопист отделения эндоскопии.

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук.

Head of Research Laboratory.
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 4001.
Email: PanovaAE@nmrc.ru
ORCID: 0000-0001-9380-8727

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor, chief researcher of department for differential diagnostics and treatment of tuberculosis and concurrent infections.
Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Professor of Phthisiology Department.
2/1, Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993.
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Aleksandra N. Gracheva

Bacteriologist, Mycologist of Clinical Microbiology Laboratory.
ORCID: 0000-002-8986-6956

Irina A. Burmistrova

Phthisiologist.

T. A. Naumova

Endoscopist at Endoscopy Department.

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences.

Поступила 14.08.2022

Submitted as of 14.08.2022



Влияние пандемии COVID-19 на мочеполовой туберкулез в Узбекистане

З. Р. РАШИДОВ¹, Н. Н. ПАРПИЕВА², С. К. АЛИДЖАНОВ²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

²Республиканский специализированный научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить влияние пандемии COVID-19 на структуру и течение мочеполового туберкулеза (МПТ) в Узбекистане.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование структуры МПТ по данным клиники за 2018-2021 гг. Проанализированы данные 2 866 больных внелегочным туберкулезом, из них 1 208 больных с МПТ.

Результаты. Из 1 208 пациентов с МПТ 327 зарегистрировано в 2018 г., 300 – в 2019 г., 219 – в 2020 г. (первый год пандемии COVID-19), 362 – в 2021 г. Наименьшее число пациентов в 2020 г. обусловлено карантинными мероприятиями. В 2021 г. отмечено увеличение числа пациентов с сочетанными формами МПТ в 2 раза по сравнению с 2019 г. (допандемийный период). Частота выявления *Mycobacterium tuberculosis* у больных с МПТ в 2021 г. также увеличилась в 4,3-5 раз по сравнению с 2019 г. Наибольшее число случаев сочетания МПТ с COVID-19 зафиксировано в 2020 г. – у 13,2% выявленных пациентов. Сочетание МПТ с инкрустирующим циститом наблюдалось у 4 (1,1%) выявленных в 2021 г. больных. Недовыявление пациентов с МПТ в 2020 г. привело к необходимости увеличения доли хирургических методов лечения в 2021 г.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, *Mycobacterium tuberculosis*, мочеполовой туберкулез, инкрустирующий цистит

Для цитирования: Рашидов З. Р., Парпиева Н. Н., Алиджанов С. К. Влияние пандемии COVID-19 на мочеполовой туберкулез в Узбекистане // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 39-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-39-43>

Impact of the COVID-19 Pandemic on Urogenital Tuberculosis in Uzbekistan

Z. R. RASHIDOV¹, N. N. PARPIEVA², S. K. ALIDZHANOV²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the structure and course of urogenital tuberculosis (UGTB) in Uzbekistan.

Subjects and Methods. A retrospective cohort comparative study of the urogenital tuberculosis structure by clinical data for 2018-2021 was carried out. The data of 2,866 patients with extrapulmonary tuberculosis were analyzed including 1,208 patients with urogenital tuberculosis.

Results. Of the 1,208 patients with urogenital tuberculosis, 327 were registered in 2018, 300 in 2019, 219 in 2020 (the first year of the COVID-19 pandemic), and 362 in 2021. The smallest number of cases registered in 2020 is due to lock-out activities. In 2021, there was a 2-fold increase in the number of patients with co-morbid forms of urogenital tuberculosis versus 2019 (pre-pandemic period). The frequency of detection of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with urogenital tuberculosis in 2021 also increased by 4.3-5 times compared to 2019. The largest number of cases with the co-infection of urogenital tuberculosis and COVID-19 was recorded in 2020 – in 13.2% of identified patients. Concurrent urogenital tuberculosis and encrusting cystitis were observed in 4 (1.1%) patients detected in 2021. The underdetection of urogenital tuberculosis patients in 2020 resulted in the higher proportion of surgeries in 2021.

Key words: COVID-19 pandemic, *Mycobacterium tuberculosis*, urogenital tuberculosis, encrusting cystitis

For citations: Rashidov Z. R., Parpieva N. N., Alidzhanov S. K. Impact of the COVID-19 pandemic on urogenital tuberculosis in Uzbekistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 39-43 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-39-43>

Для корреспонденции:

Рашидов Зафар Рахматуллаевич
E-mail: dr-zrr@mail.ru

Correspondence:

Zafar R. Rashidov
Email: dr-zrr@mail.ru

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила ситуацию с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, пандемией [13]. Во всем мире были приняты беспрецедентные меры по ограничению распространения этого заболевания, вплоть до пе-

репрофилирования многопрофильных и специализированных клиник для увеличения возможностей оказания неотложной медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, что повлекло приостановку плановых операций, ограничение стационарного и амбулаторного обслуживания па-

циентов с иной патологией, в том числе урологического профиля [7, 10].

Относясь к респираторным инфекциям, COVID-19 носит мультисистемный характер и способен приводить к поражению практически любого органа человека, в том числе и мочеполовой системы [5]. Об изменении состава пациентов урологических отделений и появлении ранее редко встречающихся осложнений уже сообщалось в публикациях [2, 3]. Выявляемая у пациентов с COVID-19 острая почечная недостаточность может быть следствием синдрома высвобождения цитокинов (цитокинового шторма) и иммуноопосредованного поражения почек [1, 4]. Выявлена связь COVID-19 с развитием воспалительных изменений в мочевом пузыре и нарушениями его функции [4, 9].

Цель исследования: определить влияние пандемии COVID-19 на структуру и течение мочеполового туберкулеза (МПТ) в Узбекистане.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование структуры МПТ по данным клиники РСНПМЦ ФиП МЗ РУз за 2018-2021 гг. Проанализированы данные 2 866 больных с внелегочным туберкулезом (ВЛТ), и из них 1 208 больных – с МПТ. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 1. Динамика структуры ВЛТ в 2018-2021 гг. (до- и пандемийный период COVID-19)

Table 1. Changes in the structure of extrapulmonary tuberculosis in 2018-2021 (pre- and pandemic period of COVID-19)

Формы ВЛТ	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВЛТ, всего из них	716	100	737	100	558	100	855	100
МПТ	327	45,7	300	40,7	219	39,2	362	42,3
Костно-суставной туберкулез	268	37,4	307	41,6	232	41,7	328	38,4
Туберкулез периферических лимфоузлов	46	6,4	60	8,1	28	5,0	56	6,5
Туберкулез глаз	53	7,4	41	5,6	54	9,7	66	7,7
Прочие	22	3,1	25	3,4	25	4,5	43	5,1

кулеза с туберкулезным поражением почек в 2021 г. достигло 104/362 (28,7%), при этом отмечено более тяжелое клиническое течение заболевания, в 2018 г. этот показатель был 67/327 (20,5%). Так, в 2021 г. отмечено увеличение числа больных с редкими свищевыми формами МПТ, что свидетельствует о несвоевременном выявлении.

Выявление *Mycobacterium tuberculosis* в 2021 г. у больных МПТ увеличилось до 29,0% по сравнению с 2018 и 2019 г. (6,7 и 6,0% соответственно), что можно объяснить не только более поздней диагностикой из-за пандемии, но и более широким применением

Результаты исследования

Среди 2 866 пациентов с ВЛТ в допандемийный период (2018 и 2019 г.) зарегистрировано 737 пациентов, в 2020 г. (первый год пандемии) – 558, в 2021 г. – 1 571 пациент. Наименьшее число пациентов в 2020 г. обусловлено карантинными мероприятиями (клиника в течение 2,5 мес. находилась на карантине). Динамика и структура ВЛТ по годам представлены в табл. 1.

В 2021 г. отмечено увеличение числа выявленных пациентов по всем формам ВЛТ как по сравнению с 2020 г. (в первый год пандемии имело место выявление патологии из-за ограничительных мер), так и по сравнению с допандемийным периодом 2018, 2019 г., что могло быть обусловлено широким внедрением в практику к этому периоду методов лучевой диагностики: ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (что тоже связано с пандемией).

При анализе структуры ВЛТ отмечается лидирующий уровень МПТ и костно-суставного туберкулеза среди всех форм ВЛТ за анализируемый период. Анализ структуры МПТ, сочетаний его с другими проявлениями, в том числе с COVID-19, за анализируемый период представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в 2021 г. отмечено увеличение числа (и доли) пациентов с сочетанными формами (сочетание туберкулеза почек с туберкулезным уретеритом до 30,9% (23,7% в 2019 г.) и сочетание туберкулеза почек с туберкулезным циститом до 47,8% (40,7% в 2019 г.). Сочетание полового тубер-

ем молекулярно-генетических методов выявления ДНК МБТ.

Наибольшее число случаев сочетания МПТ с COVID-19 наблюдалось в 2020 г. – 29/219 (13,2%) больных, в 2021 г. таких было 11/362 (3,0%), что можно объяснить стиханием пандемии.

В 2021 г. впервые за несколько лет были выявлены больные с кальцинозом стенок мочевого пузыря (в 2018, 2019 и 2020 г. таких случаев не было). Сочетание туберкулеза мочевыводящих путей с инкрустирующим циститом (ИЦ) наблюдалось у 4/362 (1,1%) больных, 3 из них ранее перенесли

Таблица 2. Структура клинических форм МПТ
Table 2. Structure of clinical forms of urogenital tuberculosis

Формы МПТ* и сочетания	2018 г. (n = 327)		2019 г. (n = 300)		2020 г. (n = 219)		2021 г. (n = 362)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поликавернозный туберкулез почек	6	1,8	16	5,3	11	5,0	14	3,9
Навернозный туберкулез почек	7	2,1	5	1,7	3	1,4	2	0,6
Туберкулезный нефроцирроз (вторично сморщенная почка)	9	2,7	7	2,3	5	2,3	4	1,1
Сочетание туберкулеза почек с туберкулезным уретеритом	75	22,9	71	23,7	49	22,4	112	30,9
Сочетание туберкулеза почек с туберкулезным циститом	117	35,8	122	40,7	62	28,3	173	47,8
Туберкулезный простатит	27	8,2	26	8,7	21	9,6	43	11,9
Туберкулезный орхоэпидимит	37	11,3	31	10,3	18	8,2	43	11,9
Туберкулез женских половых органов	59	18,0	39	13,0	38	17,3	75	20,7
Сочетание полового туберкулеза с туберкулезом почек	67	20,5	53	17,7	59	26,9	104	28,7
Сочетание МПТ с ВИЧ-инфекцией	4	1,2	2	0,7	0	0	11	3,0
Сочетание МПТ с туберкулезом других органов	15	4,6	27	9	29	13,2	30	8,3
Свищевые формы МПТ			2	0,7	6	2,7	4	1,1
Выявление МБТ	22	6,7	18	6	28	12,8	105	29,0
Сочетание МПТ с онкопатологией			3	1	2	0,9	7	1,9
Сочетание МПТ с COVID-19					29	13,2	11	3,0
Кальциноз стенок мочевого пузыря							4	1,1

Примечание: * – принятые в Республике Узбекистан

COVID-19 и во время ее лечения получали гормональные, противовирусные, антикоагулянтные, антибактериальные препараты. Эти 3 пациента в 2021 г. впервые обратились в клинику для обследования по поводу гематурии, еще у 1 пациента ранее был излечен туберкулез МПС. В результате дообследования у них был диагностирован туберкулез мочевого пузыря и ИЦ. ИЦ – внутрибольничное инфекционное заболевание, факторами риска является инфекция *Corynebacterium urealyticum*, которая производит расщепление мочевины с повышением рН мочи, что приводит к отложению фосфата кальция на уротелии с развитием инкрустирующего цистита. Развитию заболевания способствуют длительная госпитализация, инвазивные процедуры мочевыделительной системы, предшествующие поражения мочевыводящих путей (в том числе инфекционные), иммуносупрессия [6, 8, 11]. Причины развития ИЦ у наблюдаемых нами больных до конца не ясны. Возможно, вирусная инфекция

SARS-CoV-2 способствовала этому как фактор риска, вызвав поражение уротелия или нарушение микроциркуляции стенки мочевого пузыря [12].

Изменение структуры госпитализированных больных отразилось и на видах и объемах хирургического лечения. В табл. 3 приведены динамика и характер оказываемой хирургической помощи пациентам в до- и пандемийный период.

Из табл. 3 видно, что в 2020 г. (1-й год пандемии) статистически значимой динамики частоты проведения оперативной помощи в год не наблюдалось по сравнению с допандемийным периодом. Но в 2021 г. частота оперативной помощи возросла и было выполнено 47,2% (151/320) всех операций за 4-летний период. Возможно, за годы пандемии выросла необходимость в оперативном вмешательстве, об этом может свидетельствовать увеличение органонесущих и санирующих операций – 39/115 (33,9%), операций по дренированию мочевых путей и эндоурологических вмешательств – 94/160 (58,7%),

Таблица 3. Характер и частота хирургического лечения по годам больных МПТ (2018-2021 гг.)
Table 3. The nature and frequency of surgeries by years of patients with urogenital tuberculosis (2018-2021)

Виды операций	2018 г., абс. (%)	2019 г., абс. (%)	2020 г., абс. (%)	2021 г., абс. (%)
Органонесущие и санирующие операции, n = 115	26 (22,6)	28 (24,3)	22 (19,1)	39 (33,9)
Реконструктивные операции на мочевых путях, n = 26	7 (26,9)	4 (15,4)	4 (15,4)	11 (42,3)
Дренирование мочевых путей и эндоурологические вмешательства, n = 160	8 (5,0)	27 (16,9)	31 (19,4)	94 (58,7)
Прочие, n = 19	4 (21,0)	-	8 (42,1)	7 (36,8)
Всего, n = 320	45 (14,1)	59 (18,4)	65 (20,3)	151 (47,2)

Примечание: здесь и в табл. 4 n – число операций за 4-летний период

у таких пациентов были расширены показания и возможности их реализации (увеличение числа реконструктивных операций по сравнению с 2019 г.).

В табл. 4 представлены виды органоуносящих операций за этот период. В 2021 г. отмечено максимальное число органоуносящих и санирующих операций за 4-летний период.

Таблица 4. Виды органоуносящих и санирующих операций
Table 4. Types of organ-removing and sanitizing surgeries

Виды операций	2018 г., абс. (%)	2019 г., абс. (%)	2020 г., абс. (%)	2021 г., абс. (%)
Нефрэктомия, n = 40	7 (17,5)	9 (22,5)	11 (27,5)	13 (32,5)
Кавернэктомия почки, n = 1	-	-	1 (100)	-
Эпидидимэктомия, n = 65	17 (26,1)	19 (29,2)	10 (15,4)	19 (29,2)
Орхидэктомия, n = 9	2 (22,2)	-	-	7 (77,8)
Всего, n = 115	26 (22,6%)	28 (24,3)	22 (19,1)	39 (33,9)

COVID-19 изменилась структура МПТ. Увеличилось число пациентов с распространенными формами МПТ, появились осложнения в виде свищей и сочетания с такими редкими сопутствующими заболеваниями, как инкрустирующий цистит.

Заключение

Диагностика МПТ в первый год пандемии была затруднена из-за ряда ограничений карантинного характера, закрытия или перепрофилирования лечебно-профилактических учреждений, нахождения специалистов на самоизоляции. В эпоху пандемии

Увеличение объема хирургической помощи больным в 2021 г. связано с увеличением числа пациентов, нуждающихся в таком лечении, за счет невыявления случаев МПТ во время карантинных мероприятий в 2020 г.

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. Антонов А. В., Воробьев А. С. Поражения почек у больных COVID-19 // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 235-240.

2. Кульчавеня Е. В., Холтобин Д. П., Неймарк А. И. Работа урологического отделения во время эпидемии COVID-19 // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 301-307.

3. Пушкарь Д. Ю., Касян Г. Р., Малхасян В. А., Сазонова Н. А., Шадеркин И. А., Шадеркина В. А. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 13-17.

4. Сивков А. В., Корякин А. В., Синягин А. А., Аполихин О. И., Каприн А. Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 18-23.

5. Desouky E. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know // Afr. J. Urol. – 2021. – Vol. 27 №1. – P. 23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>.

6. Fu J. G., Xie K. J. Successful treatment of encrusted cystitis: A case report and review of literature // World J. Clin. Cases. – 2020. – Vol. 8, № 18. – P. 4234-4244.

7. Iacobucci G. COVID-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England // BMJ 2020;368:m1106. doi: 10.1136/bmj.m1106.

8. Meria P., Desgrippes A., Arfi C., Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis // J. Urol. – 1998. – № 160. – P. 3-9.

9. Mumm J. N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? // Eur. Urol. – 2020. – Vol. 78, № 4. – P. 624-628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.

10. Naspro R., Da Pozzo L. F. Urology in the time of corona // Nat. Rev. Urol. – 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41585-020-0312-1.

11. Ozkan T. A., Yalcin M. S., Dillioglulugil O., Cevik I. Encrusted cystitis caused by corynebacterium urealyticum: a case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide // Int. Braz. J. Urol. – 2018. – № 44. – P. 1252-1255.

REFERENCES

1. Antonov A.V., Vorobiev A.S. Kidney damage in patients with COVID-19. *Urologicheskiye Vedomosti*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 235-240. (In Russ.)

2. Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P., Neymark A.I. The operation of the urology unit during the COVID-19 epidemic. *Urologicheskiye Vedomosti*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 301-307. (In Russ.)

3. Pushkar D.Yu., Kasyan G.R., Malkhasyan V.A., Sazonova N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2020, no. 2, pp. 13-17. (In Russ.)

4. Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. The genitourinary system and COVID-19: certain aspects. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2020, no. 2, pp. 18-23. (In Russ.)

5. Desouky E. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know // *Afr. J. Urol.* – 2021. – Vol. 27 №1. – P. 23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>.

6. Fu J.G., Xie K.J. Successful treatment of encrusted cystitis: A case report and review of literature. *World J. Clin. Cases*, 2020, vol. 8, no. 18, pp. 4234-4244.

7. Iacobucci G. COVID-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ*, 2020, vol. 368, m1106. doi: 10.1136/bmj.m1106.

8. Meria P., Desgrippes A., Arfi C., Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J. Urol.*, 1998, no. 160, pp. 3-9.

9. Mumm J.N., Osterman A., Ruzicka M., Stihl C., Vilsmaier T. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur. Urol.*, 2020, vol. 78, no. 4, pp. 624-628. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>.

10. Naspro R., Da Pozzo L.F. Urology in the time of corona. *Nat. Rev. Urol.*, 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1038/s41585-020-0312-1.

11. Ozkan T.A., Yalcin M.S., Dillioglulugil O., Cevik I. Encrusted cystitis caused by corynebacterium urealyticum: a case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide. *Int. Braz. J. Urol.*, 2018, no. 44, pp. 1252-1255.

12. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. - 2020. - Vol. 395 (10234). - P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
13. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 11 March 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sit-rep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Accessed March 2020.
12. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 2020, vol. 395 (10234), pp. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
13. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. Internet. 11 March 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sit-rep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Accessed March 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рашидов Зафар Рахматуллаевич

*Ташкентский педиатрический медицинский институт
МЗ РУз,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры хирургических болезней.
Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богিশамол, 223.
Тел.: +998 90 175 51 73.
E-mail: dr-zrr@mail.ru*

*Республиканский специализированный
научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии
МЗ РУз,
Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мажлисий, 1.*

Партиева Наргиза Нусратовна

*доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: +998 93 181 42 00.
E-mail: nargizapartieva@gmail.com.*

Алиджанов Сарвар Кашипович

*доктор медицинских наук.
Тел.: +998 93 377 03 03.
E-mail: al-sarvar@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Zafar R. Rashidov

*Tashkent Pediatric Medical Institute,
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Surgical Diseases Department.
223, Bogishamol St., Tashkent,
Uzbekistan.
Phone: +998 90 175 51 73
Email: dr-zrr@mail.ru*

*Republican Special Scientific
Practical Medical Center
of Phthisiology and Pulmonology,
1, Mazhlisiy St., Tashkent, Uzbekistan.*

Nargiza N. Parpieva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +998 93 181 42 00.
Email: nargizapartieva@gmail.com*

Sarvar K. Alidzhanov

*Doctor of Medical Sciences.
Phone: +998 93 377 03 03
Email: al-sarvar@mail.ru*

Поступила 12.08.2022

Submitted as of 12.08.2022



Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации*

А. И. ГАЙДА¹, А. В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, М. И. РОМАНОВА¹, Т. В. ТОИЧКИНА¹, В. С. БУРЫХИН¹,
С. Е. БОРИСОВ³, А. В. ФИЛИППОВ³, Т. А. КУЗНЕЦОВА⁶, Д. В. ПЕРХИН³, О. М. СВЕШНИКОВА³,
М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР⁷, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ⁸, С. В. ТОИНОВА⁹, Т. И. МАСЛЕННИКОВА¹⁰, Д. О. ГАЛАХОВА¹¹,
Л. Н. ПОПУЛЯШИНА¹³, Г. И. САЕНКО¹⁴, Е. С. АНИСИМОВА¹⁵, А. К. СВИЧАРСКАЯ¹⁹, Н. А. СОСОВА²⁰,
О. В. ЛОВАЧЕВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ⁴, А. Г. САМОЙЛОВА¹

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

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

⁴ФГБОУ ФПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

⁵ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁶ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

⁸СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

⁹ГБУЗ Республики Коми «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Сыктывкар, РФ

¹⁰КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой», г. Воронеж, РФ

¹¹ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

¹²БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

¹³ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар, РФ

¹⁴ГБУ Ростовской области «Областной клинический центр фтизиопульмонологии» г. Ростов-на-Дону, РФ

¹⁵КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер» г. Барнаул, РФ

¹⁶КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Ханты-Мансийск, РФ

¹⁷ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахань, РФ

¹⁸БУ Чувашской Республики «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Чебоксары, РФ

¹⁹ГБУЗС «Севастопольский противотуберкулезный диспансер» г. Севастополь, РФ

²⁰ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обоснование оптимальной длительности курса химиотерапии (ХТ) с использованием Lzd и Bdq путем оценки отдаленных результатов лечения больных туберкулезом с множественной/преширокой лекарственной устойчивостью (МЛУ/преШЛУ), прервавших лечение в разные сроки.

Материалы и методы. Исследование включало 800 пациентов с МЛУ/преШЛУ-ТБ из всех регионов РФ, начавших курс ХТ с включением Lzd и Bdq в 2017-2018 гг. Все пациенты, прервавшие курс ХТ (124), были разделены на 4 группы: 1-я – 43 пациента, приняли менее 90 доз, 2-я – 37 пациентов, от 91 до 180 доз, 3-я – 39 больных, от 181 до 270 доз, 4-я – 5 больных, от 271 до 360 доз противотуберкулезных препаратов.

Результаты. В 3-й группе эффективность получения благоприятно исхода при наблюдении в течение 3-4 лет достигала 53,8% у 21/39, что сопоставимо с эффективностью лечения 24-месячным курсом ХТ (2017 г. – 58,0 и 2018 г. – 52,1%). Проведен дополнительный анализ по длительности лечения пациентов 3-й группы, среднее арифметическое количества принятых доз, равно 262 ± 15, что позволяет рекомендовать использование 9-месячных курсов ХТ.

Ключевые слова: сроки лечения туберкулеза краткосрочные курсы химиотерапии, МЛУ/преШЛУ-ТБ, линезолид и бекавилин

Для цитирования: Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т. В., Бурыхин В. С., Борисов С. Е., Филиппов А. В., Кузнецова Т. А., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Лехляйдер М. В., Пантелеев А. М., Тоина С. В., Масленникова Т. И., Галахова Д. О., Популяшина Л. Н., Саенко Г. И., Анисимова Е. С., Свичарская А. К., Сосова Н. А., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 44-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

* Выражаем благодарность за оказанную помощь при проведении данного исследования:

Г. В. Волченков⁶, А. В. Пятибратова¹¹, А. В. Вербицкий¹⁹, С. А. Водопьянов⁹, О. Г. Хаджиев²⁰, Е. В. Тангирвердиева¹⁵, А. И. Шевченко¹³, М. П. Татаринцева¹², Ж. В. Еленкина¹⁸, М. Х. Сайфулин¹⁷, Е. А. Ревакин¹⁶, А. Н. Артемов¹⁰

Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian Federation*

A. I. GAYDA¹, A. V. ABRAMCHENKO^{1,2}, M. I. ROMANOVA¹, T. V. TOICHKINA¹, V. S. BURYKHIN¹, S. E. BORISOV⁵, A. V. FILIPPOV⁵, T. A. KUZNETSOVA⁶, D. V. PERKHIN³, O. M. SVESHNIKOVA³, M. V. LEKHLYAYDER⁷, A. M. PANTELEEV⁸, S. V. TOINOVA⁹, T. I. MASLENNIKOVA¹⁰, D. O. GALAKHOVA¹¹, L. N. POPULYASHINA¹³, G. I. SAENKO¹⁴, E. S. ANISIMOVA¹⁵, A. K. SVICHARSKAYA¹⁹, N. A. SOSOVA²⁰, O. V. LOVACHEVA¹, A. O. MARYANDYSHEV⁴, A. G. SAMOYLOVA¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

⁴Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

⁵Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁶Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

⁷Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

⁸Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

⁹Komi Republican TB Dispensary, Syktyvkar, Russia

¹⁰Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

¹¹Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

¹²Omsk Regional Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

¹³Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray, Krasnodar, Russia

¹⁴Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don, Russia

¹⁵Altai Kray TB Dispensary, Barnaul, Russia

¹⁶Khanty-Mansiysky Clinical TB Dispensary, Khanty-Mansiysk, Russia

¹⁷Astrakhan Regional Clinical TB Dispensary, Astrakhan, Russia

¹⁸Chuvashia Republican TB Dispensary, Cheboksary, Russia

¹⁹Sevastopol TB Dispensary, Sevastopol, Russia

²⁰Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

ABSTRACT

The objective: to justify the optimal duration of chemotherapy with Lzd and Bdq by evaluating the long-term treatment outcomes in patients with multiple/pre-extensive drug resistant (MDR/preXDR) tuberculosis who interrupted treatment at different time points.

Subjects and Methods. 800 patients with MDR/preXDR tuberculosis were enrolled in the study, they were from all regions of the Russian Federation and they started a course of chemotherapy with regimens containing Lzd and Bdq in 2017-2018. All patients who interrupted their chemotherapy (124) were divided at 4 groups. Group 1-43 patients who received less than 90 doses, Group 2-37 patients who received from 91 to 180 doses, Group 3-39 patients who received from 181 to 270 doses, and Group 4-5 patients who received from 271 to 360 doses of anti-tuberculosis drugs.

Results. In Group 3, the effectiveness of reaching a favorable outcome during observation for 3-4 years made 53.8% in 21/39, which was comparable to the effectiveness of treatment with a 24-month course of chemotherapy (2017 – 58.0 and 2018 – 52.1%). The treatment duration of patients from Group 3 was additionally analyzed, the arithmetic mean of the number of administered doses makes 262 ± 15 , which allowed recommending 9-month courses of chemotherapy.

Key words: duration of tuberculosis treatment, short-course chemotherapy, MDR/preXDR-TB, linezolid and bedaquiline

For citations: Gayda A. I., Abramchenko A. V., Romanova M. I., Toichkina T. V., Burykhin V. S., Borisov S. E., Filippov A. V., Kuznetsova T. A., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Lekhlyayder M. V., Panteleev A. M., Toinova S. V., Maslennikova T. I., Galakhova D. O., Populyashina L. N., Saenko G. I., Anisimova E. S., Svicharskaya A. K., Sosova N. A., Lovacheva O. V., Maryandyshev A. O., Samoylova A. G. Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 44-53 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

Для корреспонденции:

Самойлова Анастасия Геннадьевна
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Correspondence:

Anastasiya G. Samoylova
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

* We would like to express our sincere gratitude for their assistance in this research to:

G. V. Volchenkov⁶, A. V. Pyatibratova¹¹, A. V. Verbitskiy¹⁹, S. A. Vodopyanov⁹, O. G. Khadzhiev²⁰, E. V. Tangrivedieva¹⁵, A. I. Shevchenko¹³, M. P. Tatarintseva¹², Zh. V. Yelenkina¹⁸, M. Kh. Sayfulin¹⁷, E. A. Revyakin¹⁶, A. N. Artemov¹⁰

Проблема устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к лекарственным препаратам является основным препятствием для эффективных противотуберкулезных мероприятий и остается предметом повышенного внимания во всем мире. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) индивидуализированными схемами химиотерапии (ХТ) в Российской Федерации недостаточно высока и составляет 51% [16]. Это связано с длительностью ХТ, высокой частотой и разнообразием нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, что способствует перерывам в лечении и, как следствие, прерванному или неэффективному курсу ХТ. Благодаря достижениям современной науки (внедрение новых противотуберкулезных препаратов в клиническую практику) стало возможным сокращение сроков ХТ и улучшение ее результатов у больных туберкулезом с МЛУ и преширокой лекарственной устойчивостью (преШЛУ).

Одним из новых лекарственных препаратов, применяемых для ХТ туберкулеза, является линезолид. Он был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом фтизиатров (РОФ) для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза как перепрофилированный антибактериальный препарат, обладающий противотуберкулезной активностью. В Российской Федерации в схемах ХТ туберкулеза с МЛУ линезолид применяется с 2015 г., при этом в 2020 г. он получил статус противотуберкулезного препарата [5]. Согласно данным научных исследований, включение линезолида в схему ХТ способствует повышению ее эффективности до 77% [9].

Бедаквлин в 2013 г. был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения больных туберкулезом с МЛУ и преШЛУ. Основными свойствами бедаквина являются ранняя бактерицидная активность, отсутствие перекрестной лекарственной устойчивости с другими препаратами, низкий уровень лекарственной устойчивости микобактерий. Включение бедаквина в схему ХТ способствует повышению ее эффективности до 86% [3, 8, 10, 12, 14].

В соответствии с клиническими рекомендациями РОФ с 2015 г. специалисты противотуберкулезной службы Российской Федерации стали включать в режимы ХТ туберкулеза с МЛУ два новых бактерицидных препарата – бедаквлин (Bdq) и линезолид (Lzd). За последние годы в мире и в Российской Федерации опубликованы результаты ряда клинических и наблюдательных исследований по лечению больных туберкулезом с использованием бедаквина и линезолида, показывающие более высокую эффективность лечения до 80% [4, 7, 13].

Наибольший интерес представляет изучение новых краткосрочных режимов ХТ туберкулеза с МЛУ с использованием новых препаратов, которые показывают высокую эффективность лечения

до 89% [1, 6, 11]. На основании полученных доказательств ВОЗ рекомендовала краткосрочный режим ХТ, включающий бедаквлин, линезолид, клофазимин [16]. В Российской Федерации клофазимин не зарегистрирован, поэтому применение рекомендованного ВОЗ режима невозможно, из-за этого требуется адаптация комбинации зарегистрированных препаратов с учетом регионального спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. При этом важна не только комбинация препаратов, но и длительность ХТ.

В научной литературе недостаточно данных по обоснованию оптимального срока ХТ больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ на основе взаимосвязи длительности курса и результативности [2].

Цель исследования: обоснование оптимальной длительности курса ХТ с использованием Lzd и Bdq путем оценки отдаленных результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ, прервавших лечение в разные сроки.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое когортное исследование были включены пациенты с МЛУ/преШЛУ МБТ, зарегистрированные в 2017-2018 гг. в субъектах Российской Федерации. Набор пациентов в исследование во всех регионах проводился согласно единому протоколу. Больные получали лечение по индивидуализированному режиму ХТ с включением противотуберкулезных препаратов, в том числе обязательно бедаквина и линезолида, и прервали курс ХТ. Критериями не включения в исследование были: нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов более одного месяца до момента регистрации прерванного курса ХТ. Летальный исход по любой причине, кроме туберкулеза, сразу после прерванного курса ХТ (невозможно установить отдаленный результат). По итогу выборки в анализ были включены больные из 16 субъектов Российской Федерации: Краснодарского края, Владимирской области, Новосибирской области, Республики Коми, Ростовской области, Санкт-Петербурга, Москвы, Севастополя, Ханты-Мансийского автономного округа, Челябинской области, Чувашской Республики, Алтайского края, Архангельской области, Воронежской области, Омской области, Ставропольского края. Согласно единому протоколу, в данное исследование включены пациенты, регистрация которых осуществлялась по данным тестов лекарственной чувствительности возбудителя, которые выполнялись в бактериологической лаборатории медицинского учреждения. Согласно терминологии ВОЗ, с января 2021 г. туберкулез с преШЛУ регистрируется при наличии устойчивости МБТ к рифампицину и как минимум к одному из фторхинолонов [15]. У всех пациентов было подтверждено бактериовыделение культуральными методами и проведены тесты на лекар-

ственную чувствительность возбудителя, при этом молекулярно-генетические методы применялись у 65% больных. При получении лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и рифампицину пациентам на врачебной комиссии назначена индивидуализированная схема ХТ в зависимости от наличия дополнительной лекарственной устойчивости к фторхинолонам. Все пациенты госпитализировались в стационарные отделения противотуберкулезных медицинских организаций и получали лечение по IV и V режимам ХТ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями РОФ. Оценку результатов лечения выполняли на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов.

За период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2018 г. из 800 больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ возбудителя в 2017 г. начали лечение 244 с эффективностью полного курса ХТ 58,0%, в 2018 г. – 556 больных с эффективностью 52,1%. У 160/800 пациентов был зарегистрирован прерванный курс ХТ. В соответствии с критериями невключения в исследование не вошли 36 больных по причине нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов больше 1 мес. до регистрации прерванного лечения. Оставшиеся 124 пациента включены в исследование. Все 124 пациента после прерывания лечения продолжали находиться под наблюдением фтизиатров: выполняли бактериологическое и ежеквартальное рентгенологическое обследование. Оценка отдаленных результатов лечения после регистрации прерванного курса ХТ проведена через 3-4 года.

Отдаленные результаты лечения были разделены на благоприятные и неблагоприятные исходы. Благоприятный исход регистрировался к 3-4 годам наблюдения и включал положительную клиниче-

скую и рентгенологическую динамику туберкулезного процесса при отсутствии бактериовыделения (культуральным методом) или все случаи снятия с диспансерного учета по окончании установленного срока диспансерного наблюдения. К неблагоприятным исходам относили случаи: умер от туберкулеза, прогрессирование туберкулезного процесса, которые регистрировались на протяжении всех 3-4 лет наблюдения. К иным исходам отнесены случаи: был из-под наблюдения и умер не от туберкулеза (всего 9 пациентов).

Включенные в исследование 124 пациента разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов на момент прерывания лечения. Схема проведения всего исследования представлена на рис. 1.

Для получения и контроля данных нами использовались «Журнал регистрации больных туберкулезом» (форма № 503-ТБ/у), «Медицинские карты лечения больных туберкулезом» (№ 01-ТБ/у), отчетные формы «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (форма № 7-ТБ), «Журнал контроля химиотерапии по IV и V режимам» (№ 504/у).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Epi Info version 7.2.5. Статистическую значимость различий оценивали с помощью χ^2 -Пирсона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 124 пациентов, включенных в исследование, у 40,3% пациентов была инфильтративная форма туберкулеза легких, у 36,3% – диссеминированная, у 23,4% – фиброзно-кавернозная форма, двусто-

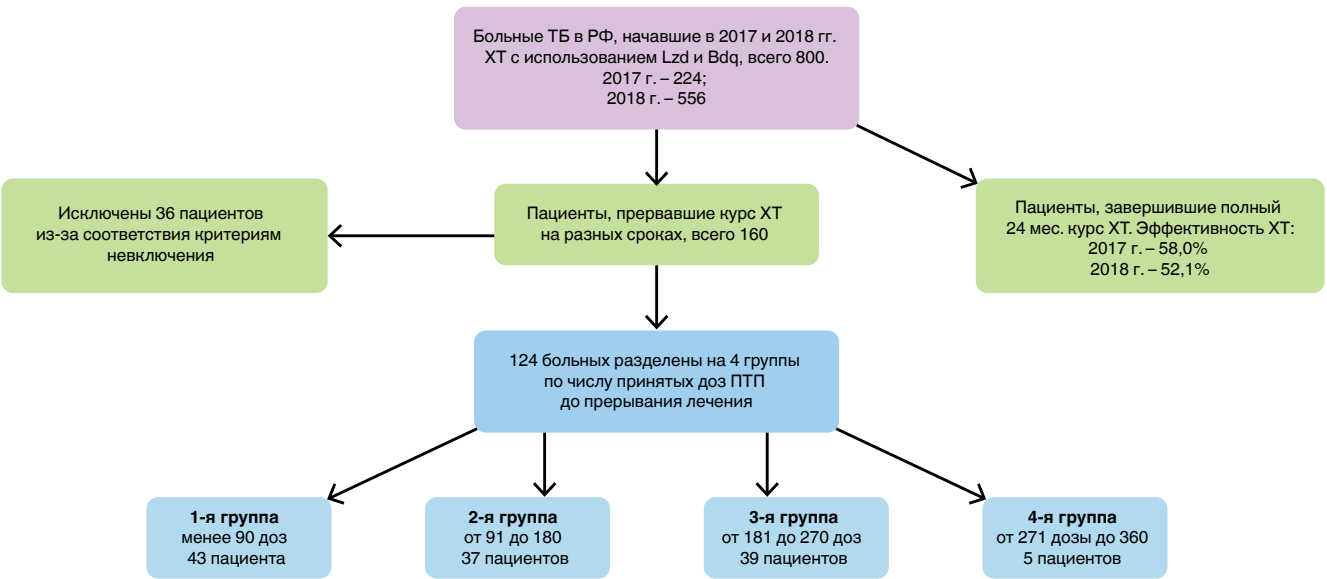


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. The study organization chart

Таблица 1. Бактериологический статус больных на момент прерывания курса ХТ

Table 1. Bacteriological status of patients at the moment of chemotherapy interruption

Группа	Число пациентов, абс. (%)		
	микроскопия (+) посев (+) абс. (%)	микроскопия (-) посев (+) абс. (%)	микроскопия (-) посев (-) абс. (%)
1-я группа (n = 43)	29 (67,5%)	4 (9,3%)	10 (23,2%)
2-я группа (n = 37)	18 (48,6%)	6 (16,2%)	13 (35,2%)
3-я группа (n = 39)	10 (25,6%)	5 (12,8%)	24 (61,6%)
4-я группа (n = 5)	-	1 (20,0%)	4 (80,0%)

роннее поражение легких с деструкцией было у 60,5% больных, у 56,4% больных был в анамнезе неэффективный курс(ы) лечения, у 79,8% больных зарегистрирован туберкулез с преШЛУ возбудителя. ВИЧ-инфекция была диагностирована у 35/124 (28,2%), гепатит С – у 46/124 (37,1%) больных.

Включенные в исследование 124 пациента разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов на момент прерывания лечения. Группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) по клиническим формам, сопутствующим заболеваниям, возрастным показателям, что позволило провести их сравнение по отдаленным результатам лечения.

Было установлено, что число пациентов с абациллированием (по методу посева) увеличивается с 1-й по 4-ю группу (табл. 1).

Так, на момент прерывания лечения в объединенных 3-й и 4-й группах (181 до 360 принятых доз) прекращение бактериовыделения (метод посева) было достигнуто у 28/44 (63,6%) больных: в 3-й группе (181 до 270 доз) – 24/39 (61,5%), в 4-й группе (от 271 до 360 доз) – у 4/5 (80,0%) больных (табл. 1).

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах представлены в табл. 2.

Выявлено, что эффективность лечения повышается в зависимости от числа принятых доз препаратов. Определена статистически значимая разница в благоприятных и неблагоприятных исходах лечения между 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й группами пациентов ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результат «благоприятный исход» был установлен у 43/124 (34,7%) больных, из них 25/44 (57%) пациентов были из 3-й и 4-й групп. Как видно из табл. 2, в группе 3 был достигнут благоприятный исход в 53,8%, что соответствует эффективности полного курса ХТ – 58,0 и 52,1% у 800 пациентов, начавших лечение в 2017 и 2018 г.

Распределение пациентов с благоприятным исходом из 3-й группы представлено на рис. 2, где видно распределение пациентов в зависимости от количества принятых доз в интервале формирования группы (от 181 до 270 доз). Средним арифметическим числа принятых доз явилось 262 ± 15 , что соответствует примерно 9 мес. лечения и что 75% пациентов приняло более 210 доз. Полученный результат свидетельствует, что одинаковая эффективность курса ХТ с использованием Bdq и Lzd была достигнута у пациентов, пролеченных более 8 мес. (эффективность 57,0%, 3-я и 4-я группы) и у пациентов когорты 2017 и 2018 г., завершивших полный курс (24 мес.), эффективность 58,0 и 52,1%.

Среди 124 пациентов у 72 (58,1%) был неблагоприятный исход прерванного курса ХТ туберкулеза, из них 64 (51,6%) пациента вновь начали курс лечения в связи с прогрессированием процесса: в 1-й группе – 31/43 (72,2%), во 2-й группе – 18/37 (48,6%), в 3-й группе – 14/39 (35,9%), в 4-й группе – 1/5 (20,0%). Средний срок от момента прерывания курса лечения туберкулеза до начала прогрессирования процесса у 64 пациентов составил 12 мес.

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения туберкулеза у пациентов 4 групп

Table 2. Long-term results of tuberculosis treatment in patients from 4 groups

Отдаленные результаты		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 37)	3-я группа (n = 39)	4-я группа (n = 5)
Благоприятный исход, оценка на ноябрь 2022		7 (16,2%)	11 (29,7%)	21 (53,8%)	4 (80,0%)
χ^2		$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$			
Неблагоприятный исход, оценен в течение 3-4 лет	Прогрессирование туберкулезного процесса	31 (72,2%)	18 (48,6%)	14 (35,9%)	1 (20,0%)
	χ^2	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$			
	умер от туберкулеза	3 (6,9%)	4 (10,8%)	1 (2,6%)	-
	Всего	34 (79,1%)	22 (59,4%)	15 (38,5%)	1 (20,0%)
Выбыли, оценен в течение 3-4 лет		2 (4,7%)	3 (8,2%)	2 (5,1%)	-
Умер не от туберкулеза, оценен в течение 3-4 лет		-	1 (2,7%)	1 (2,6%)	-

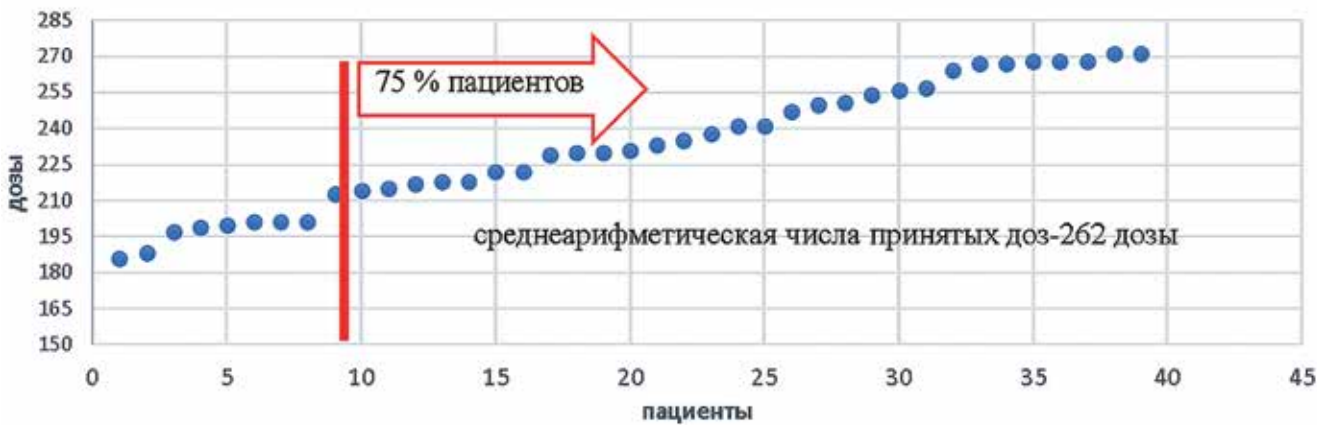


Рис. 2. Распределение пациентов с благоприятным исходом в 3-й группе в зависимости от количества принятых доз

Fig. 2. Distribution of patients with a favorable outcome in Group 3 depending on the number of administered doses

Среди 64 пациентов с прогрессированием туберкулезного процесса гепатит С был у 37 больных (37/64 57,8%), ВИЧ-инфекция у 22/64 (34,4%).

Закключение

В проведенном многоцентровом исследовании, включавшем 800 пациентов с МЛУ/преШЛУ-ТБ из всех регионов РФ, начавших курс ХТ с включением Lzd и Bdq в 2017-2018 гг., предпринята попытка определить минимальный срок лечения, дающий результат, сравнимый с полным курсом лечения, согласно клиническим рекомендациям (24 мес.). Для этого использован анализ исходов ХТ у пациентов, прервавших курс лечения по разным обстоя-

тельствам. Это позволило сформировать 4 группы пациентов с разным количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов и определить группу, в которой эффективность соответствовала таковой среди 800 пациентов. Такими оказались пациенты со сроком лечения 9 мес. В этой группе эффективность получения благоприятного исхода при наблюдении в течение 3-4 лет достигала 53,8% у 21/39, что сопоставимо с эффективностью лечения 24-месячным курсом ХТ (2017 г. – 58,0 и 2018 г. – 52,1%). Проведен дополнительный анализ по длительности лечения пациентов 3-й группы, среднее арифметическое количества принятых доз, равное 262 ± 15, что позволяет рекомендовать использование 9-месячных курсов ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Ковалевская Е. Б. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34-39.

2. Гайда А. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 47-52.

3. Гельманова И. Ю., Ахмад Хан Ф., Бесерра М. К., Земляная Н. А., Унакова И. А., Андреев Ю. Г., Березина В. И., Павлова В. Е., Шин С., Едилбаев А. Б., Краснов В. А., Кешавджи С. Низкая частота рецидивов после успешного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Томске, Россия // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 4. – Р. 399-405. doi: 10.5588/ijtld.14.0415. PMID: 25859994.

4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.

5. Государственный реестр лекарственных средств (сайт). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 16.12.2022).

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kovalevskaya E.B. Short course chemotherapy in children suffering from drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 34-39. (In Russ.)

2. Gayda A.I., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O.. Postponed treatment outcomes of patients with multiple drug resistant tuberculosis who interrupted the course of treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 47-52. (In Russ.)

3. Gelmanova I.Yu., Ahmad Khan F., Becerra M.K., Zemlyanaya N. A., Unakova I. A., Andreev Yu., Yedilbayev A.B., Krasnov V.A., Keshavjee S. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 399-405. doi: 10.5588/ijtld.14.0415. PMID: 25859994.

4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)

5. State Register of Medications (Website). (In Russ.) Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed: 16.12.2022).

6. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туб. и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
7. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквиллина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
8. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
9. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y.
10. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Abadi S. S. D., Mesgarpour B., Goudarzi H., Migliori G. B., Nasiri M. J. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J. Bras. Pneumol.* – 2022. – Vol. 48, № 2. – P. e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384. PMID: 35649043; PMCID: PMC8836629.
11. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon / C. Kuaban [et al.] // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 517-524.
12. Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort // *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 403-412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753021.
13. Pai H., Ndjeka N., Mbuagbaw L., Kaniga K., Birmingham E., Mao G., Alquier L., Davis K., Bodard A., Williams A., Van Tongel M., Thoret-Bauchet F., Omar S. V., Bakare N. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis // *BMC Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 870. doi: 10.1186/s12879-022-07861-x. PMID: 36414938; PMCID: PMC9682840.
14. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoilova A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
7. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romsanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)
8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
9. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y.
10. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Abadi S.S.D., Mesgarpour B., Goudarzi H., Migliori G.B., Nasiri M.J. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.*, 2022, vol. 48, no. 2, pp. e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384. PMID: 35649043; PMCID: PMC8836629.
11. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. C. Kuaban [et al.]. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 5, pp. 517-524.
12. Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 403-412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753021.
13. Pai H., Ndjeka N., Mbuagbaw L., Kaniga K., Birmingham E., Mao G., Alquier L., Davis K., Bodard A., Williams A., Van Tongel M., Thoret-Bauchet F., Omar S.V., Bakare N. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 870. doi: 10.1186/s12879-022-07861-x. PMID: 36414938; PMCID: PMC9682840.
14. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoilova A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, заместитель директора по науке.
Тел.: 8 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор главный научный
сотрудник отдела дифференциальной диагностики
и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Гайда Анастасия Игоревна

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник.
E-mail: GaidaAI@nmrc.ru

Абрамченко Анна Валентиновна

младший научный сотрудник.
E-mail: AbramchenkoAV@nmrc.ru

Романова Мария Игоревна

младший научный сотрудник.
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

ФГБОУ ФПО «Северный государственный медицинский
университет», доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии.
163069, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.
E-mail: andreimariandyshv@gmail.ru

ГБУЗ АО «Архангельский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Перхин Дмитрий Валентинович

главный врач.
E-mail: tubdisp29@gmail.com

Свешникова Оксана Михайловна

заместитель главного врача.
E-mail: tub29zam@mail.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения
города Москвы»,
107076, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научно-клинической работе.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Филиппов Алексей Вениаминович

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
научно-клинического отдела.
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru

Кузнецова Татьяна Анатольевна

ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной
фтизиопульмонологической помощи»,
заместитель главного врача по медицинской части.
600023, Владимирская обл., г. Владимир, Судогодское ш., д. 63.
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Anastasiya I. Gayda

Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher,
Email: GaidaAI@nmrc.ru

Anna V. Abramchenko

Junior Researcher.
Email: AbramchenkoAV@nmrc.ru

Maria I. Romanova

Junior Researcher.
Email: RomanovaMI@nmrc.ru

Andrey O. Maryandyshv

Northern State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent
Member of the Russian Academy of Sciences, Head of
Phthisiopulmonology Department.
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069.
Email: andreimariandyshv@gmail.ru

Arkhangelsk
Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002.

Dmitriy V. Perkhin

Head Physician.
Email: tubdisp29@gmail.com

Oksana M. Sveshnikova

Deputy Head Physician.
Email: tub29zam@mail.ru

Moscow Municipal
Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Moscow Health Department,
10, Stromynka St., Moscow, 107076.

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Email: sebarsik@gmail.com

Aleksey V. Filippov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Scientific Clinical Department.
Email: cbt@zdrav.mos.ru

Tatiana A. Kuznetsova

Center for Specialized
of Phthisiopulmonary Care,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
63, Sudogodskoye Rd, Vladimir, Vladimir Region, 600023.
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Лехляйдер Марина Владимировна
ГБУЗ «Челябинский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
главный врач.
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.
E-mail: www.chokptd74.ru

Пантелеев Александр Михайлович
СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
главный врач.
196158, Санкт-Петербург, Звездная ул., д. 12.
E-mail: kzdrav@gov.spb.ru

ГБУЗ Республики Коми «Республиканский
противотуберкулезный диспансер»,
167023, Республика Коми, г. Сыктывкар,
ул. Димитрова, д. 3.

Тоинова Снежана Владимировна
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
E-mail: rp74@mail.ru

Масленникова Татiana Ивановна
заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях.
E-mail: mail@vokptd.zdrav36.ru

Галахова Дарья Олеговна
ГБУЗ НСО «Государственная областная
Новосибирская клиническая туберкулезная больница»,
врач-методист.
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.
E-mail: gongktb@nso.ru

Популяшина Любовь Николаевна
ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер»
МЗ Краснодарского края,
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
350002, Краснодарский край, г. Краснодар,
ул. Айвазовского, д. 95.
E-mail: kkptd@miackuban.ru

Саенко Галина Ивановна
ГБУ Ростовской области
«Областной клинический центр
фтизиопульмонологии»,
главный врач.
г. Ростов-на-Дону, Орская ул., д. 24.
E-mail: stb3@mail.ru

Анисимова Елена Сергеевна
КГБУЗ «Алтайский краевой
противотуберкулезный диспансер»,
главный внештатный специалист-фтизиатр.
г. Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 110.
E-mail: altaitubdisp@mail.ru

Marina V. Lekhlyayder
Chelyabinsk
Regional Clinical TB Dispensary,
Head Physician.
38, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454020.
Email: www.chokptd74.ru

Aleksandr M. Panteleev
Municipal TB Dispensary,
Head Physician.
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196158.
Email: kzdrav@gov.spb.ru

Komi Republican
TB Dispensary,
3, Dimitrova St., Syktovkar,
Komi Republic, 167023.

Snezhana V. Toinova
Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: rp74@mail.ru

Tatiana I. Maslennikova
Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: mail@vokptd.zdrav36.ru

Darya O. Galakhova
Novosibirsk State
Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
Supervising Physician.
14, Vavilova St., Novosibirsk, 630082.
Email: gongktb@nso.ru

Lyubov N. Populyashina
Clinical TB Dispensary, Ministry of Health
of Krasnodarsky Krai,
Deputy Chief Physician
for Reporting and Statistics.
95, Ayvazovskogo St., Krasnodar,
Krasnodarsky Krai, 350002.
Email: kkptd@miackuban.ru

Galina I. Saenko
Regional
Clinical Center
of Phthisiopulmonology,
Head Physician.
24, Orskaya St., Rostov-on-Don.
Email: stb3@mail.ru

Elena S. Anisimova
Altai Regional
TB Dispensary,
Chief Expert in Phthisiology.
110, Zmeinogorsky Tr., Barnaul.
Email: altaitubdisp@mail.ru

*ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
г. Астрахань, Началовское ш., д. 7У.*

Свичарская Анна Константиновна

*ГБУЗ «Севастопольский противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
299014, г. Севастополь, Фиолентовское ш., д. 17.
E-mail: sevtub@sev.gov.ru*

Сосова Наталья Александровна

*ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
фтизиатр.
355019, г. Ставрополь ул. Достоевского, д. 56.
E-mail: info@dentco.net*

*Astrakhan Regional
Clinical TB Dispensary,
7U, Nachalovskoye Highway, Astrakhan.*

Anna K. Svicharskaya

*Sevastopol TB Dispensary,
Deputy Chief Physician
for Medical Activities.
17, Fiolentovskoye Highway, Sevastopol, 299014.
Email: sevtub@sev.gov.ru*

Natalia A. Sosova

*Stavropol Regional
Clinical TB Dispensary,
Phthisiologist.
56, Dostoevskiy St., Stavropol, 355019.
Email: info@dentco.net*

Поступила 01.12.2022

Submitted as of 01.12.2022



Этапное хирургическое лечение с применением пластики переднего средостения у больного распространенным деструктивным туберкулезом легких с преШЛУ МБТ*

Р. В. ТАРАСОВ, Е. В. КРАСНИКОВА, Л. Н. ЛЕПЕХА, С. С. САДОВНИКОВА, М. А. БАГИРОВ

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

РЕЗЮМЕ

Представленное наблюдение демонстрирует эффективное лечение больного распространенным деструктивным туберкулезом легких с преШЛУ МБТ при использовании этапной хирургической тактики с оригинальной методикой пластики переднего средостения сетчатым имплантом.

Результатом лечения явились: стабилизация туберкулезного процесса, стойкое абациллирование пациента, минимизации перерастяжения единственного легкого, отсутствие медиастинальной легочной грыжи и ухудшения показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: этапное хирургическое лечение, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, медиастинальная легочная грыжа, пластика переднего средостения, полимерный сетчатый имплант

Для цитирования: Тарасов Р. В., Красникова Е. В., Лепеха Л. Н., Садовникова С. С., Багиров М. А. Этапное хирургическое лечение с применением пластики переднего средостения у больного распространенным деструктивным туберкулезом легких с преШЛУ МБТ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 54-59. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-54-59>

Staged Surgical Treatment of Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis with pre-XDR Using Anterior Mediastinal Plasty

R. V. TARASOV, E. V. KRASNIKOVA, L. N. LEPEKHA, S. S. SADOVNIKOVA, M. A. BAGIROV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The presented observation describes an example of effective treatment of the patient with disseminated destructive pulmonary tuberculosis with preXDR. The treatment included staged surgery using the original method of anterior mediastinum plasty with a mesh implant.

The treatment resulted in the following outcomes: stabilization of the tuberculous disease, persistent sputum conversion, minimization of overdistension of the only lung, absence of mediastinal pulmonary hernia and no deterioration of respiratory function.

Key words: staged surgical treatment of pulmonary tuberculosis, fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, mediastinal pulmonary hernia, anterior mediastinal plasty

For citations: Tarasov R. V., Krasnikova E. V., Lepekh L. N., Sadovnikova S. S., Bagirov M. A. Staged surgical treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with pre-XDR using anterior mediastinal plasty. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 54-59 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-54-59>

Для корреспонденции:

Тарасов Руслан Вячеславович
E-mail: etavnai@yandex.ru

Correspondence:

Ruslan V. Tarasov
Email: etavnai@yandex.ru

По данным статистических исследований в Российской Федерации, у 10% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких выполняются хирургические вмешательства [4, 7]. В 2018 г. доля фиброзно-кавернозного туберкулеза составила 1,2% среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких и 0,9% среди всех пациентов с туберкулезом легких из числа постоянного населения России [6]. Причиной низкой хирургической активности при распространенном деструктивном туберкулезе легких являются осложнения и функциональные нарушения, связанные с необходимостью большого объема резекций. После их выполнения происходит смещение органов средостения

в сторону оперированного гемиторакса, что ведет к перерастяжению неоперированного легкого и формированию медиастинальной грыжи (МСГ). После пневмонэктомии МСГ не формируется у 82,4% (95%-ный ДИ 59,0-93,8%) пациентов, если выполняется пластика переднего средостения, и лишь у 7,7% (95%-ный ДИ 1,4-33,3%) пациентов, если пластика не используется, $p < 0,01$ [2].

Начало формирования МСГ в большинстве случаев (82,6%) происходит уже в раннем послеоперационном периоде [3, 4, 8]. Считается, что слабым местом, через которое происходит пролабирание единственного легкого на противоположную сторону, является ретростернальная зона в области

* Работа выполнена в рамках темы НИР 0115-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

клетчаточного пространства переднего средостения [5].

Предложен ряд хирургических методов, направленных на предотвращение перерастяжения оставшегося легкого.

Среди них:

1) установка в оперированный гемиторакс различных имплантов [11-13], введение всевозможных растворов [8], тяжелого инертного газа [14], дозированный контроль изъятия из оперированного гемиторакса экссудата и воздуха с целью уменьшения колебаний внутриплеврального давления [5];

2) фиксация купола диафрагмы и блокировка блуждающего и диафрагмального нервов [9, 10];

3) уменьшение объема гемиторакса путем выполнения отсроченной экстраплевральной торакопластики со стороны пневмонэктомии с резекцией одного-пяти ребер [4];

4) медиастинопластика окружающими тканями путем создания дубликатуры [1, 2].

С 2017 г. в ФГБНУ «ЦНИИТ» для лечения МСГ у больных, которым была ранее выполнена пневмонэктомия, начато применение пластики переднего средостения полимерным сетчатым имплантом.

Сущность метода: во время операции дислоцированная ткань единственного легкого возвращается в «свой» гемиторакс по типу вправления грыжи и на зону грыжевых ворот устанавливается полимерный сетчатый имплант фирмы Jonson and Jonson размером 15 × 15 см, сложенный в два слоя. Имплант фиксируется одиночными швами спереди к грудной стенке на уровне наружного края грудины, сзади – к плевральным листкам средостения и частично к листкам перикарда, тем самым закрывая область грыжевых ворот и предотвращая рецидив МСГ.

Учитывая тяжесть состояния пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом при наличии разрушенного легкого и процесса в другом легком, а также высокую вероятность формирования МСГ после пневмонэктомии, нами пересмотрена классическая последовательность этапных операций у них. Сначала проводим операцию на менее пораженном легком в сочетании с профилактикой МСГ, вторым этапом выполняем пневмонэктомию. Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш. (40 лет) с ВИЧ-негативным статусом поступил в ФГБНУ «ЦНИИТ» в августе 2019 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с гнойной мокротой. Из анамнеза: болен туберкулезом легких с 2005 г., когда был выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. Получал лечение по 1-му режиму химиотерапии, через 3 мес. была установлена широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), лечение было скорректировано. Получал терапию в течение 2 лет. На фоне лечения

наблюдались явления диспепсии и гепатотоксические реакции, из-за чего приходилось прерывать прием препаратов. В 2008 г. установлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе обсеменения. В 2015 г. очередной курс противотуберкулезной терапии врачебная комиссия по месту жительства признала неэффективным, далее состоял на диспансерном учете и проводилось только симптоматическое лечение. В 2019 г. пациент обратился в ФГБНУ «ЦНИИТ», госпитализирован для решения вопроса о хирургическом лечении.

На момент поступления состояние средней степени тяжести. При аускультации: дыхание справа – жесткое, в верхних отделах – резко ослаблено, слева – с жестким оттенком. Справа во всех отделах выслушиваются единичные сухие хрипы, слева – хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений 90 в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

При микроскопическом исследовании мокроты: методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК МБТ, при люминесцентной микроскопии – КУМ ++++. Методом СИНТОЛ определена устойчивость к HRFq. Методом Bactec выявлен рост МБТ, определена устойчивость к рифампицину, изониазиду этионамиду, этамбутолу, амикацину, моксифлоксацину, левофлоксацину.

При КТ-исследовании органов грудной клетки (ОГК) при поступлении (05.08.2019 г.): справа разрушенное легкое, в левом легком имеются единичная каверна с тонкими стенками в верхней доле и очаговые изменения во всех отделах легкого (рис. 1).



Рис. 1. Пациент Ш. Обзорная рентгенография грудной клетки (А) и КТ ОГК (Б) при поступлении

Fig. 1. Patient Sh. Chest X-ray (A) and chest CT (Б) upon admission

После дообследования пациенту установлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе обсеменения, МБТ (+), преШЛУ МБТ.

Решением консилиума специалистов развернута терапия по 5-му режиму химиотерапии (линезолид, бедаквелин, моксифлоксацин/левофлоксацин,

пиразинамид, циклосерин, капреомицин). Из-за нежелательных реакций в виде головокружения, головных болей циклосерин отменен.

Пациент обсужден на хирургическом консилиуме, решено провести этапное хирургическое лечение: на 1-м этапе ввиду распространенности процесса и для профилактики постпневмонэктомического синдрома выполнить резекцию левого легкого с одномоментной пластикой переднего средостения сетчатым имплантом, на 2-м этапе – пневмонэктомию справа.

Согласно намеченному плану пациенту проведена резекция S₄₋₅ левого легкого с одномоментной пластикой переднего средостения сетчатым имплантом.

Течение операции: при осмотре и тактильно в S₄₋₅ определялись множественные туберкулемы и фиброзные наложения, единичная каверна, передняя МСГ, средостение находится по левой окологрудинной линии, плевра без особенностей. На сегменты S₄₋₅ в видимых пределах здоровых тканей наложен аппарат СОМИ-80. Механические швы на легком укреплены атравматическими швами. Выполнена установка сетчатого имплантата по уровню грудины, имплант фиксирован к груди по передней поверхности и к плевральным листкам, местами к перикарду по задней поверхности. Легкое заняло свой гемиторакс.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на 4-е сут, швы сняты на 14-е сут после операции.

Микробиологическими методами в операционном материале обнаружены: ДНК МБТ, КУМ +++++, установлена устойчивость МБТ к HRFq (методом СИНТОЛ).

Гистологически в операционном материале: ткань легкого с обширными склеротическими изменениями интерстиция, выраженным склерозом плевры. В полях склероза – инкапсулированные участки казеозного некроза с клеточным детритом и микрокальцинатами. Стенки фиброзных капсул с наличием эпителиоидно-макрофагальных и гистиоцитарно-макрофагальных гранул различной давности, в том числе с казеификацией. Часть бронхов кистообразно расширены. В просвете бронхов в небольшом количестве казеозные массы, в стенках наличие небольшого количества разновозрастных гранул (рис. 2а). Стенка выявленной каверны представлена фиброзной тканью с наличием разновозрастных гранул (рис. 2б). При окраске по Цилю – Нильсену выявлены КУМ. Заключение: фиброзно-кавернозный туберкулез с участками отсева, признаками активности туберкулезного процесса.

Через 3 мес. вторым этапом была проведена пневмонэктомия справа.

Особенности операции: плевральная полость тотально облитерирована. Выделены, перевязаны и пересечены легочная артерия, верхняя и нижняя

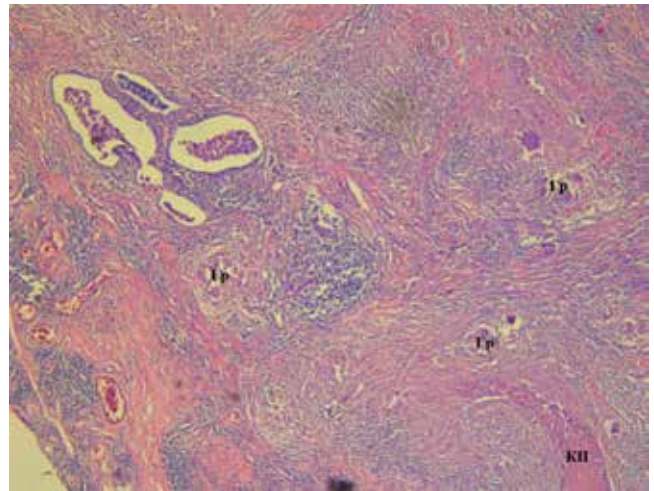


Рис. 2а. Пациент Ш. Гистологический препарат резецированного левого легкого (описание в тексте). КН – инкапсулированные участки казеозного некроза, ГР – гранулемы макрофагальные и гистиоцитарно-макрофагальные различной давности. Окраска гематоксилином и эозином, ×120

Fig. 2a. Patient Sh. Histologic specimen of the resected left lung (described in the text) KH – encapsulated areas of caseous necrosis, GR – macrophage and histiocytic-macrophage granulomas which developed different time ago. Hematoxylin-eosin staining, ×120

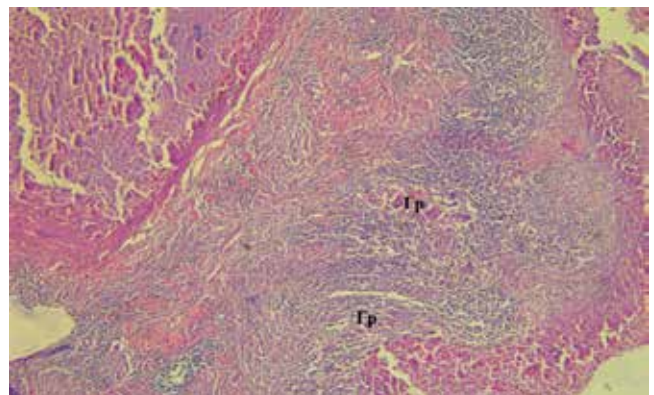


Рис. 2б. Пациент Ш. Гистологический препарат резецированного левого легкого. Стенка каверны с наличием разновозрастных гранул (ГР). Окраска гематоксилином и эозином, ×220

Fig. 2б. Patient Sh. Histologic specimen of the resected left lung. The cavity wall with of granulomas (GR) which developed different time ago. Hematoxylin-eosin staining, ×220

легочные вены. По ходу выделения удалены увеличенные до 2 см прикорневые и субаортальные лимфоузлы. Главный бронх прошит в средней части аппаратом УО-40 и пересечен. Препарат удален. Культия правого главного бронха выделена до трахеи и отсечена по устью. Бифуркационный дефект ушит атравматическими швами в поперечном направлении с насечкой в центре хрящевой части дефекта и амортизационным швом через насечку. Ткани сре-

достения над культями сосудов и главного бронха герметично ушиты.

В послеоперационном периоде пациенту проводилось ежедневное введение в гемиторакс растворов лекарственных средств до формирования фиброторакса.

Гистологическое заключение по операционному материалу: фиброзно-кавернозный туберкулез с участками отсева, умеренной активностью туберкулезного процесса. Стенка каверны с фиброзом, разновозрастными гранулемами и незначительной примесью нейтрофилов (рис. 3а). Туберкулезный плеврит, лимфаденит с признаками активности. На линии разреза главного бронха эпителиоидно-клеточных гранулем и других признаков специфического воспаления не обнаружено. В ткани удаленных лимфатических узлов на фоне умеренной гиперплазии фолликулов отмечены немногочисленные эпителиоидно-клеточные гранулемы без формирования отграничения (рис. 3б).

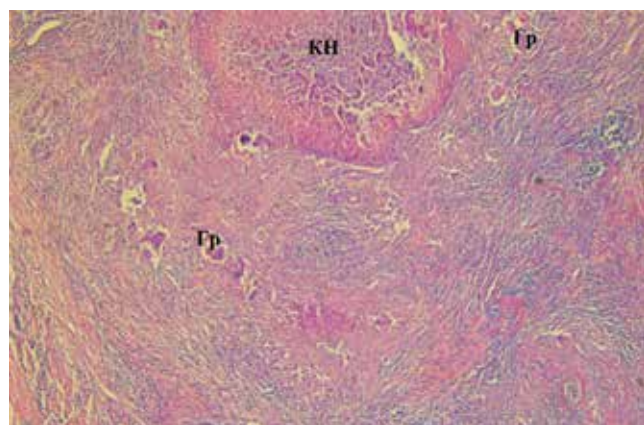


Рис. 3а. Пациент Ш. Фрагмент удаленного правого легкого. Стенка каверны с фиброзом и участками инкапсулированного разновозрастного казеозного некроза (КН) и разновозрастными гранулемами (ГР). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$

Fig. 3a. Patient Sh. The specimen of the removed right lung. The cavity wall with fibrosis and areas of encapsulated caseous necrosis (KH) and granulomas (GP) which developed different time ago. Hematoxylin-eosin staining, $\times 120$

Пациент обследован через 6 мес. после последней операции. КТ ОГК: положительная динамика в виде рассасывания инфильтрации в зоне цепочек скоб в левом легком. Гомогенное затемнение правого гемиторакса. МСГ левого легкого не наблюдается (рис. 4).

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови на этапах лечения больного Ш. представлены в таблице.

Как видно из табл., по сравнению с дооперационными показателями отмечается снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с 83,6 до 61,9% после 1-го этапа операции, что обусловлено уменьшением дыхательной поверхности за

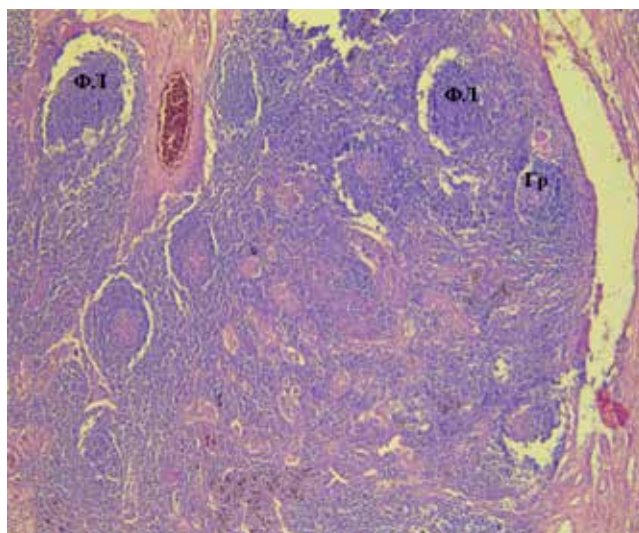


Рис. 3б. Пациент Ш. Гистологический препарат удаленного лимфатического узла с умеренной гиперплазией фолликулов (ФЛ), единичной эпителиоидно-клеточной гранулемой (ГР). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$

Fig. 3б. Patient Sh. Histologic specimen of the resected lymph node with moderate follicular hyperplasia (ФЛ), a single epithelioid cell granuloma (ГР). Hematoxylin-eosin staining, $\times 120$

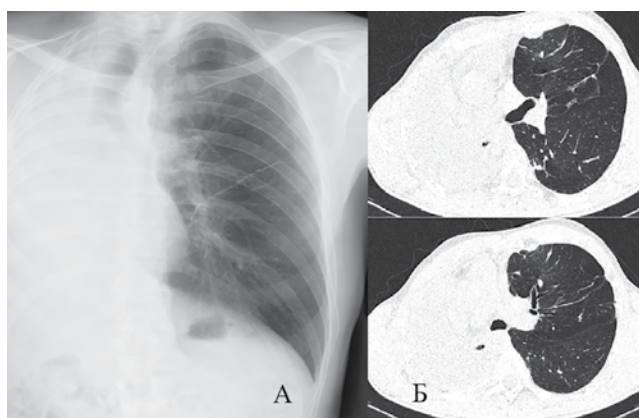


Рис. 4. Пациент Ш. Обзорная рентгенограмма (А) и КТ ОГК (Б) через 6 мес. после 2-го этапа хирургического лечения

Fig. 4. Patient Sh. Chest X-ray (A) and chest CT (Б) in 6 months after the second stage of surgical treatment

счет резекции левого легкого. После 2-го этапа хирургического лечения произошло улучшение показателей ЖЕЛ по сравнению с показателями после 1-го этапа. Улучшение показателей насыщения крови кислородом с 70 мм рт. ст. при поступлении до 77 и 78 мм рт. ст. после этапов операции показывает улучшение оксигенации легочной ткани за счет исключения перерастяжения единственного легкого.

Пациент все время лечения в клинике получал противотуберкулезную химиотерапию и продолжил ее после выписки по месту жительства под диспансерным наблюдением.

Таблица. Показатели ФВД и газов крови на этапах хирургического лечения
Table. Parameters of respiratory function and blood gases at different stages of surgical treatment

Показатели	При поступлении	После 1-го этапа через 1 мес.	После 2-го этапа через 1 мес.
ЖЕЛ л (% долж.)	3,69 (83,6)	2,64 (60,0)	3,48 (61,9)
ФЖЕЛ л (% долж.)	3,69 (87,0)	2,64 (62,5)	3,22 (64,4)
ОФВ1 л/с (% долж.)	2,45 (69,7)	1,81 (51,9)	2,65 (51,2)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	80,0	86,3	82,6
PaCO ₂ , mmHg	41,5	45	42
PaO ₂ , mmHg	70	77	78
%SO ₂	98	96	96

Комментарий

Пациент с распространенным деструктивным туберкулезом имел длительный срок заболевания – 14 лет, длительное массивное бактериовыделение, широкую лекарственную устойчивость возбудителя. В связи с неэффективностью консервативного лечения (в том числе и из-за нежелательных явлений на препараты) у пациента сформировался двусторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких с тотальным поражением правого легкого (разрушенное легкое). Хирургическое лечение пациенту ранее не предлагалось из-за распространенности поражения и высокой вероятности осложнений, в том числе развития постпневмонэктомического синдрома с МСГ единственного легкого, что привело бы к перерастяже-

нию единственного легкого, содержащего каверну, и последующему прогрессированию туберкулеза. Примененная тактика этапного хирургического лечения – с ликвидацией на 1-м этапе каверны в наименее пораженном легком в сочетании с выполнением одномоментной медиастинопластики для профилактики развития постпневмонэктомического синдрома и лишь на 2-м этапе выполнение пневмонэктомии – оказалась успешной. Хирургическое лечение не сопровождалось осложнениями, у больного были ликвидированы все деструктивные изменения в легких, что проявилось абациллированием на фоне химиотерапии с использованием схемы, включающей современные препараты. При этом после двух операций не наблюдалось значимого ухудшения функции внешнего дыхания и перерастяжения единственного легкого.

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. Багиров М. А., Красникова Е. В., Токаев К. В., Токаев Т. К., Ибриев А. С., Эргешова А. Э., Садовникова С. С. Патент РФ на изобретение № 2614525 от 17.04.2017 г. «Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома».

2. Багиров М. А., Красникова Е. В., Эргешова А. Э., Ловачева О. В., Карпина Н. Л., Пенаги Р. А. Пластика переднего средостения во время пневмонэктомии как профилактика и лечение медиастинальных грыж у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 36-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40.

3. Гейнц В. Т. Отдаленные результаты пневмонэктомии у больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких через 20 и более лет после операции (клинико-функциональная характеристика): дис. канд. мед. наук: 14.01.03. – АМН Украины; Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. – Киев, 2006. – 178 с.

4. Гиллер Д. Б., Гиллер Г. В., Токаев К. В., Мартель И. И. и др. Патент РФ на изобретение № 2427327 от 27.08.2011 г. Способ хирургического лечения постпневмонэктомического синдрома; заявка 30.03.2010; опубл. 27.08.2011.

5. Красникова Е. В. Комплексное хирургическое лечение больных распространенным деструктивным туберкулезом органов дыхания с применением интраоперационных инновационных технологий: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2019. – 261 с.

6. Нечаева О. Б. Аналитический обзор по туберкулезу, 2017 год [Электронный ресурс] / О.Б. Нечаева // ЦНИОИЗ. – 2018. – Режим доступа: <http://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h3-epidemicheskaya-situatsiya-i-resursy-po-tuberkulezu-spravki..>

REFERENCES

1. Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Tokaev K.V., Tokaev T.K., Ibriev A.S., Ergeshova A.E., Sadovnikova S.S. *Sposob profilaktiki postpnevmonektomicheskogo sindroma*. [Method of prevention of postpneumectomy syndrome]. RF Patent no. 2614525 dated April 17, 2017.

2. Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Ergeshova A.E., Lovacheva O.V., Karpina N.L., Penagi R.A. Anterior mediastinal plastics during pneumonectomy as prevention and treatment of mediastinal hernia in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 36-40. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40.

3. Heinz W.T. *Otdalennyye rezultaty pnevmonektomii u bolnykh tuberkulezom i nespecificheskimi zabolevaniyami legkikh cherez 20 i boleye let posle operatsii (kliniko-funktsionalnaya kharakteristika)*: Diss. kand. med. nauk. [Long-term results of pneumonectomy in patients with tuberculosis and nonspecific lung diseases 20 or more years after surgery (clinical and functional characteristics). Cand. Diss.]. 14.01.03. Ukrain Academy of Medical Sciences, F.G. Yanovsky Institute of Phthisiology and Pulmonology, Kiev, 2006, 178 p.

4. Giller D.B., Giller G.V., Tokaev K.V., Martel I.I. et al. *Sposob profilaktiki postpnevmonektomicheskogo sindroma*. [Method of prevention of postpneumectomy syndrome]. RF Patent no. 2427327 dated August 27. Submitted on March 30, 2010 and published on August 27, 2011.

5. Krasnikova E.V. *Kompleksnoye khirurgicheskoye lecheniye bolnykh rasprostranennym destruktivnym tuberkulezom organov dykhaniya s primeneniym intraoperatsionnykh innovatsionnykh tekhnologiy*. Diss. dokt. med. Nauk. [Complex surgical treatment of patients with disseminated destructive respiratory tuberculosis using intraoperative innovative methods. Doct. Diss.]. Moscow, 2019, 261 p.

6. Nechaeva O.B. *Analiticheskiy obzor po tuberkulezu, 2017 god*. [Analytical report on tuberculosis situation, 2017]. Epub., O.B. Nechaeva. TsNIOIS Publ., 2018.

7. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 6, № 8. – С. 15.
8. Пахомов Г. Л., Хаялиев Р. Я., Равшанов М. Х. и др. Тактика лечения осложнений после пневмонэктомии // Молодой ученый. Научный журнал. – 2015. – № 7 (87). – С. 307-310.
9. Bellemare F. et al. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length // Chest. – 2002. – Vol. 121, № 6. – P. 1898-1910.
10. Hamnegård C. H. et al. Effect of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm function // Resp. Phys. Neurob. – 2006. – Vol. 150, № 2-3. – P. 182-190.
11. Jung H. S. et al. Surgical treatment of postpneumectomy syndrome with tissue expanders in children // Korean J. Thor. Cardiovasc. Surg. – 2015. – Vol. 48, № 3. – P. 217-219.
12. Perigaud C. et al. Pneumothorax after left pneumonectomy: Implantation of an intrapleural prosthesis // Ann. Thor. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 2. – P. 707-709.
13. Petrella F., Spaggiari L. Postpneumectomy syndrome: An old challenge for new technologies. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.018.
14. Terada Y. et al. Improvement of mediastinal shift after left pneumonectomy by injection of sulfur hexafluoride // Zasshi J. Nihon Kyobu Geka Gakkai. – 1991. – Vol. 39, № 1. – P. 113-115.
7. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 6, no. 8, pp. 15. (In Russ.)
8. Pakhomov G.L., Khayaliev R.Ya., Ravshanov M.Kh. et al. Management tactics of post-pneumectomy complications. *Molodoy Ucheny*, 2015, no. 7 (87), pp. 307-310. (In Russ.)
9. Bellemare F. et al. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest*, 2002, vol. 121, no. 6, pp. 1898-1910.
10. Hamnegård C.H. et al. Effect of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm function. *Resp. Phys. Neurob.*, 2006, vol. 150, no. 2-3, pp. 182-190.
11. Jung H.S. et al. Surgical treatment of postpneumectomy syndrome with tissue expanders in children. *Korean J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 2015, vol. 48, no. 3, pp. 217-219.
12. Perigaud C. et al. Pneumothorax after left pneumonectomy: Implantation of an intrapleural prosthesis. *Ann. Thor. Surg.*, 2004, vol. 78, no. 2, pp. 707-709.
13. Petrella F., Spaggiari L. Postpneumectomy syndrome: An old challenge for new technologies. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.018.
14. Terada Y. et al. Improvement of mediastinal shift after left pneumonectomy by injection of sulfur hexafluoride. *Zasshi J. Nihon Kyobu Geka Gakkai*, 1991, vol. 39, no. 1, pp. 113-115.

Available: <http://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza/h3-epidemicheskaya-situatsiya-i-resursy-po-tuberkulezu-spravki>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Тарасов Руслан Вячеславович
младший научный сотрудник отдела хирургии.

Красникова Елена Вадимовна
доктор медицинских наук, заведующая 2-м х/о,
старший научный сотрудник отдела хирургии.

Лепеха Лариса Николаевна
доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии.

Садовникова Светлана Сергеевна
доктор медицинских наук, заведующая 1-м х/о,
старший научный сотрудник отдела хирургии.

Багиров Мамед Адилевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделом хирургии.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Ruslan V. Tarasov
Junior Researcher of Surgery Department.

Elena V. Krasnikova
Doctor of Medical Sciences, Head of Surgery Department no. 2,
Senior Researcher of Surgery Department.

Larisa N. Lepekha
Doctor of Biological Sciences, Professor,
Chief Researcher of Pathologic Anatomy,
Cellular Biology and Biochemistry Department.

Svetlana S. Sadovnikova
Doctor of Medical Sciences, Head of Surgery Department no. 1,
Senior Researcher of Surgery Department.

Mamed A. Bagirov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Surgery Department.

Поступила 14.08.2022

Submitted as of 14.08.2022



Редкий случай туберкулеза уретры

Д. П. ХОЛТОБИН^{1,3}, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

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

³Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Туберкулез уретры является редким заболеванием с момента появления высокоэффективных противотуберкулезных препаратов. В статье представлено крайне редкое клиническое наблюдение пациента 34 лет с переходом туберкулезного воспаления с подкожной клетчатки на стенку уретры при интактных почках. С момента появления выделения крови из уретры диагностический процесс занял 3,5 года, все эти годы многократно проводилось обследование на туберкулез без результатов, а процесс прогрессировал. Дифференциальный диагноз проводили между острым гнойным передним подкожным парапроктитом и нагноившейся параректальной кистой. Были повторные вскрытия абсцесса промежности, роста флоры не получено, гистологически – хроническое гнойное воспаление. С учетом упорного рецидивирующего течения абсцесса промежности вновь был заподозрен туберкулез. В отделяемом из свища методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии: 10-99 в препарате. В моче методом полимеразной цепной реакции патоген не найден. Пациенту установлен диагноз: A18.4. Туберкулез подкожно-жировой клетчатки (промежности). МБТ (+). Осложнения: свищ промежности. На фоне противотуберкулезного лечения свищевое отверстие облитерировалось в течение месяца.

Ключевые слова: туберкулез уретры, диагностика

Для цитирования: Холтобин Д. П., Кульчавеня Е. В. Редкий случай туберкулеза уретры // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 60-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-60-64>

A Rare Case of Urethral Tuberculosis

D. P. KHOLTOBIN^{1,3}, E. V. KULCHAVENYA^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Avicenna Medical Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Urethral tuberculosis is a rare disease since the advent of highly effective anti-tuberculosis drugs. The article describes an extremely rare clinical observation of a 34-year-old patient with the transition of tuberculous inflammation from the subcutaneous tissue to the wall of the urethra with intact kidneys. Since the first blood discharge from the urethra, the diagnostic process took 3.5 years, all these years, multiple examinations for tuberculosis were carried out and the results were negative, while the disease progressed. The diagnosis was differentiated between acute purulent anterior subcutaneous paraproctitis and festering pararectal cyst. There were repeated openings of the perineal abscess, no bacterial growth was observed, histological tests revealed chronic purulent inflammation. In view of the persistent recurrent course of perineal abscess, tuberculosis was repeatedly suspected. Acid-resistant mycobacteria were found in the discharge from the fistula by fluorescent microscopy: 10-99 in the sample. Tuberculous mycobacteria were not found in the urine by polymerase chain reaction. The patient was diagnosed with A18.4. Tuberculosis of subcutaneous fat (perineum). *Mycobacterium tuberculosis* (+). The course of disease was complicated by perineal fistula. With the anti-tuberculosis treatment, the fistulous opening healed within a month.

Ключевые слова: tuberculosis of the urethra, diagnostics

For citations: Kholto bin D. P., Kulchavenya E. V. A rare case of urethral tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 60-64 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-60-64>

Для корреспонденции:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
E-mail: urotub@yandex.ru

Correspondence:

Ekaterina V. Kulchavenya
Email: urotub@yandex.ru

Туберкулез уретры, с момента появления высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, встречается очень редко и диагностируется, как правило, уже в стадии глубоких рубцовых изменений [2]. Литературы по туберкулезу мочеиспускательного канала у мужчин немного: поисковая база PubMed по запросу ключевых слов *urethral tuberculosis* выдала 219 результатов, *tuberculosis of urethra* – 94 результата, по ключевым словам *tuberculosis of male urethra* нашлось 79 публикаций.

Следует иметь в виду, что подавляющее большинство из них касались проблемы мелко, иногда описывали лишь единичные клинические наблюдения. Одним из наиболее полных аналитических обзоров является недавняя статья А. А. Волкова и др. [1], посвященная историческим и современным аспектам оперативного лечения туберкулеза уретры у мужчин.

А. А. Bouchikhi et al. [4] в 2013 г. описали случай туберкулеза уретры, развившегося у 40-летне-

го мужчины. Пациент в детстве был вакцинирован БЦЖ, контакт с туберкулезной инфекцией и заболелания, передающиеся половым путем, отрицал. Диагностический путь у пациента с момента обращения к врачам с жалобами на учащенное болезненное мочеиспускание и гнойные выделения из уретры и свища на мошонке был сложным.

В отделяемом уретры получен рост *Escherichia coli*, ретроградная уретроцистография выявила сужение передней уретры, множественные уретральные свищи, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс. На этом этапе был поставлен диагноз «неспецифическая постинфекционная стриктура уретры, осложненная свищами». Выполнена уретропластика, вновь образовались свищи с гнойным отделяемым, что навело на мысль о туберкулезе. *M. tuberculosis* в моче не обнаружена, но внутрикожный туберкулиновый тест показал гиперергическую реакцию. Гистологическое исследование биопсий периуретральной ткани и из свищевых ходов подтвердило туберкулез уретры. На фоне противотуберкулезной полихимиотерапии состояние пациента быстро улучшилось [4].

Похожий случай описывают S. Mukherjee et al. [7] в 2020 г. У пациента со стриктурой уретры пеноскротальные свищи рецидивировали после уретропластики, что побудило провести обследование на туберкулез. Повторная реконструктивная операция, выполненная после двухмесячного курса противотуберкулезной полихимиотерапии, оказалась успешной.

Случаи поздней диагностики туберкулеза уретры опубликованы G. Prakash et al. [8], был поставлен правильный диагноз, начато противотуберкулезное лечение, которое оказалось успешным.

Есть сообщения о быстрой успешной диагностике туберкулеза уретры. В одном из них приводится случай уретральных свищей, открывающихся на головке полового члена у 50-летнего мужчины. Настороженность в отношении туберкулеза в лечебном учреждении была высокой, поэтому пациенту сразу выполнили весь спектр соответствующих диагностических манипуляций, включая краевую биопсию свищевого отверстия. Патоморфологическое исследование биоптата подтвердило туберкулез; пациент был излечен консервативно [3]. Также интересный случай наблюдали в Японии. Мужчина 75 лет (в детстве переболел туберкулезом легких) в течение 3 мес. отмечал учащенные позывы к мочеиспусканию, иногда urgentные. На ретроградной уретрограмме выявлены стриктуры уретры; при уретроскопии также обнаружены стриктуры уретры с отеком слизистой, фолликулами, грануляциями и множественными стенозирующими участками, что было расценено как туберкулез уретры. На фоне противотуберкулезной полихимиотерапии мочеиспускание быстро восстановилось [6].

R. Indudhara et al. [5] описывают два случая туберкулеза уретры. Первый случай – у молодого

го мужчины со стриктурой уретры, осложненной свищами и абсцессом; у него также выявлен туберкулез почек. Второй случай – у молодой замужней женщины диагностирован изолированный туберкулез уретры, протекавший под маской карункула уретры – это уникальное наблюдение. Через 4 года также в Индии диагностирована подобная локализация туберкулеза у женщины [10].

Мы представляем также крайне редкое наблюдение перехода туберкулезного воспаления с подпочечной клетчатки на стенку уретры при интактных почках.

Клиническое наблюдение. Мужчина 34 лет обратился в медицинский центр «Авиценна» 18.01.2019 г. с жалобами на эпизоды мочеиспускания с кровью. На протяжении полутора лет периодически были небольшие самопроизвольно прекращающиеся выделения крови из уретры. Гематурия не сопровождалась болью в поясничной области и дизурией.

Выполнено ультразвуковое исследование мочевыделительной системы, при котором обнаружены признаки кисты левой почки диаметром 2 мм. Признаков камней, опухолей, дефектов наполнения не было. В общем анализе мочи лейкоцитов 40 в поле зрения, эритроцитов 60 в поле зрения.

При компьютерной томографии от 18.01.2019 г. обнаружены деформация желчного пузыря, признаки хронического холецистита и мелкая киста левой почки.

Гематурия требует дифференциальной диагностики между туберкулезом и раком. Лучевая диагностика не показала ни опухолей, ни деструкций почечной паренхимы. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) микобактерии туберкулеза в моче не обнаружены в пяти последовательных пробах, на основании этого туберкулез исключили. 26.01.2019 г. моча исследована на атипические клетки. В препаратах найдены единичные клетки эпителия без патологических признаков, нейтрофильные лейкоциты в значительном количестве, обильная кокковая микрофлора. Элементы злокачественного роста не обнаружены, что позволило также исключить рак.

Видеоцистоскопия выполнена 28.01.2019 г.: уретра свободно проходима, обращает внимание на воспаление слизистой уретры в области ее луковичного отдела. Тонус наружного сфинктера уретры усилен. Семенной бугорок не изменен. Пролабирования аденоматозной ткани простаты в простатический отдел уретры нет. Емкость мочевого пузыря 300 мл, слизистая бледно-розовая, сосудистый рисунок сохранен. Устья мочеточников расположены типично. Моча поступает прозрачная, болюсами. При ретроградном осмотре имеется гиперемия в области внутреннего отверстия уретры. Дополнительных образований в мочевом пузыре нет. Причина гематурии не установлена.

Поскольку контрольные анализы мочи были в пределах нормы, пациента выписали из стационара.

Через два года (15.01.2021 г.) он обратился вновь с жалобами на появление болезненного подкожно-го образования на промежности. В декабре 2020 г. впервые отметил слабые тянущие ощущения кпереди от заднего прохода, усиливающиеся во время физической нагрузки (с этим и связывал), которые самостоятельно прошли. В начале января 2021 г. тянущие ощущения кпереди от заднего прохода возобновились, усилились, а 06.01.2021 г. пациент прощупал в этой области болезненное округлой формы подкожное уплотнение. Лихорадки не было. Консультирован проктологом в МЦ «Авиценна», дифференциальный диагноз проводили между острым гнойным передним подкожным парaproктитом и нагноившейся параректальной кистой. Госпитализирован для экстренного оперативного лечения.

15.01.2021 г. было выполнено вскрытие абсцесса. Гной серого цвета в объеме 10 мл эвакуирован, направлен на микробиологическое исследование – роста флоры не получено. Полость высокоблена острой ложкой, промыта многократно 3%-ным раствором перекиси водорода, водным раствором хлоргексидина. При осмотре анального канала в ректальном зеркале внутреннего свищевого отверстия не выявлено. В рану поставлены марлевая турунда с водным раствором хлоргексидина и перчаточный дренаж. Асептическая наклейка. В послеоперационном периоде назначен амоксициллин клавулонат. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 2 мес. (12.03.2021 г.) пациент отметил затрудненное мочеиспускание, боль при мочеиспускании, вновь появилась припухлость в промежности. Предположили нагноение эпидермальной кисты промежности, мочевого свища.

17.03.2021 г. проведено вскрытие абсцесса промежности: под внутривенной анестезией произведен разрез по средней линии мошонки до 5 см. Получено гнойное отделяемое, отправлено на посев, роста флоры нет. Санация раны. Уложена в рану влажная салфетка. Асептическая повязка. В послеоперационном периоде пациент отмечал изменение цвета повязки при мочеиспускании.

18.03.2021 г. гистологическое исследование операционного материала показало фрагменты зрелой грануляционной ткани с хроническим гнойным воспалением.

При уретрографии выявлен дефект наполнения в проекции луковичного отдела уретры до 4 см. Установлен уретральный катетер. 22.03.2021 г. катетер был удален, после чего наблюдалось подтекание мочи. При контрольной уретрографии 06.04.2021 г. свищ по-прежнему визуализировался: в условиях тугого заполнения контрастом просвета пенильного отдела уретры определялось конусовидное сужение просвета луковичного отдела уретры. На этом фоне в проекции мембранозного отдела уретры отмечается «затек» контраста с распространением

в мягкие ткани промежности. Заключение: рентгенологические признаки стриктуры луковичного отдела уретры и уретрального свища в проекции мембранозного отдела уретры (рис. 1).

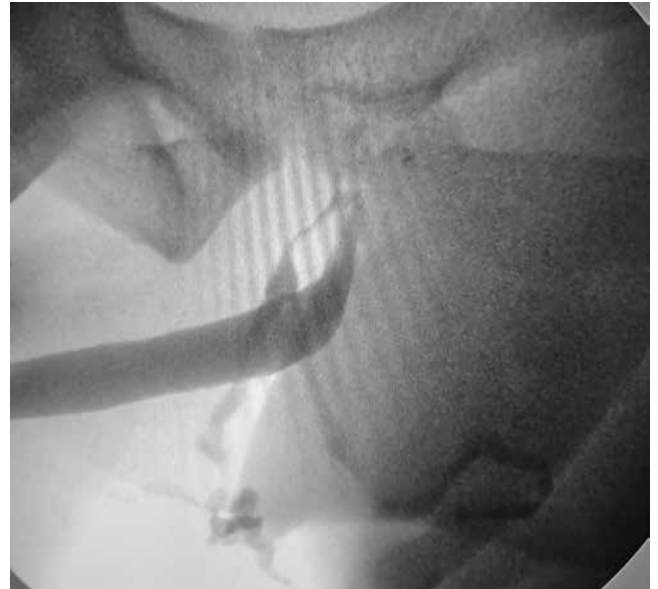


Рис. 1. Уретрограмма; виден обширный дефект стенки уретры

Fig. 1. The urethrogram; an extensive defect in the urethral wall is visible

23.04.2021 г. жалобы на отек, покраснение кожи в области свища, подтекание мочи.

По поводу стриктуры уретры, осложненной уретропромежностным свищом, 17.06.2021 г. выполнены иссечение уретропромежностного свища и заместительная дорсальная уретропластика с использованием слизистой щеки. Патогистологическое исследование обнаружило фрагменты жировой, мышечной тканей с очаговым фиброзом, разрастаниями грануляционной ткани, элементы свищевого хода, диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофильных гранулоцитов. Заключение: фиброзная стриктура уретры. Хронический уретропромежностный свищ. В послеоперационном периоде получал доксициклин. Мочеиспускание восстановилось, но промежностный свищ сохранился.

Учитывая упорное рецидивирующее течение, вновь был заподозрен туберкулез. Поступил для углубленного обследования в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России. Внешний вид абсцесса промежности у пациента представлен на рис. 2.

Выполнен кожный тест на туберкулез с препаратом диаскин-тест – реакция отрицательная. Однако в отделяемом свища методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ): 10-99 КУМ в препарате. В моче методом ПЦР патоген не найден. Пациенту установлен диагноз: А18.4. Туберкулез подкожно-жировой клетчатки (промежности). МБТ (+). Осложнения:



Рис. 2. Абсцесс промежности
Fig. 2. The perineal abscess

свищ промежности. Был назначен режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза: H-0,6, R-0,6, Z-1,5, E-1,6. На фоне полихимиотерапии свищевое отверстие облитерировалось в течение первого же месяца. По завершении интенсивной фазы пациент был выписан для продолжения лечения амбулаторно под наблюдением фтизиоуролога диспансера.

Заключение

Наше наблюдение представляет необычайно редкий случай контактного перехода туберкулезного воспаления с подкожной клетчатки промежности на стенку уретры. В литературе мы нашли только два подобных наблюдения. В первом описан случай туберкулеза сигмовидной кишки с фистулизацией в мочевой пузырь у девочки 10 лет [9]. Диагноз был поставлен при гистологическом исследовании операционного материала после сегментарной колонэктомии [9]. В другом наблюдении туберкулезное воспаление сигмоидной и подвздошной кишки распространилось на соседние ткани, включая мочевой пузырь [11].

Нашего пациента наблюдали врачи, обладающие высокой настороженностью в отношении туберкулеза, уже при первом обращении проведены многократные микробиологические исследования на *M. tuberculosis*, которые оказались неинформативными, что привело к поздней диагностике туберкулеза и формированию свища. Тем не менее реконструктивная операция и противотуберкулезная полихимиотерапия оказались успешны и привели к выздоровлению пациента.

Туберкулез уретры у мужчин в настоящее время является редким заболеванием, но его следует рассматривать на первых позициях в дифференциально-диагностическом ряду у больных рецидивирующими стриктурами уретры. При этом ведущая роль принадлежит патоморфологической верификации диагноза.

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. Волков А. А., Зубань О. Н., Решетников М. Н., Плоткин Д. В., Богородская Е. М. Хирургическое лечение туберкулеза уретры у мужчин – история и современность (обзор литературы) // *Acta biomedica scientifica*. – 2021. – Vol. 6, № 4. – С. 220-229. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.20.
2. Шевченко С. Ю., Кульчавеня Е. В., Холтобин Д. П., Хомяков В. Т., Брижатюк Е. В. Случай тяжелого распространенного внелегочного туберкулеза // *Туб. и болезни легких*. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 73-75.
3. Bhari N., Jangid B. L., Singh S., Mittal S., Ali F., Yadav S. Urethrocuteaneous fistula: a rare presentation of penile tuberculosis // *Int. J. STD AIDS*. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 97-99. doi: 10.1177/0956462416647624.
4. Bouchikhi A. A., Amiroune D., Tazi M. F., Mellas S., Elammari J. E., El Fassi M. J., Khallouk A., Farih M. H. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2013. – № 7. – P. 97. doi: 10.1186/1752-1947-7-97.
5. Indudhara R., Vaidyanathan S., Radotra B. D. Urethral tuberculosis // *Urol. Int.* – 1992. – Vol. 48, № 4. – P. 436-438. doi: 10.1159/000282372.
6. Mizuno S., Ito N., Kobayashi K. I., Kubo K., Komiya N. Urethral tuberculosis: a forgotten cause of urethral stricture // *Urology*. – 2021. – № 154. – P. e7-e8. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.016.
7. Mukherjee S., Sinha R. K., Mandal S. N., Tan W. S. Primary urethral tuberculosis with urethrocuteaneous fistula in association with balanitis xerotica obliterans // *Urology*. – 2020. – № 141. – P. e20-e21. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.035.
8. Prakash G., Singh V., Sinha R. J., Babu S., Jhanwar A., Mehrotra C. N. Primary tuberculosis of urethra presenting as stricture urethra and watering can perineum: A rarity // *Urol. Ann.* – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 493-495. doi: 10.4103/0974-7796.192093.

REFERENCES

1. Volkov A.A., Zuban O.N., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Bogorodskaya E.M. Surgical treatment of urethral tuberculosis in men – history and present (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*, 2021, vol. 6, no. 4, pp. 220-229. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.20.
2. Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Kholtochin D.P., Khomyakov V.T., Brizhatyuk E.V. A clinical case of severe disseminated extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 73-75. (In Russ.)
3. Bhari N., Jangid B.L., Singh S., Mittal S., Ali F., Yadav S. Urethrocuteaneous fistula: a rare presentation of penile tuberculosis. *Int. J. STD AIDS*, 2017, 28(1), pp. 97-99. doi: 10.1177/0956462416647624.
4. Bouchikhi A.A., Amiroune D., Tazi M.F., Mellas S., Elammari J.E., El Fassi M.J., Khallouk A., Farih M.H. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 2013, no. 7, pp. 97. doi: 10.1186/1752-1947-7-97.
5. Indudhara R., Vaidyanathan S., Radotra B.D. Urethral tuberculosis. *Urol. Int.*, 1992, vol. 48, no. 4, pp. 436-438. doi: 10.1159/000282372.
6. Mizuno S., Ito N., Kobayashi K. I., Kubo K., Komiya N. Urethral tuberculosis: a forgotten cause of urethral stricture. *Urology*, 2021, no. 154, pp. e7-e8. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.016.
7. Mukherjee S., Sinha R.K., Mandal S.N., Tan W.S. Primary urethral tuberculosis with urethrocuteaneous fistula in association with balanitis xerotica obliterans. *Urology*, 2020, no. 141, pp. e20-e21. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.035.
8. Prakash G., Singh V., Sinha R.J., Babu S., Jhanwar A., Mehrotra C.N. Primary tuberculosis of urethra presenting as stricture urethra and watering can perineum: A rarity. *Urol. Ann.*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 493-495. doi: 10.4103/0974-7796.192093.

9. Rakotoarisoa B., Rakoto Ratsimba H. N., Rantomalala Y. H., Wagner J. D., Andriamanarivo L., Ratiambahoaka G., Ramonja J. M. Fistulisation vésicale d'une tuberculose sigmoïdienne [Fistula between the urinary bladder and large bowel due to sigmoid tuberculosis] // Arch. Pediatr. – 2006. – 13, № 9. – P. 1236-1238. French. doi: 10.1016/j.arcped.2006.05.013.
10. Singh I., Hemal A. K. Primary urethral tuberculosis masquerading as a urethral caruncle: a diagnostic curiosity! // Int. Urol. Nephrol. – 2002. – 34, № 1. – P. 101-103. doi: 10.1023/a:1021319231389.
11. Suárez-Grau J. M., Bellido-Luque J. A., Pastrana-Mejía A., Gómez-Mencheró J, García-Moreno J. L., Durán-Ferreras I., Guadalajara-Jurado J. F. Laparoscopic surgery of an enterovesical fistula of tuberculous origin (terminal ileum and sigmoid colon) // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2012. – 104, № 7. – P. 391-392. doi: 10.4321/s1130-01082012000700015.
9. Rakotoarisoa B., Rakoto Ratsimba H.N., Rantomalala Y.H., Wagner J.D., Andriamanarivo L., Ratiambahoaka G., Ramonja J.M. Fistulisation vésicale d'une tuberculose sigmoïdienne [Fistula between the urinary bladder and large bowel due to sigmoid tuberculosis]. Arch. Pediatr., 2006, 13, no. 9, pp. 1236-1238. French. doi: 10.1016/j.arcped.2006.05.013.
10. Singh I., Hemal A.K. Primary urethral tuberculosis masquerading as a urethral caruncle: a diagnostic curiosity! Int. Urol. Nephrol., 2002, 34, no. 1, pp. 101-103. doi: 10.1023/a:1021319231389.
11. Suárez-Grau J.M., Bellido-Luque J.A., Pastrana-Mejía A., Gómez-Mencheró J, García-Moreno J.L., Durán-Ferreras I., Guadalajara-Jurado J.F. Laparoscopic surgery of an enterovesical fistula of tuberculous origin (terminal ileum and sigmoid colon). Rev. Esp. Enferm. Dig., 2012, 104, no. 7, pp. 391-392. doi: 10.4321/s1130-01082012000700015.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Екатерина Валерьевна Кульчавеня

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
E-mail: urotub@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-8062-7775

Денис Петрович Холтобин

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: urology-avicenna@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-6645-6455

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.

Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher.
Email: urotub@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-8062-7775

Denis P. Kholto bin

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Email: urology-avicenna@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-6645-6455

Поступила 14.07.2022

Submitted as of 14.07.2022

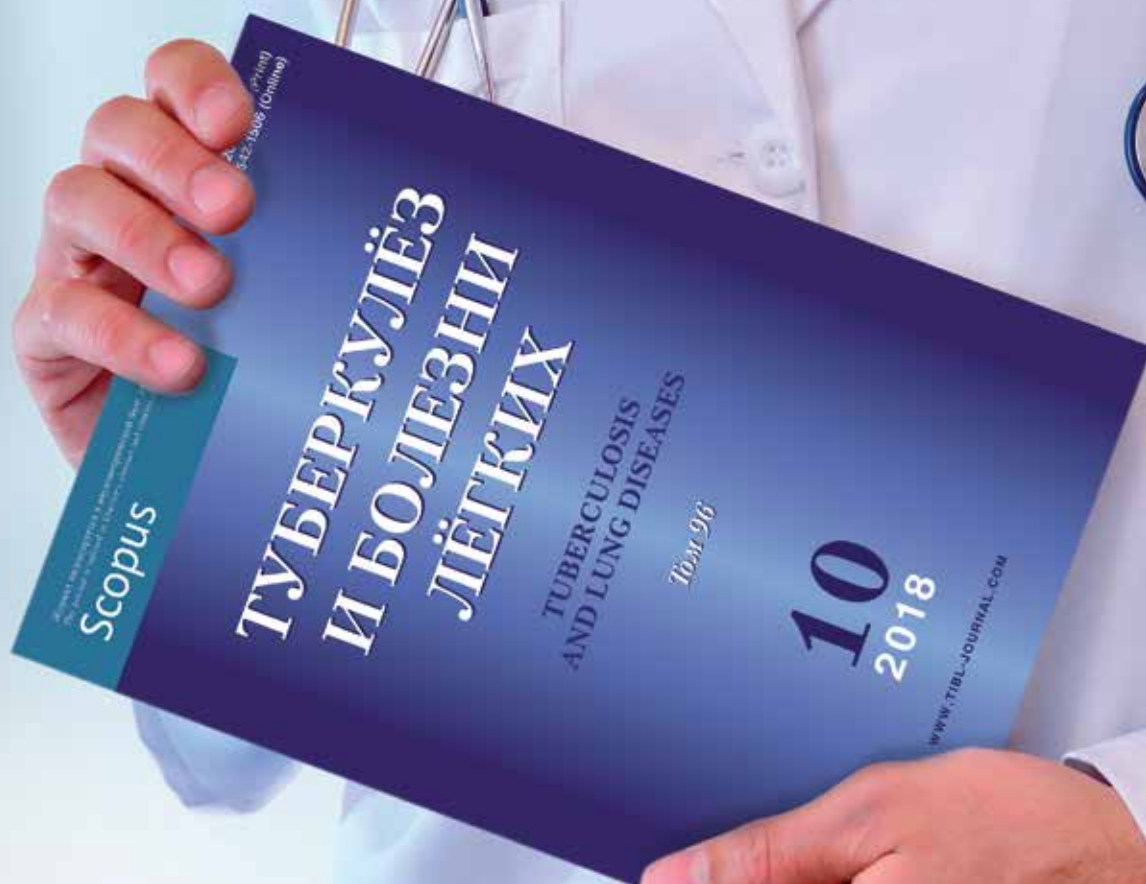
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

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»

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

ЛП-002281-221013



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

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Sirturo™**

 **Generium**

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

 **phs Фармстандарт**