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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ 101

2

2023

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ
100 ЛЕТ ЖУРНАЛУ
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 101
2
2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

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

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

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

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
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, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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

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

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

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

ООО «МЕДИЦИНСКИЕ ЗНАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ»

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 101
2
2023

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology 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 Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

Farit A. BATYROV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA
Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

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

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

Vasily V. VLASOV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics,
Moscow, Russia

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

Vladimir A. KRASNOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY
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 Phthisiopulmonology 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,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

Elena M. SKRYAGINA
Doctor of Medical Sciences,
Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Sergey V. SMERDIN
Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Evgeny I. SHMELEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV
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 Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
Yekaterinburg, Russia

MEDICAL KNOWLEDGE AND TECHNOLOGIES LLC

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

Научно-практический рецензируемый журнал **«Туберкулёз и болезни лёгких»**
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 101, № 2, 2023

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 г.
Периодичность – 6 раз в год
Тираж – 500 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

Научные редакторы
к.б.н. Д. В. Вахрушева,
к.м.н. О. О. Винокурова

Зав. редакцией
Т. С. Радина
E-mail: tbl2015@yandex.ru

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»
Тел.: +7 (495) 212 15 35
E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор
А. Н. Свирин

Оригинал-макет, компьютерная верстка
П. А. Якушин

Служба рекламы
Е. О. Алешин
E-mail: aleshin@mzit.org

Типография: «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
Подписано в печать: 10 апреля 2023 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 «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» 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 101, no. 2, 2023

Registration Certificate PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.
Publication frequency – 6 issues per year
Run: 500 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 Editors
Candidate of Biological Sciences D. V. Vakhrusheva
Candidate of Medical Sciences O. O. Vinokurova

Managing Editor
T. S. Radina
Email: tbl2015@yandex.ru

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC
Phone: +7 (495) 212 15 35
Email: event@mzit.org

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova
Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector
A. N. Svirin

Layout and Computer Design
P. A. Yakushin

Advertisement Service
E. O. Aleshin
Email: aleshin@mzit.org

Printed by Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
Signed to print: April 10, 2023

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается
Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. 8

Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году
Стерликов С. А., Васильева И. А., Михайлова Ю. В., Кудрина В. Г., Тестов В. В. 14

Диагностика и лечение гигантских опухолей внутригрудной локализации
Паршин В. Д., Королева И. М., Паршин А. В., Мищенко М. А., Паршин В. В., Понасенко А. В. 20

Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике
Карпина Н. Л., Егорова А. Д., Чесалина Я. О., Шабалина И. Ю., Эргешов А. Э. 30

Особенности токсических реакций у крыс на комбинации деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (экспериментальное исследование)
Можокина Г. Н., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Абрамченко А. В. 38

Вирус иммунодефицита человека – один из факторов воспаления костной ткани при туберкулезном спондилите, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Гипотеза или реальность?
Перецманас Е. О., Орлова-Морозова Е. А., Есин И. В., Каминский Г. Д., Тюлькова Т. Е., Панова А. Е., Ловачева О. В. 47

Туберкулезный перитонит: эпидемиологические и гендерно-возрастные особенности в городе Москве
Плоткин Д. В., Синицын М. В., Решетников М. Н., Стерликов С. А., Богородская Е. М. 54

Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией
Елькин А. В., Басек Т. С., Бояркин Г. М., Ионов П. М., Алказ Д. В., Яковлев Г. А. 64

Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан
Бобоходжаев О. И., Сироджидинова У. Ю., Нуров Р. М., Пирмахмадзода Б. П., Абдурахимов А. А., Сайдалиев С. М., Бобоходжаев Ф. О., Махмудов М. О. 73

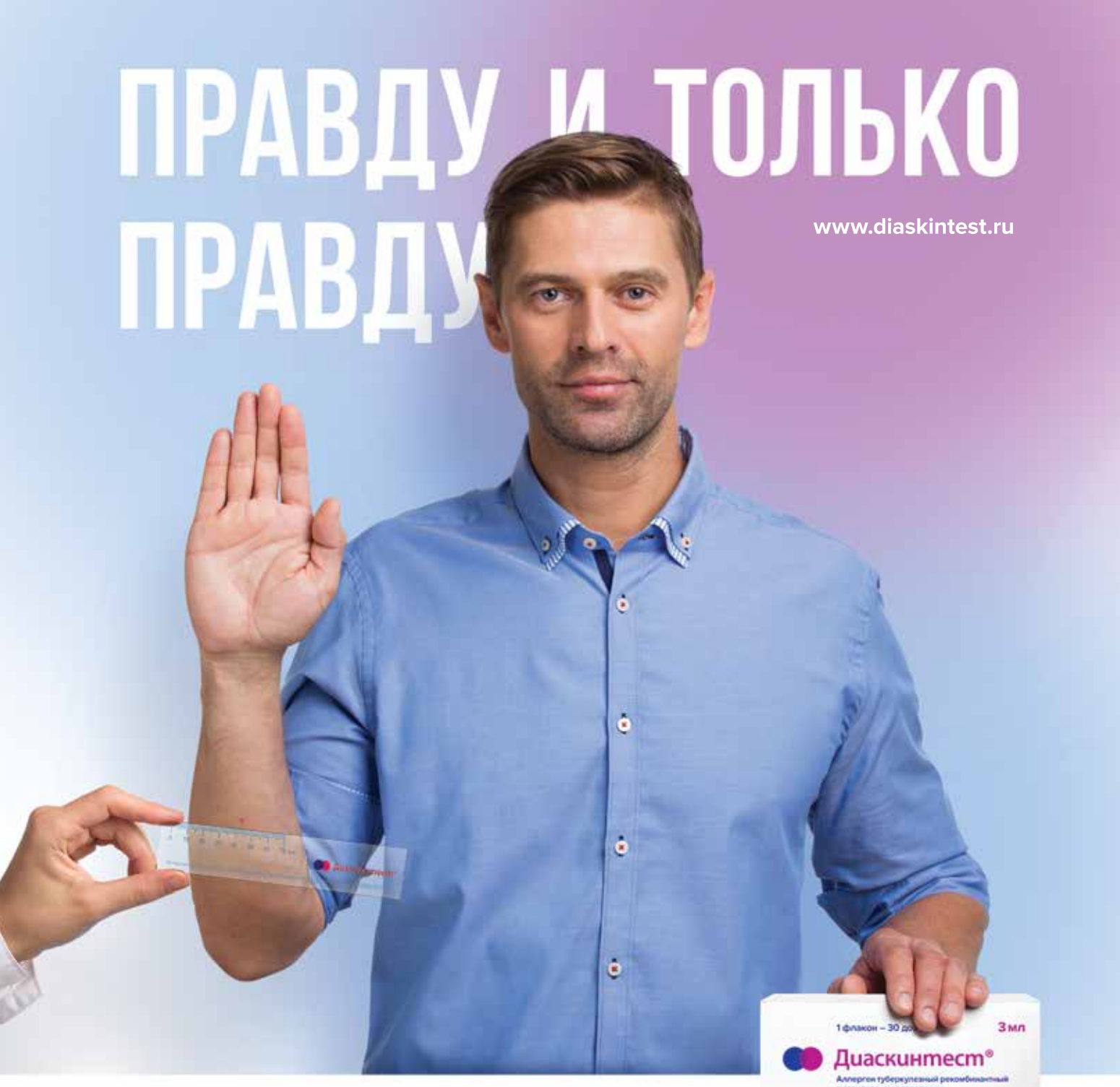
Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике
Русских О. Е., Савинцева Е. В., Кудлай Д. А., Кривошеева Ж. И. 80

Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции
Смердин С. В., Шешелякина Н. Н., Шевченко А. И., Плеханова М. А., Луданный Р. И., Воробьева Т. И. 87

Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза
Каюкова С. И., Панова А. Е., Авербах М. М., Никоненко Б. В., Грачева А. Н., Компанцева Н. И., Байракова А. Л., Казюлина А. А., Винокуров А. С. 94

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

- Кожные тесты на основе антигенов МБТ признаны ВОЗ новой группой диагностических тестов на туберкулез [1]
- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции [2]
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет [3]
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией [4]

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. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. 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. – N 1. – С.99-103. | 3. 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). | 4. 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.

ЛАБОРАТОРНЫЙ ТЕСТ XXI ВЕКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т-СПОТ.ТБ®

- **Высокая чувствительность и специфичность** [1, 2, 3, 4]
- **Результат теста не зависит от возраста** [5]
- **Вакцинация БЦЖ не влияет на результат** [6]
- **Результат мало зависит от уровня иммуносупрессии, в том числе при ВИЧ-инфекции** [7, 8, 9, 10, 11]
- **Позволяет диагностировать внелегочные формы туберкулеза** [12]
- **Проводится за одно посещение специалиста**
- **Рекомендован к применению при наличии противопоказаний для проведения кожных проб** [13]

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению Т-СПОТ.ТБ (T-SPOT® TB).

ФСЗ 2012/12648 от 06.06.2019

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

[1] Janssens JP,et al. Eur Respir J. 2007;30(4):722-728 [Янссенс Я. и соавт. Европейский респираторный журнал. 2007;30(4):722-728]. [2] Higuchi K, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(9):1190-1192 [Хигучи К. и соавт. Международный журнал по туберкулезу и болезням легких. 2012;16 (9):1190-1192]. [3] King TC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(3):367-373 [Кинг Т.Ц. и соавт. Американский журнал респираторной и реанимационной медицины. 2015;192(3):367-373]. [4] Mandalakas et al. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(4):292-297 [Мандалакас и соавт. Педиатрический журнал инфекционных заболеваний. 2018;37(4):292-297]. [5] Bae W, et al. PLoS ONE. 2016;11(6):e0156917 [Бае В. и соавт. ПЛоС ОНЕ. 2016;11(6):e0156917]. [6] Cruz AT, et al. 2011 Jan;127(1):e31-8 [Цруз АТ и соавт. Педиатрия. 2011 Jan;127(1):e31-8]. [7] Cattamanchi A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56(3):230-8 [Цаттаманчи А, и соавт. Журнал синдромов приобретенного иммунодефицита. 2011;56(3):230-8]. [8] Huo, Z., & Peng, L. BMC Infectious Diseases. 2016;16(1) [Хуо З. и Пенг Л. Британский медицинский журнал. Инфекционные болезни. 2016;16(1):350]. [9] Wong SH, et al. Thorax. 2016 Jan;71(1):64-72 [Вонг С.Х., и соавт. Журнал «Торакс» 2016;71:64–72]. [10] Временные методические рекомендации по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 8 (03.09.2020) [11] Clark SA, et al. Clin Exp Immunol. 2007;150(2):238-244 [Кларк СА и соавт. Клиническая и экспериментальная иммунология. 2007;150(2):238-244]. [12] Lu X, Li C, Li W, et al. Use of Interferon-γ release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. J Clin Lab Anal. 2019;33(1):e22621. doi:10.1002/jcla.22621 [Лу Х, Ли Ч, Ли У и др. Журнал клинического лабораторного анализа 2019; 33 (1): e22621. DOI: 10.1002 / jcla.22621]. [13] Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», Москва, 2020

Oxford Immunotec

ФармЛайн дистрибьюция здоровья

Generium Pharmaceutical

АО «Генериум»,
601125, Владимирская обл., Петушинский р-н,
п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273;
тел. / факс +7 (495) 988-47-94

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues
Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. 8

The New Definition and Epidemiology of Extensive Drug Resistant Tuberculosis in 2020
Sterlikov S. A., Vasilyeva I. A., Mikhaylova Yu. V., Kudrina V. G., Testov V. V. 14

Diagnosis and Treatment of Giant Intrathoracic Tumors
Parshin V. D., Koroleva I. M., Parshin A. V., Mischenko M. A., Parshin V.V., Ponasenko A. V. 20

Aspects of Stage-by-Stage Diagnosis of Pulmonary Mycobacteriosis in Real Clinical Practice
Karpina N. L., Egorova A. D., Chesalina Ya. O., Shabalina I. Yu., Ergeshov A. E. 30

Specific Parameters of Toxic Reactions in Rats to the Combination of Delamanid and Drugs for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis (A Pilot Study)
Mozhokina G. N., Petrova L. Yu., Samoylova A. G., Abramchenko A. V. 38

Human Immunodeficiency Virus is One of the Factors Promoting Bone Tissue Inflammation in Tuberculous Spondylitis Associated with HIV Infection. Hypothesis or Reality?
Peretsmanas E. O., Orlova-Morozova E. A., Esin I. V., Kaminsky G. D., Tyulkova T. E., Panova A. E., Lovacheva O. V. 47

Tuberculous Peritonitis: Epidemiological, Gender- and Age-Based Characteristics in the City of Moscow
Plotkin D. V., Sinitsyn M. V., Reshetnikov M. N., Sterlikov S. A., Bogorodskaya E. M. 54

Results of Thoracic Surgery in HIV-infected Patients
Elkin A. V., Basek T. S., Boyarkin G. M., Ionov P. M., Alkaz D. V., Yakovlev G. A. 64

Epidemic Patterns and Effectiveness of Treatment of Tuberculosis Patients with Different Drug Resistance Profiles in the Republic of Tajikistan
Bobokhodzhaev O. I., Sirodzhidinova U. Yu., Nurov R. M., Pirmakhmadzoda B. P., Abdurakhimov A. A., Saydaliev S. M., Bobokhodzhaev F. O., Makhmudov M. O. 73

Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic
Russkikh O. E., Savintseva E. V., Kudlay D. A., Krivosheeva Zh. I. 80

Stratification of risks of tuberculosis relapses during the pandemic of the novel coronavirus infection
Smerdin S. V., Sheshelyakina N.N., Shevchenko A. I., Plekhanova M. A., Ludanny R. I., Vorobieva T. I. 87

State of the Lung Microbiota in C57bl/6 Mice in the Experimental Tuberculosis Model
Kayukova S. I., Panova A. E., Averbakh M. M., Nikonenko B. V., Gracheva A. N., Kompantseva N. I., Bayrakova A. L., Kazyulina A. A., Vinokurov A. S. 94

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 2, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.28

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12

Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается

И. А. ВАСИЛЬЕВА[1,2], А. Г. САМОЙЛОВА[1], В. Н. ЗИМИНА[3] , О. В. ЛОВАЧЕВА[1], А. В. АБРАМЧЕНКО[1,2]

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

[2] **ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ**

[3] **ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, РФ**

Для цитирования: Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12

Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues

I. A. VASILYEVA[1,2], A. G. SAMOYLOVA[1], V. N. ZIMINA[3], O. V. LOVACHEVA[1], A. V. ABRAMCHENKO[1,2]

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

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

[3] **RUDN University, Moscow, Russia**

For citations: Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 8–12 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12

Первые двадцать лет XXI века ознаменовались уверенной тенденцией к снижению заболеваемости туберкулезом как в мире, так и особенно быстрыми темпами – в России. Несомненный успех Российской Федерации в борьбе с туберкулезом подтвержден ВОЗ, исключившей нашу страну из списка 30 стран с высоким бременем туберкулеза. При этом Россия пока сохраняет свое присутствие в перечнях государств с высоким распространением сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ-инфекция и значительной долей больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Известно, что эффективность лечения МЛУ ТБ не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции – еще более скромные результаты. Вышеуказанные трудности на рубеже первой и второй четверти XXI века все еще отдаляют человечество от полного контроля за туберкулезом.

В России фтизиатрическая служба на государственном уровне была создана в первые годы после Октябрьской революции 1917 года и сразу начала активную деятельность. Успехи ее проявились снижением показателя смертности: с 400 на 100 тыс. населения в 1910 г. до 80 на 100 тыс. в 1940 г. Тем не менее доля населения СССР, имеющая признаки активного либо перенесенного туберкулеза, тогда оценивалась в 2,5% .

С открытием в 1943 году стрептомицина стало ясно, что туберкулез может быть излечен. Так началась эра противотуберкулезной химиотерапии. В первые 20 лет после внедрения стрептомицина смертность от туберкулеза в СССР снизилась в 6,5 раз. Однако лекарственная устойчивость возбудителя развивалась слишком быстро, и терапия одним или двумя препаратами стала недостаточной для излечения.

В 1950–1970 годы появилась концепция полихимиотерапии, арсенал противотуберкулезных препаратов пополнился, среди них наибольшую эффективность показал рифампицин. Серия клинических испытаний, проведенных ВОЗ и другими организациями, позволила оценить и оптимизировать режимы, состоящие из различных сочетаний противотуберкулезных препаратов. Наиболее оптимальным для больных легочным туберкулезом по длительности, переносимости и эффективности (излечение более 97% случаев) признан режим, включавший прием изониазида, рифампицина и пиразинамида в течение двух месяцев (интенсивная фаза) с последующим переходом на четырехмесячный прием изониазида и рифампицина.

В конце 80-х годов XX века были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, показавшие высокую активность в отношении МБТ.

При этом способность МБТ вырабатывать устойчивость к противотуберкулезным препаратам, как и у всех инфекционных агентов по отношению к лекарственным препаратам, является очень эффективным противодействием успешной борьбе

с туберкулезом. Так, в 1997 году ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом сообщили о значительном распространении туберкулеза с одновременной лекарственной устойчивостью МБТ к изониазиду и рифампицину, что получило название «множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ МБТ)». В начале XXI века ситуация усугубилась расширением спектра лекарственной устойчивости МБТ штаммов, что было обозначено как «широкая лекарственная устойчивость МБТ (ШЛУ МБТ)», в 2019 году ее дефиниция была пересмотрена за счет включения всех основных противотуберкулезных препаратов: устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, линезолиду или бедаквилину. В 2021 году в Российской Федерации МЛУ МБТ были причиной заболевания 38% новых случаев.

На сегодняшний день хорошо известны все обстоятельства, мешающие эффективному лечебному процессу при МЛУ/ШЛУ туберкулезе: длительные сроки химиотерапии, недостаточный выбор препаратов для формирования схем на основе тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, ограниченный доступ к полной информации по индивидуальному ТЛЧ МБТ (то есть по всем препаратам с противотуберкулезной активностью), индивидуальная плохая переносимость препаратов, низкая приверженность пациентов к лечению. Сочетание этих обстоятельств, в разных вариантах у каждого пациента, снижает общую эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (до 62% при новых случаях, до 49% – при ранее леченых случаях и до 41% – среди ВИЧ-позитивных случаев).

Разработка наиболее эффективных методов химиотерапии была и остается главной задачей фтизиатрии. Национальная фтизиатрическая школа, используя приемы доказательной медицины и современные технические возможности, обладая огромным опытом и значительным потенциалом, обобщает и анализирует разные подходы к ведению больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

Для внедрения в России унифицированных подходов лечения туберкулеза и быстрого их обновления по мере получения новых знаний, в 2014 г. рабочей группой Российского общества фтизиатров (РОФ) был начат выпуск Федеральных клинических рекомендаций (ФКР). В первом выпуске были представлены пять режимов химиотерапии для лечения туберкулеза с различными типами лекарственной устойчивости МБТ. ФКР создаются коллегиально при широком обсуждении фтизиатрами страны, регулярно переиздаются, и сегодня это уже – Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022 г., согласованные научно-практическим советом Минздрава России и размещенные на сайте в рубрикаторе Минздрава России.

Схемы химиотерапии, включаемые в ФКР, предварительно исследовались учеными отечественной школы фтизиатров на эффективность и безопасность. Было доказано, что препараты (бедаквилин, линезолид, циклосерин, пиразинами, моксифлоксацин, этамбутол), применяемые для лечения МЛУ туберкулеза, положительно влияют на показатель «прекращение бактериовыделения» у пациентов, в отличие от препарата офлоксацина, который не оказал ожидаемого эффекта. [https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15]

Революционным моментом во фтизиатрии стало внедрение ускоренных тестов определения молекулярно-генетическими методами лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину. В 2016 году было показано, что эффективность лечения пациентов повышается, если сразу назначить схему химиотерапии согласно данным о ЛЧ МБТ к рифампицину, а затем провести коррекцию схемы по данным посева МБТ на жидких средах в автоматизированной системе. [https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-18-23]

Трудами российских специалистов был расширен спектр диагностикумов для быстрого определения резистентности МБТ к лекарственным препаратам, что позволяет индивидуализировать схему лечения для каждого пациента.

Фармацевтические компании начали активно работать по созданию новых противотуберкулезных препаратов, результатом их усилий явились новые противотуберкулезные препараты: бедаквилин, деламанид, претоманид.

Российские фтизиатры участвовали в международном многоцентровом когортном исследовании эффективности режимов, включающих новые препараты, в том числе бедаквилин. Успех в лечении был достигнут у 72% пациентов при тяжелом течении туберкулеза с лекарственной устойчивостью (доля пре-ШЛУ МБТ среди когорт составляла более 30%). [https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017]

В стране проведены исследования, которые доказали, что включение в схему бедаквилина и линезолида позволяет ускорить негативацию посева мокроты при стандартных схемах лечения пре-ШЛУ ТБ. Применение 4 и более компонентных схем ХТ, включающих одновременно бедаквилин и линезолид является оптимальным, а вот включение в схему только бедаквилина или только линезолида, а также прием менее 4 эффективных препаратов статистически значимо связано с замедлением негативации посева мокроты. [https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17]

Одной из ключевых современных тенденций фтизиатрии является сокращение сроков лечения туберкулеза без потери эффективности. Исследование, проведенное в Архангельске в 2015–2016 гг. оценило результаты лечения больных МЛУ ТБ, получавших лечение 12 или 18–24 месяцев. Эффективность лечения при укороченном режиме достигла 81% и статистически значимо не отлича-

лась от стандартного курса (71,7%). [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10]

Исследование продолжено специалистами других регионов России. Так, в отношении изониазидрезистентного туберкулеза были получены похожие данные, демонстрирующие сопоставимость эффективности 6- ти и 9-ти месячных курсов лечения при разных схемах. [https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17]

Широкое внедрение краткосрочных режимов необходимо для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом, так как досрочное прерывание лечения, вызванное слишком длительным процессом лечения является ведущим фактором нарастания лекарственной устойчивости МБТ и их распространения в популяции.

По данным поступившим из разных регионов России о пациентах, которые досрочно прекратили лечение при МЛУ/пре-ШЛУ ТБ, была установлена минимальная продолжительность эффективного курса лечения. Так при использовании в схеме бедаквилина и линезолида эффективность в 57% была достигнута у пациентов, пролеченных 9 месяцев (262±15 дозы), что сопоставимо с эффективностью лечения по России в целом, пациентов, завершивших полный курс стандартного лечения в течение 24 месяцев (58%, p>0,05). [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53]

Ряд международных и отечественных исследований показали, что сокращение сроков лечения туберкулеза допустимо. [https://doi: 10.1056/NEJMoa1811867; https://doi:10.1016/S0140-6736(22)02078-5; https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66]

Среди плановых отечественных разработок – создание оптимальных краткосрочных схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ, с учетом циркулирующих штаммов МБТ в Российской Федерации. В 2022 году в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» стартовало проспективное исследование по определению эффективности и безопасности краткосрочных (9-месячных) схем лечения с включением деламанида, бедаквилина и линезолида у больных туберкулезом легких с субтотальной лекарственной устойчивостью МБТ. Начиная с 3-го месяца лечения, у первых пациентов получена выраженная положительная клинико-рентгено и микробиологическая динамика.

Научно обоснованный индивидуализированный подход к сложным когортам пациентов может требовать и удлинения рекомендованных сроков химиотерапии. Изучение в Томской области пациентов с пре-ШЛУ туберкулезом, получавших длительно бедаквилин (более рекомендованных 6 месяцев), показало высокую эффективность терапии (82%) и приемлемую частоту нежелательных явлений (23,1%). [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45] Исследование, проведенное другими авторами показало, что применение бедаквилина свыше стандартных сроков позволило увеличить эффективность лечения с 66,2% до 84,3% при частоте нежелательных явлений в 27,6% случаев. [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40]

В России традиционно много внимания уделяется здоровью детей. Для повышения эффективности лечения детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов с МЛУ ТБ было проведено исследование эффективности и безопасности нового безинъекционного режима химиотерапии у 145 пациентов и разработан алгоритм его формирования. Предварительные результаты показали, что режим лечения, основанный на бедаквилине в сочетании с препаратами группы А (классификация ВОЗ): линезолидом, моксифлоксацином, циклосерином – высокоэффективен и хорошо переносится детьми. [http://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97; https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0022; https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146]

Российскими фтизиопедиатрами проведена оптимизация критериев формирования групп высокого риска заболевания туберкулезом детей, разработаны оптимальные режимы превентивного лечения. Для детей из контактов с МЛУ/преШЛУ ТБ, наиболее безопасной в плане токсического действия, оказалась схема пиразинамид + этамбутол по сравнению со схемой пиразинамид + протионамид и пиразинамид+протионамид+этамбутол. [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43]

Для детей, получающих иммуносупрессивную терапию, приоритетной для превентивной химиотерапии признана схема изониазид + рифапентин за счет сокращения количества доз на курс, безопасности и эффективности. Также комбинацией выбора является схема изониазид + пиразинамид, имеющая сопоставимую эффективность и безопасность. За 2 летний период наблюдения не зафиксировано ни одного случая заболевания ТБ у детей, пролеченных этими схемами, рассчитанное снижение шанса заболеть туберкулезом было значительным (ОШ 42,0; 95% ДИ 5,34-330,40). [http://doi:10.15690/vsp.v19i5.2210]

Важной составляющей успеха при применении новых схем химиотерапии, является подбор препаратов сопровождения и купирования нежелательных реакций на лекарственные препараты. Разработанные экспериментальные модели кардио-, нейро- и нефротоксичности позволяют установить неблагоприятные воздействия препаратов с противотуберкулезной активностью и их сочетаний с другими группами лекарств и, соответственно, избегать их в клинической практике, что позволяет снизить прерывание химиотерапии по медицинским показаниям. [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21; https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32; https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30]

В настоящее время продолжаются исследования по патогенетическому сопровождению химиотера-

пии туберкулеза. В Уральском НИИ фтизиопульмонологии – филиале НМИЦ ФПИ завершено экспериментальное исследование, показавшее, что включение интерферона-гамма (IFN-γ) при монотерапии изониазидом лекарственно-чувствительного туберкулеза ускорило сроки прекращения бактериовыделения, а также уменьшило выраженность патологических изменений во внутренних органах животных. Также в НМИЦ ФПИ завершен этап клинического исследования по использованию рекомбинантного IFN-γ, как плейотропного цитокина при химиотерапии МЛУ туберкулеза и доказана перспективность такого подхода.

Успехи химиотерапии туберкулеза всецело зависят от создания новых препаратов с противотуберкулезной активностью и от скорости формирования лекарственной устойчивости МБТ к препаратам уже введенным в клиническую практику. Оказать влияние на эти составляющие можно только совместными усилиями мирового сообщества и каждой страны в отдельности.

В России, благодаря всемерной поддержке Правительства, постоянно внедряются в практику самые современные научно- обоснованные подходы в лечении туберкулеза. Это проявляется снижением заболеваемости туберкулезом с 85,1 (2008 г.) до 41,2 (2019 г.) и 31,1 (2021 г.) на 100 тыс. населения и снижением смертности с 22,6 (2005 г.) до 5,1 (2019 г.) и 4,3 (2021 г.) на 100 тыс. населения. Число хронических больных туберкулезом за последнее десятилетие снизилось в 4,5 раза.

Приведенные данные указывают, что показатели заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза достигли в стране исторического минимума, включая не только постсоветский период, но и показатели по РСФСР (когда минимальный показатель заболеваемости (без учета УИН) составлял 34,0 (1991 г.), а смертности – 7,4 (1989 г.) на 100 тыс. населения, соответственно). На фоне ухудшения общей эпидемической ситуации по туберкулезу в большинстве стран мира в результате пандемии COVID-19, в России продолжилось ее улучшение.

При этом постоянная положительная динамика все еще недостаточна для полного контроля за туберкулезом в стране. Основные сложности сконцентрированы в плоскости лечения лекарственно- резистентного туберкулеза, в том числе при ВИЧ- инфекции.

80-летняя история (1943–2023 гг.) химиотерапии туберкулеза продолжается, и делаем ее сегодня мы – врачи и ученые XXI века.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Васильева Ирина Анатольевна
Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д. м. н., первый заместитель директора
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

Ловачева Ольга Викторовна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-467

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

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
ORCID: 0000-0002-3091-467

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-14-22

Абрамченко Анна Валентиновна
Доцент кафедры фтизиатрии,
младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России
Тел.: +7 (917) 544- 90-18
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Российский университет дружбы народов
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (495) 365-25-33

Зимина Вера Николаевна
Д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
Медицинского института
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3726-9022

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 434-14-22

Anna V. Abramchenko
Associate Professor of Phthisiology Department,
Junior Researcher of Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Phone: +7(917) 544- 90-18
Email: av.abramchenko@mail.ru

RUDN University, Moscow
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198
Phone: +7 (495) 365-25-33

Vera N. Zimina
Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases
Department with Training in Epidemiology and Phthisiology
of Medical Institute
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3726-9022

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

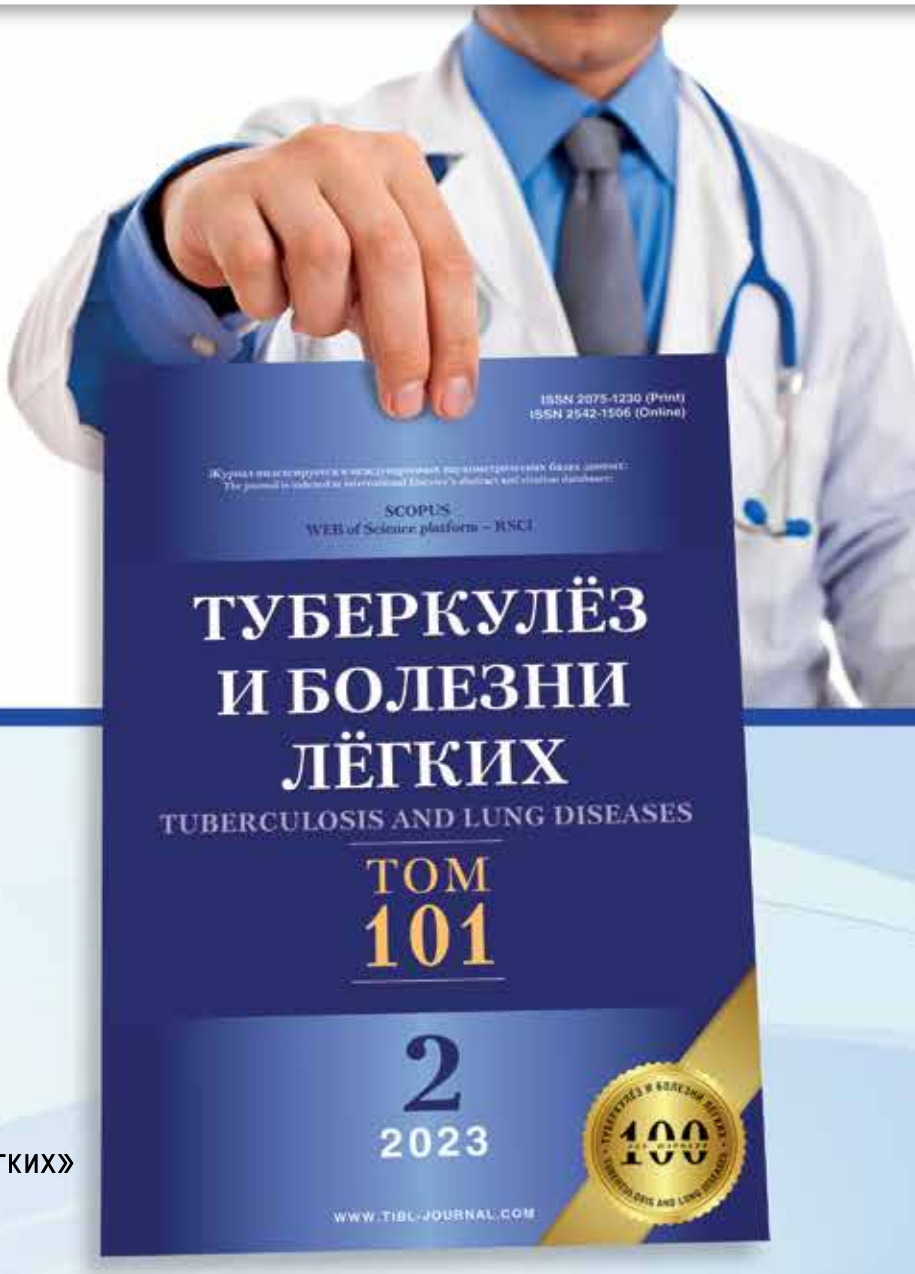
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ

Scopus

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.
«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.
«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.
«Проблемы туберкулёза»

2003–06.2009 г.
«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»

с 07.2009 г.
журнал выходит под названием
«Туберкулёз и болезни лёгких»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 2, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-093/-098

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году

С. А. СТЕРЛИКОВ[1], И. А. ВАСИЛЬЕВА[2], Ю. В. МИХАЙЛОВА[1], В. Г. КУДРИНА[3], В. В. ТЕСТОВ[2]

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

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

[3] **ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эпидемиологию и частоту туберкулеза с ШЛУ МБТ в обновленной дефиниции.

Материалы и методы. Изучены результаты ответа на специализированный запрос Минздрава России о результатах микробиологической диагностики и тестов на лекарственную чувствительность МБТ. Для изучения частоты предширокой лекарственной устойчивости использовались сведения генеральной совокупности, а для широкой лекарственной устойчивости – 8 регионов России.

Результаты. Частота предширокой лекарственной устойчивости составила среди случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину 39,1% [95%ДИ 38,4–39,8], в том числе у впервые выявленных – 26,8% [95%ДИ 25,8–27,9]; среди всех случаев лечения, имеющих результаты тестов – 20,2%, в том числе первичная – 9,7%. Частота ШЛУ МБТ среди случаев с предширокой лекарственной устойчивостью составила 3,0% [95% интервал неопределенности 1,8–5,3] для всех случаев, в т. ч. первичная 1,6% [95% интервал неопределенности 0,2–5,7].

Заключение. Несмотря на невысокую частоту предширокой лекарственной устойчивости, ожидается ее рост, прежде всего за счет роста устойчивости к фторхинолонам. Устойчивость к инновационным препаратам, в частности ШЛУ МБТ, еще не представляет серьезной проблемы.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, ШЛУ-ТБ, ШЛУ МБТ, предширокая лекарственная устойчивость

Для цитирования: Стерликов С. А., Васильева И. А., Михайлова Ю. В., Кудрина В. Г., Тестов В. В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 14–19. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

The New Definition and Epidemiology of Extensive Drug Resistant Tuberculosis in 2020

S. A. STERLIKOV[1], I. A. VASILYEVA[2], Yu. V. MIKHAYLOVA[1], V. G. KUDRINA[3], V. V. TESTOV[2]

[1] **Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[2] **National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[3] **Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to study the epidemiology and incidence of XDR tuberculosis given the updated definition.

Subjects and Methods. The results of replies to the specialized inquiry by the Russian Ministry of Health about results of microbiological diagnostics and MTB drug susceptibility tests were studied. To assess the incidence of pre-extensive drug resistance, general population data were used, and for extensive drug resistance, data from 8 regions of Russia were used.

Results. The incidence of pre-extensive drug resistance was 39,1% [95% CI 38,4–39,8] among tuberculosis cases with rifampicin resistance including 26,8% in new cases [95% CI 25,8–27,9]; among all cases receiving treatment for whom DST results were available, it made 20,2%, including primary resistance in 9,7%. The incidence of XDR among cases with pre-extensive drug resistance was 3,0% [95% uncertainty interval 1,8–5,3] for all cases, including primary resistance in 1,6% [95% uncertainty interval 0,2–5,7].

Conclusion. Despite the low incidence of pre-extensive drug resistance, it is expected to increase primarily due to growing resistance to fluoroquinolones. Resistance to innovative drugs, in particular XDR, is not yet a serious problem.

Key words: uberculosis with extensive drug resistance of mycobacterium tuberculosis, XDR-TB, XDR MTB, pre-extensive drug resistance

For citations: Sterlikov S. A1, Vasilyeva I. A., Mikhaylova Yu. V., Kudrina V. G., Testov V. V. The New Definition and Epidemiology of Extensive Drug Resistant Tuberculosis in 2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 14–19 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19

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

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

Введение

В 2019 г. были приняты новые определения ВОЗ, изменившие дефиницию широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), в отличие от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, не являлся дефиницией со стабильным определением. Ранее туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий считали формы туберкулеза с выделением микобактерий туберкулеза, устойчивых к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из инъекционных препаратов (к ним относили канамицин, амикацин, капреомицин) [8]. Однако с внедрением новых препаратов и новых подходов к лечению, выводящих из оборота инъекционные препараты, и введением в широкий оборот инновационных противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин, линезолид, деламанид (в Российской Федерации – тиоуреидоиминометилперидиния перхлорат [7]), а также клофазимин [10]), сделали прежнее определение туберкулеза с ШЛУ МБТ неактуальным.

На совещании экспертов, проходившем 27–29 октября 2020 года [9], было принято решение об изменении дефиниций туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ и введении в официальный международный оборот дефиниции туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью (в Российской Федерации данная дефиниция была введена ранее [5]). В соответствии с обновленными дефинициями туберкулезом с предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя (пре-ШЛУ-ТБ) считается туберкулез, вызванный штаммами микобактерий туберкулеза, устойчивых как минимум к рифампицину и любому фторхинолону. Туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) считается туберкулез, вызванный микобактериями, устойчивыми как минимум к рифампицину и фторхинолону и одному из препаратов группы «А» (бедаквидину и/или линезолиду).

В глобальном масштабе сбор информации в соответствии с обновленными дефинициями был начат в 2021 году (по данным 2020 года). По данным глобального доклада ВОЗ по туберкулезу указывается, что в 2020 году в мире было зарегистрировано как минимум 25 681 случаев пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Данные об эпидемиологии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ не были опубликованы.

Тем не менее в Российской Федерации была собрана информация контролируемого качества, доступная для дальнейшего анализа.

Цель исследования

Изучить эпидемиологию и частоту туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в обновленной дефиниции.

Материалы и методы

Изучены результаты ответа на запрос Минздрава России 30-4/1022 от 30.04.2021, в котором запрашивались сведения о результатах микробиологической диагностики и тестов на лекарственную чувствительность случаев туберкулеза легких, зарегистрированных для лечения в 2020 году (табл. 1), и о результатах микробиологической диагностики и тестов на лекарственную чувствительность случаев лечения туберкулеза плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей или внелегочного туберкулеза, зарегистрированных для лечения в 2020 году (табл. 2). Данные таблиц 1 и 2 складывали. Учитывалась фенотипически определяемая лекарственная чувствительность и устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Таблица 1. **Лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину у пациентов различных регистрационных групп**
Table 1. **MTB resistance to rifampicin in the patients from different registration groups**

Регистрационная группа	Число случаев туберкулеза с культуральным подтверждением	ТЛЧ к изониазиду и рифампицину		Выявлена устойчивость к рифампицину		
		абс.	%	абс.	%	95%ДИ
Впервые выявленные	20978	20373	97,1	7379	36,2	35,6–36,9
Рецидив	5183	5027	97,0	3089	61,4	60,1–62,8
ПНКХТ	8551	8316	97,3	6119	73,6	72,6–74,5
ППКХТ	3706	3600	97,1	2455	68,2	66,7–69,7
Прочие	1981	1888	95,3	1225	64,9	62,7–67,0
Всего	40399	39204	97,0	20267	51,7	51,2–52,2

Рассчитывали показатели по регистрационным группам:

– охват больных туберкулезом тестами на лекарственную устойчивость (ТЛЧ) МБТ к изониазиду и рифампицину – как отношение числа случаев, обследованных на лекарственную чувствительность к изониазиду и рифампицину к числу случаев с положительным результатом культуральной диагностики;

– доля больных с лекарственной устойчивостью к рифампицину – как отношение суммы выявленных случаев устойчивости к рифампицину без изониазида и к изониазиду и рифампицину одновременно к числу случаев, обследованных на лекарственную чувствительность к изониазиду и рифампицину;

– доля больных с выявленной устойчивостью МБТ к рифампицину, тестированных на лекарственную чувствительность к фторхинолонам – как отношение числа случаев с устойчивостью к рифампицину, тестированных на лекарственную чувствительность к фторхинолонам к числу случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину;

– доля случаев туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью МБТ – как отношение числа случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам к числу случаев с устойчивостью к рифампицину, тестированных на лекарственную чувствительность к фторхинолонам, в соответствии с правилами умножения вероятностей, умноженных на долю больных с лекарственной устойчивостью к рифампицину (рассчитывалась ранее).

Долю больных туберкулезом различных регистрационных групп с широкой лекарственной устойчивостью рассчитывали только в 8 регионах: Республика Ингушетия, Удмуртия, Волгоградская, Калужская, Кемеровская, Новосибирская, Ульяновская области, г. Санкт-Петербург, в которых осуществляли тестирование лекарственной устойчивости МБТ и к бедаквилину, и к линезолиду. Для этого в указанных регионах определяли долю микобактерий туберкулеза с устойчивостью или к бедаквилину, или к линезолиду – как отношение числа случаев выявленной лекарственной устойчивости МБТ к одному из этих препаратов к числу случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам, тестированных на лекарственную чувствительность к бедаквилину и линезолиду. Полученное значение, в соответствии с правилами умножения вероятностей, умножали на долю случаев туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью МБТ.

Следует отметить, что в указанных регионах все пациенты, тестированные к бедаквилину, также были тестированы и к линезолиду, однако не все пациенты, тестированные к линезолиду, были тестированы к бедаквилину. В связи с этим, в случае сочетанной устойчивости к бедаквилину и линезолиду, при расчете доли лекарственно-устойчивых пациентов в качестве знаменателя ТЛЧ учитывали пациентов, тестированных к бедаквилину.

Регистрационные группы в запросе были регламентированы Приказом Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»: впервые выявленные, рецидивы, лечение после неэффективного курса химиотерапии (ПНКХТ), лечение после прерывания курса химиотерапии (ППКХТ), прочие повторные случаи лечения («прочие»).

При определении границ 95% интервала неопределенности (95% ИН) для устойчивости МБТ к бедаквилину или линезолиду складывали границы 95% доверительных интервалов (95%ДИ, расчет методом Уилсона) показателей, полученных для бедаквилина с линезолидом и для линезолида без бедаквилина.

Все вероятности умножались в соответствии с правилом умножения вероятностей.

Результаты и обсуждение

Доли случаев туберкулеза различных регистрационных групп с лекарственной устойчивостью к рифампицину представлены в табл. 1.

Как и ожидалось, самая низкая лекарственная устойчивость к рифампицину отмечалась у впервые выявленных больных туберкулезом. У повторных случаев (кроме ПНКХТ) она была приблизительно на одинаковом уровне. Более высокая доля лекарственной устойчивости к рифампицину у случаев лечения ПНКХТ объясняется тем, что в эту группу входят пациенты, переведенные для лечения с I, II, III на IV, V режимы химиотерапии.

Диагностика и выраженность предширокой лекарственной устойчивости МБТ представлена в табл. 2.

Вероятность пре-ШЛУ МБТ даже у впервые выявленных больных является ощутимой и составляет около 10%. Следует напомнить, что близкое (11,4%) значение отмечалось в 2006 г. для первичной множественной лекарственной устойчивости МБТ [1], которая в течение 15 последующих лет стала отмечаться более чем у трети пациентов [4]. Учитывая широкое применение фторхинолонов для лечения различной соматической патологии [2], а также частое прерывание лечения больными туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ в прежней ее дефиниции [3], следует ожидать быстрого роста лекарственной устойчивости к ним.

Наиболее высокая доля случаев с пре-ШЛУ МБТ отмечается в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии. Это также может быть обусловлено статистическими причинами – процессом перерегистрации для лечения на V режим химиотерапии пациентов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ при выявлении у них широкой лекарственной устойчивости [5].

Таблица 2. **Предширокая лекарственная устойчивость МБТ у пациентов различных регистрационных групп**

Table 2. **Pre-extensive drug resistance of MTB in the patients from different registration groups**

Регистрационная группа	ТЛЧ к фторхинолонам		Пре-ШЛУ МБТ у случаев, устойчивых к рифампицину			% пре-ШЛУ-ТБ у всех случаев*
	абс.	%	абс.	%	95%ДИ	
Впервые выявленные	6821	92,4	1828	26,8	25,8–27,9	9,7
Рецидив	2780	90,0	916	32,9	31,2–34,7	20,2
ПНКХТ	5873	96,0	3033	51,6	50,4–52,9	38,0
ППКХТ	2361	96,2	1109	47,0	45,0–49,0	32,0
Прочие	1111	90,7	519	46,7	43,8–49,7	30,3
Всего	18946	93,5	7405	39,1	38,4–39,8	20,2

*Примечание: * получена путем умножения вероятности пре-ШЛУ МБТ у пациентов с устойчивостью к рифампицину на вероятность устойчивости МБТ к рифампицину.*

Таблица 3. **Тестирование случаев туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ на лекарственную чувствительность к бедаквилину (Bq) и линезолиду (Lzd) в 8 выбранных регионах России**

Table 3. **Testing of tuberculosis cases with pre-XDR MTB for drug sensitivity to bedaquiline (Bq) and linezolid (Lzd) in the selected 8 regions of Russia**

Регистрационная группа	Пре-ШЛУ	ТЛЧ к бедаквилину (Bq)			ТЛЧ к линезолиду (Lzd)		
	абс.	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Впервые выявленные	241	168	69,7	63,6–75,2	237	98,3	95,8–99,4
Рецидив	118	80	67,8	58,9–75,6	117	99,2	95,4–99,9
ПНКХТ	460	253	55,0	50,4–59,5	384	83,5	79,8–86,6
ППКХТ	152	84	55,3	15,0–22,1	138	90,8	85,1–94,4
Прочие	58	37	63,8	50,9–75,0	37	63,8	50,9–75,0
Всего	1029	622	60,4	57,4–63,4	913	88,7	86,7–90,5

Сведения о тестировании случаев туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ в 8 выбранных регионах Российской Федерации (см. выше) на наличие ШЛУ МБТ представлены в табл. 3.

Тестирование случаев туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ к бедаквилину внедрялось позже, чем тестирование к линезолиду, в связи с этим охват случаев туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ ТЛЧ к бедаквилину был ниже. Пациенты с ТЛЧ к линезолиду также были тестированы и к бедаквилину. В табл. 4 представлены результаты выявления лекарственной устойчивости к бедаквилину и/или линезолиду.

Таким образом, ШЛУ МБТ даже среди случаев пре-ШЛУ МБТ пока представляет достаточно редкое явление. Однако следует отметить, что, помимо относительно высокой доли ШЛУ МБТ среди случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии, отмечается существенная доля ШЛУ МБТ в случаях лечения после прерывания курса химиотерапии. По-видимому, прерывистое лечение туберкулеза с применением инновационных препаратов способствует быстрому развитию лекарственной устойчивости к ним. Это позволяет рекомендовать назначение инновационных препаратов только в случае обеспечения приверженности к лечению.

И, наконец, представленные данные позволяют рассчитать ориентировочную первичную ШЛУ МБТ и ШЛУ МБТ у пациентов с рецидивом туберкулеза в соответствии с правилами умножения вероятностей. Для впервые выявленных больных она составляет: $0{,}362 \times 0{,}097 \times 0{,}016 = 0{,}0006$ (или 0,06%).

Таблица 4. **Лекарственная устойчивость случаев туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ к бедаквилину (Bq) и линезолиду (Lzd)**

Table 4. **Drug resistance of tuberculosis cases with pre-XDR MTB for to bedaquiline (Bq) and linezolid (Lzd)**

Регистрационная группа	ШЛУ МБТ по Bq, в т. ч. с Lzd			ШЛУ МБТ по Lzd без Bq			ШЛУ МБТ по Bq или Lzd	
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	%	95% ИН
Впервые выявленные	1	0,6	0,1–3,3	1	0,4	0,1–2,4	1,6	0,2–5,7
Рецидив	0	0,0	–	1	0,9	0,2–4,7	0,9	0,2–4,7
ПНКХТ	6	2,4	1,1–5,1	10	2,6	1,4–4,7	5,0	2,5–9,8
ППКХТ	1	1,2	0,2–6,4	4	2,9	1,1–7,2	4,1	1,3–13,6
Прочие	0	0,0	–	0	0,0	–	0,0	–
Всего	8	1,3	0,7–2,5	16	1,8	1,1–2,8	3,0	1,8–5,3

В пересчете на число впервые выявленных больных, зарегистрированных в 2020 г. (430 004 случая) это составляет около 24 пациентов в год (с учетом границ 95% ИН – от 3 до 86), что соответствует частоте орфанных заболеваний. Таким образом, проблема первичной ШЛУ МБТ не является значимой для здравоохранения. Аналогичным образом частота ШЛУ МБТ у пациентов с рецидивом туберкулеза составляет: 0,614 × 0,202 × 0,009 = 0,001 (или 0,1%). В пересчете на число зарегистрированных в 2020 году случаев рецидива туберкулеза (9 465 случаев), это составляет 11 пациентов в год (с учетом границ 95% ИН – от 2 до 55).

Заключение

Несмотря на относительно невысокую (9,7%) частоту туберкулеза с первичной предширокой лекарственной устойчивостью МБТ, прогнозируется быстрый ее рост, обусловленный широким применением фторхинолонов и частым прерыванием лечения больными с множественной лекарственной устойчивостью МБТ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам. Вместе с тем как первичная широкая лекарственная устойчивость МБТ, так и лекарственная устойчивость МБТ у случаев повторного лечения в новой ее дефиниции (одновременная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и как минимум одному из препаратов: линезолид или бедаквилин) встречается в единичных случаях. С целью профилактики формирования лекарственной устойчивости к инновационным противотуберкулезным препаратам целесообразно их назначение только у пациентов, достаточно приверженных к контролируемому лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Стерликов С. А., Попов С. А. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2008. – № 7. – С. 8–14.
2. Быковченко И., Прожерина Ю. Противомикробиная терапия выходит на новый уровень // Ремедиум. – 2017. – № 7. – С. 38–45.
3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2020. – 92 с. ISBN 978-5-94116-030-3.
4. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2021. – 63 с. – ISBN 978-5-6044140-6-4.
5. Письмо Минздрава России № 17-10-11893 от 22.09.2016. 4 с.
6. Туберкулез органов дыхания у взрослых. МКБ10 А15/А16. Год утверждения (частота пересмотра): 2018. 61 с.
7. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Год утверждения: 2020. Возрастная категория: взрослые. Год окончания действия: 2022. 79 с.
8. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. WHO/HTM/TB/2013.2:40. ISBN 9789241505345.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. WHO, 2021: 33. ISBN 978-92-4-001866-2.
10. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019. ISBN 978-92-4-155052-9.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E. M., Sterlikov S. A., Popov S. A. The problem of tuberculosis rates estimation. *Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh,* 2008, no. 7, pp. 8–14. (In Russ.)
2. Bykovchenko I., Prozherina Yu. Anti-microbial therapy achieves a new level. *Remedium,* 2017, no. 7, pp. 38–45. (In Russ.)
3. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2018–2019 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Sectoral and economic rates for TB control in 2018-2019. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2020, 92 p. ISBN 978-5-94116-030-3.
4. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2019–2020 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Sectoral and economic rates for TB control in 2019–2020. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2021, 63 p. ISBN 978-5-6044140-6-4.
5. Letter no. 17-10-11893 by the Russian Ministry of Health as of 22.09.2016. 4 p. (In Russ.)
6. *Tuberkulez organov dykhaniya u vzroslykh.* [Respiratory tuberculosis in adults]. ICD10 A15/A16. Revised in 2018. 61 p. (In Russ.)
7. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Approved in 2020. Adults. Valid till 2022. 79 p.
8. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. WHO/HTM/TB/2013.2:40. ISBN 9789241505345.
9. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. WHO, 2021, 33. ISBN 978-92-4-001866-2.
10. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019, ISBN 978-92-4-155052-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Стерликов Сергей Александрович
Доктор медицинских наук, заместитель руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу
Тел.: +7 (925) 507-82-21
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

Михайлова Юлия Васильевна
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник – руководитель проектов
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

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

Васильева Ирина Анатольевна
Доктор медицинских наук, профессор, директор
E-mail: vasil39@list.ru

Тестов Вадим Витальевич
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе
E-mail: aldoshinatu@nmrc.ru

Кудрина Валентина Григорьевна
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: kudrinu@mail.ru

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission and Program Monitoring in the Russian Federation
Phone: +7 (925) 507-82-21
Email: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-code: 8672-4853

Yulia V. Mikhaylova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Project Manager
Email: mikhaylova@mednet.ru

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

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Email: vasil39@list.ru

Vadim V. Testov
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Organizational and Methodological Activities
Email: aldoshinatu@nmrc.ru

Valentina G. Kudrina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Medical Statistics and Digital Health Care, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: kudrinu@mail.ru

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 617.542;616.381-006;617-089 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-20-29

Диагностика и лечение гигантских опухолей внутригрудной локализации

В. Д. ПАРШИН[1,3], И. М. КОРОЛЕВА[2], А. В. ПАРШИН[2], М. А. МИЩЕНКО[2], В. В. ПАРШИН[2], А. В. ПОНАСЕНКО[2]

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

[2] **ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ**

[3] **ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить показания и возможность хирургического лечения гигантских злокачественных опухолей внутригрудной локализации.

Материалы и методы. Представлен собственный опыт лечения 19 больных с гигантскими злокачественными опухолями внутригрудной локализации..

Результаты. Общая резектабельность составила 79% (15/19 пациентов). Комбинированный характер операции был у 4 больных: опухоль удалили у 2 пациентов с резекцией части верхней доли легкого, у 1 – с удалением левого легкого (пневмонэктомия), еще у 1 пациента при тимоме типа А потребовалась резекция и реконструкция легочного артериального ствола. Радикальность оценивали как во время операции (R2 – у 3 пациентов), так и при морфологическом изучении операционного материала (R1 – у 1 пациента).

Среди прооперированных гигантских новообразований грудной клетки, не включавших лимфомы и внегонадные дисгерминогенные опухоли, чаще диагностировали тимому (7/19; 36,8%) и новообразования неврогенного происхождения (3/19; 31,6%) различной степени дифференцировки.

Представлен алгоритм обследования этих пациентов и принятия решения о хирургической тактике. Обсуждены варианты доступов и технические хирургические приемы удаления больших масс опухоли с конкретным клиническим примером.

Ключевые слова: гигантская опухоль грудной клетки, опухоль средостения, диагностика опухоли грудной клетки, хирургическое лечение, повторные операции

Для цитирования: Паршин В. Д., Королева И. М., Паршин А. В., Мищенко М. А., Паршин В. В., Понасенко А. В. Диагностика и лечение гигантских опухолей внутригрудной локализации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 20–29. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-20-29

Diagnosis and Treatment of Giant Intrathoracic Tumors

V. D. PARSHIN[1,3], I. M. KOROLEVA[2], A. V. PARSHIN[2], M. A. MISCHENKO[2], V. V. PARSHIN[2], A. V. PONASENKO[2]

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

[2] **Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[3] **Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to determine the indications and possibility of surgical treatment of giant malignant intrathoracic tumors.

Subjects and Methods. The authors presents their own experience of treatment of 19 patients with giant malignant intrathoracic tumors.

Results. Overall resectability was 79% (15/19 patients). 4 patients underwent combined surgery: in 2 patients, the tumor was removed with resection of a part of the upper lobe of the lung; 1 patient had this left lung resected (pneumoectomy); and 1 patient had type A thymoma, so resection and reconstruction of the pulmonary arterial trunk was performed. Radicality was assessed both during surgery (R2 – in 3 patients) and during morphological testing of surgical specimens (R1 – in 1 patient).

Among the operated giant neoplasms of the chest, which did not include lymphomas and extra-gonadal dysgerminogenic tumors, thymoma (7/19; 36.8%) and neoplasms of neurogenic origin (3/19; 31.6%) of varying degrees of differentiation were more often diagnosed.

The examination algorithm of these patients and decision-making on surgical tactics are presented. The article discusses access options and technical surgical methods for removing large tumor masses with a specific clinical examples.

Key words: giant chest tumor, mediastinal tumor, diagnosis of chest tumor, surgical treatment, repeated operations

For citations: Parshin V. D., Koroleva I. M., Parshin A. V., Mischenko M. A., Parshin V. V., Ponasenko A. V. Diagnosis and Treatment of Giant Intrathoracic Tumors. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 20–29 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-20-29

Для корреспонденции:
Паршин Владимир Дмитриевич
E-mail: vdparshin@yandex.ru

Correspondence:
Vladimir D. Parshin
Email: vdparshin@yandex.ru

Введение

Несмотря на значительный прогресс всей онкологии, и торакальной в частности, проблема лечения гигантских опухолей внутригрудной локализации не утратила своей актуальности. В литературе, как правило, отсутствуют сведения о лечении групп пациентов с гигантскими новообразованиями, а сообщается лишь о единичных случаях [2, 4, 9, 8, 14, 17, 21]. Лишь группа авторов [5] опубликовала свой опыт лечения нескольких десятков пациентов с гигантскими опухолями внутригрудной локализации. В этой публикации из РОНЦ им. Н. Н. Блохина были определены критерии относительно размеров и распространенности гигантских опухолей. Однако эти предложения общего признания не получили и используются редко.

Гигантские опухоли внутригрудной локализации можно разделить на три группы: расположенные в средостении, в плевральной полости и комбинированные (в средостении и в плевральной полости). Локализация, разноплановое морфологическое строение, распространенность процесса всегда объясняли повышенный интерес торакальных хирургов, онкологов к этим видам новообразований. Частота опухолей средостения остается невысокой – около 1% от общего числа интраторакальных опухолей, а их гигантский вариант встречается еще реже. Соотношение злокачественной и доброкачественной природы составляет 4:1. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Опухоли средостения характеризуются своей разнообразной морфологической структурой. По данным некоторых авторов, наиболее часто встречается внегонадное дисгерминогенное и нейрогенное происхождение (15–25%). Реже опухоли средостения происходят из лимфоидной ткани, а также вилочковой железы (10–20%) [8, 9, 13, 16].

Наличие пациентов с гигантскими опухолями свидетельствует о явных недостатках в системе раннего выявления онкологических заболеваний, особенно учитывая, что лучевая диагностика патологических процессов в грудной клетке имеет высокую разрешающую способность и информационную ценность. Подобная поздняя диагностика обуславливает необходимость оказания помощи больным с опухолями гигантских размеров.

При этом хирургический интерес могут представлять только злокачественные новообразования, не относящиеся к лимфогенной и дисгерминогенной морфологической структурам, так как они даже при больших размерах хорошо поддаются химио- или химиолучевой терапии. Несмотря на то, что первичный бронхолегочный рак является основным в структуре онкологических заболеваний органов грудной клетки, он редко достигает гигантских размеров при сохранении возможности оказания хирургической помощи таким пациентам. Особенности онкопатогенеза обуславливают тот факт, что к моменту достижения больших размеров эта опухоль инвазирует соседние органы и структуры на значительном протяжении, делая ситуацию нерезектабельной, или же определяется отдаленное метастазирование, когда операция уже не показана.

Поэтому при гигантских размерах рака легкого, а также при лимфогенных и внегонадных дисгерминогенных внутригрудных опухолях хирургическая помощь ограничивается лишь биопсией, достаточной для проведения иммуногистохимического исследования. Для исключения внегонадной дисгерминогенной опухоли значение имеет лабораторная диагностика – определение маркеров (АФП, β-ХГ, ЛДГ) в периферической крови.

В настоящее время нет общепринятого понятия, что следует относить к гигантским опухолям. Предложенные классификации значительно отличаются друг от друга и не всегда удовлетворяют специалистов [3, 11, 20]. Наиболее простое решение – считать таким критерием размеры относительно половины гемоторакса или вовлечение в патологический процесс и переднего, и заднего средостения. По мнению других авторов, к гигантским новообразованиям следует относить случаи, когда диаметр опухолевого узла равен или превышает 20 см [1]. При гигантских размерах трудно определить первичный источник роста опухоли. Пациент редко может предоставить архив КТ ОГК, отражающий динамику развития от небольшого узла до опухоли гигантских размеров, когда ретроспективно можно было определить изначальную локализацию процесса.

Жесткая конструкция грудной клетки и относительно ограниченный ее объем приводят к быстрому нарастанию компрессионного синдрома при больших объемах опухолевой ткани. С этим связано то, что большинство пациентов с гигантскими опухолями внутригрудной локализации находятся в группе риска по жизнеугрожающим состояниям. Декомпенсация сердечно-сосудистой системы может иметь неожиданный и стремительный характер. Подобные ситуации требуют быстрого принятия решения и оказания помощи, которая может носить и неотложный характер.

Диагностический алгоритм главным образом основан на лучевых методах исследования. Эндоскопическая диагностика осуществляется по строгим показаниям и проводится, чтобы исключить прорастание опухолью стенок полых органов. При лучевых исследованиях в настоящее время нет абсолютно достоверных признаков прорастания опухолью соседних структур и органов. Все существующие рентгенологические критерии имеют различную погрешность

и часто не соответствуют операционной ревизии. Вопрос о хирургическом доступе актуален и зависит не только от объективных причин, локализации патологического процесса, но и от предпочтений и опыта оперирующего хирурга. При гигантских размерах опухоли заранее предвидеть радикальность операции не представляется возможным, однако даже операция, выполненная в режиме R2, позволяет устранить компрессионный синдром и дать возможность провести дополнительные методы противоопухолевого лечения. Показания к расширению операции, превращение ее в комбинированную, когда резецируют соседние структуры или органы, например, крупные сосуды, легкое, зависят от морфологической структуры опухоли, от возможной радикальности лечения. С хирургической точки зрения данные операции следует относить к технически сложным, агрессивным и требующим хорошо подготовленных команд хирургов и анестезиологов. Редкость такой патологии обуславливает недостаточный хирургический опыт в большинстве конкретных хирургических клиник. Представляется, что такие больные должны концентрироваться в высокоспециализированных многопрофильных медицинских учреждениях, способных не только удалить опухолевые массы, но и, если понадобится, выполнить реконструкцию соседних органов и структур.

Цель исследования. Определить показания и возможность хирургического лечения гигантских злокачественных опухолей внутригрудной локализации.

Материалы и методы

В торакальном отделении УКБ № 1 Сеченовского Университета за период с 2013 по 2021 год было пролечено 118 пациентов с новообразованиями внутригрудной локализации. В это исследование не включены злокачественные новообразования, имевшие лимфогенный генез, а также внегонадные дисгерминогенные опухоли. Этих больных не оперировали даже при гигантских размерах новообразования, а после верификации диагноза определяли показания для полихимиотерапии или химиолучевой терапии.

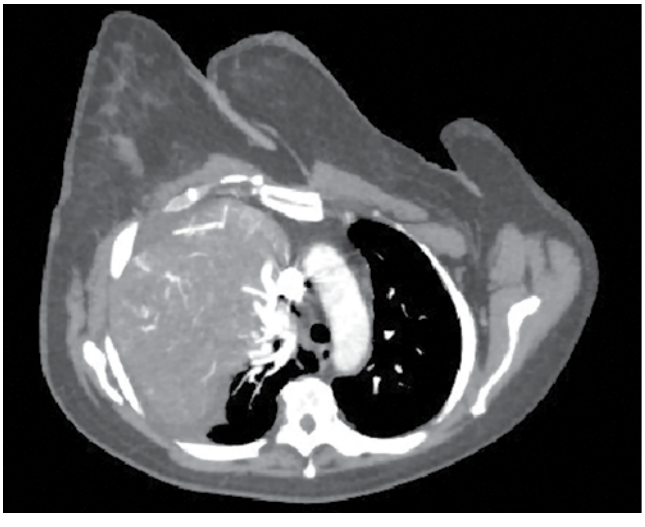


Рис. 1. *Больная Ч. МСКТ грудной клетки с внутривенным усилением*

Fig. 1. *Patient Ch. Chest MSCT with intravenous amplification*

Среди 118 пациентов было 19 (16,1%), 11 женщин и 8 мужчин, у которых опухоль имела гигантский размер, т. е. занимала около половины объема гемоторакса или располагалась в обеих плевральных полостях, с вовлечением средостения. Возраст пациентов варьировал от 18 до 72 лет. Период времени между обнаружением опухоли в грудной клетке и операцией по ее удалению составил от 1 месяца до 17 лет.

Результаты и их обсуждение

У всех больных имелись клинические проявления заболевания. Наиболее часто они жаловались на ощущение тяжести в грудной клетке (12 из 19 больных), одышку различной интенсивности (10 из 19), которая могла усиливаться в положении на спине или на боку, противоположном локализации опухолевого процесса. Это свидетельствовало о компрессии опухолью органов средостения и противоположного легкого. Значительно реже пациенты жаловались на кашель (у 6 пациентов), общую слабость (у 5), ощущение перебоев в сердечной деятельности (у 5), осиплость голоса (у 5), кровохарканье (у 1), отечность нижних конечностей (у 1). Заслуживает внимание клиническая симптоматика 1 пациентки с гигантской солитарной фиброзной опухолью заднего средостения, осложненной синдромом потребления (синдром Дёге – Поттера). Клиническая картина у нее была связана с эпизодами гипогликемии и проявлялась нарушением со стороны центральной нервной системы, вплоть до эпизодов потери сознания. Эти кризы купировались внутривенным введением раствора глюкозы, приемом сахара или конфет. Синдром Дёге – Поттера при опухолях внутригрудной локализации является крайне редким.

Инструментальная диагностика у пациентов включала лучевые и эндоскопические способы визуализации патологического процесса (рентгенография, КТ ОГК, ПЭТ КТ (рис. 1). МРТ, эхокардиография, УЗИ грудной клетки и брюшной полости, ларинготрахеобронхоскопия, эзофагогастроскопия). Эндоскопические исследования трахеобронхиального дерева и желудочно-кишечного тракта выполняли по показаниям при подозрении на прорастание полого органа. Изменения алгоритма диагностики зависели от клинических проявлений заболевания. Например, при осиплости голоса показана ларингоскопия с пробами, направленными на выявление нарушений функции гортани, что может быть связано с прорастанием опухолью нижнего гортанного (возвратного) нерва. Основной целью предоперационной верификации

диагноза было исключение лимфомы и внегонадной дисгерминогенной опухоли, когда методом выбора является химиолучевое лечение. До операции точный морфологический диагноз был установлен у 13/19 (68,4%) больных. Показанием к хирургическому лечению у 6 больных без точного морфологического диагноза был выраженный, угрожающий жизни компрессионный синдром, при отсутствии серологических маркеров дисгерминогенной опухоли (АФП, β-ХГ, ЛДГ). Для уточнения распространенности опухолевого процесса, наличия отдаленного метастазирования использовали стандартный спектр инструментальных методов диагностики, присущий онкологии. Только у 1 пациента с тимомой был солитарный метастаз в печени, ему после операции произвели радиочастотную абляцию этого вторичного очага. Торакоскопию и медиастиноскопию для верификации диагноза у этой группы пациентов мы не применяли, так как большие размеры опухоли позволяли провести по показаниям менее травматичную трансторакальную пункционную биопсию.

Ранее в различных медицинских учреждениях 4 пациентам уже выполнили пробную торакотомию, во время которой они были признаны неоперабельными. Однако при обращении в нашу клинику и детальном обследовании признаки абсолютной нерезектабельности не обнаружились. Пациентов повторно оперировали и удалили гигантские внутригрудные опухоли (неврогенную опухоль у 3, тимому – у 1 пациента). Период времени между операциями варьировал от 1,5 до 5 месяцев.

До операции прорастание опухолью прилегающих образований выявлено у 3/19 пациентов (крупного сосуда – у 1, легкого – у 2). Выбор доступа зависел от локализации основной части опухоли, от технической возможности ее мобилизации и извлечения из грудной клетки. Также учитывалась возможная необходимость какой-либо реконструкции сосудов, трахеобронхиального дерева, диафрагмы и т. п. У 12/19 больных произвели широкую торакотомию по 5-му межреберью. При этом после мобилизации опухоли для ее извлечения у 3/12 пациентов потребовалось расширить доступ, что было осуществлено дополнительным пересечением хрящевой части 4 и 6 ребер. Продольную стернотомию использовали у 5 пациентов. У них опухоль располагалась большей своей частью в переднем средостении. Однако у 3 пациентов через разрез был невозможен осмотр задней поверхности опухоли, что требовалось для исключения прорастания сердца и крупных сосудов. В этих случаях новообразование было фрагментировано и удалено. Комбинированный подход в виде чрездвухплеврального доступа с поперечной стернотомией (ракушкообразный доступ) использовали у 2 больных. У них новообразование располагалось преимущественно в переднем средостении с распространением на обе плевральные полости и было успешно удалено.

Радикальность оценивали как во время операции (R2 – у 3 пациентов), так и при морфологическом изучении операционного материала (R1 – у 1 пациента). Таким образом, общая резектабельность составила 79% (15/19 пациентов). Комбинированный характер операции был у 4 больных: опухоль удалили у 2 с резекцией части верхней доли легкого, у 1 – с левосторонней пневмонэктомией, еще у 1 пациента при тимоме типа А потребовалась резекция и реконструкция легочного артериального ствола. Последнюю операцию выполнили в условиях искусственного кровообращения. Таким образом, только у 3 из 19 наших пациентов операция носила паллиативный характер с радикальностью R2, а также у 1 больного – R1.

В перечне представлены послеоперационные данные о морфологическом строении удаленных гигантских опухолей внутригрудной локализации.

***Перечень*. Морфологическое строение удаленных гигантских опухолей внутригрудной локализации**

***The list*. Morphological structure of removed giant intrathoracic tumors**

Морфологические строение	Число пациентов	
	абс.	%
Тимома	7	36,8
Неврогенные опухоли (невринома, нейрофиброма)	6	31,6
Солитарная фиброзная опухоль	4	21,0
Липосаркома	1	5,3
Карциноид	1	5,3
Всего	**19**	**100,0**

Как видно из перечня, в нашей серии гигантских новообразований грудной клетки, не включавшей лимфомы и внегонадные дисгерминогенные опухоли, чаще диагностировали тимому (36,8%) и новообразования неврогенного происхождения (31,6%) различной степени дифференцировки.

Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений, летальных исходов не было. Все пациенты были выписаны из стационара. Клиническое улучшения своего состояния, что объясняется купированием компрессионного синдрома, сразу отметили все 19 пациентов, в их числе пациентка после удаления левого легкого и 3 пациента после паллиативных операций. Показания с учетом радикальности проведенной операции и морфологического строения опухоли для адъювантной химиолучевой терапии определили у 6 пациентов.

Учитывая размеры опухоли, в техническом плане предоперационная верификация диагноза затруднений не вызывала. Установить точную морфологическую структуру опухоли средостения крайне важно. В условиях прогресса химиотерапии значение этого аспекта непрерывно возрастает. Наиболее простым способом верификации диагноза была трансторакальная пункционная биопсия. Однако с практической точки зрения следует правильно оценить возможности лабораторной службы, ког-

да по небольшому фрагменту опухоли необходимо выполнить иммуногистохимическое и генетическое исследования. Учитывая это, в последние годы при расположении опухоли в переднем средостении мы предпочитаем парастернальную медиастинотомию и иссечение участка новообразования в открытом варианте. Эта операция хорошо переносится пациентами, удается получить большой фрагмент опухоли, быстро поставить точный диагноз и определить тактику лечения. Аналогичной тактики придерживается Пикин О. В. и соавт. [15]. Сложнее обстоит дело при локализации опухоли в заднем средостении, в плевральной полости. В этих ситуациях мы применяли трансбронхиальную или трансэзофагальную биопсию под контролем эндоУЗИ. Для быстрого исключения внегонадной дисгерминогенной опухоли анализировали уровни трех основных маркеров в сыворотке крови, характерные для этого новообразования – альфа-фетопротеина (АФП), β хорионального гонадотропина (β-ХГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [15, 19, 22]. Эти опухоли могут быстро увеличиваться в размере, но и так же быстро регрессировать в ответ на химиолучевую терапию.

Гигантские опухоли средостения занимают большой объем грудной клетки, контактируют со многими структурами и органами, с грудной стенкой. Это затрудняет определение непосредственного источника роста данного новообразования. Не всегда его можно определить даже во время операции. До операции трудности возникают при определении резектабельности, при неубедительной визуализации прорастания соседних органов, сосудов и сердца. При КТ, ПЭТ КТ, МРТ нет объективных критериев подобной инвазии. Убедительные результаты имеются лишь при трансмуральном прорастании органов, сердца, сосудов, предложены критерии инвазии [12]. До операции у наших пациентов практически всегда не исключалось прорастание соседних органов или структур. Однако истинную инвазию подтвердили во время операции только у 4 больных.

С технической точки зрения хирургия гигантских опухолей внутригрудной локализации требует наличия хорошо подготовленной команды хирургов, анестезиологов и реаниматологов. Во время всего периоперационного периода возможны ситуации, требующие незамедлительных решений и действий. Многокомпонентный анализ данных дооперационного инструментального обследования и их сопоставление с клиническими проявлениями заболевания позволяют адекватно выбрать вариант лечения, особенности анестезиологического обеспечения, хирургический доступ, а также осуществить основной этап операции по удалению опухоли большой массы. При гигантских новообразованиях часто это основано на субъективной оценке, на опыте оперирующего хирурга. Наш представленный опыт свидетельствует о возможности радикального удаления гигантских опухолей даже в случаях ранее выполненной эксплоративной торакотомии (4 пациента).

Гигантские опухоли в ограниченном внутригрудном пространстве на любом этапе могут обуславливать ситуации, угрожающие жизни пациента и требующие незамедлительных решений. От сдавления страдают прежде всего полые вены и предсердия с нарушением притока крови к сердцу и развитием сердечной недостаточности. Возможно нарушение ритма сердечной деятельности. Ситуация обычно усугубляется в горизонтальном положении, а также на боку, противоположном локализации опухоли. У некоторых пациентов вводный наркоз, интубацию трахеи пришлось начинать при вертикальном положении грудной клетки. После начала ИВЛ удавалось уложить больного в соответствующую позицию с приподнятой верхней частью тела и быстро начать операцию. У нас не было ситуаций, связанных с выраженными нарушениями гемодинамики и ИВЛ на вводном наркозе. Теоретически декомпрессия грудной клетки путем торакотомии или стернотомии может купировать подобные клинические проявления. К этому следует быть готовым перед вводным наркозом, чтобы по неотложным показаниям выполнить доступ.

Гигантская опухоль уменьшает рабочее пространство в грудной клетке, ограничивая хирургические манипуляции. Фрагментирование новообразования, поэтапное удаление большей части опухоли – вынужденная мера, которая ставит под сомнение абластичность вмешательства. Однако в исключительных случаях это можно считать обоснованным приемом, когда сохраняется угрожающий компрессионный синдром или существует угроза повреждения сосудов при их отделении от новообразования «вслепую». При разрушении опухоли возможно паренхиматозное кровотечение из нее. Однако у наших пациентов оно не носило фатальный характер. Гемостаз достигался тампонированием и прижатием. Нельзя игнорировать и временной фактор – чем быстрее опухоль будет удалена, тем меньше кровопотеря из ткани опухоли. По показаниям восполнение кровопотери проводили за счет компонентов донорской крови, а также предварительно заготовленной аутокрови. Интраоперационную реинфузию, особенно в условиях деструкции опухоли, мы не производили. Разрешительных документов к ней при подобных ситуациях нет.

Гигантские размеры внутригрудных опухолей вызывают трудности и при правильной окончательной морфологической интерпретации. Как правило, клеточный состав в разных частях новообразования может иметь различное строение. Мультифокальная биопсия послеоперационного макропрепарата – единственная возможность адекватно установить окончательный диагноз. Такого мнения придерживается и Пикин О. В. с соавторами [15]. По этой же причине трансторакальная пункция только из одной части гигантской опухоли может оказаться причиной диагностической ошибки. Спорной остается рациональность проведения многократных трансторакаль-

ных биопсий различных участков опухоли, так как полученный материал по количеству и качеству не может конкурировать со всей удаленной опухолью. Ни в одном случае, несмотря на большие размеры опухоли, у наших пациентов не было метастатического поражения удаленных лимфатических узлов.

Во всех случаях операцию по удалению гигантской опухоли внутригрудной локализации расценивали как часть комбинированного противоопухолевого лечения. Однако в соответствии с распространенностью, морфологическим строением опухоли и радикальностью операции нехирургические методы лечения были показаны только 6 (31,6%) из 19 больных.

В качестве примера успешного удаления гигантской опухоли правого гемоторакса приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Ч. 64 лет поступила в клинику с жалобами на ощущение тяжести в правой половине грудной клетки, одышку при физической нагрузке, на периодически возникающие отеки нижних конечностей, невозможность спать на спине из-за нарастания одышки и появления учащенного сердцебиения. Кроме этого, пациентка отмечала отечность лица, снижение массы тела в течение последних месяцев. Считала себя больной в течение 18 лет, когда в возрасте 46 лет у нее при рентгенологическом обследовании выявили патологическую тень новообразования средостения. Клинических проявлений заболевания не было, и пациентка отказалась от дальнейшего обследования и лечения. Ей периодически выполняли рентгенографию органов грудной клетки, при которой диагностировали постепенное увеличение опухоли в размере. Спустя 17 лет появилась и стала нарастать одышка при физической нагрузке, затем появились все вышеописанные жалобы. Направлена на обследование в УКБ № 1 Сеченовского Университета. При осмотре определялся синдром верхней полой вены: расширение сосудистой сети подкожных вен верхней половины туловища, лицо отечное и синюшное, что усиливалось при наклоне тела вперед и вниз. В области голеностопных суставов также отмечалась отечность. Аускультативно справа дыхание не выслушивалось. Периферические лимфоузлы были не увеличены. При КТ ОГК обнаружили, что опухоль достигла гигантских размеров (рис. 1), занимает практически всю правую плевральную полость, сместив сердце и органы средостения в противоположную сторону. Правое легкое сдавлено опухолью, складывалось впечатление о его прорастании. При ЭхоЭКГ визуализация полостей и сердечных клапанов была затруднена из-за изменения анатомии вследствие смещения сердца. Диагностировали признаки легочной гипертензии. При УЗИ внутренних органов отдаленных метастазов не выявили. Произвели трансторакальную пункционную биопсию. При морфологическом исследовании биоптата выявили картину неврогенной опухоли.

Клинический диагноз: гигантская неврогенная опухоль правого гемоторакса, осложненная компрессионным синдромом, дислокацией сердца в левую плевральную полость. Субтотальный коллапс правого легкого. Синдром верхней полой вены. Легочная гипертензия. Хроническая сердечно-легочная недостаточность.

По жизненным показаниям больную оперировали. Выполнили передне-боковую торакотомию по 4 межреберью. Тотчас в ране оказалась плотная опухоль гигантских размеров. Эвакуировано около 130 мл прозрачной серозной жидкости. Какие-либо периопухолевые манипуляции были затруднены, в связи с чем произвели расширение хирургического доступа путем пересечения хрящевых частей выше- и нижележащих ребер. После этого компрессия уменьшилась, опухоль стала менее напряженной, а анестезиолог отметил улучшение гемодинамики. При дальнейшей ревизии выявили, что спаечного процесса в плевральной полости нет. Опухоль вывихнули в рану, удалили. Ножка новообразования располагалась в области костно-диафрагмального угла. Ее прошили сшивающим аппаратом УО-40 и отсекли. Вес опухолевого узла составил 2500 г (рис. 2 а, б). Сдавленное правое легкое включилось

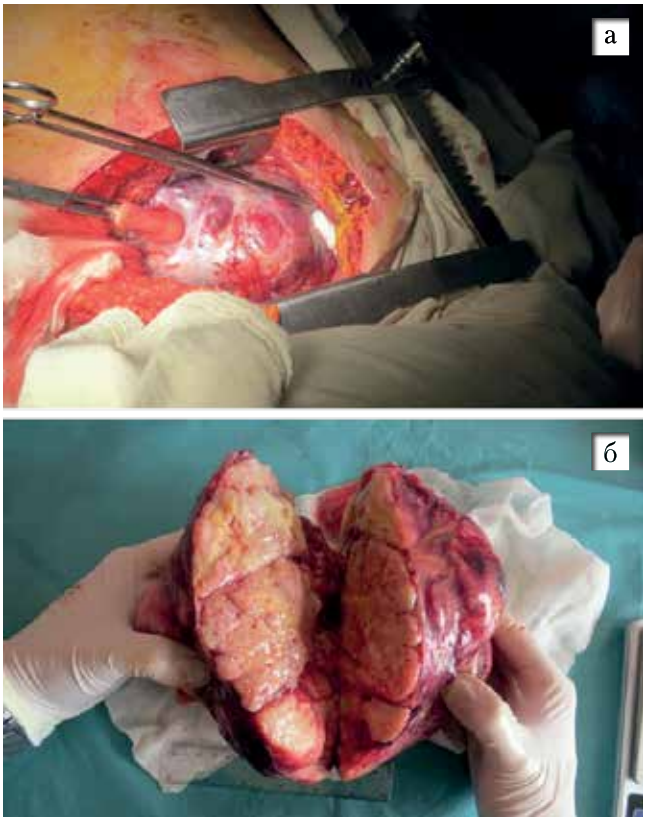


Рис. 2. *Больная Ч. Интраоперационное фото. Выполнили торакотомию (а). В ране видна крупная бугристая опухоль. Макропрепарат (б). На разрезе удаленная опухоль желто-розового цвета*

Fig. 2. *Patient Ch. The intraoperative photo. A thoracotomy was performed (a). A large bumpy tumor is visible in the wound. A gross specimen (b). When sectioned, the removed tumor is yellow-pink in color*

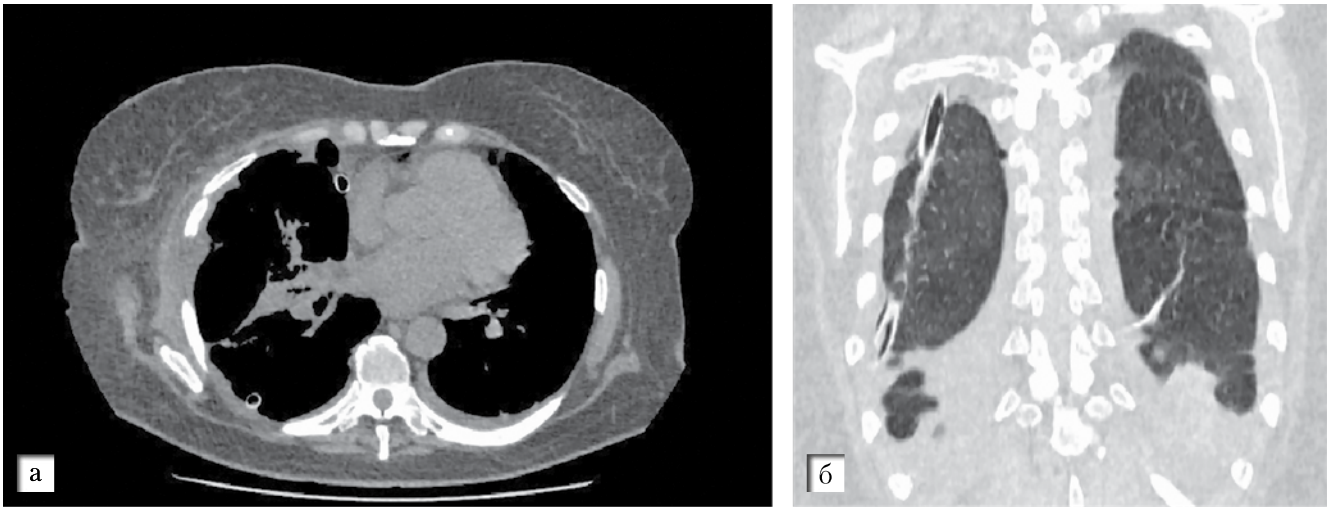


Рис. 3. *Больная Ч. 64 лет. КТ ОГК на 3 сутки после операции (а) – медиастинальный режим сканирования – отсутствие опухоли в правом гемотораксе (б) – 3D-реконструкция. Правое легкое расправлено. Определяются небольшие участки пневмофиброза. В правой плевральной полости трубчатые дренажи*

Fig. 3. *Patient Ch. 64 years old. Chest CT of on day 3 after surgery (a) – the mediastinal scanning mode – no tumor is visualized in the right hemothorax (b) – 3D reconstruction. The right lung has expanded. Small areas of pneumofibrosis are visualized. There are tubular drains in the right pleural cavity*

в вентиляцию, хорошо расправилось и приобрело розовый цвет.

Послеоперационный период протекал гладко. На вторые сутки пациентка отметила улучшение дыхания, повышение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с предоперационным периодом. Спала при горизонтальном положении тела. При контрольной КТ ОГК на 3 сутки после операции опухоль не обнаружили, правое легкое было полностью расправлено (рис. 3 а, б). При морфологическом исследовании выявили картину нейрофибромы. Больную выписали на 8 сутки после операции для амбулаторного лечения.

Комментарий. Длительный 18-летний анамнез заболевания привел к образованию гигантской опухоли, появлению компрессионного синдрома и угрозы для жизни пациентки. Своевременная операция могла бы предотвратить подобную ситуацию. Несмотря на гигантские размеры, опухоль оказалась вполне резектабельной.

Выводы

В настоящее время нет общепринятого понятия «гигантская опухоль», в т. ч. внутригрудной локализации, что необходимо для сортировки пациентов, адекватного определения технических возможностей хирургического удаления и оценки результатов лечения. Наличие опухоли гигантских размеров, даже с выраженным компрессионным синдромом, не является признаком нерезектабельности.

1. Инструментальные методы лучевой диагностики не имеют абсолютных критериев нерезектабельности, и окончательное решение о возможности и радикальности вмешательства принимается во время операции.

2. При гигантских размерах новообразования, положительных показателях маркеров, характерных для внегонадной дисгерминогенной опухоли, хирургическое лечение не может считаться приоритетным, а лекарственную терапию можно начинать по жизненным показаниям и без морфологической верификации процесса.

3. В большинстве случаев удается радикально удалить только гигантскую опухоль, без резекции соседних органов и структур. При инвазиях оправданы комбинированные резекции, в т. ч. с применением кардиохирургических технологий. Это возможно только в условиях многопрофильных высокоспециализированных медицинских учреждений.

Конфликт интересов. Конфликт интересов у авторов отсутствует.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблицов Ю. А., Аблицов А. Ю., Василашко В. И., Орлов С. С. Хирургическое лечение гигантских опухолей грудной клетки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 126–128.

2. Басанкин И. В., Порханов В. А., Тахмазян К. К., Кононенко В. Б., Штрауб В. В, Ситник С. Д., Зяблова Е. И., Пашкова И. А., Федорченко А. Н., Бухтояров А. Ю. Гигантоклеточная опухоль грудного отдела позвоночника. Клинический случай эффективной радикальной спондилэктомии трех позвонков // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 21–27.

3. Брайерли Дж. Д., Господарович М. К., Виттекинд К. (ред.) TNM классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. Дубова Е. А., Павлов К. А. – М.: Логосфера, 2018.

4. Ветшев П. С., Аблицов Ю. А., Аблицов А. Ю., Василашко В. И., Крячко В. С., Лукьянов П. А. Многоэтапное хирургическое лечение рецидивирующей тимомы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 142–144.

5. Гагуа Р., Кучава В., Гзиришвили Л., Ломидзе З. Диагностика и результаты хирургического лечения редких гигантских опухолей внутригрудной локализации // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 6. – С. 21–25.

6. Ганул А. В., Борисюк Б. А., Семиволос А. В., Кондрацкий Ю. Н., Шевченко А. И., Совенко В. М., Кобзев О. И., Бороров Л. В. Гигантские опухоли внутригрудной локализации // Клиническая онкология. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 20–24.

7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 80, № 2 (Прил. 1) – С. 160.

8. Давыдов М. И., Давыдов М. М., Герасимов С. С., Чарчян Э. Р., Груздев В. Е., Мачаладзе З. О., Абдулаев А. Г., Тагиева Х. С. Хирургическое лечение больного с гигантской нейросаркомой заднего средостения // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26, № 1. – С. 73–75.

9. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О. и др. Лечение внегонадных герминогенных опухолей средостения. Высокие технологии в онкологии. Материалы 5 Всерос. съезда онкологов. – Казань, 2000. – С. 43.

10. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Мачаладзе З. О., Тюляндин С. А., Ахмедов Б. Б и др. Внеганадные опухоли средостения // Вестник РОНЦ им. акад. Н. Н. Блохина. – 2007. – Т. 18, № 4. – С. 43– 49.

11. Колбанов К. И., Пикин О. В., Рябов А. Б., Глушко В. А. Опухоли средостения: классификации // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 471–478.

12. Королева И. М., Паршин В. Д., Мухаматуллина Э. З., Мищенко М. А. Возможности широкодетекторной МСКТ в оценке инвазии структур средостения при гигантских новообразованиях органов грудной клетки // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 24, № 9. – С. 595–602.

13. Мачаладзе З. О., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Карселадзе А. И. Савелов Н. А. Опухоли мягких тканей средостения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 59–65.

14. Паршин В. Д., Мирзоян О. С., Титов В. А., Паршин А. В., Зулуфова И. Д. Хирургическое лечение гигантской тимомы, осложненной компрессионным синдромом органов груди // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 1. – С. 59–65.

15. Пикин О. В., Александров О. А. Диагностические и лечебно-тактические ошибки у больных с опухолями средостения. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 72–78.

16. Трахтенберг А.Х. Опухоли средостения. В кн.: В. И. Чиссов (ред.) Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. – Москва, 1989. – С. 278–290.

17. Ahmad U., Yao X., Detterbeck F., Huang J., Antonicelli A., Filosso P. L, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2015. – Vol. 149, № 1. – P. 95–100. https://doi org/10 1016/j jtcvs 2014 09 124

18. Cardillo G., Carleo F., Khalil M. W., Carbone L., Treggiari S., Salvadori L., et al. Surgical treatment of benign neurogenic tumours of the mediastinum: single institution report // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008. –Vol. 34, № 6. – P. 1210–1214. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.006

19. Donohue J. P., Foster R. S. Management of retroperitoneal recurrences: Seminoma and Nonseminoma // Urol Clin N Am. – 1996. – Vol. 21. – P. 761–772.

REFERENCES

1. Ablitsov Yu. A., Ablitsov A. Yu., Vasilashko V. I., Orlov S. S. Surgical treatment of giant tumors of the chest. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova,* 2008, vol. 3, no. 2, pp. 126–128. (In Russ.)

2. Basankin I. V., Porkhanov V. A., Takhmazyan K. K., and Kononenko V. B., Straub V. V., Sitnik S. D., Zyablova E. I., Pashkova I. A., Fedorchenko A. N., Bukhtoyarov A. Yu. Giant cell tumor of the thoracic spine. Clinical case of effective radical spondylectomy of three vertebrae. *Innovacionnaja medicina Kubani,* 2017, vol. 3, no. 6, pp. 21–27. (In Russ.)

3. Brierley J. D., Gosdarovic M. K., Wittekind K., eds. *TNM klassifikacija zlokachestvennyh opuholej.* (Russ. Ed.: TNM classification of malignant tumors). Translited from English by Dubova E. A., Pavlov K. A., Moscow, Logosphere Publ., 2018.

4. Vetshev P. S., Ablitsov Yu. A., Ablitsov A. Yu., Vasilashko V. I., Kryachko V. S., Lukyanov P. A. Multi-stage surgical treatment of recurrent thymoma. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova,* 2017, vol. 12, no. 4, pp. 142–144. (In Russ.)

5. Gagua R., Kuchava V., Gzirishvili L., Lomidze Z. Diagnosis and results of surgical treatment of rare giant intrathoracic tumors. *Hirurgija im. N. I. Pirogova.* 2017, no. 6, pp. 21–25. (In Russ.)

6. Ganul A. V., Borisyuk B. A., Semivolos A. V., Kondratsky Yu. N., Shevchenko A. I., Sovenko V. M., Kobzev O. I., Bororov L. V. Giant tumors of intrathoracic localization. *Klinicheskaja onkologija.* 2017, vol. 6, no. 2, pp. 20–24. (In Russ.)

7. Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2008. *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN,* 2010, vol. 80, no. 2, 160 p. (Appen. 1). (In Russ.)

8. Davydov M. I., Davydov M. M., Gerasimov S. S., Charchyan E. R., Gruzdev V. E., Machaladze Z. O., Abdulaev A. G., Tagieva H. S. Surgical treatment of a patient with giant neurosarcoma of the posterior mediastinum. *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN,* 2015, vol. 26, no. 1, pp. 73–75. (In Russ.)

9. Davydov M. I., Polotsky B. E., Machaladze Z. O. et al. Treatment of extragonadal germ cell tumors of the mediastinum. *Vysokie tehnologii v onkologii. Materialy 5 Vseros. s'ezda onkologov.* [High technologies in oncology. Abst. Book of the Vth All-Russian congress of oncologists]. – Kazan, 2000, 43 p. (In Russ.)

10. Davydov M. I., Polotsky B. E., Machaladze Z. O., Tyulyandin S. A., Akhmedov B. B. et al. Extraganadal tumors of the mediastinum. *Vestnik RONC im. akad. N. N. Blohina,* 2007, vol. 18, no. 4, pp. 43–49. (In Russ.)

11. Kolbanov K. I., Pikin O. V., Ryabov A. B., Glushko V. A. Tumors of the mediastinum: classifications. *Onkologija. Zhurnal im. P. A. Gercena,* 2019, vol. 8, no. 6, pp. 471–478. (In Russ.)

12. Koroleva I. M., Parshin V. D., Mukhamatullina E. Z., Mishchenko M. A. Possibilities of wide-detector MSCT in assessing invasion of mediastinal structures in giant neoplasms of the chest organs, *Consilium Medicum.* 2019, vol. 24, no. 9, pp. 595–602. (In Russ.)

13. Machaladze Z. O., Davydov M. I., Polotsky B. E., Karseladze A. I. Savelov N. A. Tumors of the soft tissues of the mediastinum. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija,* 2008, no. 1, pp. 59–65. (In Russ.)

14. Parshin V. D., Mirzoyan O. S., Titov V. A., Parshin A. V., Zulufova I. D. Surgical treatment of giant thymoma complicated by chest compression syndrome. *Zhurnal im. N. I. Pirogova Khirurgiya,* 2019, no. 12, pp. 132–136. (In Russ.)

15. Pikin O. V., Alexandrov O. A. Diagnostic and therapeutic-tactical errors in patients with mediastinal tumors. *Onkologija. Zhurnal im. P. A. Gercena,* 2020, vol. 9, no. 1, pp. 72–78. (In Russ.)

16. Trakhtenberg A. Kx. *Opuholi sredostenija. V kn.: V. I. Chissov (eds.) Kombinirovannoe i kompleksnoe lechenie bol'nyh so zlokachestvennymi opuholjami.* [Tumors of the mediastinum. In: Combined and complex treatment of patients with malignant tumors], Moscow, 1989, pp. 278–290.

17. Ahmad U., Yao X., Detterbeck F., Huang J., Antonicelli A., Filosso P. L, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc. Surg.,* 2015, vol. 149, no. 1, pp. 595–602. https://doi org/10 1016/j jtcvs 2014 09 124

18. Cardillo G., Carleo F., Khalil M. W., Carbone L., Treggiari S., Salvadori L., et al. Surgical treatment of benign neurogenic tumours of the mediastinum: single institution report. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2008, vol. 34, no. 6, pp. 1210–1214. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.006

19. Donohue J. P., Foster R. S. Management of retroperitoneal recurrences: Seminoma and Nonseminoma. *Urol. Clin. N. Am.,* 1996, vol. 21, no. 4, pp. 761–772.

20. Fujimoto K., Hara M., Tomiyama N., Kusumoto M., Sakai F., Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classifcation of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) General Rules for the Study of Mediastinal Tumors// Oncol Rep. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 565–572. https://doi.org/10.3892/or.2013.2904

21. Huang J., Ahmad U., Antonicelli A., Catlin A. C., Fang W., Gomez D., et al. Development of the international thymic malignancy interest group international database: an unprecedented resource for the study of a rare group of tumors // J Thorac Oncol. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 1573–1578. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000269

22. Scardino P. T., Cox H. D., Waldmann T. A. et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis // J. Urol. – 1977. – Vol. 118, № 6 – P. 994–999.

20. Fujimoto K., Hara M., Tomiyama N., Kusumoto M., Sakai F., Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classifcation of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. *Oncol. Rep.,* 2008, vol. 31, no. 2, pp. 565–572. https://doi.org/10.3892/or.2013.2904

21. Huang J., Ahmad U., Antonicelli A., Catlin A. C., Fang W., Gomez D., et al. Development of the international thymic malignancy interest group international database: an unprecedented resource for the study of a rare group of tumors. *J. Thorac. Oncol.,* 2014, vol. 9, no. 10, pp. 1573–1578. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000269

22. Scardino P. T., Cox H. D., Waldmann T. A. et al. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J. Urol.,* 1977, vol. 118, no. 6, pp. 994–999.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Паршин Владимир Дмитриевич
Д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
лауреат Государственной премии РФ
Руководитель центра торакальной хирургии,
заведующий кафедрой торакальной хирургии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: vdparshin@yandex.ru

ФГАО ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Королева Ирина Михайловна
Д.м.н., профессор, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 1, Клинического центра им. Н. В. Склифосовского
E-mail: mmact01@yandex.ru

Паршин Алексей Владимирович
К.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 Клиники им. Н. В. Склифосовского
E-mail: pappatachipro@gmail.com

Мищенко Мария Александровна
К.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 1,
Клинического центра им. Н. В. Склифосовского
E-mail: medic_maria@mail.ru

Паршин Валерий Владимирович
К.м.н., врач – торакальный хирург,
онколог хирургического-онкологического отделения Университетской клинической больницы № 1,
Клинического центра им. Н. В. Склифосовского
E-mail: vaparshin@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir D. Parshin
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences,
Laureate of the State Prize of the Russian Federation
Head of Thoracic Surgery Center,
Head of Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education
Email: vdparshin@yandex.ru

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechemov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991

Irina M. Koroleva
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Radiologist of the Radiological Diagnostic Department,
University Hospital no. 1, Sklifosovsky Clinical Center
Email: mmact01@yandex.ru

Aleksey V. Parshin
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Faculty Surgery Department no. 1, Sklifosovsky Clinics
Email: pappatachipro@gmail.com

Maria A. Mischenko
Candidate of Medical Sciences,
Radiologist of the Radiological Diagnostic Department, University Hospital no. 1,
Sklifosovsky Clinical Center
Email: medic_maria@mail.ru

Valery V. Parshin
Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon,
Oncologist of Surgical Oncology Department,
University Hospital no. 1,
Sklifosovsky Clinical Center
Email: vaparshin@yandex.ru

Понасенко Александра Владимировна
Врач-анестезиолог отделения анестезиологии
Университетской клинической больницы № 1,
Клинического центра им. Н. В. Склифосовского
E-mail: Alexandra.panacenko@yandex.ru

Aleksandra V. Ponasenko
Anesthesiologist of Anesthesiology Department,
University Hospital no. 1,
Sklifosovsky Clinical Center
Email: Alexandra.panacenko@yandex.ru

Поступила 06.03.2023

Submitted as of 06.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002-078
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37

Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике

Н. Л. КАРПИНА, А. Д. ЕГОРОВА, Я. О. ЧЕСАЛИНА, И. Ю. ШАБАЛИНА, А. Э. ЭРГЕШОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать эффективность этиологической верификации микобактериоза легких при использовании на диагностических этапах разного биологического материала.

Материалы и методы. На базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» проведен анализ результатов этапных обследований 142 пациентов (период с 2018 по 2022 г.). Тип исследования: ретроспективное, проспективное, когортное, открытое. Критерии включения: этиологически верифицированный по данным комплексного микробиологического исследования (молекулярно-генетическими и культуральными методами) микобактериоз легких при ретроспективном анализе после всех этапов обследования. Критерии невключения: ВИЧ-инфекция. Среди включенных в исследование было 115 женщин и 27 мужчин, их возраст варьировал от 21 до 86 лет. Средний возраст составил 57,9 лет.

Все больные обращались в ФГБНУ «ЦНИИТ» для обследования по поводу впервые выявленных изменений в легких (бронхоэктазы, очаговые изменения, полостные образования). Для этиологической верификации диагноза выполнялось микробиологическое исследование мокроты (1 этап обследования); при получении отрицательных результатов назначалась бронхоскопия и для микробиологической и молекулярно-генетической диагностики использовались бронхобиопсии как 2 этап. При отрицательных результатах 2 этапа пациенту рекомендовалось проведение диагностической резекции легкого – 3 этап обследования. На всех этапах биологический материал направлялся на комплексное микробиологическое исследование: люминесцентная микроскопия для выявления кислотоустойчивых микобактерий, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) для выявления ДНК НТМБ. Идентификация НТМБ проводилась молекулярно-генетическими методами ПЦР на наличие ДНК МБТ/НТМБ («СИНТОЛ», Россия) и на ДНК-стрипах (GenoType Mycobacterium CM\AS Hain Lifescience, Германия). Культивирование биологического материала проводилось на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT960 (BD, USA).

Диагноз «микобактериоз» был установлен в соответствии с диагностическими критериями, предложенными в руководстве Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) (2020): выявление НТМБ в 2 образцах мокроты или в 1 образце материала бронхобиопсии или в 1 образце операционного материала [15].

Данные по исследованию включались в таблицу программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США) для статистической обработки. Уровень статистической значимости различий принят как 0,05.

Результаты. Установлено, что как этиологически значимые в 93,0% определяются медленнорастущие НТМБ, из них 78,1% – *M. avium*, быстрорастущие НТМБ представлены только *M. Abscessus* – 7% наблюдений. При рентгенологическом обследовании бронхоэктатическая форма – 52,1% (74/142) выявлена чаще по сравнению с полостной – 30,9% (44/142) и очаговой – 16,9% (24/142) ($p<0,001$). При верификации микобактериоза у пациентов с негативной мокротой – 2 этап обследования – эффективность была 91,0% (80/88). Вне зависимости от рентгенологической формы заболевания и распространенности поражения при бронхоскопии в 85,2% случаев была выявлена патология трахеобронхиального дерева, в основном в виде бронхита с наличием гнойного секрета.

Ключевые слова: микобактериоз, диагностика, нетуберкулезные микобактерии, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, жБАЛ

Для цитирования: Карпина Н. Л., Егорова А. Д., Чесалина Я. О., Шабалина И. Ю., Эргешов А. Э. Аспекты этапной диагностики микобактериоза легких в реальной клинической практике // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 30–37. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37

Aspects of Stage-by-Stage Diagnosis of Pulmonary Mycobacteriosis in Real Clinical Practice

N. L. KARPINA, A. D. EGOROVA, Ya. O. CHESALINA, I. Yu. SHABALINA, A. E. ERGESHOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the effectiveness of etiological verification of pulmonary mycobacteriosis when using various biological materials at different diagnostic stages.

Subjects and Methods. In Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, CTRI, the results of stage-by-stage examinations of 142 patients (from 2018 to 2022) were analyzed. A retrospective, prospective, cohort, open study was conducted. Inclusion criteria: pulmonary mycobacteriosis etiologically verified by comprehensive microbiological examinations (molecular genetic and cultural tests) (with retrospective analysis after all stages of examination). Exclusion criteria: HIV infection. 115 women and 27 men were enrolled in the study, the age ranged from 21 to 86 years, the mean age was 57,9 years.

All patients referred to CTRI for examination due to newly detected changes in the lungs (bronchiectasis, focal changes, and cavities). For etiological verification of the diagnosis, microbiological sputum testing was performed (Stage 1 of the examination); when negative

results were obtained, bronchoscopy was prescribed and bronchobiopsies were used for microbiological and molecular genetic diagnostics – Stage 2. In case of negative results of Stage 2, the patient was recommended to undergo a diagnostic resection of the lung – Stage 3 of the examination. At all stages, specimens were sent for comprehensive microbiological testing: fluorescent microscopy to detect acid-fact mycobacteria, real-time polymerase chain reaction (PCR-RV) to detect NTBM DNA. Identification of NTBMB was carried out by molecular genetic methods (PCR for the presence of MTB DNA/NTBM (SYNTOL, Russia), and on DNA strips (GenoType Mycobacterium CM\AS Hain Livescience, Germany)). Specimens were cultured on a liquid medium in the BACTEC MGIT960 (BD, USA).

The diagnosis of mycobacteriosis was established in accordance with the diagnostic criteria proposed in the guidelines of the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2020): detection of NTBM in 2 sputum samples or in 1 sample of bronchobiopsy specimens or in 1 surgical specimens [15].

The studied data were entered to the Microsoft Office Excel sheet (Microsoft, USA) for statistical processing; the level of statistical significance of differences was taken as 0.05.

Results. It was found that slow-growing NTBM were identified as etiologically significant in 93.0%, of which 78.1% was M. avium, fast-growing NTBM were represented only by M. abscessus, 7% of observations. During X-ray examination, the bronchiectatic form – 52.1% (74/142) was detected more often compared to the abdominal – 30.9% (44/142) and focal forms – 16.9% (24/142) (p<0.001). When verifying mycobacteriosis in patients with a negative sputum test – Stage 2 of the examination – the effectiveness was 91.0% (80/88). Regardless of the radiological form of the disease and dissemination of the disease, bronchoscopy revealed pathology of the tracheobronchial tree in 85.2% of cases, mainly in the form of bronchitis with purulent secretions.

Key words: mycobacteriosis, diagnostics, non-tuberculosis mycobacteria, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, jBAL

For citations: Karpina N. L., Egorova A. D., Chesalina Ya. O., Shabalina I. Yu., Ergeshov A. E. Aspects of Stage-by-Stage Diagnosis of Pulmonary Mycobacteriosis in Real Clinical Practice. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 30–37 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37

Для корреспонденции:
Карпина Наталья Леонидовна
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Correspondence:
Natalya L. Karpina
Email: natalya-karpina@rambler.ru

Введение

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ) – заболевание инфекционной природы, этиологическим агентом которого являются нетуберкулезные микобактерии с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления [19]. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) относятся к условно-патогенным микроорганизмам, способным вызывать большой спектр заболеваний – от минимально симптоматических самоограничивающихся инфекций до прогрессирующих и угрожающих жизни заболеваний дыхательной системы и других органов [17]. НТМБ присутствует в виде составляющих в микробиоте дыхательных путей и часто колонизирует дыхательные пути человека, особенно в случае патологического структурного ремоделирования бронхолегочной системы [17, 19, 23]. Данные популяционных исследований показывают, что распространенность нетуберкулезного микобактериоза увеличивается от 2,5 до 8% в год [13, 15], причем распространенность различных видов НТМБ определяется, помимо других факторов, и географическим аспектом. В Европейском регионе, как правило, преобладают медленнорастущие НТМБ, а наиболее распространенным видом является *M. avium* [8].

Рентгеносимеотика при микобактериозе легких представлена различными паттернами, начиная от единичных очагов и заканчивая синдромами: диссеминации, округлого образования, инфильтрации, полостного образования, что затрудняет дифференциально-диагностический поиск [5, 9]. Вариабельность клинической картины при микобактериозе обуславливает схожесть с большинством заболеваний бронхолегочной системы, что снижает частоту своевременной диагностики [1]. В эпидемическом отношении для человека наибольшую опасность представляют: *M. avium complex* (MAC) – (до 75% случаев), *M. kansasii, M. xenopi, M. malmoense, M. abscessus, M. chelonei, M. fortuitum* [4, 7].

В случае выявления бронхоэктатической или полостной формы (полости крупных размеров) микобактериоза по данным КТ ОГК этиологическая верификация микобактериоза, как правило, не сопряжена с трудностями: НТМБ более чем в половине случаев выявляются в мокроте [5]. У пациентов с негативной мокротой вторым этапом диагностического процесса является выполнение бронхоскопического исследования с комплексом бронхобиопсий, обязательно включающих бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) [20, 22], что соответствует актуальным рекомендациям по диагностике и лечению микобактериоза ATS/ERS/ESCMID/IDSA [15]. Эффективность выявления НТМБ в жидкости БАЛ (жБАЛ) и бронхиальном смыве определяется распространенностью легочного поражения и проявлениями его при КТ-ОГК [18, 20, 22, 23]. Sugihara E. и соавт. (2003) сообщалось, что у пациентов с отрицательными результатами исследования мокроты и выявлением полостей распада и/или бронхоэктазов при рентгенологическом исследовании легких проведение прямой микроскопии жБАЛ

с окрашиванием по Цилю – Нильсену обеспечивало обнаружение КУМ в 50,0% (8/16) наблюдений, ПЦР-идентификация *M. avium complex* (МАС) отмечена в 66,7% (10/15), а культуральное исследование определило МАС в 93,7% (15/16) наблюдений. В образцах браш-биопсии МАС были выявлены у 35,7% (5/14), а в материале трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) – у 40,0% (2/5) пациентов [22]. В более поздних исследованиях эффективность бронхобиопсий составляла от 32,3% до 44,4% [2, 3, 5, 12], а после внедрения бронхоскопических биопсий с ультразвуковой навигацией увеличилась до 61,9% – 66,7% [11, 16].

В исследованиях, посвященных эффективности выявления НТМБ в материале бронхобиопсий, уделяется внимание оценке эндоскопических проявлений микобактериальной инфекции [6, 10, 12, 21, 22, 23]. Так, Sekine A. и соавт. (2017) при бронхоскопии с ТББЛ у 38 пациентов с подозрением на микобактериоз выделили по результату осмотра трахеобронхиального дерева (ТБД) группу, в которой отмечен локальный бронхит с дренированием отделяемого гнойного характера из бронхов (n = 15) и группу без отделяемого (n = 23). В группе с дренированием отделяемого процент выявления гранулематозного воспаления в материале ТББЛ был значимо выше (53,3% vs 13,0%, p = 0,01) [21]. В публикации Хон Г. С. и соавт. [10] при проведении фибробронхоскопии у 39 пациентов, отмечали, что эндоскопическая картина при микобактериозе легких или ВГЛУ характеризуется наличием патологии в 88% (37/39) случаев. Были выявлены рубцовые изменения ТБД в 62% наблюдений, чаще с обеих сторон (75%), признаки диффузного катарального эндобронхита – 38%, атрофия и фиброзная трансформация слизистой оболочки бронхов – 38%, поструб цовая пигментация – 17%, бронхонодулярные свищи – 10%, правосторонний стеноз бронхов – 8%. В исследовании Карпиной Н. Л. и соавт. (2020)

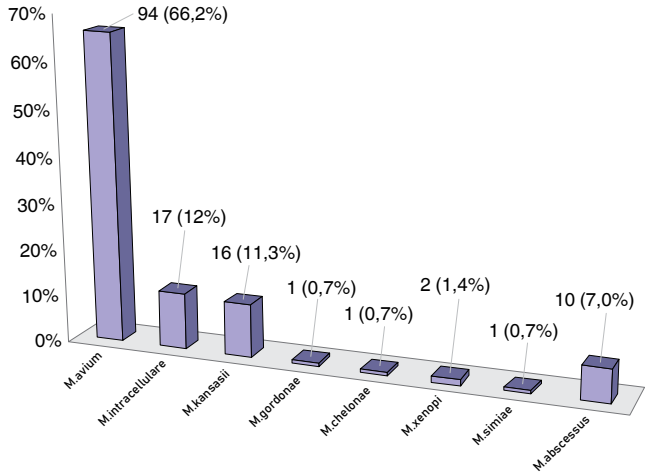


Рис. 1. *Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий*

Fig. 1. *Species diversity of nontuberculous mycobacteria*

на когорте пациентов с микобактериозом, рентгенологически проявившемся полостными образованиями легких [6] по данным эндоскопического исследования, только в 20% (7/35) случаев патология в бронхах не отмечена, у остальных были выявлены различные патологические изменения ТБД. Из них в бронхах наиболее часто выявлялись: локальный или диффузный неспецифический эндобронхит 1–2 степени интенсивности воспаления с наличием слизисто-гнойного или гнойного секрета: в 14/35 (40%) и 11/35 (31,4%) наблюдений соответственно. Реже – в 3/35 (8,6%) случаев – был выявлен атрофический эндобронхит. Подобная частота патологии ТБД (неспецифический бронхит – в 45%, рубцовый стеноз бронхов – в 18%, эктазии сосудов – в 2% случаев) отмечена и в исследовании Эргешова А. Э. и соавт. [12]. В исследованиях, посвященных диагностике микобактериоза, отмечено, что в случае отсутствия НТМБ в мокроте и материале бронхобиопсий требуется проведение хирургической диагностики, что обеспечивает эффективность верификации микобактериоза в 100% случаев [3, 5, 17, 22]. В свете вышеизложенного представляется актуальным и практически значимым оценить информативность исследования различного диагностического материала в верификации НТМ, проанализировать спектр выявляемых НТМБ, рентгенологических проявлений и особенностей эндоскопической патологии на репрезентативной когорте пациентов с микобактериозом, верификация диагноза которым была выполнена в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Результаты исследования

Среди включенных в исследование пациентов 1 этап обследования был выполнен у 142/142 чел. (100%), 2 этап – у 88/142 (62,0%) и 3 этап – у 8/142 (5,6%). Таким образом, инвазивные методы для верификации микобактериоза легких понадобились у 96/142 (67,6%) пациентов.

При этом в 93,0% (132/142) были определены как этиологически значимые медленнорастущие НТМБ (с преобладанием (66,2%) *M. avium* (рис. 1), быстрорастущие НТМБ были представлены только *M. abscessus* – 7% (10/142) наблюдений.

Среди клинико-рентгенологических форм микобактериоза легких преобладала бронхоэктатическая – 52,1% (74/142), реже встречались полостная – 30,9% (44/142) и очаговая – 16,9% (24/142).

Анализ эффективности верификации микобактериоза легких при исследовании различного диагностического материала показал, что НТМБ были обнаружены в мокроте у 38% (54/142 чел.) пациентов, в материале бронхобиопсий (в основном в жБАЛ) у 91% (80/88 чел.) пациентов, эффективность верификации при исследовании операционного материала составила 100% (8/8 чел.).

Таблица 1. **Эффективность верификации микобактериоза легких при разных рентгенологических формах на этапах обследования**

Table 1. **The effectiveness of verification of pulmonary mycobacteriosis in different radiological forms at the stages of examination**

Материал	Частота диагностики						*p*
	Бронхоэктатическая (*n*=74)		Полостная (*n*=44)		Очаговая (*n*=24)		
	абс. / *n*	%	абс. / *n*	%	абс. / *n*	%	
Мокрота	30 / 74	40,5%	17 / 44	38,6%	7 / 24	31,8%	$p_{1\text{-}2,\,2\text{-}3,\,1\text{-}3} > 0{,}05$
Бронхобиопсии	44 / 44	100%	22 / 27	81,5%	14 / 17	82,3%	$p_{1\text{-}2,1\text{-}3} < 0{,}05$ $p_{2\text{-}3} > 0{,}05$
Операционный материал	0	0	5 / 5	100%	3 / 3	100%	$p_{2\text{-}3} > 0{,}05$

Анализ эффективности диагностики микобактериоза легких на этапах обследования в зависимости от клинико-рентгенологической формы представлен в табл. 1.

При использовании мокроты (1 этап) не было статистически значимой разницы в частоте выявления НТМБ при разных формах микобактериоза. При использовании бронхобиопсий (2 этап) при бронхоэктатической форме микобактериоза эффективность верификации возбудителя составила 100% (44/44), что значимо выше, чем при полостной форме – 81,5% (22/27) (p=0,014, χ^2=6,165) и при очаговой – 82,3% (14/17) (p=0,028 χ^2=4,828).

Хирургическая биопсия понадобилась для верификации диагноза только пациентам с полостной и очаговой формами микобактериоза.

Проведен сравнительный анализ эффективности микробиологической и МГ-методов при различных формах микобактериоза (табл. 2).

Наиболее информативными являлись МГ-методы от 48,6% до 50,0% и культуральный метод (BACTEC MGIT960) – 100,0%.

Статистически значимых различий в эффективности МГМ и культурального методов выявления НТМБ в зависимости от рентгенологических проявлений (очаги, полости, бронхоэктазы) не было (p>0,05). Выявление НТМБ одновременно тремя методами отмечено только у трети пациентов и не зависело от рентгенологических проявлений микобактериоза легких.

Учитывая высокую эффективность верификации НТМБ на 2 этапе обследований, когда используются бронхобиопсии, был проведен анализ патологии трахеобронхиального дерева на уровне визуализации при бронхоскопии. Только у 14,8% (13/88) пациентов патологии не было, у 85,2% (75/88) эндоскопически установлено наличие патологических процессов.

Преимущественно (72% (54/75)) выявлялись двусторонние диффузные бронхиты: атрофические – в 33,3% (25/75) (рис. 2б), неспецифические 1–2 степени интенсивности воспаления – 20,0% (15/75) (рис. 2а), деформирующие – 18,7% (14/75).

При этом наличие локального секрета, в основном гнойного вида, было у 60% (45/75) пациентов. Несмотря на наличие локального гнойного отделяемого, в нашей клинике проводились таким пациентам не только бронхиальные смывы, но и БАЛ. Такие же приемы использовали другие исследователи при различных клинико-рентгенологических проявлениях легочной патологии [20], в том числе у пациентов с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей [18]. Ограниченная патология в виде локальных неспецифических бронхитов 1–2 степени была у 21/75 (37%) пациентов.

Изменения в виде рубцовых стенозов 1 степени, локальной пигментации, рубцовых изменений слизистой были у 13,3% (10/75) пациентов. Проведен сравнительный анализ патологии трахеобронхиаль-

Таблица 2. **Эффективность микробиологических и МГ-методов при верификации различных форм микобактериоза (*n* = 142 чел.)**

Table 2. **The effectiveness of microbiological and MG methods in the verification of various forms of mycobacteriosis (*n*=142 people)**

Материал	Частота верификации						*p*
	Бронхоэктатическая (*n*=74)		Полостная (*n*=44)		Очаговая (*n*=24)		
	абс. / *n*	%	абс. / *n*	%	абс. / *n*	%	
Люминесцентная микроскопия	21 / 74	28,4%	11 / 44	25,0%	3 / 24	12,5%	$p_{1\text{-}2} = 0{,}690$ $p_{1\text{-}3} = 0{,}195$ $p_{2\text{-}3} = 0{,}366$
ПЦР	36 / 74	48,6%	22 / 44	50%	9 / 24	40,9%	$p_{1\text{-}3} = 0{,}341$ $p_{2\text{-}3} = 0{,}323$
BACTEC	74 / 74	100	44 / 44	100%	24 / 24	100%	$p_{1\text{-}2,\,2\text{-}3,\,1\text{-}3} > 0{,}05$
Обнаружение возбудителя тремя методами	25 / 74	33,7%	15 / 44	34,1%	7 / 24	31,8%	$p_{1\text{-}2,\,2\text{-}3,\,1\text{-}3} > 0{,}05$

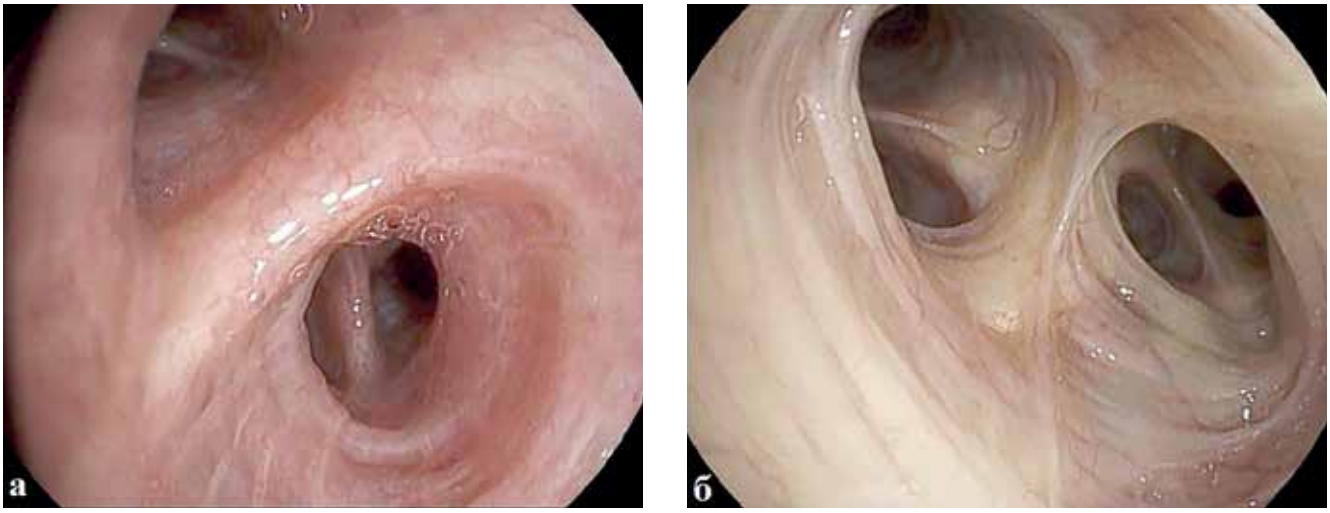


Рис. 2. *Эндофото патологии трахеобронхиального дерева у пациентов с микобактериозом: а) неспецифический бронхит 1 степени интенсивности воспаления (гиперемия, отечность слизистой); б) атрофический бронхит (бледность слизистой, обеднение сосудистого рисунка слизистой, истончение межбронхиальных шпор, зияние устьев бронхов)*

Fig. 2. *The endophoto of the pathology of the tracheobronchial tree in patients with mycobacteriosis: a) nonspecific bronchitis with the inflammation intensity of grade 1 (hyperemia, swelling of the mucosa); b) atrophic bronchitis (pallor of the mucosa, depletion of mucosal vascular pattern, thinning of interbronchial spurs, gaping of bronchial mouths)*

ного дерева в зависимости от клинико-рентгенологической формы микобактериоза легких (рис. 3).

При бронхоэктатической форме НТМ (48 пациентов) преобладал двусторонний диффузный атрофический бронхит – 79,7%, с наличием гнойного или слизисто-гнойного секрета в 69,7% наблюдений. При полостной форме (24 пациента) двусторонний диффузный деформирующий бронхит встретился в 59,6% наблюдений. При очаговой форме НТМ (19 пациентов) чаще наблюдались случаи двустороннего диффузного атрофического бронхита – 64,7%. Таким образом, вне зависимости от рентгенологических проявлений микобактериоза легких двусторонние воспалительные изменения бронхов отмечены в 59,6–79,7% наблюдений (p>0,05).

Выводы

1. При микобактериозе легких в 93,0% определены как этиологически значимые медленнорастущие НТМБ с преобладанием: *M. avium* – 78,1%,

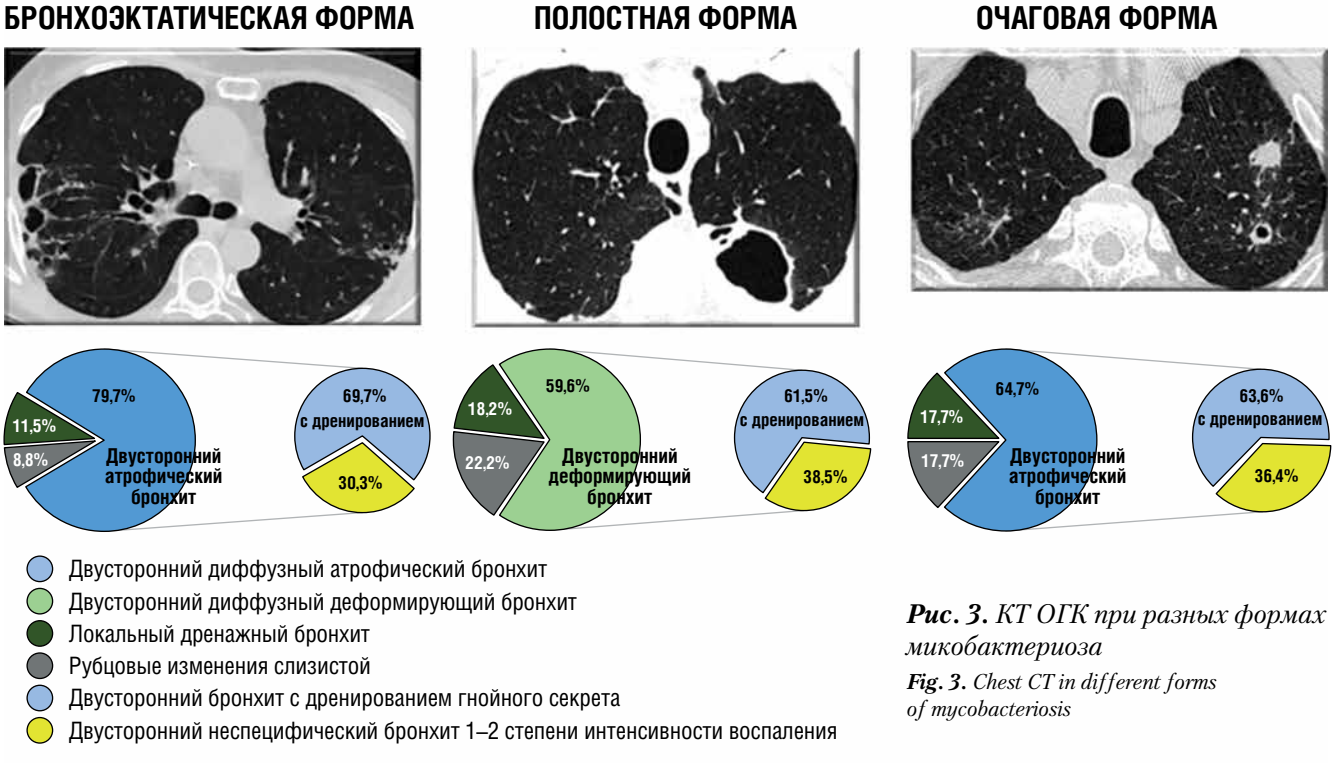


Рис. 3. *КТ ОГК при разных формах микобактериоза*

Fig. 3. *Chest CT in different forms of mycobacteriosis*

быстрорастущие НТМБ были представлены только *M. abscessus* в 7% наблюдений, без значимых различий по частоте в зависимости от рентгенологических проявлений.

2. При верификации микобактериоза легких высокая эффективность была на 2 этапе обследования – 91% (80/88) – использование бронхобиопсий. Этот этап использовался только у пациентов с негативной мокротой. В самых сложных случаях использовался для диагностики 3 этап – диагностические операции. При бронхоэктатической форме микобактериоза легких эффективность верификации возбудителя на 2 этапе составила 100%, что значимо выше, чем при полостной форме – 81,5% ($p < 0,05$) и при очаговой – 82,3% ($p < 0,05$). У пациентов, которым понадобился 3 этап обследования, были только полостная и очаговая формы микобактериоза.

3. В целом в исследуемой когорте больных с микобактериозом легких инвазивные методы верификации диагноза были необходимы в 67,6%, из них: бронхоскопия с комплексом биопсий – 62,0% и хирургические вмешательства – 5,6%.

4. При этиологической верификации микобактериоза легких молекулярно-генетические методы обеспечивают обнаружение ДНК НТМБ у 48,6% пациентов, у которых был положительным результат культурального метода (BACTEC MGIT960), что важно для уменьшения сроков диагностики.

5. При микобактериозе легких вне зависимости от рентгенологической формы заболевания и распространенности поражения при бронхоскопии в 85,2% случаев была выявлена патология, в основном в виде бронхита с наличием гнойного секрета.

Работа выполнена в рамках темы НИР № УН FURE-2022-0013 «Туберкулез и заболевания органов дыхания – современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях».

This research was carried out within the framework of Project No. UN FURE-2022-0013 Tuberculosis and Respiratory Diseases – Modern Multimodal Diagnostics and Rehabilitation in Comorbid Conditions.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. Н., Штанзе В. А., Гопоняко С. В., Золотухина Л. В. Клинико-рентгенологическая характеристика микобактериозов легких. Проблемы здоровья и экологии. 2017, № 2 (52), с. 38–43.
2. Владимирова Е. Б., Шмелев Е. И., Зайцева А. С. и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога. Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 11. с. 31–36. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000306
3. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Древаль П. А., Воробьев А. А., Исаева Ю. Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. Туберкулёз и болезни лёгких. 2016, № 5 (94), с. 18–26.
4. Зимина В. Н., Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Кулабухова Е. И., Русакова Л. И., Фесенко О. В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017 – Т. 19, № 4. – С. 276–282.
5. Карпина Н. Л., Асанов Р. Б., Шабалина И. Ю., Егорова А. Д., Степанян И. Э., Эргешов А. Э. Дифференциальная диагностика полостных образований во фтизиатрической практике. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022. № 4. С. 43–51.
6. Карпина, Н. Л., Асанов Р. Б., Шишкина Е. Р., Ларионова Е. Е., Шабалина И. Ю., Эргешов А. Э. Клинические и микробиологические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов при полостных образованиях легких. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 4. – С. 73–80. – doi: 10.7868/S2587667820040081
7. Саргсян А. П., Макарьянц Н. Н., Лепеха Л. Н., Черноусова Л. Н. Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. Доктор.Ру. 20 (7): 66–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-7
8. Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия). Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54–59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59
9. Смольникова У. А., Гаврилов П. В., Ушков А. Д., Васильев И. В., Грива Н. А., Соколович Е. Г. Сложности диагностики очаговой формы нетуберкулезного микобактериоза. REJR 2021; 11 (4): с. 158–163. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-158-163

REFERENCES

1. Bondarenko V. N., Shtanze V. A., Goponyako S. V., Zolotukhina L. V. Clinical and radiological characteristics of pulmonary mycobacterioses. *Problemy Zdorovya I Ekologii,* 2017, no. 2 (52), pp. 38–43. (In Russ.)
2. Vladimirova E. B., Shmelev E. I., Zaytseva A. S. et al. Non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs – diagnostic possibilities in the practice of a pulmonologist. *Terapevticheskiy Arkhiv,* 2019, vol. 91, no. 11, pp. 31–36. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.11.000306
3. Guntupova L. D., Borisov S. E., Dreval P. A., Vorobyov A. A., Isaeva Yu. D. Pulmonary mycobacterioses: surgical aspects of diagnostics and treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, no. 5 (94), pp. 18–26. (In Russ.)
4. Zimina V. N., Degtyareva S. Yu., Beloborodova E. N., Kulabukhova E. I., Rusakova L. I., Fesenko O. V. Mycobacterioses: the current state of the problem. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya,* 2017, vol. 19, no. 4, pp. 276–282. (In Russ.)
5. Karpina N. L., Asanov R. B., Shabalina I. Yu., Egorova A. D., Stepanyan I. E., Ergeshov A. E. Differential diagnosis of cavities in phthisiological practice. *Vestnik Tsentralnogo Nauchno-Issledovatelskogo Instituta Tuberkuleza,* 2022, no. 4, pp. 43–51. (In Russ.)
6. Karpina N. L., Asanov R. B., Shishkina E. R., Larionova E. E., Shabalina I. Yu., Ergeshov A. E. Clinical and microbiological aspects of diagnosis of non-tuberculosis mycobacteriosis in lung cavities. *Vestnik Tsentralnogo Nauchno-Issledovatelskogo Instituta Tuberkuleza,* 2020, no. 4, pp. 73–80. (In Russ.) doi: 10.7868/S2587667820040081
7. Sargsyan A. P., Makaryants N. N., Lepekha L. N., Chernousova L. N. Clinical and radiological manifestations of mycobacteriosis in patients with chronic lung diseases. *Doktor.Ru,* 20 (7), 66–72. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-7
8. Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Ustinova V. V., Chernousova L. N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54–59. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59
9. Smolnikova U. A., Gavrilov P. V., Ushkov A. D., Vasilyev I. V., Griva N. A., Sokolovich E. G. Difficulties in diagnosing the focal form of non-tuberculosis mycobacteriosis. REJR, 2021, no. 11 (4), pp. 158–163. (In Russ.) doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-158-163

10. Хон Г. С., Соколова М. Н., Громова К. А., Ильина М. В., Мосина М. М. Особенности эндоскопической картины при микобактериозе. Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2020». Forcipe. 2020. Т. 3. № S1. С. 885–886.

11. Шабалина И. Ю., Зайцева А. С., Попова А. И., Ларионова Е. Е., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. Т. 99. № 5. С. 25–34. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34

12. Эргешов А. Э., Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н. [и др.] Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология. 2016. № 26 (3). – С. 303–308.

13. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E., Prevots D. R. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018 Jun. 39 (3): pp. 325–335. doi: 10.1055/s-0038-1651491

14. Cowman S., van Ingen J., Griffith D. E., Loebinger M. R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. Eur Respir J. 2019 Jul. 11; 54 (1): 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019

15. Daley C. L., Iaccarino J. M., Lange C., Cambau E., Wallace R. J., Andrejak C., Böttger E. C., Brozek J., Griffith D. E., Guglielmetti L., Huitt G. A., Knight S. L., Leitman P., Marras T. K., Olivier K. N., Santin M., Stout J. E., Tortoli E., van Ingen J., Wagner D., Winthrop K. L. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020, Aug. 14; 71 (4): 905–913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125

16. Hayama M., Okamoto N., Suzuki H., Tamiya M., Shiroyama T., Tanaka A., Nishida T. [et al.] Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitary lung lesions: a retrospective study. BMC Pulm Med. 2016 May 11; 16 (1): 76. doi: 10.1186/s12890-016-0244-y

17. Honda J. R., Virdi R., Chan E. D. Global Environmental Nontuberculous Mycobacteria and Their Contemporaneous Man-Made and Natural Niches. Front Microbiol. 2018 Aug 30; 9: 2029. doi: 10.3389/fmicb.2018.02029

18. Joos L., Chhajed P. N., Wallner J. et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. Respir Med., 2007; 101: pp. 93–7.

19. Koh W.-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview/Microbiol Spectr 2017 Jan; 5 (1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016

20. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185 (9): pp. 1004–1014.

21. Sekine A., Saito T., Satoh H., Morishita Y. [et al.] Limited value of transbronchial lung biopsy for diagnosing *Mycobacterium avium complex* lung disease. Clin Respir J. 2017 Nov; 11 (6): pp. 1018–1023. doi: 10.1111/crj.12459

22. Sugihara E., Hirota N., Niizeki T., Tanaka R., Nagafuchi M., Koyanagi T., Ono N., Rikimaru T., Aizawa H. et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) infection / Journal of infection and chemotherapy 2003. – Vol. 9, № 4. – pp. 328–33.

23. Tabata E. Bronchoscopy as a Useful Examination for Determining Surgical Treatment Indications in Refractory *Mycobacterium avium Complex* Lung Disease Patients with Bilateral Lesions Intern Med. 2019 Apr 1; 58 (7): pp. 973–978.

10. Khon G. S., Sokolova M. N., Gromova K. A., Ilyina M. V., Mosina M. M. Specific endoscopic signs in mycobacteriosis. Materials of the Student Science 2020, All-Russian Scientific Forum of Students with international participation. *Forcipe,* 2020, vol. 3, no. S1, pp. 885–886. (In Russ.)

11. Shabalina I. Yu., Zaytseva A. S., Popova A. I., Larionova E. E., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E. Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021. vol. 99, no. 5, pp. 25–34. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34

12. Ergeshov A. E., Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N. et al. Non-tuberculosis mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinical and laboratory study). *Pulmonologiya,* 2016, no. 26 (3), pp. 303–308. (In Russ.)

13. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E., Prevots D. R. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.,* 2018, Jun. no. 39 (3), pp. 325–335. doi: 10.1055/s-0038-1651491

14. Cowman S., van Ingen J., Griffith D. E., Loebinger M. R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Respir. J.,* 2019, Jul. 11, no. 54 (1), 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019

15. Daley C. L., Iaccarino J. M., Lange C., Cambau E., Wallace R. J., Andrejak C., Böttger E. C., Brozek J., Griffith D. E., Guglielmetti L., Huitt G. A., Knight S. L., Leitman P., Marras T. K., Olivier K. N., Santin M., Stout J. E., Tortoli E., van Ingen J., Wagner D., Winthrop K. L. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin. Infect. Dis.,* 2020, Aug. 14, no. 71 (4), pp. 905–913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125

16. Hayama M., Okamoto N., Suzuki H., Tamiya M., Shiroyama T., Tanaka A., Nishida T. et al. Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitary lung lesions: a retrospective study. *BMC Pulm. Med.,* 2016, May 11, no. 16 (1), 76. doi: 10.1186/s12890-016-0244-y

17. Honda J. R., Virdi R., Chan E. D. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. *Front Microbiol.,* 2018, Aug. 30, no. 9, 2029. doi: 10.3389/fmicb.2018.02029

18. Joos L., Chhajed P. N., Wallner J. et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir. Med.,* 2007, no. 101, 93–7.

19. Koh W.-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol. Spectr.,* 2017, Jan. no. 5 (1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016

20. Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2012, no. 185 (9), pp. 1004–1014.

21. Sekine A., Saito T., Satoh H., Morishita Y. et al. Limited value of transbronchial lung biopsy for diagnosing *Mycobacterium avium Complex* lung disease. *Clin. Respir. J.,* 2017, Nov, no. 11 (6), pp. 1018–1023. doi: 10.1111/crj.12459

22. Sugihara E., Hirota N., Niizeki T., Tanaka R., Nagafuchi M., Koyanagi T., Ono N., Rikimaru T., Aizawa H. et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare Complex* (MAC) infection. *Journal of Infection and Chemotherapy,* 2003, vol. 9, no. 4, pp. 328–33.

23. Tabata E. Bronchoscopy as a useful examination for determining surgical treatment indications in refractory *Mycobacterium avium Complex* lung disease patients with bilateral lesions. *Intern. Med.,* 2019, Apr. 1, no. 58 (7), pp. 973–978.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Карпина Наталья Леонидовна
Доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-91-59
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Natalya L. Karpina
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Head of Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases
Phone: +7 (499) 785-91-59
Email: natalya-karpina@rambler.ru

Егорова Анна Дмитриевна
Младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: ade2020@internet.ru

Чесалина Яна Олеговна
Врач-эндоскопист отделения эндоскопии, младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-91-76
E-mail: chesalinaya@yandex.ru

Шабалина Ирина Юрьевна
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист
Тел.: +7 (499) 785-91-76
E-mail: bronholog@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор
Тел.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

Anna D. Egorova
Junior Researcher of Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases
Tel.: +7 (499) 785-90-26
Email: ade2020@internet.ru

Yana O. Chesalina
Endoscopist at Endoscopy Department, Junior Researcher of Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases
Tel.: +7 (499) 785-91-76
Email: chesalinaya@yandex.ru

Irina Yu. Shabalina
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Endoscopist
Tel.: +7 (499) 785-91-76
Email: bronholog@yandex.ru

Atadzhan E. Ergeshov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Director
Tel.: +7 (499) 785-90-19
Email: cniit@ctri.ru

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.065:57.084.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-38-44

Особенности токсических реакций у крыс на комбинации деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (экспериментальное исследование)

Г. Н. МОЖОКИНА, Л. Ю. ПЕТРОВА, А. Г. САМОЙЛОВА, А. В. АБРАМЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить токсичность комбинаций деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с разными профилями безопасности в условиях эксперимента.

Результаты. Животные обеих опытных групп в течение 14 дней исследования удовлетворительно переносили введение комплексов препаратов, гибели животных не было, отрицательного влияния на динамику массы тела не наблюдали (физиологический прирост массы тела). У крыс ОГ-1 отмечали изменение цвета кожных покровов (оранжевый оттенок).

Окрашивание тканей является нежелательной реакцией, но, по данным литературы [4], носит обратимый характер. Удлинение интервала QT на ЭКГ у крыс, получавших комбинацию препаратов с кардиотоксическим потенциалом Dlm Bdq Cfz Pto, было незначительным, а при комбинации Dlm Lzd Cs Pto не отличалось от исходного уровня. Нейротоксичность комбинации Dlm Lzd Cs Pto проявлялась в виде снижения двигательной и исследовательской активности. Снижение исследовательской активности у крыс, получавших Dlm Bdq Cfz Pto, наблюдалось на фоне сохранения их двигательной активности. Не выявлено существенных изменений по лабораторным и морфометрическим показателям в обеих опытных группах по сравнению с контрольной.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, деламанид, нежелательные явления, эксперимент

Для цитирования: Можокина Г. Н., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Абрамченко А. В. Особенности токсических реакций у крыс на комбинации деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (экспериментальное исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 38–44. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-38-44

Specific Parameters of Toxic Reactions in Rats to the Combination of Delamanid and Drugs for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis (A Pilot Study)

G. N. MOZHOKINA, L. Yu. PETROVA, A. G. SAMOYLOVA, A. V. ABRAMCHENKO

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the toxicity of combinations of delamanid and drugs for treatment of drug resistant tuberculosis with different safety profiles in an experiment.

Results. During 14 days of the study, the animals of both experimental groups satisfactorily tolerated the administration of drug combinations, no animals died, and no negative impact on body weight changes was observed (physiological weight gain). In rats from Group OG-1, the change in the skin color (orange tint) was noted.

This change in the tissue color is an adverse reaction, but according to the literature [4], it is reversible. The prolongation of QT interval on ECG in rats treated with the combination of drugs with cardiotoxic potential (Dlm, Bdq, Cfz, Pto) was insignificant, and with the combination of Dlm, Lzd, Cs, Pto did not differ from the baseline level. The neurotoxicity of the combination of Dlm, Lzd, Cs, Pto combination manifested through a decrease in motor and exploratory activity. A decrease in exploratory activity in rats treated with Dlm, Bdq, Cfz, Pto was observed against the background of the preservation of their motor activity. There were no significant changes in laboratory and morphometric parameters in both experimental groups compared to the control group.

Key words: anti-tuberculosis drugs, delamanid, adverse events, experiment

For citations: Mozhokina G. N., Petrova L. Yu., Samoylova A. G., Abramchenko A. V. Specific Parameters of Toxic Reactions in Rats to the Combination of Delamanid and Drugs for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis (A Pilot Study). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 38–44 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-38-44

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

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

Введение

Перспективы эффективного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью зависят от появления новых ПТП, их доступности и безопасности. Расширение спектра лекарственной устойчивости микобактерий к одному из фторхинолонов или аминогликозиду/полипептиду (пре-ШЛУ) или одновременно к фторхинолонам и аминогликозиду/полипептиду (ШЛУ) [2] не позволяет проводить эффективное лечение, полноценно используя препараты груп-

пы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид). Для лечения больных пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом наибольший интерес представляют новые препараты из групп В и С, значимость которых возросла с связи с ужесточением определений лекарственной устойчивости пре-ШЛУ и ШЛУ, принятых ВОЗ в 2021 г. [16]

В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрирован в качестве противотуберкулезного препарата для лечения у взрослых туберкулеза легких с МЛУ МБТ новый препарат из группы С – деламанид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) Деламанид (Dlm) относится к нитроимидазолам и является пролекарством, которое активируется ферментом микобактерий (кофермент F420 – деазафлавин – зависимая нитроредуктаза), образуя в конечном итоге активные формы азота, проявляющие бактерицидное действие, а его метаболиты нарушают синтез миколовой кислоты [1]. Проникая внутрь макрофагов, деламанид оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но и внутриклеточно локализованных «дремлющих» МБТ. Активированный деламанид проявляет раннюю бактерицидную активность, которая способствует ускоренной негативации мокроты. ВОЗ рекомендовала деламанид для включения в полностью пероральные длительные и краткосрочные режимы лечения МЛУ ТБ [6].

По профилю безопасности деламанид относится к кардиотоксичным препаратам: его метаболит DM-6705 влияет на экспрессию HERG-рецепторов калиевых каналов [11]. Частота синдрома удлинения интервала QT варьировала в зависимости от дозы препарата и лекарственного взаимодействия с другими кардиотоксичными средствами [8, 14], что, согласно рекомендациям ВОЗ, требует мониторинга ЭКГ и электролитного баланса [15]. Среди других нежелательных явлений (НЯ) при применении деламанида описаны тошнота, рвота, головная боль, головокружение [5]. Однако в условиях сочетанного применения с препаратами со сходными профилями безопасности может возникать фармакокинетическое и/или фармакодинамическое взаимодействие, увеличивающее риск НЯ.

Материалы и методы

Исследования проведены на 18 нелинейных крысах-самках в возрасте 10–11 месяцев. В двух опытных группах (ОГ-1 и ОГ-2) было по 6 крыс, и 6 крыс в контрольной (КГ). В ОГ-1 крысы получали деламанид в сочетании с бедаквилином, клофазимином и протионамидом (Dlm + Bdq + Cfz + Pto), т. е. с препаратами со сходным профилем кардиотоксичности, в ОГ-2 деламанид сочетался с линезолидом, циклосерином и протионамидом (Dlm + Lzd + Cs + Pto), с препаратами со сходным профилем нейротоксичности. Все препараты вводили внутрижелудочно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Деламанид вводили однократно в дозе, соответствующей разовой 100 мг для человека. В КГ крысы получали крахмальную взвесь. 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 1 апреля 2016 г. № 199н. Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за крысами, динамику массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, AND Company Limited, Япония), ЭКГ, поведенческие реакции до начала введения (исходные) и после окончания введения препаратов, лабораторные исследования крови и мочи, патоморфологические исследования. Показатели ЭКГ у крыс регистрировали на электрокардиографе SHILLER AT-1 (Швейцария) при скорости протяжки ленты 50 мм/с в I, II и III стандартных отведениях и в усиленных однополюсных отведениях от конечностей в aVL aVR и aVF. Оценивали частоту сердечных сокращений, показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT). Поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением. В течение 3 мин. фиксировали количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную двигательную активность, заглядывания в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и уринизаций). Биохимические исследования крови и мочи проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories. При патоморфологических исследованиях оценивали внешний вид и размеры органов, массу сердца, почек, печени (взвешивание на электронных лабораторных весах E 2000D, Sartorius AG, Германия). Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel. Определение достоверности различий между групповыми количественными показателями проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий показателей теста «открытое поле» оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса. Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,05$.

Кардиотоксичность комбинаций препаратов с включением деламанида

На ЭКГ частота сердечных сокращений (ЧСС), интервалы PQ и QRS существенно не изменились по сравнению с фоновыми показателями у крыс обеих

Таблица 1. **Средние параметры ЭКГ (частота сердечных сокращений и интервальные значения) у крыс в группах – исходные и через 14 дней введения комбинации препаратов**

Table 1. **Mean ECG parameters (heart rate and interval values) in rats in groups – baseline and after 14 days of administration of the drug combination**

Группы / срок / ЭКГ		Параметры ЭКГ (M±m)				
		ЧСС (удар/мин)	RR (с)	PQ (с)	QT (с)	QRS (с)
ОГ-1	Исходная	266,7±42,5	0,26±0,004	0,070±0,004	0,042±0,002	0,020±0,001
	Через 14 дней	304,3±15,6	0,28±0,009	0,07±0,004	0,047±0,003	0,021±0,002
ОГ-2	Исходная	273±41,9	0,25±0,038	0,068±0,004	0,042±0,002	0,027±0,003
	Через 14 дней	290,2±21,9	0,20±0,007	0,07±0,004	0,042±0,004	0,022±0,002

групп (табл. 1). Незначительное удлинение интервала QT (0,047±0,002 с) по сравнению с фоновыми показателями (0,042±0,002 с; p=0,25) наблюдали только у крыс ОГ-1, получавших комбинацию Dlm + Bdq + Cfz + Pto. Причем только у 1 особи отклонение от исходного значения составило 20 мс (от 0,04 до 0,06 с). Качественных изменений ЭКГ у крыс этой группы не было. У крыс ОГ-2 интервал QT не отличался от исходных данных. У крыс КГ интервал QT на ЭКГ в конце эксперимента (0,040±0,002 с) не отличался от исходных значений (0,040±0,001 с).

При биохимических исследованиях сыворотки крови выявили значительное увеличение содержания натрия у крыс в ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с КГ, причем в большей степени в ОГ-2. Изменения других показателей, в том числе и содержание калия, были статистически незначимы (табл. 2).

Рис. 1. *Вид внутренних органов крысы через 14 суток применения комбинации препаратов А – с включением клофазимина (ОГ-1)*

Fig. 1. *View of the internal organs of the rat after 14 days of administration of Combination A – with addition of clofazimine (OG-1)*

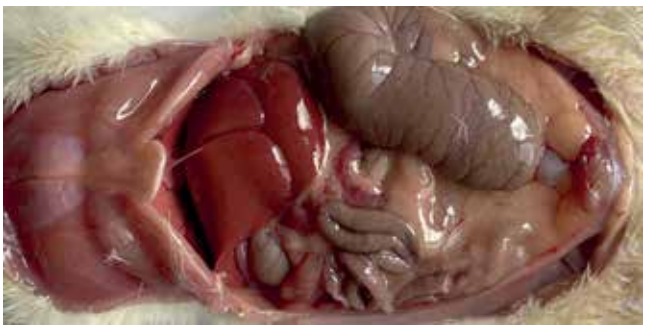


Рис. 2. *Вид внутренних органов крысы через 14 суток применения комбинации препаратов А – с включением клофазимина (ОГ-1)*

Fig. 2. *View of the internal organs of a rat not treated with clofazimine (OG-2)*

При патоморфологическом исследовании относительная масса сердца (г на 100 г массы тела) у крыс обеих опытных групп была практически одинаковой: 0,31±0,03 и 0,33±0,02.

Гепатотоксичность и гастроинтестинальная токсичность

На вскрытии у крыс обеих опытных групп отмечали вздутие кишечника, наличие кровоизлияний в стенку кишечника и истончение стенок. При патоморфологическом исследовании окрашивание в грязно-оранжевый цвет жира и тканей было также характерно для крыс этой группы, обусловленное накоплением клофазимина.

Видимые изменения печени крыс отсутствовали в обеих группах. Относительная масса печени крыс ОГ-1 составила 2,76±0,30; в ОГ-2 – 2,85±0,26 (p=0,83).

При биохимическом исследовании сыворотки крови по печеночному профилю выявлено только повышение содержания общего билирубина у крыс ОГ-2 по сравнению с крысами КГ и ОГ-1 (табл. 3).

Нефротоксичность

Учет суточного диуреза у крыс до введения препаратов (исходное состояние) и через 14 дней введения препаратов не выявил нарушения водного баланса (табл. 4).

Таблица 2. **Средние (*M±m*) показатели электролитов и уровня АСТ сыворотки крови у крыс в группах**

Table 2. **Mean (*M±m*) levels of serum electrolytes and AST in rats from the study groups**

Группа крыс	Натрий (ммоль/л)	Калий (ммоль/л)	Кальций (ммоль/л)	АСТ (Ед/л)
ОГ-1	144,5±0,25	4,53±0,11	2,31±0,06	111,2±9,8
ОГ-2	145,5±0,25	4,25±0,14	2,26±0,37	117,3±9,2
КГ	143,8±0,1	4,37±0,16	2,1±0,02	104,2±5,0
p	1-2 = 0,002 К-1 = 0,003 К-2 = 0,0002	1-2 = 0,15 К-1 = 0,43 К-2 = 0,56	1-2 = 0,54 К-1 = 0,01 К-2 = 0,12	1-2 = 0,45 К-1 = 0,64 К-2 = 0,24

Примечание: 1-2 – разница между ОГ-1 и ОГ-2; К-1 – разница между КГ и ОГ-1; К-2 – разница между КГ и ОГ-2 (здесь и в следующих таблицах).

Таблица 3. **Средние показатели (*M±m*) печеночного профиля сыворотки крови крыс в группах**

Table 3. **Mean values (*M±m*) of the hepatic profile in blood serum of rats from the study groups**

Группа крыс	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
ОГ-1	23,3±2,27	111,2±9,8	1,80±0,06	1,68±0,09	59,2±5,76
ОГ-2	26,2±2,19	117,3±9,2	2,07±0,09	1,82±0,08	60,5±4,43
КГ	23,9±1,44	104,2±5,0	1,84±0,05	1,60±0,09	68,2±6,90
p	К-2 = 0,38 1-2 = 0,40	К-1 = 0,64 К-2 = 0,24 1-2 = 0,45	К-2 = 0,05 1-2 = 0,034	К-2 = 0,1 1-2 = 0,055	К-1 = 0,34 К-2 = 0,37

Таблица 4. **Средние (*M±m*) показатели спонтанного диуреза и суточный водный баланс у крыс в группах**

Table 4. **Mean (*M+m*) parameters of spontaneous diuresis and daily water balance in rats from the study groups**

Группа	Выпито, (мл)	Выделено, (мл)	Водный баланс, (%)
Исходно			
ОГ-1	15,6±5,1	11,6±4,4	74,4
ОГ-2	18,0±3,2	13,0±3,7	71,5
КГ	17,2±2,7	12,7±4,0	73,8
Через 14 суток введения препаратов			
ОГ-1	18,5±2,6	14,6±2,1	78,9
ОГ-2	16,2±2,7	11,1±4,0	68,5
КГ	16,7± 4,3	12.4± 5.3	74,2

Таблица 5. **Почечный профиль сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп**

Table 5. **Renal function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups**

Группа крыс	Мочевина (ммоль/л)	Мочевая кислота (x10^{-2}) (ммоль/л)	Креатинин крови (мкмоль/л)	Клиренс креатинина (мл/мин/кг)
ОГ-1	7,8±0,74	11,0±0,8	54,8±1,42	2,03±0,15
ОГ-2	10,8±0,45	9,8±0,6	58,1±1,32	1,91±0,24
КГ	8,8±0,72	10,6±0,6	53,9±0,77	2,12±0,23
p	К-2 = 0,043 1-2 = 0,007	К-2 = 0,37 1-2 = 0,26		К-2 = 0,54 1-2 = 0,68

Результаты биохимического исследования сыворотки крови по почечному профилю представлены в табл. 5.

У крыс ОГ-1 было снижено содержание мочевины по сравнению с КГ и крысами ОГ-2. Другие показатели были в пределах значений контрольных животных.

При патоморфологическом исследовании не выявлено патологических изменений почек по размеру, расположению, окраске и массе у крыс всех опытных групп.

Нейротоксичность на примере оценки поведенческих реакций крыс

Поведение крыс опытных групп учитывали в тесте «открытое поле» до введения препаратов (исходный фон) и через 14 дней после окончания введения препаратов. Фиксировали двигательную активность по количеству пересеченных квадратов и вертикальных стоек, исследовательскую активность по количеству заглядываний в норки, количество грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Результаты исследований представлены в табл. 6.

У крыс ОГ-1 существенно уменьшилось количество заглядываний в норки, что свидетельствует о снижении исследовательской деятельности животных после введения им комбинации препаратов Dlm + Bdq + Cfz + Pto. У крыс ОГ-2, получавших Dlm + Lzd + Cs + Pto, значительно уменьшилось количество пересеченных квадратов и стоек, что свидетельствует о снижении горизонтальной и вертикальной двигательной активности, и количество заглядываний в норки как показателя снижения исследовательской деятельности. У крыс обеих групп не было существенных изменений показателей физиологической деятельности, что характеризует отсутствие страха у животных.

Таблица 6. **Показатели спонтанной двигательной активности и эмоциональности крыс опытных групп (исходные и через 14 суток введения препаратов)**

Table 6. **Parameters of spontaneous motor activity and emotionality of rats from the experimental groups (baseline and after 14 days of drugs administration)**

Группа/ период		Показатели (M±m)					
		Квадраты	Стойки	Норки	Груминг	Дефекации	Уринизации
ОГ-1	Исходные	46,7±6,7	13,2±2,9	4,5±1,1	5,8±1,6	1,50±1,0	3,8±1,4
	Через 14 суток	40,5±4,7	8,7±1,5	0,5±0,5	1,8±0,9	0,50±0,2	1,8±0,7
	p		0,2	0,009	0,057	0,35	0,23
ОГ-2	Исходные	55,8±7,8	17,5±2,1	2,7±0,7	5,5±1,20	1,8±0,8	2,8±1,2
	Через 14 суток	32,2 ±6,8	9,3±2,7	0,8±0,3	3,7±1,5	1,7±0, 7	2,0±0,9
	p	0,049	0,04	0,034	0,37		0,6

Обсуждение

На основании полученных результатов функциональных, лабораторных и морфологических исследований у крыс, получавших в течение 14 дней комбинации препаратов с включением нового препарата деламанида, которые могут быть применены для химиотерапии туберкулеза с ШЛУ, показана хорошая переносимость и отсутствие выраженных токсических реакций со стороны внутренних органов. Особенно важно отсутствие кардиотоксического эффекта в виде удлинения интервала QT на ЭКГ, несмотря на сочетание деламанида с бедаквилином, клофазимином и протионамидом, препаратов с различным кардиотоксическим потенциалом. Данные литературы достаточно противоречивы по поводу кардиотоксичности деламанида в сочетании с бедаквилином и/или клофазимином: от усиления частоты развития синдрома удлинения QT [14, 5] до отсутствия аддитивных или синергических эффектов этих препаратов на пролонгацию интервала QT [7, 10, 13]. Мы сравнили ранее изученную кардиотоксичность комбинации бедаквилин + клофазимин в сочетании с моксифлоксацином и кларитромицином и установили, что кардиотоксический эффект характеризовался не только значительным удлинением интервала QT, но и наличием качественных изменений на ЭКГ (экстрасистолы, изменение конфигурации зубцов) [3].

В нашем эксперименте деламанид использовали однократно в дозе, соответствующей разовой дозе для человека в количестве 100 мг. Однако риск кардиотоксичности деламанида нельзя исключить с учетом установленного дозозависимого эффекта на частоту пролонгации QT. Удлинение интервала QT>500 мс отмечали у 3,8% пациентов при дозе деламанида 50 мг × 2/день [9], у 9,9% при 100 мг × 2/день, у 13,1% при 200 мг × 2/день по сравнению с плацебо (3,8%) [8].

Как показал анализ результатов исследования поведенческих реакций, нейротоксичность в виде нарушения двигательной и исследовательской активности проявилась у крыс, получавших комбинацию Dlm + Lzd + Cs + Pto. При сочетании Dlm + Bdq + Cfz + Pto наблюдали снижение исследовательской активности, при этом крысы были подвижными и активными. Согласно данным Lewis and Sloan, в исследованиях на животных не было обнаружено токсического воздействия деламанида на центральную нервную систему при концентрациях в 18,5 раза превышающих максимальные концентрации в сыворотке крови, ожидаемые у людей при дозе 100 мг деламанида [11]. Соответственно, деламанид не может быть «виновником» нейротоксичности, наблюдаемой в нашем эксперименте. В целом можно согласиться с выводом Liu Y с соавт. [12], что «деламанид, по-видимому, является хорошо переносимым и безопасным противотуберкулезным препаратом по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения МЛУ-ТБ».

Заключение

Деламанид, примененный в дозе, соответствующей 100 мг человеку, однократно в сутки в сочетании с бедаквилином, клофазимином и протионамидом, не усиливал кардиотоксического потенциала комбинации. Однако с учетом дозозависимого эффекта считаем мониторинг ЭКГ приоритетным при назначении деламанида, особенно в большой дозе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимина В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, №2. – С. 58–66. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16
3. Можокина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г. Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 15–21. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21
4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64–70. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70
5. Наумов А. Г., Павлунин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74–82.

REFERENCES

1. Zimina V. N., Viktorova I. B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58–66. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16
3. Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoylova A. G. Variety of adverse reactions in rats after administration of combination of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different safety profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 10, pp. 15–21. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21
4. Mozhokina G. N., Samoylova A. G. Clofazimine: history and perspectives. Tuberculosis and Lung Diseases, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64–70. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70
5. Naumov A. G., Pavlunin A. V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 11, pp. 74–82. (In Russ.)

6. 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. Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57–66.

7. Ferlazzo G., Mohr E., Chinmay L. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis., 2018, vol. 18, pp. 536–544;

8. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S.-K., Shim T. S. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N. Engl. J. Med. 2012, vol. 366, pp. 2151–2160.

9. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. Eur Respir J., 2017, vol. 50, 1700311.

10. Lee S. F. K., Laughon B. E., McHugh T. D., Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med., 2019, vol. 25, № 3, pp. 271–280.

11. Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Therap. Clin. Risk Management, 2015, vol. 11, pp. 779–791.

12. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Tuberculosis (Edinb). 2018, Jul; 111:20-30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008

13. Migliori G. B., Pontali E., Sotgiu G. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. Int J Mol Sci., 2017, vol. 18, pp. 341.

14. Wallis, R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. Eur. Respir. J., 2016, vol. 48, pp. 1526–1527.

15. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/publications/1/item/9789240007048

16. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB https://www.who.int/publications/1/1tem/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis

6. Russkikh A. E., Kutuzova D. M., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57–66. (In Russ.)

7. Ferlazzo G., Mohr E., Chinmay L. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.,* 2018, vol. 18, pp. 536–544.

8. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S. K., Shim T. S. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.,* 2012, vol. 366, pp. 2151–2160.

9. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur. Respir. J.,* 2017, vol. 50, 1700311.

10. Lee S. F. K., Laughon B. E., McHugh T. D., Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.,* 2019, vol. 25, no. 3, pp. 271–280.

11. Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Therap. Clin. Risk Management,* 2015, vol. 11, pp. 779–791.

12. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb.),* 2018, Jul, 111, 20–30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008

13. Migliori G. B., Pontali E., Sotgiu G. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.,* 2017, vol. 18, pp. 341.

14. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur. Respir. J.,* 2016, vol. 48, pp. 1526–1527.

15. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. Available at: https://www.who.int/publications/1/item/9789240007048

16. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB https://www.who.int/publications/1/1tem/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
Тел.: +7 (926) 653-45-16
E-mail: mojokina@mail.ru

Петрова Лариса Юрьевна
Кандидат медицинских наук, врач КЛД
E-mail: petrova.kdl@yandex.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Доктор медицинских наук, первый заместитель директора по научной работе
Тел.: +7 (903) 207-61-78
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Phone: +7 (926) 653-45-16
Email: mojokina@mail.ru

Larisa Yu. Petrova
Candidate of Medical Sciences, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics
Email: petrova.kdl@yandex.ru

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director for Research
Phone: +7 (903) 207-61-78
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Абрамченко Анна Валентиновна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (917) 544-90-18
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Anna V. Abramchenko
Junior Researcher of Research Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (917) 544-90-18
Email: av.abramchenko@mail.ru

Поступила 13.01.2023

Submitted as of 13.01.2023

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

ДЕЛЬТИБА

(МНН: Деламанид)

Современное решение в борьбе с туберкулезом

БЕЗОПАСНОСТЬ. Добавление деламанида в схемы терапии существенно не изменяет общий профиль безопасности.[1] Низкий уровень альбумина, сопутствующее применение препаратов с кардиотоксическим эффектом не приводили к клинически значимой пролонгации интервала QTcF по сравнению с группой плацебо.[2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Клиническая эффективность деламанида была изучена в крупных клинических исследованиях II и III фаз. Деламанид достоверно быстрее вызывает абациллирование в составе комбинированного лечения МЛУ-ТБ легких у взрослых пациентов по сравнению со схемой без деламанида.[2, 3]

ПАЦИЕНТЫ С ВИЧ. Деламанид в режиме терапии МЛУ позволяет пациентам с ко-инфекцией ВИЧ+ТБ достичь таких же результатов, как и пациентам без ВИЧ-инфекции.[2] Медиана времени до конверсии посева мокроты составляла 52 дня в группе деламанида.[2] Применение деламанида при коинфекции ВИЧ-ТБ имеет ряд преимуществ по причине отсутствия категорично негативных лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Дельтиба (деламанид). ***2.*** von Groote-Bidlingmaier F. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(3):249-259 / Флориан фон Грутбидлингмайер и соавт. Эффективность и безопасность деламанида в комбинации с оптимизированной основной схемой лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 3 фазы в параллельных группах. Ланцет Респир. Мед.2019; 7(3):249-259s. ***3.*** Gler M. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2151-60/ Глер М. и соавт. Деламанид при туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью. Новый английский медицинский журнал, 2012 Июнь. 7;366(23):2151-60.

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

ДЕЛЬТИБА ДЕЛЬТИБА

РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием[4]

- Высокая концентрация внутри клеток[4]
- Длительный период полувыведения[4]
- Бактерицидное действие[1]

Патогенетический подход к профилактике туберкулеза[3]
Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ и лечения латентной туберкулезной инфекции.[1,2,3,4]

- Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза[3,4]
- Прием 2-3 раза в неделю[1]
- Формирует приверженность к терапии[2,4]
- Меньшая Гепатотоксичность[2]
- Рекомендуется с 12 лет[1]
- Уменьшает период профилактики[5]: [H]*+[Rp]* x 30 д. = [H]* x 270 д.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
2. Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
3. Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
4. По сравнению с рифампицином. Самойлова А, Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» II Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. -Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
5. Swindells et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England journal of Medicine.2019 Mar 14;380(11):1001-1011.doi:10.1056

акрихин
Люди заботятся о Людях

Реклама

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 2, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-002.57:616.98

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53

Вирус иммунодефицита человека – один из факторов воспаления костной ткани при туберкулезном спондилите, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Гипотеза или реальность?

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, Е. А. ОРЛОВА-МОРОЗОВА, И. В. ЕСИН, Г. Д. КАМИНСКИЙ, Т. Е. ТЮЛЬКОВА, А. Е. ПАНОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ клинических случаев туберкулезного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией с выявлением РНК ВИЧ в очаге деструкции тел позвонков.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 2 пациентов с ВИЧ-инфекцией, оперированных по поводу верифицированного туберкулезного спондилита. Исследованы (ПЦР-диагностика, микробиологические и гистологические методы) участки тел позвонков, полученные при оперативном вмешательстве, как с деструкцией, так и фрагменты здоровой подвздошной кости, необходимые для заполнения импланта при корпородезе.

Результаты. Установлено наличие РНК ВИЧ в очагах костной деструкции наряду с наличием ДНК МБТ. Во фрагментах здоровой подвздошной кости и периферической крови этих пациентов была неопределяемая вирусная нагрузка.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка, туберкулезный спондилит, РНК ВИЧ, ДНК МБТ, деструкция позвонков

Для цитирования: Перецманас Е. О., Орлова-Морозова Е. А., Есин И. В., Каминский Г. Д., Тюлькова Т. Е., Панова А. Е., Ловачева О. В. Вирус иммунодефицита человека – один из факторов воспаления костной ткани при туберкулезном спондилите, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Гипотеза или реальность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 47–53. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53

Human Immunodeficiency Virus is One of the Factors Promoting Bone Tissue Inflammation in Tuberculous Spondylitis Associated with HIV Infection. Hypothesis or Reality?

E. O. PERETSMANAS, E. A. ORLOVA-MOROZOVA, I. V. ESIN, G. D. KAMINSKY, T. E. TYULKOVA, A. E. PANOVA, O. V. LOVACHEVA

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

ABSTRACT

The objective: analysis of clinical cases of tuberculous spondylitis in HIV-infected patients with the detection of HIV RNA in the focus of vertebral bodies destruction.

Subjects and Methods. Medical records of 2 HIV-infected patients who underwent surgery for verified tuberculous spondylitis were analyzed. Parts of the vertebral bodies collected during surgery were examined (PCR, microbiological and histological tests), those were parts with destruction and fragments of healthy iliac bone necessary to fill the implant during corporodesis.

Results. RNA HIV was detected in the foci of bone destructionas as well as *M. tuberculosis* DNA. The viral load in the fragments of healthy iliac bone and peripheral blood of these patients was undetectable.

Key words: HIV infection, viral load, tuberculous spondylitis, HIV RNA, *M. tuberculosis* DNA, vertebral destruction

For citations: Peretsmanas E. O., Orlova-Morozova E. A., Esin I. V., Kaminsky G. D., Tyulkova T. E., Panova A. E., Lovacheva O. V. Human Immunodeficiency Virus is One of the Factors Promoting Bone Tissue Inflammation in Tuberculous Spondylitis Associated with HIV Infection. Hypothesis or Reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 47–53 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53

Для корреспонденции:
Перецманас Евгений Оркович
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Correspondence:
Evgeniy O. Peretsmanas
Email: peretsmanas58@mail.ru

Введение

Дискуссия о причинах частых воспалительных изменений костно-суставной системы у больных ВИЧ-инфекцией ведется с момента первого описания синдрома приобретенного иммунодефицита в 1981 г. и выявления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в 1984 г. [2] При ВИЧ-инфекции к рискам развития костно-суставной патологии относят такие метаболические осложнения, как липодистрофия, аваскулярный некроз, снижение минеральной плотности костной ткани, вызываемые длительным воздействием как ВИЧ, так и антиретровирусных препаратов, используемых для

лечения [4,6]. В 1987 г. Withrington et al. [9] сообщили о выделении ВИЧ из синовиальной жидкости пациента с ВИЧ-ассоциированным олигоартритом. Группа авторов в 2016 году опубликовала данные, что РНК ВИЧ часто присутствует в патологически измененных тканях умерших пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в крови, на фоне комбинированной антиретровирусной терапии [4]. Эти разработки фактически начали исследование вопроса о возможности прямого воспалительного воздействия ВИЧ на ткани организма человека и костно-суставную систему в частности. В качестве доказательств воспалительного воздействия ВИЧ на костно-суставную систему приводятся факты обнаружения в синовиальной жидкости пораженных суставов антигена p24, ДНК ВИЧ и туборетикулярных включений [2]. В частности, антиген p24 был обнаружен в количестве в десять раз превышающем таковое в сыворотке крови [2]. Raynaud-Messina et al. в 2018 году предоставили первое экспериментальное свидетельство о прямом разрушающем действии ВИЧ-1 на структуру и функцию остеокластов [7].

Мы имеем клинические наблюдения, зафиксировавшие наличие РНК ВИЧ в очагах воспаления костной ткани у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Цель исследования. Анализ клинических случаев туберкулезного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией с выявлением РНК ВИЧ в очаге деструкции тел позвонков.

Материалы и методы

Приведен анализ медицинской документации 2 пациентов с ВИЧ-инфекцией, оперированных по поводу верифицированного туберкулезного спондилита в отделении костно-суставной патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Пациенты дали письменное информированное согласие на проведение хирургического лечения и проведение углубленного анализа их медицинской документации. Использованы ПЦР-диагностика, микробиологические и гистологические методы для изучения биологических материалов, полученных у пациента при открытом оперативном вмешательстве: фрагменты из очагов деструкции в телах позвонков, а также фрагменты здоровой подвздошной кости, взятые у самого пациента для заполнения импланта при корпородезе. Для определения РНК ВИЧ использовался коммерческий набор «Экстракция 100» (Вектор-Бест, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Количественное определение вирусной РНК проводили методом ПЦР-РВ, коммерческим набором «Реалбест РНК ВИЧ количественный» (Вектор-Бест, Россия). Микробиологическое исследование биоматериала на МБТ, неспецифическую флору и грибы проводилось по стандартным методикам.

При поступлении пациента в стационар тщательно изучали анамнез, проводили клинический осмотр с описанием локального статуса, лучевые и лабораторные исследования.

Результаты исследования

У 2 пациентов с ВИЧ-инфекцией на момент проведения операции в крови была неопределяемая вирусная нагрузка (менее 20 копий/мл), на фоне антиретровирусной терапии. При этом у них в костном биоптате из очагов деструкции в позвонках определена РНК ВИЧ, а во фрагментах здоровой костной ткани из подвздошной кости (полученных для использования при корпородезе) была неопределяемая вирусная нагрузка. Это свидетельствует о концентрации РНК ВИЧ в участках пораженной костной ткани.

Приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1. Пациент С. 47 лет, обратился в НМИЦ ФПИ с жалобами на боли в грудо-поясничном отделе позвоночника, резко усиливающиеся при попытке движений, отмечал слабость в нижних конечностях в течение последних 2-х лет. Из анамнеза известно: последний отрицательный анализ на ВИЧ был в 2009 году, в 2010 г. выявлена ВИЧ-инфекция, путь инфицирования ВИЧ – наркотический парентеральный контакт. С 2010 по 2018 год находился в местах лишения свободы, где был контакт с больными туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ. С 2019 года отмечалась слабость, лихорадка эпизодами до 39°С, увеличение шейных лимфоузлов. В это же время в крови минимальное значение CD4+ составляло 4 клетки/мкл. Антиретровирусную терапию начал в 2019 г. по схеме: эфавиренз, ламивудин, тенофовир, была достигнута неопределяемая вирусная нагрузка в крови. Через три месяца после начала АРТ отмечена нарастающая потеря массы тела – более 20 кг за полгода. С начала 2020 г. появился стойкий болевой синдром в грудо-поясничном отделе позвоночника с постепенным увеличением интенсивности и присоединением неврологической симптоматики. В октябре 2021 г. был обследован фтизиатром. На основании клинико-лучевого исследования установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, генерализованный туберкулез – туберкулез легких с поражением верхней доли правого легкого в фазе распада (МБТ-), туберкулез почек, туберкулезный спондилит Th12-L1-2 позвонков. Микробиологического и молекулярно-генетического подтверждения туберкулеза не получено. Госпитализирован в областной туберкулезный диспансер, учитывая контакт в местах лишения свободы с больными МЛУ туберкулезом, начато лечение по IV режиму химиотерапии. С 11.11.2021 по 22.08.22 получил 291 дозу по схеме Cm, Lfx, Trz, Pas, а также Bq по схеме. В связи с нарастанием вертеброгенной неврологической симптоматики направлен

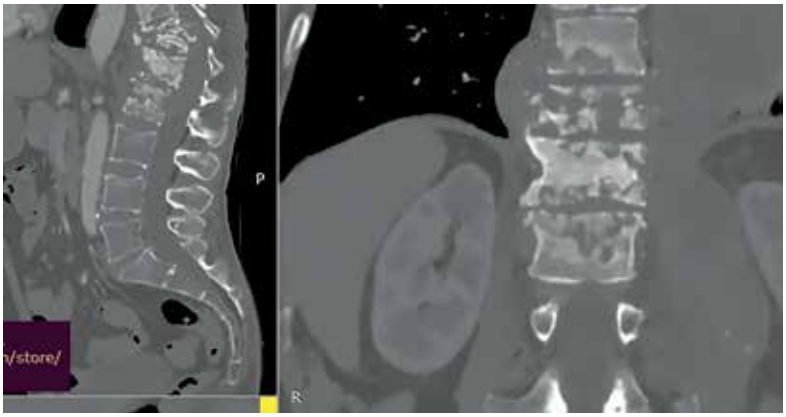


Рис. 1. *Пациент С. КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Визуализируется объемная контактная деструкция на фоне кифотической деформации. Реконструкция в сагиттальной и фронтальной проекциях*

Fig. 1. *Patient S. CT scan of the lumbosacral spine. Extensive contact destruction is visualized against the background of kyphotic deformity. Reconstruction in sagittal and frontal views*

Рис. 2. *Пациент С. Боковая рентгенограмма зоны операции. После удаления очага инфекции установлена стабилизирующая система*

Fig. 2. *Patient S. Lateral X-ray of the surgical site*

на госпитализацию в отделение внелегочных форм туберкулеза ФГБУ НМИЦ ФПИ. При поступлении антиретровирусную терапию продолжает. В крови CD4+ – 76 кл/мкл, неопределяемый уровень РНК ВИЧ.

При КТ позвоночного столба выявлены признаки контактной деструкции (рис. 1).

Пациенту 04.10.2022 проведено оперативное лечение в объеме комбинированного спондилосинтеза из торако-абдоминального доступа с корпорэктомией тел позвонков Th10-11-12-L1-L2 с передним корпородезом сетчатым титановым имплантомTh9-L3, заполненным аутокостными фрагментами из подвздошной кости и остеокондуктором, задний спондилодез Th8-9-L3-4 транспедикулярной восьмивинтовой стабилизирующей системой (рис. 2).

При молекулярно-генетических и патологоанатомических исследованиях операционного материала установлено:

– в очагах деструкции позвонков присутствуют: РНК ВИЧ ($\log_{10}$ 4,67); ДНК МБТ с мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам (HRFq); гигантские многоядерные и эпителиоидные клетки;

– во фрагментах подвздошной кости, имеющих нормальное морфологическое строение без признаков воспаления, РНК ВИЧ и ДНК МБТ не обнаружены.

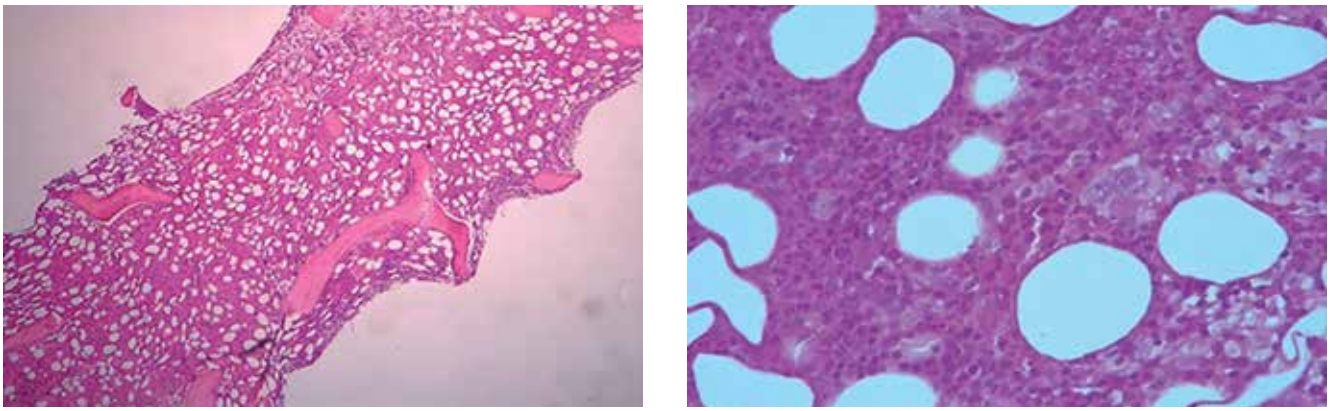


Рис. 3. *Пациент С. Гистологическое исследование пораженной ткани позвонков. Явления диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации, фиброз и отек костного мозга (окраска гематоксилином и эозином; x100)*

Fig. 3. *Patient S. Histological examination of the affected vertebrae tissue. Signs of diffuse lymphohistiocytic infiltration, fibrosis and edema of the bone marrow (staining by hematoxylin and eosin; x100)*

Клиническое наблюдение 2. Больная И., 28 лет, поступила в НМИЦ ФПИ с жалобами на боли в грудо-поясничном отделе позвоночника. ВИЧ-инфекция выявлена в 2019 г. при обследовании по поводу болей в животе и грудо-поясничном отделе позвоночника. Путь инфицирования ВИЧ – парентеральный наркотический контакт. Антиретровирусная терапия (АРТ) начата в 2021 году, на старте АРТ в крови минимальное значение CD4+ – 97 кл/мкл, через два месяца – 185 кл/мкл, к моменту данной госпитализации и операции –150 кл/мкл. Уровень РНК ВИЧ в крови за время лечения снизился со 130 000 копий/мл до неопределяемых значений, что произошло после переключения в апреле 2022 г. на схему АРТ на основе ингибитора интеразы (долутегравира). До этого на фоне схем, основанных на нуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы, фиксировалась остаточная виремия (до 200 копий/мкл). Боли в животе и поясничном отделе позвоночника были расценены в 2019 году как проявления болезни Крона, по поводу чего пациентка наблюдалась в течение 2-х лет.

В связи с появлением кашля и усилением боли в груди была назначена консультация врача-фтизиатра. При обследовании в мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину (HRS). По результатам лучевого исследования выявлена патология в легких и очаги деструкции в грудо-поясничном отделе позвоночника (рис. 4). Учитывая анамнез, клинические, лучевые и микробиологические данные в противотуберкулезном диспансере по месту жительства установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, генерализованный туберкулез с поражением легких, плевры, кишечника, позвоночника, осложненный паравертебральными абсцессами (рис. 4). В периферической крови CD4+ – 142 кл/мкл, неопределяемая вирусная нагрузка. АРТ – по схеме долутегравир, абакавир, ламивудин. Начата противотуберкулезная терапия с учетом лекарственной устойчивости МБТ.

Для лечения госпитализирована в клинику ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, где 27.09.2022 выполнено оперативное вмешательство в объеме: торакотомия слева, абсцессотомия паравертебральных абсцессов, корпорэктомия позвонков Th11-12-L1, спондилодез титановым сетчатым имплантом, заполненным остеокондуктором с аутокостью (фрагменты подвздошной кости), реклинация кифоза, задняя транспедикулярная фиксация восьмивинтовой конструкцией (рис. 5).

При патоморфологическом, микробиологическом и молекулярно-генетическом исследованиях операционного материала установлено:

– в очагах деструкции позвонков присутствует РНК ВИЧ ($\log_{10}$ 3,7); ДНК МБТ с мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину (HR); единичные гигантские многоядерные и эпителиоидные клетки.

– во фрагментах подвздошной кости, имеющих нормальное строение без признаков воспаления, РНК ВИЧ и ДНК МБТ не обнаружены.

Заключение

В описанных 2 случаях у пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованным туберкулезом, включающем туберкулезный спондилит на фоне антиретровирусной и противотуберкулезной терапии,

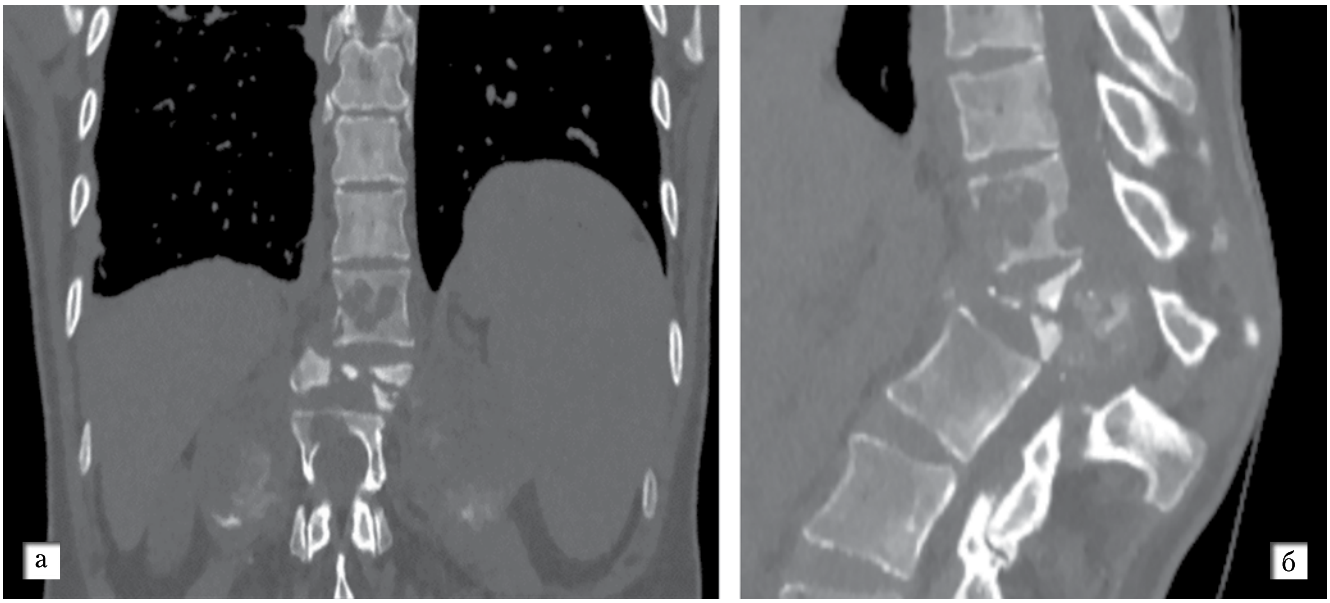


Рис. 4. *Больная И. при поступлении. КТ грудо-поясничного отдела позвоночника. Визуализируются очаги деструкции в позвонках. Реконструкция (А) – корональная проекция, Б – сагиттальная проекция*

Fig. 4. *Patient I. by the admission. CT scan of the thoracolumbar spine. Destruction foci in the vertebrae are visualized. Reconstruction (A) – coronal view, B – sagittal view*

при неопределяемой вирусной нагрузке и низком уровне CD4 лимфоцитов в крови, выявлена РНК ВИЧ ($\log_{10}$ 4,67 и $\log_{10}$ 3,7) в костном воспалительном очаге с деструкцией, из этого же материала получена ДНК МБТ. При этом во фрагментах подвздошной кости (полученных для аутотрансплантации) была неопределяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) и ДНК МБТ отсутствовали. Такое избирательное накопление вируса в очаге воспаления (в наших случаях туберкулезного) и деструкции позволяет предположить непосредственное участие ВИЧ в воспалительном процессе, что соотносится с мнением некоторых авторов [3, 5].

Отсутствие РНК ВИЧ в неповрежденных участках губчатой кости (подвздошная кость), анатомически близко расположенных к очагу деструкции в позвонках, противоречит предположению, что из-за плохого проникновения противовирусных препаратов в костную ткань она является местом сохранения ВИЧ при АРТ, то есть костная система в целом не является скрытым резервуаром вируса. А вот нарушение кровотока в зоне некроза может препятствовать проникновению антиретровирусных препаратов в очаги деструкции. Нельзя также предположить, что вирусы сохранились в очагах деструкции из-за отграничения их зоной склероза, препятствующей проникновению противовирусных препаратов, поскольку в приведенных наблюдениях ни при лучевых исследованиях, ни при визуализации во время операции склеротические процессы костной ткани в зоне предполагаемой демаркации не обнаружены.

Наше исследование также продемонстрировало, что в очаге деструкции костной ткани могут одновременно находится РНК ВИЧ и ДНК МБТ, при этом ни разу МБТ не были обнаружены бактериоскопически и методом посева, возможно, из-за проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Рис. 5. *Больная И. Боковая рентгенография зоны оперативного вмешательства после установки стабилизирующей конструкции*

Fig. 5. *Patient I. Lateral X-ray of the surgical site after the stabilizing structure was implanted*

У нас нет данных, позволяющих определить очередность появления ВИЧ и МБТ в будущем очаге воспаления и деструкции, но, судя по высокой частоте поражения костей туберкулезным процессом у больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [1], можно предположить, что ВИЧ повышает вероятность инвазии МБТ в костную ткань.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решетнева Е. В., Мушкин А. Ю., Зимина В. Н. Анализ рисков послеоперационных осложнений у пациентов с туберкулезным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-инфекции. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; (4): 36–41. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-36-41
2. Adizie T., Moots R. J., Hodkinson B., French N., Adebajo A. O. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. BMC Infect Dis. 2016 Mar 1;16:100. doi: 10.1186/s12879-016-1389-2. PMID: 26932524; PMCID: PMC4774153.
3. Ganji R., Dhali S., Rizvi A., Rapole S., Banerjee S. Understanding HIV-Mycobacteria synergism through comparative proteomics of intraphagosomal mycobacteria during mono- and HIV co-infection. Sci Rep. 2016 Feb 26; 6:22060. doi: 10.1038/srep22060. PMID: 26916387; PMCID: PMC4768096.

REFERENCES

1. Reshetneva E. V., Mushkin A. Yu., Zimina V. N. Risk analysis for post-surgical complications in tuberculosis spondylitis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, vol. 4, pp. 36–41. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-4-36-41
2. Adizie T., Moots R. J., Hodkinson B., French N., Adebajo A. O. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect. Dis.,* 2016, Mar 1, 16:100. doi: 10.1186/s12879-016-1389-2. PMID: 26932524; PMCID: PMC4774153.
3. Ganji R., Dhali S., Rizvi A., Rapole S., Banerjee S. Understanding HIV-Mycobacteria synergism through comparative proteomics of intraphagosomal mycobacteria during mono- and HIV co-infection. *Sci. Rep.,* 2016, Feb 26, 6:22060. doi: 10.1038/srep22060. PMID: 26916387; PMCID: PMC4768096.

4. Lamers S. L., Rose R., Maidji E., Agsalda-Garcia M., Nolan D. J., Fogel G. B., Salemi M., Garcia D. L., Bracci P., Yong W., Commins D., Said J., Khanlou N., Hinkin C. H., Sueiras M. V., Mathisen G., Donovan S., Shiramizu B., Stoddart C. A., McGrath M. S., Singer E. J. HIV DNA Is Frequently Present within Pathologic Tissues Evaluated at Autopsy from Combined Antiretroviral Therapy-Treated Patients with Undetectable Viral Loads. J. Virol. 2016 Sep 29; 90(20): 8968–83. doi:10.1128/JVI.00674-16. PMID: 27466426; PMCID: PMC5044815.

5. Liebenberg C., Luies L., Williams A. A. Metabolomics as a Tool to Investigate HIV/TB Co-Infection. Front Mol Biosci. 2021 Oct 20;8:692823. doi: 10.3389/fmolb.2021.692823. PMID: 34746228; PMCID: PMC8565463.

6. Mehsen-Cêtre N., Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. Joint Bone Spine. 2017 Jan; 84(1): 29–33. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004. Epub 2016 May 26. PMID: 27238195.

7. 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 vol. 115,11 (2018): E2556-E2565. doi:10.1073/pnas.1713370115).

8. Schnell G., Price R. W., Swanstrom R., Spudich S. Compartmentalization and clonal amplification of HIV-1 variants in the cerebrospinal fluid during primary infection. J Virol. 2010 Mar; 84(5): 2395–407. doi: 10.1128/JVI.01863-09. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20015984; PMCID: PMC2820937.

9. Withrington et al. (Withrington R. H., Cornes P., Harris J. R., Seifert M. H., Berrie E., Taylor-Robinson D., Jeffries D. J. Isolation of human immunodeficiency virus from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1987 Feb 21; 294(6570): 484. doi:10.1136/bmj.294.6570.484. PMID: 3103739; PMCID: PMC1245528.

4. Lamers S. L., Rose R., Maidji E., Agsalda-Garcia M., Nolan D. J., Fogel G. B., Salemi M., Garcia D. L., Bracci P., Yong W., Commins D., Said J., Khanlou N., Hinkin C. H., Sueiras M. V., Mathisen G., Donovan S., Shiramizu B., Stoddart C. A., McGrath M. S., Singer E. J. HIV DNA is frequently present within pathologic tissues evaluated at Autopsy from Combined Antiretroviral Therapy-Treated Patients with Undetectable Viral Loads. *J. Virol.,* 2016, Sep 29, 90(20), 8968–83. doi:10.1128/JVI.00674-16. PMID: 27466426; PMCID: PMC5044815.

5. Liebenberg C., Luies L., Williams A. A. Metabolomics as a tool to investigate HIV/TB co-infection. *Front Mol. Biosci.,* 2021, Oct. 20, 8, 692823. doi: 10.3389/fmolb.2021.692823. PMID: 34746228; PMCID: PMC8565463.

6. Mehsen-Cêtre N., Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine,* 2017, Jan. 84(1), 29-33. doi:10.1016/j.jbspin.2016.04.004. Epub 2016 May 26. PMID: 27238195.

7. 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, E2556–E2565. doi:10.1073/pnas.1713370115).

8. Schnell G., Price R. W., Swanstrom R., Spudich S. Compartmentalization and clonal amplification of HIV-1 variants in the cerebrospinal fluid during primary infection. *J. Virol.,* 2010, Mar. 84(5), 2395–407. doi: 10.1128/JVI.01863-09. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20015984; PMCID: PMC2820937.

9. Withrington et al. (Withrington R. H., Cornes P., Harris J. R., Seifert M. H., Berrie E., Taylor-Robinson D., Jeffries D. J. Isolation of human immunodeficiency virus from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.),* 1987, Feb 21, 294(6570), 484. doi:10.1136/bmj.294.6570.484. PMID: 3103739; PMCID: PMC1245528.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Перецманас Евгений Оркович
руководитель научного отдела костно-суставной патологии, д.м.н., засл. врач РФ
E-mail: peretsmanas58@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7140-3200

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
Руководитель отдела координации научных исследований, д.м.н.
E-mail: tulkova@urniif.ru
ORCID: 0000-0002-2292-1228

Каминский Григорий Дмитриевич
Руководитель отдела инфекционной патологии, д.м.н.
E-mail: kaminskigd@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Панова Анна Евгеньевна
К.м.н., заведующая отделением лабораторной диагностики, заведующая научной лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических исследований
E-mail: Anna_panova@bk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Evgeniy O. Peretsmanas
Head of Research Department of Osteoarticular Pathology, Doctor of Medical Sciences, Honored Doctor of Russia
Email: peretsmanas58@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7140-3200

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

Grigoriy D. Kaminsky
Head of Infectious Pathology Department, Doctor of Medical Sciences
Email: kaminskigd@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Anna E. Panova
Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Head of the Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biology Research
Email: Anna_panova@bk.ru

Орлова-Морозова Елена Александровна
К.м.н., старший научный сотрудник отдела инфекционной патологии
E-mail: orlovamorozova@gmail.com

Есин Игорь Викторович
К.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научного отдела костно-суставной патологии

Ловачева Ольга Викторовна
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-467

Elena A. Orlova-Morozova
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Infectious Pathology Department
Email: orlovamorozova@gmail.com

Igor V. Esin
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Research Department of Osteoarticular Pathology

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher of Research Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-467

Поступила 20.12.2022

Submitted as of 20.12.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-002.5:616.381
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-54-63

Туберкулезный перитонит: эпидемиологические и гендерно-возрастные особенности в городе Москве

Д. В. ПЛОТКИН[1,2], М. В. СИНИЦЫН[1,2,4], М. Н. РЕШЕТНИКОВ[1], С. А. СТЕРЛИКОВ[3,4], Е. М. БОГОРОДСКАЯ[1]

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

[2] **ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ**

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить заболеваемость туберкулезным перитонитом, выявить его гендерные и возрастные особенности, описать характерный коморбидный фон, предшествующий развитию туберкулеза брюшины.

Материалы и методы. Проводился статистический анализ форм № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» у впервые выявленных больных туберкулезным перитонитом за период с 2013 по 2020 г., проходивших лечение в клинике 2 «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», и форм № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за тот же период, а также сведений регистров городской системы мониторинга туберкулеза, действующей в Москве с 1996 года.

Результаты. По разным вариантам определения ожидаемая заболеваемость туберкулезным перитонитом в ближайшие годы составит от 0,03 до 0,1 на 100 000 населения в год в городе Москве и 0,1–0,2 на 100 000 в целом по России. Основным контингентом заболевших в Москве туберкулезным перитонитом являются молодые женщины после беременности и родов, приехавшие из других регионов РФ или ближнего зарубежья. Мужчины заболевают туберкулезным перитонитом в 1,6 раза реже женщин. Наиболее частыми факторами, влияющими на возникновение туберкулеза брюшины у мужчин, являются лекарственные иммуносупрессии, диализ и сахарный диабет. ВИЧ-инфекция, в отличие от других форм внелегочного туберкулеза, не является основным фактором риска у лиц с туберкулезным перитонитом.

Ключевые слова: туберкулезный перитонит, эпидемиология, коморбидный фон, статистический анализ, туберкулез легких

Для цитирования: Плоткин Д. В., Синицын М. В., Решетников М. Н., Стерликов С. А., Богородская Е. М. Туберкулезный перитонит: эпидемиологические и гендерно-возрастные особенности в городе Москве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 54–63. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-54-63

Tuberculous Peritonitis: Epidemiological, Gender- and Age-Based Characteristics in the City of Moscow

D. V. PLOTKIN[1,2], M. V. SINITSYN[1,2,4], M. N. RESHETNIKOV[1], S. A. STERLIKOV[3,4], E. M. BOGORODSKAYA[1]

[1] **Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia**

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

[3] **Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[4] **National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess the incidence of tuberculous peritonitis, to identify its gender and age characteristics, to describe typical comorbidities preceding the development of peritoneal tuberculosis.

Subjects and Methods. The following documents were statistically analyzed: Forms no. 003/u Medical Record of an In-patient Patient for new tuberculous peritonitis patients for 2013–2020, who were treated at Clinic 2 of Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, and Rosstat Forms No. 8 on Active Tuberculosis Cases for the same period, as well as information from registers of the city tuberculosis monitoring system that has been operating in Moscow since 1996.

Results. According to different definitions, the expected incidence of tuberculous peritonitis in the coming years will make from 0.03 to 0.1 per 100,000 population per year in Moscow and 0.1–0.2 per 100,000 in Russia. In Moscow, the main cohort of tuberculous peritonitis patients includes young women after pregnancy and childbirth, who came from other regions of the Russian Federation or neighboring countries. Men develop tuberculous peritonitis 1.6 times less frequently versus women. The most common factors influencing the development of peritoneal tuberculosis in men are drug-induced immunosuppression, dialysis, and diabetes mellitus. HIV infection, unlike other forms of extrapulmonary tuberculosis, is not a major risk factor faced by individuals with tuberculous peritonitis.

Key words: tuberculous peritonitis, epidemiology, comorbid background, statistical analysis, pulmonary tuberculosis

For citations: Plotkin D. V., Sinitsyn M. V., Reshetnikov M. N., Sterlikov S. A., Bogorodskaya E. M. Tuberculous Peritonitis: Epidemiological, Gender- and Age-Based Characteristics in the City of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 54–63 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-54-63

Для корреспонденции:
Плоткин Дмитрий Владимирович
E-mail: kn13@list.ru

Correspondence:
Dmitry V. Plotkin
Email: kn13@list.ru

Введение

Сравнительно небольшая доля внелегочного туберкулеза, выявляемая в РФ и в мире, связана не только с низкой заболеваемостью, но и с приемами регистрации случаев выявленных больных с сочетанными локализациями. Согласно имеющимся правилам, таких пациентов практически всегда регистрируют, как больных туберкулезом легких. Тем не менее в стационарах России выявляется значительное число внелегочных проявлений форм туберкулеза, преимущественно у лиц с генерализованным туберкулезом на фоне иммуносупрессивных состояний [4, 5, 6]. Среди ВЛТ превалируют поражения центральной нервной системы, костей, органов брюшной полости и мочеполовой системы [4, 6, 7].

По сведениям некоторых зарубежных авторов, туберкулезный перитонит (ТП) занимает шестое место среди всех внелегочных локаций туберкулеза [9]. Авторы из Азии и Северной Африки оценивают распространенность ВТ, как 20% от всех выявленных случаев туберкулеза, при этом абдоминальный туберкулез (АТ), по мнению исследователей, составляет примерно 10% [2, 8], то есть 0,35 случаев на 100 000 населения [14]. Похожая оценка заболеваемости АТ наблюдается в Латинской Америке – около 5% от всех случаев выявленного туберкулеза и 15% всех внелегочных локализаций [16, 18]. Несколько иная доля ТП и других форм АТ зарегистрирована в отчетах североамериканских и европейских исследователей. Так в США за 2002–2014 годы, согласно Общенациональной стационарной базе данных (National Inpatient Sample), было 3,5% случаев ТП [11], а по данным европейских исследователей (Великобритании и ЕС), от 5 до 15% от всех выявленных случаев туберкулеза, однако точные данные о распространенности ТП не приводятся.

В поисковой системе PubMed удалось найти несколько исследований из разных регионов мира по эпидемиологии различных форм внелегочного туберкулеза. Так, по данным Peto H. M. et al. (2009; США) [15], из 253 299 случаев туберкулеза (зарегистрированных в период с 1993 по 2006 г.) 2 296 были ТП, что составляет 0,91% [95% ДИ 0,89–0,94]. Группы изначально делились на туберкулез легких и внелегочный туберкулез; к туберкулезу легких относили случаи, при которых эта локализация была единственной. К ВЛТ относили случаи с любой экстрапульмональной локализацией (включая туберкулез плевры, внутригрудных лимфатических узлов). Важно, что случаи генерализованного туберкулеза (3 378) и случаи одновременного поражения легких и других органов (14 910) исключили из основного анализа, а случаи внелегочного туберкулеза определяли по ведущей локализации.

В исследовании Forssbohm M. et al. [12], из 26 333 случаев, зарегистрированных в выбранных землях Германии в 1996–2000 г. было включено в дальнейший анализ 26 302 наблюдений туберкулеза с тщательно собранными данными. Из них ТП составил 116; 0,44% [95% ДИ 0,37–0,53] случаев (в том числе 65 с культуральным подтверждением). Классификация случаев проводилась в соответствии с европейским консенсусом по эпиднадзору за туберкулезом [17], в соответствии с которым легочной считалась любая локализация, включающая туберкулез паренхимы легких, а также трахеобронхиального дерева, вне зависимости от других локализаций. Внелегочной считалась любая другая локализация, кроме легочной. Туберкулез брюшины / пищеварительного тракта включал туберкулез брюшины с асцитом или без него и туберкулез пищеварительного тракта. Случаи поражения двух и более систем органов относили к генерализованному туберкулезу. 126 случаев ВЛТ в данном исследовании были классифицированы как милиарный внелегочный туберкулез; частота поражения брюшины среди них неизвестна. Таким образом, частота ТП в данном исследовании также занижена за счет того, что: а) случаи туберкулеза легких с поражением брюшины были отнесены к туберкулезу легких и б) случаи поражения брюшины в сочетании с другими органами относили к милиарному туберкулезу.

Единственное исследование, в которое были включены все случаи туберкулеза брюшины [22], касалось проведенного в Канди в 1973–1979 гг. исследования, где было зарегистрировано 43 пациента (1,58%; 95% ДИ 1,18–2,13) с туберкулезным перитонитом из 2716 больных туберкулезом, все выявлены при обращении за медицинской помощью либо посмертно.

В исследовании Kang W. et al. [13], проведенном в 15 провинциях Китая с 2011 по 2017 г., из 208 214 случаев ТВЛ было выявлено 10 059 (4,83%; 95% ДИ 4,74–4,92) случаев туберкулезного перитонита. Классификация проводилась в соответствии с актуальными на тот момент дефинициями ВОЗ [10], согласно которым больной, страдающий одновременно легочным и внелегочным туберкулезом, должен быть классифицирован как случай туберкулеза легких. Следует отметить и то, что данная выборка являлась смещенной – изучались только случаи госпитализированных пациентов.

Таким образом, ни одно из указанных исследований не отражает точно эпидемиологию ТП в ситуации с активным выявлением случаев туберкулеза. Тем не менее указанные тенденции можно использовать для эпидемиологических оценок заболеваемости ТП. Не вызывают сомнений и выявленные предрасполагающие факторы, на фоне которых

развивается АТ и некоторые формы ТП. В большинстве публикаций в качестве коморбидного фона указаны: ВИЧ-инфекция, болезни печени с асцитом, алкоголизм, перитонеальный диализ и применение иммуносупрессивных препаратов для лечения онкологических, неврологических и аутоиммунных заболеваний [5, 19, 20, 21, 23].

В Российской Федерации официальное статистическое наблюдение за абдоминальным туберкулезом не ведется, а в литературе представлены лишь результаты моноцентровых или региональных (областных, краевых) исследований за разные годы. Например, в Москве в 2006 году доля абдоминального туберкулеза оценивалась как 8,3% от всех случаев внелегочного туберкулеза [3]. Тем не менее большинство исследователей единодушно отмечают, что относительное благополучие эпидемиологических показателей по внелегочным локализациям туберкулеза не отражает истинной картины уровня заболеваемости [4]. И если принимать во внимание отрицательную эпидемиологическую тенденцию роста доли внелегочных форм при снижении случаев туберкулеза органов дыхания, то исследование эпидемиологии АТ и ТП представляет собой актуальную задачу, связанную с созданием современных алгоритмов диагностики и раннего выявления АТ и ТП.

Цель исследования

Оценить заболеваемость туберкулезным перитонитом в Москве и в целом по Российской Федерации, выявить его гендерные и возрастные особенности и характерный коморбидный фон, предшествующий развитию туберкулеза брюшины.

Материалы и методы

Туберкулезный перитонит не классифицируется в МКБ-10 и не учитывается как отдельная форма туберкулеза ни в одном из известных нам регистров. В связи с этим для изучения его эпидемиологии использованы математические оценки частоты, основанные на результатах отдельных исследований. Для оценки числа впервые выявленных больных ТП были использованы разные подходы, в результате которых были получены различающиеся оценки.

Первый подход заключался в обработке данных о зарегистрированных случаях ТП из формы № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» у впервые выявленных больных туберкулезом за период с 2013 по 2020 г. При этом верифицированными случаями ТП считали гистологически и/или бактериологически подтвержденные. За указанный период был зарегистрирован 91 пациент с впервые выявленным ТП. За этот же период по форме № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее – ф. № 8) было зарегистрировано 24 690 больных туберкулезом, выявленных прижизненно. Доля впервые выявленных больных ТП, составила 91/24 690 – 0,37% (95% ДИ; 0,30–0,45). Полученное значение экстраполировалось на число впервые выявленных больных туберкулезом в целом по РФ и по г. Москве в 2021 г., без учета выявленных посмертно (по данным ф. № 8 – 44 083 и 2 439 соответственно). Преимуществом данного подхода является исключение случаев гипердиагностики ТП, а также учет случаев ТП в сочетании с туберкулезом легких и генерализованным туберкулезом. К недостаткам этого подхода относится недоучет больных ТП, которые не были включены в данный реестр, например, при сочетании туберкулеза брюшины и гениталий у женщин, а также случаи посмертного выявления туберкулеза.

Второй подход был основан на определении числа больных ТП, используя экспертные оценки Forssbohm M. и Peto H. M. [12, 15] – 0,44% (95% ДИ 0,37–0,53) и 0,91% (95% ДИ 0,89–0,94), соответственно. В исследовании Peto H. M. частично присутствовала латиноамериканская популяция и чернокожие жители США, среди которых доля ТП выше, что может потенциально являться вмешивающимся фактором, однако при суммировании с данными исследования Forssbohm M. этот фактор частично нивелируется. В целом, по данным двух исследований, определилось число 0,86% (95% ДИ 0,83–0,90), среди прижизненно выявленных больных туберкулезом (исключая случаи ТП при милиарном туберкулезе). При проведении данной оценки для г. Москвы из числа больных также исключали случаи туберкулеза, выявленные посмертно. В 2021 г., по данным регионального регистра, из 2 439 больных туберкулезом, выявленных прижизненно, 453 имели генерализованный или милиарный туберкулез – 18,57%; 95% ДИ 17,08–20,17. При проведении оценки для Российской Федерации полагали, что доля больных генерализованным и милиарным туберкулезом будет такой же, как в г. Москве (официальные статистические данные о числе больных диссеминированным и милиарным туберкулезом отсутствуют). Численность популяции, для которой приводится оценка числа больных ТБ, за 2021 г. для г. Москвы и РФ составила, соответственно 1 986 и 35 895 человек. Недостатком данного подхода является то, что показатель заболеваемости ТП занижается, поскольку есть случаи, возникающие вследствие гематогенной диссеминации туберкулеза при генерализованном и милиарном туберкулезе. Также в анализ не включаются случаи, выявленные посмертно.

Третий подход основан на оценке доли ТП по методике Vyravanathan S. et al. [22] – 1,58% (95% ДИ 1,18–2,13) для больных, выявленных при обращении за медицинской помощью или посмертно в целом по РФ и в г. Москве по данным формы № 33 Росстата «Сведения о больных туберкулезом». Так, на 2021 г. число таких больных составляло 290 по г. Москве и 17 083 в целом по РФ. Существенным

Таблица 1. **Экспертные оценки доли туберкулезного перитонита среди всех случаев туберкулеза, используя разные подходы**

Table 1. **Expert estimates of the proportion of tuberculous peritonitis among all tuberculosis cases using different approaches**

Автор	Страна, год	Размер выборки (абс)	Доля ТП	Примечание
Peto H. M. et al.	США, 2009	253299	0,91% (95% ДИ 0,89–0,94)	Кроме случаев генерализованного туберкулеза и посмертной диагностики
Forssbohm M. et al.	Германия, 2007	26302	0,44% (95% ДИ 0,37–0,53)	Кроме случаев генерализованного туберкулеза и посмертной диагностики
Vyravanathan S. et al.	Шри-Ланка, 1980	2716	1,58% (95% ДИ 1,18–2,13)	Только обратившиеся за медицинской помощью и выявленные посмертно
Kang W. et al.	Китай, 2022	208214	4,83% (95% ДИ 4,74–4,92)	Кроме случаев сочетания ТП и туберкулеза легких без посмертного выявления

недостатком данного подхода, применительно к г. Москве является отсутствие учета случаев туберкулеза у иностранных граждан, выявленных при профилактических осмотрах (при оформлении миграционных документов и разрешений на трудовую деятельность), что примерно увеличивает на 60% число заболевших. Другим недостатком метода следует считать однородную популяцию региона, эндемичного по ВЛТ. Однако полученные значения можно использовать в качестве нижней границы прогнозируемого числа пациентов с ТП.

Четвертый подход основан на оценке доли ТП среди больных туберкулезом внелегочных локализаций по Kang W. et al. [13] – 4,83% (95% ДИ 4,74–4,92). Чтобы подобрать максимально похожую популяцию, из общего числа больных туберкулезом за 2021 год, по данным ф. № 8, вычитали число впервые выявленных больных туберкулезом легких по данным этой же формы, что за 2021 г. составило 4015 больных в целом по РФ и 184 по г. Москве (табл. 1).

На основании полученных оценок рассчитывали ожидаемое число впервые выявленных больных ТП и показатель заболеваемости ТП. Следует отметить, что существенную долю пациентов с ТП, которые выявляются в медицинских организациях г. Москвы, составляют жители других территорий, что позволяет экстраполировать полученные результаты не только на г. Москву, но и, с оговорками, на РФ в целом. Для выявления гендерных, возрастных и коморбидных особенностей пациентов с ТП использовали сведения из регистров городской системы мониторинга туберкулеза, действующей в г. Москве с 1996 года, реализованной на основе разработанной в ГБУЗ «МНПЦ БТ ДЗМ» системе управления базами медицинских данных «Барклай-СВ» [1]. Среди коморбидных состояний, способных вызвать преморбидную иммуносупрессию, выделяли только те, которые непосредственно могли повлиять на развитие туберкулезного воспаления: сахарный диабет, в том числе при нормальном уровне гликемии, ВИЧ-инфекция при любом иммунном статусе, предшествовавшие (в пределах 18 месяцев) развитию туберкулеза, беременность и роды, заболевания печени, протекающие с накоплением асцита, любые онкологические и аутоиммунные заболевания, при лечении которых использовались глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы цитокинов на основе моноклональных антител, а также тяжелые заболевания почек, требующие применения гемодиализа или перитонеального диализа [5, 19, 20, 21, 23].

Статистический анализ для пациентов с подтвержденным (гистологически и/или бактериологически) ТП проводили по данным ф. 003/у «Медицинская карта стационарного больного» за период с 2013 по 2020 год, проходивших лечение в клинике 2 МНПЦ БТ и его филиалах (табл. 2). Нами рассматривались гендерные, возрастные показатели и факторы преморбидной иммуносупрессии при ТП для различных категорий граждан: постоянное население города Москвы и непостоянное население (другие регионы РФ, ближнее и дальнее зарубежье). В качестве контрольной группы для сопоставления различных потенциальных факторов риска (пол пациента, его происхождение, наличие коморбидных состояний, способных вызвать преморбидную иммуносупрессию) использовали пациентов с туберкулезом легких (ТЛ), выявленных в г. Москве в период с 2013 по 2020 год (табл. 5). Для сопоставления влияния указанных факторов на риск развития туберкулезного перитонита среди всех

Таблица 2. **Распределение пациентов с ТП по полу и возрасту**

Table 2. **Distribution of tuberculous peritonitis patients by gender and age**

Пол	Число больных, абс. (%)	Число пациентов по возрастам, абс. (%)					
		18–20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	Старше 60
Женщины	56 (61,5)	1 (1,8%)	17 (30,3%)	31 (55,3%)	4 (7,2%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)
Мужчины	35 (38,5%)	2 (5,7%)	11 (31,4%)	20 (57,2%)	1 (2,85%)	1 (2,85%)	0
Всего	91 (100%)	3 (3,3%)	28 (30,8%)	51 (56,0%)	5 (5,5%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)

Таблица 3. **Прогноз числа пациентов с ТП по г. Москве, 2021 г.**

Table 3. **Predicted number of tuberculous peritonitis patients in Moscow, 2021**

Подход	Ограничения	Статистика	Популяция	Прогноз числа пациентов		
				Низкий	Средний	Высокий
1	а)	0,37% (95% ДИ 0,30–0,45)	2439	7	9	11
2	б)	0,86% (95% ДИ 0,83–0,90)	1986	16	17	18
3	в)	1,58% (95% ДИ 1,18–2,13)	290	3	5	6
4	г)	4,83% (95% ДИ 4,74–4,92)	184	9	9	9

Примечание: а) только для прижизненно выявленных, гистологически подтвержденных; может быть занижен из-за недостаточного учета при сочетании ТП с другими формами туберкулеза; б) только для прижизненно выявленных, исключая случаи генерализованного и милиарного туберкулеза; в) только для выявленных при обращении за медицинской помощью и выявленных посмертно; может быть занижен из-за недостаточного учета иностранных граждан и жителей других территорий; г) только для выявленных прижизненно, без сочетания с туберкулезом легких.

Таблица 4. **Прогноз числа пациентов с ТП в целом по РФ, 2021 г.**

Table 4. **Predicted number of tuberculous peritonitis patients in Russia, 2021**

Подход	Ограничения	Статистика	Популяция	Прогноз числа пациентов		
				Низкий	Средний	Высокий
1	а)	0,37% (95% ДИ 0,30–0,45)	2439	7	9	11
2	б)	0,86% (95% ДИ 0,83–0,90)	1986	16	17	18
3	в)	1,58% (95% ДИ 1,18–2,13)	290	3	5	6
4	г)	4,83% (95% ДИ 4,74–4,92)	184	9	9	9

Примечание: а) только для прижизненно выявленных, гистологически подтвержденных; может быть занижен из-за недостаточного учета при сочетании ТП с другими формами туберкулеза; б) только для прижизненно выявленных, исключая случаи генерализованного и милиарного туберкулеза; в) только для выявленных при обращении за медицинской помощью и выявленных посмертно; может быть занижен из-за недостаточного учета иностранных граждан и жителей других территорий; г) только для выявленных прижизненно, без сочетания с туберкулезом легких.

форм туберкулеза рассчитывали относительный риск (Relative risk – RR) и его 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

До первого десятилетия XXI века ТП являлся достаточно редкой формой ВЛТ, однако распространение иммуносупрессивных состояний среди населения, миграция из эндемичных регионов, появление лекарственно-устойчивых штаммов МБТ способствовали его распространению. Отсутствие учета отдельных форм АТ не позволяло оценить заболеваемость ТП в популяции и даже в конкретном регионе. Предложенная нами схема определения доли ТП среди всех форм туберкулеза в Москве дала следующие результаты.

Расчет ожидаемого числа больных ТП по г. Москве и Российской Федерации в целом приведен в табл. 3 и 4.

Учитывая ограничения методов и характер заболевания (выявление больных ТП при профилактических осмотрах маловероятно), нижнюю границу оценки может давать только третий подход, так как он основан на подсчете данных среди постоянных жителей территории. Таким образом, минимальное расчетное число больных ТП среди постоянных жителей столицы в г. Москве составляет 3 пациента, а в целом по РФ 202 пациента (остальные способы могут давать заниженные оценки). Оптимальную оценку формировали с использованием медианы значений среднего прогноза, она составила 9 пациентов для г. Москвы и 232 пациента для РФ в целом. Максимальную оценку формировали с использованием максимального значения высокого прогноза – 18 пациентов для г. Москвы и 364 пациента для РФ в целом. Основываясь на прогнозируемом числе пациентов и среднегодовой численности населения за 2021 г., расчетная заболеваемость ТП может составлять для г. Москвы от 0,03 до 0,1 на 100 000 населения, а в целом для РФ – от 0,1 до 0,2 на 100 000 населения.

Анализируя гендерно-возрастную структуру пациентов с верифицированным ТП, можно отметить, что большинство составляют женщины (61,5%), доля мужчин с ТП соответственно (38,5%). Относительный риск (RR) развития ТП у женщин по сравнению с мужчинами составил 3,2 (95% ДИ 2,1–5,0). Контингент больных с ТП был представлен в основном молодыми пациентами в возрасте от 21 до 40 лет (79/91; 86,8%), как среди женщин (85,7%), так и среди мужчин (88,6%), что позволяет утверждать: наиболее часто ТП развивается у женщин детородного возраста (табл. 5). Такой вывод

***Таблица 5*. Гендерные особенности заболеваемости туберкулезом легких и туберкулезным перитонитом в 2013–2020 гг., г. Москва**

***Table 5*. Gender characteristics of the incidence of pulmonary tuberculosis and tuberculous peritonitis in Moscow, 2013–2020**

Пол	Туберкулез легких		Туберкулезный перитонит	
	абс.	%	абс.	%
Женщины	20143	33,0	56	61,5
Мужчины	40955	67,0	35	38,5
Всего	61098	100,0	91	100,0

не противоречит данным литературных источников и подтвержден наблюдениями из стран Латинской Америки, Азии и Восточной Европы [7, 16]. Анализ факторов вероятной преморбидной иммуносупрессии, стратифицированный в зависимости от пола пациента, представлен в табл. 6–8.

При рассмотрении совокупности факторов преморбидной иммуносупрессии, которые послужили фоном для развития туберкулеза брюшины, наиболее актуальными из них в нашем регионе оказались: предшествующая беременность, заболевания печени с накоплением асцита, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и иммуносупрессия, вызванная преимущественно лекарственными средствами. Как наглядно показано в табл. 6, основным фактором, способствующим развитию ТП среди женщин, послужила предшествующая беременность, а среди мужского населения – лекарственные иммуносупрессии, диализ и сахарный диабет (рис. 1). В то же время риск развития ТП у женщин с теми же прекоморбидными иммуносупрессивными факторами был гораздо ниже, что, вероятно, можно объяснить своевременной обращаемостью женщин за медицинской помощью и более ответственным отношением к своему здоровью. По полученным нами данным, ВИЧ-инфекция при ТП не является решающим триггерным фактором, одинаково часто встречается среди мужчин и женщин.

***Таблица 6*. Риск развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии в 2013–2020 гг., г. Москва (мужчины и женщины)**

***Table 6*. The risk of developing tuberculous peritonitis in patients with various factors of premorbid immunosuppression in Moscow, 2013–2020 (men and women)**

Фактор преморбидной иммуносупрессии	Пол	Группа	Число пациетов, абс.	%	95%ДИ	RR; 95%ДИ
Сахарный диабет	м, ж	ТЛ	2042	3,3	3,2–3,5	3,0; 1,6–5,5
	м, ж	ТП	9	9,9	5,3–17,7	
ВИЧ-инфекция	м, ж	ТЛ	4893	8	7,8–8,2	2,5; 1,6–3,7
	м, ж	ТП	18	19,8	12,9–29,1	
Болезни печени с асцитом	м, ж	ТЛ	4745	7,8	7,6–8	1,1; 0,6–2,0
	м, ж	ТП	8	8,8	4,5–16,4	
Лекарственная иммуносупрессия	м, ж	ТЛ	865	1,4	1,3–1,5	7,0; 3,7–13,0
	м, ж	ТП	9	9,9	5,3–17,7	
Пациенты на диализе	м, ж	ТЛ	753	1,2	1,1–1,3	3,6; 1,4–9,3
	м, ж	ТП	4	4,4	1,7–10,8	

*Примечание. Здесь и в таблицах 7, 8; м, ж – мужчины, женщины; ТЛ – туберкулез легких, ТП – туберкулезный перитонит; расчет на основе городского регистра, * – p<0,05.*

***Таблица 7*. Риск развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии в 2013–2020 гг., г. Москва (мужчины)**

***Table 7*. The risk of developing tuberculous peritonitis in patients with various factors of premorbid immunosuppression in Moscow, 2013–2020 (men)**

Фактор преморбидной иммуносупрессии	Пол	Группа	Число пациетов, абс.	%	95% ДИ	RR; 95% ДИ
Сахарный диабет	м	ТЛ	1300	3,2	3–3,3	5,4; 2,6–11,2*
	м	ТП	6	17,1	8,1–32,7	
ВИЧ-инфекция	м	ТЛ	3475	8,5	8,2–8,8	2,4; 1,2–4,6*
	м	ТП	7	20	10–35,9	
Болезни печени с асцитом	м	ТЛ	3737	9,1	8,8–9,4	2,2; 1,1–4,3*
	м	ТП	7	20	10–35,9	
Лекарственная иммуносупрессия	м	ТЛ	565	1,4	1,3–1,5	16,5; 9,0–30,6*
	м	ТП	8	22,9	12,1–39	
Пациенты на диализе	м	ТЛ	429	1	1–1,2	8,2; 2,8–24,2*
	м	ТП	3	8,6	3–22,4	

Таблица 8. **Риск развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии в 2013–2020 гг., г. Москва (женщины)**

Table 8. **The risk of developing tuberculous peritonitis in patients with various factors of premorbid immunosuppression in Moscow, 2013–2020 (women)**

Фактор преморбидной иммуносупрессии	Пол	Группа	Число пациетов, абс.	%	95% ДИ	RR; 95% ДИ
Сахарный диабет	ж	ТЛ	742	3,7	3,4–4	1,5; 0,5–4,4
	ж	ТП	3	5,4	1,8–14,6	
Беременность	ж	ТЛ	871	4,3	4,1–4,6	9,9;7,4–13,5*
	ж	ТП	24	42,9	30,8–55,9	
ВИЧ-инфекция	ж	ТЛ	1418	7	6,7–7,4	2,8; 1,6–4,8*
	ж	ТП	11	19,6	11,3–31,8	
Болезни печени с асцитом	ж	ТЛ	1008	5	4,7–5,3	0,4; 0,1–2,5
	ж	ТП	1	1,8	0,3–9,4	
Лекарственная иммуносупрессия	ж	ТЛ	300	1,5	1,3–1,7	1,2; 0,2–8,4
	ж	ТП	1	1,8	0,3–9,4	
Пациенты на диализе	ж	ТЛ	324	1,6	1,4–1,8	1,1; 0,2–7,8
	ж	ТП	1	1,8	0,3–9,4	

Относительный риск возникновения туберкулеза в форме ТП оказался в 2,5 раза выше у иностранных граждан, по сравнению с гражданами РФ (табл. 9). При рассмотрении факторов преморбидной иммуносупрессии у отдельных категорий пациентов выяснилось, что для легочного туберкулеза характерно преобладание ВИЧ-инфекции у мужчин граждан РФ (постоянное население Москвы и другие регионы России), а также заболевания печени с накоплением асцита (постоянное население). Несколько иной преморбидный фон характерен для пациентов с ТП: наибольшее значение имеет предшествующая болезни беременность (женщины из субъектов России и иностранки), а также сахарный диабет и лекарственная иммуносупрессия (мужчины – постоянное население Москвы).

Таблица 9. **Частота туберкулезного перитонита у жителей РФ и иностранных граждан**

Table 9. **The frequency of tuberculous peritonitis in residents of the Russian Federation and foreign citizens**

Гражданство	ТП		ТЛ		RR; 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Мужчины					
Иностранные граждане	13	0,2	7524	99,8	2,6;
Жители РФ	22	0,1	33431	99,9	1,3–5,2
Женщины					
Иностранные граждане	17	0,6	3024	99,4	2,5;
Жители РФ	39	0,2	17119	99,8	1,4–4,3

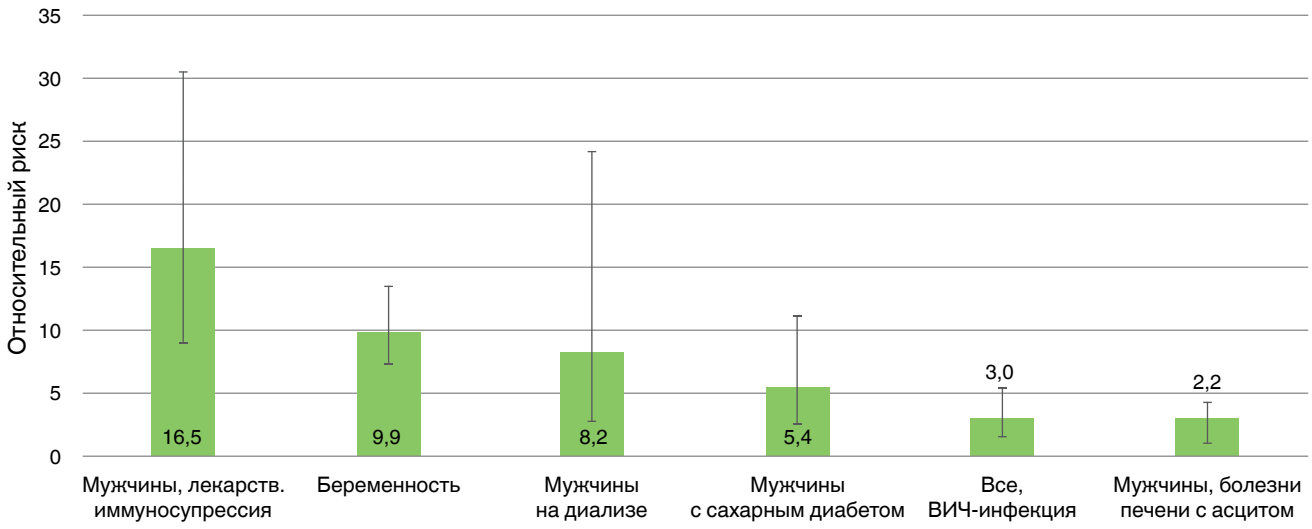


Рис. 1. *Статистически значимый (p<0,05) относительный риск (RR) развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии. Вертикальными линиями показаны границы 95% доверительного интервала*

Fig. 1. *Statistically significant (p<0.05) relative risk (RR) of developing tuberculous peritonitis in patients with various factors of premorbid immunosuppression. The vertical lines show the boundaries of the 95% confidence interval*

Заключение

По экспертным оценкам, доля впервые выявленных больных с туберкулезом брюшины среди всех больных туберкулезом составляет от 0,1% до 0,7% [8]. Заболевание чаще всего наблюдается у пациентов в возрасте от 35 до 45 лет, преимущественно у женщин. В разных регионах планеты для изучения распространенности отдельных форм внелегочного туберкулеза использовались различные методы, и это может объяснить расхождения результатов разных исследований. По результатам данного исследования, прогнозируемая заболеваемость туберкулезным перитонитом невысока и составляет 0,03–0,1 на 100 000 населения в Москве и 0,1–0,2 на 100 000 в целом по РФ.

Относительный риск развития туберкулезного перитонита у женщин существенно выше, чем у мужчин (RR = 3,2), что может быть связано с беременностью. Наиболее частыми факторами, влияющими на возникновение ТП у мужчин, являются: лекарственные иммуносупрессии, перитонеальный диализ и сахарный диабет; в меньшей мере – болезни печени, сопровождающиеся асцитом. ВИЧ-инфекция, в отличие от других форм внелегочного туберкулеза, не относится к основным факторам, способствующим ТП, лишь незначительно увеличивая риск его развития как у мужчин, так и у женщин.

Следовательно, перечисленные категории пациентов составляют группу риска по ТП, и при обращении в медицинские учреждения у таких пациентов с болевым абдоминальным синдромом или синдромом накопления свободной жидкости в брюшной полости следует заподозрить туберкулезный перитонит.

Авторы выражают благодарность Воробьеву Валерию Константиновичу и Белиловскому Евгению Михайловичу за неоценимую помощь в подготовке данной статьи.

The authors express their deepest gratitude to Valery K. Vorobyov and Evgeny M. Belilovsky for their valuable help in preparing this manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Организация эпидемиологического мониторинга туберкулеза в городе Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. № 29. – С. 1275–1280.
2. Закирова К. А., Мерганов М. М., Махмудова П. У., Махмудова Р. У. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Республике Таджикистан в 2000–2016 годах // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 3. – С. 68–74.
3. Зубань О. Н., Белиловский Е. М., Грабарник А. Е. и др. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мегаполисе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 55–56. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56
4. Кульчавеня Е. В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 59–63. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
5. Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Соколина И. А. и др. Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 108–115. https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190343
6. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколина И. А. и др. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19–25. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25
7. Bantaa J. E., Ania C., Bvutea K. M. et al. Pulmonary vs. extra-pulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998–2014] // Journal of Infection and Public Health. – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 131–139. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.001
8. Darré T., Tchaou M., Sonhaye L. et al. Analyse d'une série de 44 cas de tuberculose péritonéale diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Tokoin de Lomé (1993–2014) // Bull Soc Pathol Exot. – 2015. – Vol. 108. – P. 324–327. https://doi.org/10.1007/s13149-015-0458-x
9. Debi U., Ravisankar V., Prasad K. et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – № 40. – P. 14831–14840. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831
10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020.

REFERENCES

1. Belilovsky E. M., Borisov S. E. Organization of epidemiological tuberculosis surveillance in the city of Moscow. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny,* 2021, no. 29, pp. 1275–1280. (In Russ.)
2. Zakirova K. A., Merganov M. M., Makhmudova P. U., Makhmudova R. U. Extrapulmonary tuberculosis situation in the Republic of Tajikistan in 2000–2016. *Journal of Siberian Medical Sciences,* 2018, no. 3, pp. 68–74. (In Russ.)
3. Zuban O. N., Belilovsky E. M., Grabarnik A. E. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 12, pp. 55–56. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56
4. Kulchavenya E. V., Zhukova I. I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 2, pp. 59–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
5. Plotkin D. V., Reshetnikov M. N., Sokolina I. A. et al. Tuberculous peritonitis. Identification difficulties. *Consilium Medicum,* 2019, vol. 21, no. 8, pp. 108–115. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190343
6. Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Sokolina I. A. et al. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 11, pp. 19–25. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25
7. Bantaa J. E., Ania C., Bvutea K. M. et al. Pulmonary vs. extra-pulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998–2014]. *Journal of Infection and Public Health,* 2020, vol. 13 (1), pp. 131–139. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.001
8. Darré T., Tchaou M., Sonhaye L. et al. Analyse d'une série de 44 cas de tuberculose péritonéale diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Tokoin de Lomé (1993–2014). *Bull. Soc. Pathol. Exot.,* 2015, vol. 18, pp. 324–327. https://doi.org/10.1007/s13149-015-0458-x
9. Debi U., Ravisankar V., Prasad K. et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World Journal of Gastroenterology,* 2014, vol. 20, no. 40, pp. 14831–14840. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831
10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020.

11. Ford N., Shubber Z., Meintjes G. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis // Lancet HIV. – 2015. – Vol. 2. – P. 438–444. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X

12. Forssbohm M., Zwahlen M., Loddenkemper R., Rieder H. L. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 99–105. https://doi.org/10.1183/09031936.00020607

13. Kang W., Liu S., Du J. et al. Epidemiology of concurrent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapulmonary tuberculosis lesions in China: a large-scale observational multi-centre investigation // Int. J. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 115. – P. 79–85. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.019

14. Kattan J., Haddad F. G., Menassa-Moussa L. et al. Peritoneal Tuberculosis: A Forsaken Yet Misleading Diagnosis // Case Rep. Oncol. Med. – 2019. – Nov 4; 2019: e5357049. https://doi.org/10.1155/2019/5357049

15. Peto H. M., Pratt R. H., Harrington T. A. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006 // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 1350–1357. https://doi.org/10.1086/605559

16. Ramírez-Lapausa M., Menéndez-Saldaña A., Noguerado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis: an overview // Rev Esp Sanid Penit. – 2015. – Vol. 17. – P. 3–11. https://doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002

17. Rieder H. L., Watson J. M., Raviglione M. C. et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9, № 5. – P. 1097–1104. https://doi.org/10.1183/09031936.96.09051097

18. Rojas C. L., Polanco E. C., Vivar M. C. et al. Abdominal tuberculosis in Ecuador, a problem that is still not solved // J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. – 2020. – Jun 23; e20:100172. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100172

19. Sabooni K., Khosravi M. H., Pirmohammad H. et al. Tuberculosis peritonitis with features of acute abdomen in HIV infection // Int. J. Mycobacteriol. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 151–153. https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.02.004

20. Sanches I., Carvalho A., Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? // Rev. Port. Pneumol. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 90–93. https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.06.010

21. Talwani R., Horvath J. A. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 70–75. https://doi.org/10.1086/313919

22. Vyravanathan S., Jeyarajah R. Tuberculous peritonitis: a review of thirty-five cases // Postgraduate Medical Journal. – 1980. – Vol. 56. – P. 649–651. https://doi.org/10.1136/pgmj.56.659.649

23. Weng S. F., Hsu C. H., Lirn M. L., Huang C. L. Extrapulmonary tuberculosis: a study comparing diabetic and nondiabetic patients // Exp. Clin. Endocrinol Diabetes. – 2009. – Vol. 117. – P. 305–307. https://doi.org/10.1055/s-0028-1128124

11. Ford N., Shubber Z., Meintjes G. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV,* 2015, vol. 2, pp. 438–444. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X

12. Forssbohm M., Zwahlen M., Loddenkemper R., Rieder H. L. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur. Respir. J.,* 2008, vol. 31, no. 1, pp. 99–105. https://doi.org/10.1183/09031936.00020607

13. Kang W., Liu S., Du J. et al. Epidemiology of concurrent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapulmonary tuberculosis lesions in China: a large-scale observational multi-centre investigation. *Int. J. Infect. Dis.,* 2022, Vol. 115, pp. 79–85. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.019

14. Kattan J., Haddad F. G., Menassa-Moussa L. et al. Peritoneal tuberculosis: a forsaken yet misleading diagnosis. *Case Rep. Oncol. Med.,* 2019, Nov 4, 2019, e5357049. https://doi.org/10.1155/2019/5357049

15. Peto H. M., Pratt R. H., Harrington T. A. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin. Infect. Dis.,* 2009, vol. 49, no. 9, pp. 1350–1357. https://doi.org/10.1086/605559

16. Ramírez-Lapausa M., Menéndez-Saldaña A., Noguerado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Rev. Esp. Sanid. Penit.*, 2015, vol. 17, pp. 3–11. https://doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002

17. Rieder H. L., Watson J. M., Raviglione M. C. et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.,* 1996, vol. 9, no. 5, pp. 1097–1104. https://doi.org/10.1183/09031936.96.09051097

18. Rojas C. L., Polanco E. C., Vivar M. C. et al. Abdominal tuberculosis in Ecuador, a problem that is still not solved. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.,* 2020, Jun 23, e20:100172. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100172

19. Sabooni K., Khosravi M. H., Pirmohammad H. et al. Tuberculosis peritonitis with features of acute abdomen in HIV infection. *Int. J. Mycobacteriol.,* 2015, vol. 4, no. 2, pp. 151–153. https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.02.004

20. Sanches I., Carvalho A., Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? *Rev. Port. Pneumol.,* 2015, vol. 21, no. 2, pp. 90–93. https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.06.010

21. Talwani R., Horvath J. A. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review. *Clin. Infect. Dis.,* 2000, vol. 31, pp. 70–75. https://doi.org/10.1086/313919

22. Vyravanathan S., Jeyarajah R. Tuberculous peritonitis: a review of thirty-five cases. *Postgraduate Medical Journal,* 1980, vol. 56, pp. 649–651. https://doi.org/10.1136/pgmj.56.659.649

23. Weng S. F., Hsu C. H., Lirn M. L., Huang C. L. Extrapulmonary tuberculosis: a study comparing diabetic and nondiabetic patients. Exp. Clin. Endocrinol Diabetes, 2009, vol. 117, pp. 305–307. https://doi.org/10.1055/s-0028-1128124

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Плоткин Дмитрий Владимирович
К.м.н., врач-хирург,
доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (499) 268-18-10
E-mail: kn13@list.ru
ORCID ID: 0000-0002-6659-7888

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow
10, Stromynka St., Moscow, 107014

Dmitry V. Plotkin
Candidate of Medical Sciences, Surgeon,
Associate Professor of General Surgery Department, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (499) 268-18-10
Email: kn13@list.ru
ORCID ID: 0000-0002-6659-7888

Решетников Михаил Николаевич
К.м.н., врач-хирург
Тел.: +7 (910) 481-62-07
E-mail: taxol@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-4418-4601

Богородская Елена Михайловна
Д.м.н., профессор, директор
Тел.: +7 (499) 268-18-10
e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru
ORCID ID: 0000-0003-4552-5022

Синицын Михаил Валерьевич
Профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7(499) 268-18-10
E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8951-5219

Стерликов Сергей Александрович
Д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»
127254, Москва, ул. Добролюбова, д.11
Заведующий отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 619-00-70
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID ID: 0000-0001-8173-8055

Mikhail N. Reshetnikov
Candidate of Medical Sciences, Surgeon
Phone: +7 (910) 481-62-07
Email: taxol@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-4418-4601

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Phone: +7 (499) 268-18-10
Email: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru
ORCID ID: 0000-0003-4552-5022

Mikhail V. Sinitsyn
Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Deputy Head Physician, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (499) 268-18-10
Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8951-5219

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Russian Research Institute of Health
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Head of Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 619-00-70
Email: sterlikov@list.ru
ORCID ID: 0000-0001-8173-8055

Поступила 10.11.2022

Submitted as of 10.11.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.98:578.828:616.24-001:616.24-089 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70

Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией

А. В. ЕЛЬКИН[1], Т. С. БАСЕК[1,2], Г. М. БОЯРКИН[1,2], П. М. ИОНОВ[1,3], Д. В. АЛКАЗ[1], Г. А. ЯКОВЛЕВ[1,3]

[1] **ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет» им. И. И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ**

[2] **ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», г. Санкт-Петербург, РФ**

[3] **ГБУЗ «Городская Покровская больница», г. Санкт-Петербург, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обоснование возможности хирургического лечения различных заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Изучены коморбидный фон, анамнез заболевания, вредные привычки, проводимая антиретровирусная терапия (АРВТ), вирусная нагрузка и CD4+ лимфоциты до и после операции на легких. Проведен анализ кровопотери по ходу операции, интра- и послеоперационных осложнений. Проанализированы причины послеоперационной летальности.

Результаты. Проведенное исследование свидетельствует, что плановое хирургическое лечение по поводу хронического абсцесса, туберкулеза, рака, микотических поражений легких и рубцового стеноза трахеи у больных ВИЧ-инфекцией оправдано и должно проводиться по общим для этих заболеваний показаниям. Это подтверждается уровнем послеоперационных осложнений у пациентов без ВИЧ. Подавляющее большинство осложнений носили временный, не тяжелый характер и устранены консервативно. Достижению наилучших результатов способствует проводимая АРВТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, заболевания легких, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Елькин А. В., Басек Т. С., Бояркин Г. М., Ионов П. М., Алказ Д. В., Яковлев Г. А. Результаты торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 64–70. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70

Results of Thoracic Surgery in HIV-infected Patients

A. V. ELKIN[1], T. S. BASEK[1,2], G. M. BOYARKIN[1,2], P. M. IONOV[1,3], D. V. ALKAZ[1], G. A. YAKOVLEV[1,3]

[1] **North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

[2] **City Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg, Russia**

[3] **City Pokrov Hospital, St. Petersburg, Russia**

ABSTRACT

The objective: substantiation of the possibility of surgical treatment of various lung diseases in HIV-infected patients.

Subjects and Methods. Comorbidities, medical history, bad habits, ongoing antiretroviral therapy (ARVT), viral load and CD4+ count before and after lung surgery were assessed. Blood loss during the operation, intra- and postoperative complications was analyzed. Causes of postoperative lethality were analyzed.

Results. According to results of the study, planned surgical treatment for chronic abscess, tuberculosis, cancer, mycotic pulmonary lesions and cicatricial stenosis of the trachea in HIV-infected patients is justified, and should be performed based on indications common for these diseases. This is confirmed by the level of postoperative complications in HIV-negative patients. The vast majority of complications were temporary, not severe, and were resolved by conservative treatment. Achievment of the best results is facilitated by ongoing ART.

Key words: HIV infection, lung diseases, surgical treatment, postoperative complications

For citations: Elkin A. V., Basek T. S., Boyarkin G. M., Ionov P. M., Alkaz D. V., Yakovlev G. A. Results of Thoracic Surgery in HIV-infected Patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 64–70 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-64-70

Для корреспонденции:
Елькин Алексей Владимирович
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Correspondence:
Aleksey V. Elkin
Email: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Введение

Последнее десятилетие характеризуется значительной распространенностью ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации. В 2021 году, по официальным данным, в РФ зарегистрировано более 1 137 000 пациентов, живущих с ВИЧ [4, 5]. Иммунные дисфункции, развивающиеся при этом заболевании, особенности социального статуса пациентов, значительная частота вредных привычек обуславливают развитие легочных заболеваний, среди которых наиболее часто диагностируется туберкулез, нагноительные и микотические заболевания, рак легкого [8, 10]. Консервативное лечение в таких случаях имеет недостаточную эффективность вследствие позднего обращения за медицинской помо-

щью, иммунных дисфункций, характеристик возбудителя (лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза), почти тотальная распространенность антибиотикорезистентной госпитальной флоры при нагноительных заболеваниях легких. Химиолучевая и иммунотерапия при раке легкого у больных ВИЧ-инфекцией имеют существенные ограничения по применению, и не позволяют, как правило, добиться излечения опухоли. Дополнительными факторами, снижающими эффективность консервативного лечения легочной патологии, являются вредные привычки, недостаточная приверженность лечению, значительная распространенность сопутствующих заболеваний и особенно хронических вирусных гепатитов [10, 7, 1].

Все это определяет показания к хирургическому лечению у больных с различными заболеваниями легких. Данные литературы об эффективности и безопасности торакальных операций у больных ВИЧ-инфекцией немногочисленны и противоречивы. Одни авторы не выявили повышенного хирургического риска при проведении торакальных операций [9, 11, 6], другие указывали, что уровень CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл является противопоказанием для плановых операций на легких [7, 2]. В силу недостаточной приверженности лечению, некоторые лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), отказываются от антиретровирусной терапии (АРВТ), поэтому возможность проведения у них операций при сохраняющейся вирусной нагрузке и низком уровнем CD4+ лимфоцитов требует дополнительного изучения.

Цель исследования

Обоснование возможности и целесообразности хирургического лечения хронических нагноительных заболеваний, туберкулеза, микотических поражений легких, рака легкого и рубцового стеноза трахеи у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведено открытое, ретро- и проспективное нерандомизированное исследование, в которое включено 222 ВИЧ-позитивных пациента после операций: по поводу хронического абсцесса (39), туберкулеза (148), рака легкого (26), аспергиллеза (5) и рубцового стеноза трахеи (4). Анализировались данные анамнеза заболевания, вредные привычки, антиретровирусная терапия (АРВТ), результаты бактериологического обследования, сопутствующие заболевания, вирусная нагрузка и CD4+ лимфоциты в периферической крови до и после операции на легких. Проведен анализ кровопотери по ходу операции, интра- и послеоперационных осложнений. Последние подразделены на системные (острый инфаркт миокарда – ОИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА), плевро-легочные (замедленное расправление легкого, ателектаз, гиповентиляция, пневмония, гемоторакс, эмпиема плевры, несостоятельность культи бронха) и инфекционные (нагноение операционной раны). У больных туберкулезом к инфекционным осложнениям отнесено также прогрессирование туберкулеза. Проанализированы причины послеоперационной летальности. Статистическую обработку полученных данных проводили по программе SPSS.17 for Windows. Для сравнения средних числовых значений двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента, который применяли только при равенстве дисперсий распределения параметров в группах. Таблицы и графики расчетов выполнены на основе программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Во всех нозологических группах оперированных пациентов преобладали мужчины, кроме группы рубцовый стеноз трахеи (РСТ), где женщин и мужчин было поровну 2/4 (50%). В группе хронический абсцесс (ХА) мужчин было 26/39 (66,7%), в группе туберкулез легких (ТБ) – 92/148 (62,2%), в группе рак легкого (РЛ) – 18/26 (69,2%), в группе аспергиллез (Асп) – 3/5 (60,0%). Подавляющее большинство пациентов находились в возрасте от 18 до 41 года. Средний возраст в группах «хронический абсцесс» и «туберкулез» был 32,3±10,9 и 34,6±11,2 лет соответственно. В группе «рак легкого» средний возраст был статистически значимо выше – 46,8±10,6, чем в предыдущих группах $p<0,05$. Преобладали пациенты с 4Б стадией ВИЧ-инфекции. В группе ХА их оказалось 83%, в группе ТБ – 79%, группе РЛ – 73%, в группах АСП и РСТ также 4Б стадия ВИЧ-инфекции выявлена у 80% и 75% пациентов. У остальных больных диагностирована 4В стадия ВИЧ-инфекции.

Оперированные на фоне ВИЧ-инфекции пациенты торакального профиля характеризовались низким уровнем образования (высшее образование получили 2,2–3,4% пациента из групп ХА и ТБ). Подавляющее большинство пациентов не состояли в браке и не имели постоянной работы. Выявлена высокая частота вредных привычек. Курили около 90% оперированных в группах ХА и ТБ и все пациенты из группы РЛ. Злоупотребляли алкоголем более 2/3 пациентов групп ХА, ТБ, РЛ и все пациенты с рубцовым стенозом трахеи. Почти идентичные данные в группах получены и в отношении употребления наркотических препаратов, которые в прошлом принимали 169/222 пациентов (76,1%). Наименьшая частота наркозависимости (57,7%) оказалась в группе РЛ. АРВТ до операции получали 123/222 (55,4%) пациента: 64,2% и 61,5% из группы ТБ и РЛ, 50,0% и 41,6% пациентов из групп РСТ и ХА соответственно, статистически значимой разницы в частоте АРВТ между группами не было ($p>0,05$).

Сопутствующие заболевания диагностированы у 211/222 (95,0%) пациентов.

Наиболее часто диагностировались хронические вирусные гепатиты, минимальная частота которых

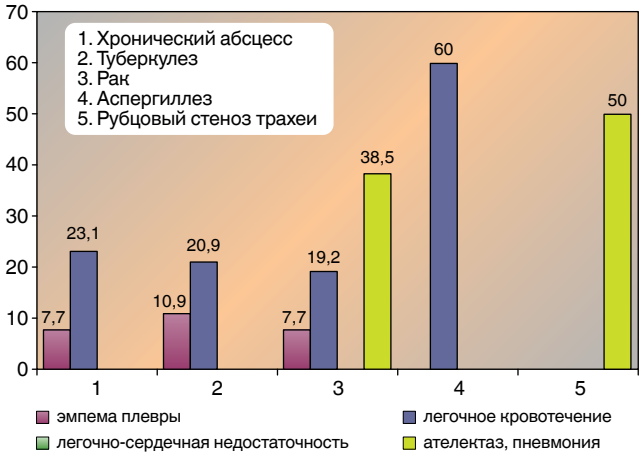


Рис. 1. *Осложнения заболеваний по группам до операции*

Fig. 1. *Complications of the diseases before the surgery by the groups of patients*

оказалась в группе АСП, а максимальная в группе ХА. Второе место по распространенности занимал хронический бронхит, выявленный у 37,0% пациентов в группе ХА, в группе РЛ достигал 69,2%. Хронический панкреатит, хронический пиелонефрит и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки имели место в группах у 11–16% пациентов и наиболее часто встречались среди пациентов с ТБ. Во всех группах пациенты с сочетанием двух и более заболеваний составляли более 58%. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной распространенности и тяжести сопутствующих заболеваний у оперированных ВИЧ-позитивных. Статистически значимых отличий в частоте сопутствующих заболеваний между группами не было ($p<0,05$). Развитие болезни сопровождалось осложнениями у 81/222 (36,5%) пациентов, частота и вид осложнений в группах представлены на рис. 1.

Минимальное число осложнений было в группах ХА и ТБ, наибольшее – в группе РЛ. Среди осложнений преобладало легочное кровотечение, развившееся у каждого пятого пациента. Минимальная частота развития легочного кровотечения (19,2%) выявлена в группе РЛ, наибольшая (60%) – в группе АСП. Высокая частота осложнений дополнительно свидетельствует об обоснованности показаний к хирургическому лечению таких пациентов.

Характер выполненных операций на легких показан в табл. 1, из которой следует, что объем хирургических вмешательств в значительной степени определялся нозологической формой заболевания.

В группе ХА доминировала операция лобэктомии 28/39 (71,8%), комбинированная резекция легкого (верхняя лобэктомия и атипичная резекция С6) произведена у 4/39 (14,3%) пациентов, у 7/39 (17,9%) больных выполнена пневмонэктомия. В группе ТБ частота пневмонэктомий 26/148 (17,6%) оказалась аналогичной. В группе ТБ у 68/148 (46%) пациентов проведены экономные резекции легких (атипичные резекции и сегментэктомии), что было обусловлено ограниченными процессами.

В группе РЛ пневмонэктомия выполнена у 13/26 (50,0%) пациентов, 1 пациенту с крайне низкими функциональными резервами произведена сегментэктомия, остальным 12 пациентам – лобэктомия. У всех пациентов этой группы резекция легкого дополнялась лимфодиссекцией. Во всех 5 случаях аспергиллеза легких речь шла об аспергиллеме и была проведена лобэктомия. У 3 пациентов с рубцовым стенозом трахеи выполнена резекция шейного отдела трахеи протяженностью до 3,5 см, 1 пациенту – резекция шейно-грудного отдела трахеи.

При проведении операции с высокой частотой у 103/222 (46,4%) пациентов отмечена протяженная облитерация плевральной полости (около ½ ее объема), потребовавшая соответствующего пневмолиза и выраженная гиперплазия лимфатических узлов корня легкого (7, 8, 4 и 5 группы лимфатических узлов), обусловившая необходимость их мобилизации и удаления при проведении операции. Эти особенности объясняются большой давностью воспалительных изменений в легком, высокой частотой инфекционных осложнений основного процесса и состоянием лимфоидной ткани при ВИЧ-инфекции. Несмотря на описанные технические трудности при проведении операций на легких у больных ВИЧ-инфекцией, частота интраоперационных осложнений оказалась незначительной. Разрывы легкого и вскрытие деструкции (абсцесса, каверны,

Таблица 1. **Виды выполненных операций в группах пациентов**

Table 1. **Types of performed surgeries in the groups of patients**

Группы	Число оперированных пациентов											
	Атипичная резекция		Сегментэктомия		Лобэктомия		Комбинированная резекция		Пневмонэктомия		Резекция трахеи	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХА (*n*=39)					28	71,8	4	14,3	7	17,9		
ТБ (*n*=148)	34	23,0	34	23,0	33	22,3	5	3,4	26	17,6		
РЛ (*n*=26)			1	3,8	12	46,2			13	50,0		
АСП (*n*=5)					5	100						
РСТ (*n*=4)											4	100

*Примечание: * p<0,05 между группами ТБ и АСП.*

Таблица 2. **Послеоперационные осложнения у пациентов по группам**

Table 2. **Postoperative complications by the groups of patients**

Группы	Виды осложнений							
	Отсутствуют	Замедленное расправление	Ателектаз, гиповентиляция	Пневмония	Гемоторакс	Эмпиема	Несостоятельность культи бронха*	Нагноение раны
	% абс.	% абс.	% абс.	% абс.	% абс.	% абс.	% абс.	% абс.
ХА (*n*=39)	**59,0** 23	**30,8** 12	**5,1** 2	**2,6** 1	**2,6** 1	**2,6** 1	**14,3** 1	**5,1** 2
ТБ (*n*=148)	**73,6** 109	**24,3** 36	**4,7** 7	**3,4** 5	**2,7** 4	**2,0** 3	**11,5** 3	**4,0** 6
РЛ (*n*=26)	**69,2** 17	**30,8** 8	**11,5** 3	**7,7** 2	**7,7** 2	**7,3** 2	**7,7** 1	**7,7** 2
АСП (*n*=5)	**60,0** 3	**20,0** 1	–	–	–	–	–	–
РСТ (*n*=4)	**100** 4	–	–	–	–	–	–	–

*Примечание: * только в группах пневмонэктомий.*

полости эмпиемы) происходили чаще в группе ТБ (10,1%). В единичных случаях отмечено повреждение сегментарных артерий легкого при операциях по поводу туберкулеза и рака легкого (2,0% и 3,8% соответственно) и межреберных артерий или вен на этапе выделения легкого из грубых сращений. Во время операций развивались также нехирургические осложнения: нарушения сердечного ритма, гипотония, которые с наибольшей частотой отмечены в группе РЛ (15,3%).

Несмотря на хронические вирусные гепатиты, способствующие гипокоагуляции, наличие облитерации плевральной полости у большого числа пациентов, кровопотеря во время операций оказалась умеренной. Статистически значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери в разных группах не выявлено. Установлено, что величина интраоперационной кровопотери определялась типом выполненной операции (расчеты произведены в группах с достаточным числом наблюдений – ХА, ТБ и РЛ), что отражено на рис. 2.

Представленные данные свидетельствуют о статистически достоверно меньшей кровопотере при сегментэктомии по поводу туберкулеза, в сравнении с операцией удаления доли легкого по поводу хронического абсцесса или туберкулеза ($p<0,05$). Средняя кровопотеря оказалась существенно большей при удалении доли легкого по поводу хронического абсцесса 405,6±339,3 граммов, что статистически значимо больше, чем кровопотеря при лобэктомии по поводу рака 255,5±220,3 граммов ($p<0,05$). Закономерно, что операция пневмонэктомии сопровождалась еще большей кровопотерей (особенно если пневмонэктомия произведена в условиях эмпиемы плевры). У оперированных по поводу туберкулеза она составила 722,5±536,6 граммов, что статистически значимо больше, чем при аналогичной операции по поводу рака легкого 455,6±366,3 ($p<0,05$).

Неосложненное послеоперационное течение отмечено у 155/222 пациентов (69,8%). Структура послеоперационных осложнений представлена в табл. 2.

Послеоперационных осложнений не было после резекций трахеи, что, вероятно, объясняется малым числом наблюдений (4 операции). Гладкое послеоперационное течение оказалось характерным для оперированных по поводу туберкулеза (73,6%) в связи с высокой частотой экономных резекций (в том числе атипичных) в этой группе. Осложнения отсутствовали у 60% и 60,5% оперированных по поводу аспергиллемы и хронического абсцесса. В структуре плевро-легочных осложнений преобладало замедленное расправление легкого в группах РЛ, ХА, ТБ. Ателектаз и гиповентиляция отмечены с частотой около 5% после операций по поводу хронического абсцесса и туберкулеза, и у 11,5% оперированных больных раком легкого. Пневмония в послеоперационном периоде развивалась достаточно редко, достигая максимального значения в 7,7% после операций по поводу рака легкого. Большая частота ателектаза, гиповентиляции и пневмонии в группе РЛ обусловлена более старшим возрастом со значительной распространенностью хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких в сравнении с другими группами. Гемоторакс,

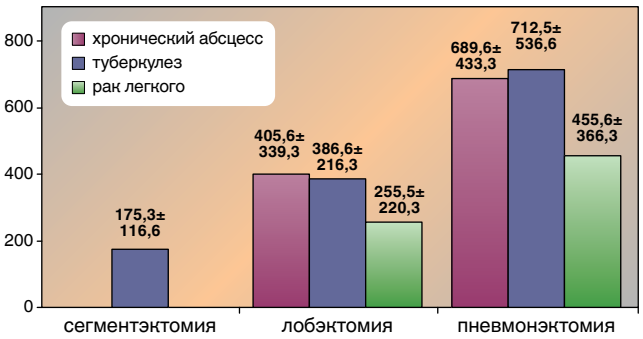


Рис. 2. *Средний объем кровопотери при различных операциях*

Fig. 2. *The average volume of blood loss during various surgeries*

Таблица 3. **Средний уровень CD4+ лимфоцитов и средняя вирусная нагрузка в крови до и после операции у пациентов по группам**

Table 3. **Median CD4+ count and median viral load in the blood before and after surgery by the groups of patients**

Группы	CD4+ лимфоциты (кл/мкл)		Вирусная нагрузка (коп/мл)	
	До	После	До	После
ХА (*n*=39)	382,3±276,5	411,5±147,3	31802±4703	26203±3148*
ТБ (*n*=148)	311,6±193,5	362,4±257,1	10722±2116	7653±3204*
РЛ (*n*=26)	281,4±191,9	309,3±218,6	41505±5204	40193±4806
АСП (*n*=5)	312,2	337,1	33407	30804
РСТ (*n*=4)	402,3	451,6	29754	26811

*Примечание. * p<0,05 статистически значимое снижение показателя после операции.*

послеоперационная эмпиема плевры развивались с близкой частотой (около 2–3%) у оперированных по поводу хронического абсцесса и туберкулеза и (7,7–3,8%) у больных раком легкого.

Несостоятельность культи бронха зафиксирована только после пневмонэктомий. Наибольшая частота (14,3%) отмечена у оперированных по поводу хронического абсцесса. Статистически значимая разница в частоте развития несостоятельности культи главного бронха после удаления легкого между группами отсутствует (p>0,05).

В подавляющем большинстве случаев (95,6%) плевро-легочные осложнения носили временный нетяжелый характер и разрешились после повторных бронхоскопий, дополнительного дренирования или плевральных пункций. Для ликвидации осложнений 12/222 (5,4%) пациентам потребовались повторные операции: 7 больным произведена ревизия плевральной полости и удаление свернувшегося гемоторакса, 3 – видеоторакоскопическая санация послеоперационной эмпиемы плевры и 2 – реампутация культи бронха по поводу свища.

Системные послеоперационные осложнения развивались редко, у 2,6%, 2,7% 3,8% оперированных больных из групп ХА, ТБ, РЛ соответственно. Важно, однако, отметить, что эти осложнения явились причиной половины летальных исходов. В группе ТБ после операции умерло 5/148 (3,4%) пациентов: 2 – вследствие острого инфаркта миокарда, 1 – от ТЭЛА, 1 – генерализация туберкулеза, 1 – прогрессирование туберкулеза плевры после развития свища культи бронха. В группе ХА умер 1/39 (2,6%) пациент вследствие послеоперационной пневмонии. В группе РЛ умер 1/26 (3,8%) пациент от ТЭЛА.

Учитывая, что частота и характер послеоперационных осложнений значимо не отличались в группах, влияние приема АРВТ на частоту послеоперационных осложнений оценено суммарно у всех пациентов. Показано, что послеоперационные осложнения развивались статистически значимо чаще у не получавших АРВТ – 37/99 (37,4%), по сравнению с получавшими АРВТ – 21/123 (17,1%), p<0,05.

Во всех группах пациентов отмечено увеличение числа CD4+ лимфоцитов и снижение вирусной нагрузки после операции, что отражено в табл. 3.

Статистически значимых отличий по уровню CD4+ между группами оперированных, а также до и после операции в каждой из групп, не установлено. Необходимо отметить, что, несмотря на повышение средних показателей CD4+ лимфоциты (кл/мкл) во всех группах, в каждой из групп были пациенты со снижением числа CD4+ лимфоцитов после операции (13,2% – в группе ХА, 14,9% – в группе ТБ и 19,2% – в группе РЛ). Выявлено статистически значимое уменьшение средних показателей вирусной нагрузки после операций в группе ХА и ТБ.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует, что плановое хирургическое лечение по поводу хронического абсцесса, туберкулеза легких, рака легких, аспергиллемы легких и рубцового стеноза трахеи у больных ВИЧ-инфекцией оправдано и должно проводиться по общим для этих заболеваний показаниям. Это подтверждается приемлемым уровнем послеоперационных осложнений 58/222 (26,1%) среди получавших АРВТ – 17,1% и без АРВТ – 37,4% и летальности 7/222 (3,2%) в группе ТБ 5/148 (3,4%). Подавляющее число осложнений, возникших при операциях, ликвидированы консервативно. Факторами хирургического риска являются: осложненное течение заболевания, высокий уровень коморбидности и хирургические особенности (выраженный спаечный процесс, увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов). Хирургическое лечение торакальной патологии не ухудшает течение ВИЧ-инфекции, способствует нарастанию CD4+ лимфоцитов и уменьшению вирусной нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алказ Д. В., Басек Т. С., Пантелеев А. М., Владимиров К. Б., Елькин А. В. Характеристика осложнений после операций по поводу туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021; 99 (6): 7–13. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-7-13
2. Синицын М. В., Вирский Н. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 96 (7): 18–24. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24
3. Суздальницкий А. Е., Петров С. И., Петухов В. П., Новицкая О. Н., Жукова О. В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021; 99 (5): 43–50. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50
4. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора – Режим доступа: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf (дата обращения 16.02.2023)
5. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень 2022. Глобальная статистика по ВИЧ – Режим доступа: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата обращения 16.02.2023)
6. Alexander G. R. A retrospective review comparing the treatment outcomes of emergency lung resection for massive haemoptysis with and without preoperative bronchial artery embolisation // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014; № 45. P. 251–5. https://doi:10.1093/ejcts/ezt336
7. Alexander G. R., Biccard B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016; № 49. P. 823–8. https://doi:10.1093/ejcts/ezv228
8. Deven C. Patel et all Surgical resection for patients with pulmonary aspergillosis in the national inpatient sample // Journal of Thoracic Disease – 2021. – № 8. Vol. 13. https://doi.org/10.21037/jtd-21-151
9. Lin Wang et all Lung cancer surgery in HIV-infected patients: An analysis of postoperative complications and long-term survival // Thoracic Cancer – 2020. Vol. 11. Issue 8. P. 2146–2154. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13519
10. Lin Wang et all Prognostic nomogram for surgery of lung cancer in HIV-infected patients // Journal of Thoracic Disease – 2021. Vol. 13. № 1. https://doi.org/10.21037/jtd-20-2268
11. Singh R. K. Chronic Pulmonary Aspergillosis in a Patient With AIDS. Cureus. 2021. 20; 13 (4): e14588. https://doi: 10.7759/cureus.14588 PMID: 34036006; PMCID: PMC8136360.

REFERENCES

1. Alkaz D. V., Basek T. S., Panteleev A. M., Vladimirov K. B., Elkin A. V. Characteristics of complications after pulmonary tuberculosis surgery in HIV-infected patients with different CD4+ levels and viral load. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99 (6), pp. 7–13. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-7-13
2. Sinitsyn M. V., Virskiy N. Yu., Tityukhina M. V., Barskiy B. G., Abu Arkub T. I., Kalinina M. V. Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96 (7), pp. 18–24. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24
3. Suzdalnitskiy A. E., Petrov S. I., Petukhov V. P., Novitskaya O. N., Zhukova O. V. Immediate and postponed results of surgery of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99 (5), pp. 43–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50
4. Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. (In Russ.) Available: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf (Accessed 16.02.2023)
5. *YUNEYDS. Informatsionnyy byulleten 2022. Globalnaya statistika po VICH.* [Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet for 2022]. Available: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (Accessed 16.02.2023)
6. Alexander G. R. A retrospective review comparing the treatment outcomes of emergency lung resection for massive haemoptysis with and without preoperative bronchial artery embolization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2014, no. 45, pp. 251–5. https://doi: 10.1093/ejcts/ezt336
7. Alexander G. R., Biccard B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2016, no. 49, pp. 823–8. https:// doi: 10.1093/ejcts/ezv228
8. Deven C. Patel et al. Surgical resection for patients with pulmonary aspergillosis in the national inpatient sample. *Journal of Thoracic Disease,* 2021, no. 8, vol. 13. https://doi.org/10.21037/jtd-21-151
9. Lin Wang et al. Lung cancer surgery in HIV-infected patients: An analysis of postoperative complications and long-term survival. *Thoracic Cancer,* 2020, vol. 11, iss. 8, pp. 2146–2154. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13519
10. Lin Wang et al. Prognostic nomogram for surgery of lung cancer in HIV-infected patients. *Journal of Thoracic Disease,* 2021, vol. 13, no. 1. https://doi.org/10.21037/jtd-20-2268
11. Singh R. K. Chronic Pulmonary Aspergillosis in a Patient With AIDS. *Cureus,* 2021, 20, 13 (4), e14588. https://doi: 10.7759/cureus.14588 PMID: 34036006; PMCID: PMC8136360.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Елькин Алексей Владимирович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (962) 696-86-02
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Басек Тауфик Садыкович
К.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (911) 730-57-12
E-mail: basekts@mail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russian Ministry of Health
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015

Aleksey V. Elkin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (962) 696-86-02
Email: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Taufik S. Basek
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (911) 730-57-12
Email: basekts@mail.com

Бояркин Григорий Михайлович
К.м.н., ассистент кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (911) 212-74-11
E-mail: Grigorii.Boyarkin@szgmu.ru

Ионов Павел Михайлович
Аспирант кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (981) 739-90-08
E-mail: ionovpavelrn@mail.ru

Алказ Денис Васильевич
Аспирант кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (905) 262-82-80
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

Яковлев Глеб Анатольевич
Аспирант кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии
Тел.: +7 (921) 939-29-98
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com

Grigory M. Boyarkin
Candidate of Medical Sciences, Assistant
of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (911) 212-74-11
Email: Grigorii.Boyarkin@szgmu.ru

Pavel M. Ionov
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (981) 739-90-08
Email: ionovpavelrn@mail.ru

Denis V. Alkaz
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (905) 262-82-80
Email: denis.alkaz@gmail.com

Gleb A. Yakovlev
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Phone:+7 (921) 939-29-98
Email: goodyakovlev@yahoo.com

Поступила 27.02.2023

Submitted as of 27.02.2023

ФТИЗОАКТИВ

Изониазид + Пиридоксина гидрохлорид

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПРЕПАРАТ

Показания к применению: туберкулёз
(любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в т.ч. в составе комбинированной терапии)

РЕКОМЕНДОВАНО ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Формы выпуска и режимы дозирования*

ТН, форма выпуска, фасовка	МНН, дозировка	Фаза лечения	Максимальные дозы, мг	Кол-во таб/сутки
Фтизоактив таблетки № 100	Изониазид 100 мг Пиридоксина г/х 5 мг	Стартовая терапия в интенсивной фазе, детский возраст	600-900 мг	3
Фтизоактив таблетки № 100	Изониазид 150 мг Пиридоксина г/х 7,5 мг	Химиопрофилактика, интенсивная фаза, детский возраст	600-900 мг	2
Фтизоактив таблетки № 100	Изониазид 200 мг Пиридоксина г/х 10 мг	Химиопрофилактика	600-900 мг	2
Фтизоактив таблетки № 100	Изониазид 300 мг Пиридоксина г/х 15 мг	Стартовая терапия в интенсивной фазе, детский возраст	600-900 мг	3
Фтизоактив таблетки № 100	Изониазид 300 мг Пиридоксина г/х 60 мг	Химиопрофилактика	600-900 мг	1

Приоритетным для химиопрофилактики туберкулёза является назначение комбинированных противотуберкулёзных препаратов**

* Инструкция по медицинскому применению.
** Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016 год

Реклама. РУ ЛСР - 003969/10

ФАРМАСИНТЕЗ
Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей
АО «Фармасинтез», 664040, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д.184, т: 8 800 100-15-50
pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

Оригинальный противотуберкулёзный препарат с выраженным ингибирующим действием на микобактерии туберкулёза, в том числе устойчивые к противотуберкулёзым препаратам

- Оказывает строго избирательное действие на МБТ*
- Активизирует фагоцитарную активность макрофагов*
- Сокращает время заживления очагов деструкций в лёгких**

Реклама. РУ ЛП - 001899

* П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, Ю.Н. Левашев, М.В. Павлова, Э.К. Зильбер, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова, Н.В. Заболотных, М.Л. Витовская. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон®» //Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2016. - Том 18(1). - С.42-48.

** Е.Н. Беляева, Т.Ю. Супрун, Т.Б. Потепун, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, А.А. Старшинова. Новые возможности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и социально значимые заболевания. - 2016. -№3. - С.38-43.

ФАРМАСИНТЕЗ

Перхлозон.рф

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей
АО «Фармасинтез», 664040, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д.184

8 800 100-15-50
pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 2, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.28 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79**

Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан

О. И. БОБОХОДЖАЕВ[1], У. Ю. СИРОДЖИДИНОВА[1], Р. М. НУРОВ[1,2], Б. П. ПИРМАХМАДЗОДА[4], А. А. АБДУРАХИМОВ[1,3], С. М. САЙДАЛИЕВ[1], Ф. О. БОБОХОДЖАЕВ[3], М. О. МАХМУДОВ[1]

[1] **ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», г. Душанбе, Республика Таджикистан**

[2] **ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», г. Душанбе, Республика Таджикистан**

[3] **ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии и торакальной хирургии», г. Душанбе, Республика Таджикистан**

[4] **ГУ «Городской центр по защите населения от туберкулеза», г. Душанбе, Республика Таджикистан**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение бремени и эффективности лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) разными режимами химиотерапии в Республике Таджикистан.

Материалы и методы. Для выполнения данной цели изучена распространенность ЛУ-ТБ за период 2009–2020 гг. путем анализа статистической документации по ЛУ-ТБ, официальных отчетных данных Центра медицинской статистики и Республиканского центра защиты населения от туберкулеза Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Результаты. Анализ официальной статистики свидетельствует о стабильной тенденции к снижению показателя заболеваемости ТБ с 2014 по 2019 г., ежегодно в среднем до 1 % – от 60,8 до 56,5 на 100 тыс. населения. В период пандемии 2019–2020 гг. данная тенденция усилилась, по данным статистики – 39,7 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от ТБ также стабильно снижался с 2014 по 2019 г. – от 3,9 до 2,2 на 100 тыс. населения. В период пандемии 2019–2020 гг. отмечено резкое снижение – с 2,2 до 1,4, и в период 2020–2022 гг. – от 1,4 до 1,0 на 100 тыс. населения. Показатель успешной химиотерапии с 2013 по 2020 г. достиг 90%. Выявление ЛУ-ТБ приближено к 900 случаям в год, и более 90% из них было охвачено лечением. Результаты успешного лечения ЛУ-ТБ в 2018–2020 годы повысились с 72,5% до 80,6% за счет внедрения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно устойчивые штаммы, заболеваемость, смертность, эффективность лечения

Для цитирования: Бобоходжаев О. И., Сироджидинова У. Ю., Нуров Р. М., Пирмахмадзода Б. П., Абдурахимов А. А., Сайдалиев С. М., Бобоходжаев Ф. О., Махмудов М. О. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 73–79. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79

Epidemic Patterns and Effectiveness of Treatment of Tuberculosis Patients with Different Drug Resistance Profiles in the Republic of Tajikistan

O. I. BOBOKHODZHAEV[1], U. Yu. SIRODZHIDINOVA[1], R. M. NUROV[1,2], B. P. PIRMAKHMADZODA[4], A. A. ABDURAKHIMOV[1,3], S. M. SAYDALIEV[1], F. O. BOBOKHODZHAEV[3], M. O. MAKHMUDOV[1]

[1] **Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic Tajikistan**

[2] **Republican TB Control Center, Dushanbe, Republic Tajikistan**

[3] **National Center of Tuberculosis, Pulmonology and Thoracic Surgery, Dushanbe, Republic Tajikistan**

[4] **City TB Control Center, Dushanbe, Republic Tajikistan**

ABSTRACT

The objective: study of the burden and effectiveness of treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis (MDR TB) with different chemotherapy regimens in the Republic of Tajikistan.

Subjects and Methods. To achieve this objective, the prevalence of drug resistant tuberculosis in 2009–2020 was studied by analyzing statistical documents on drug resistant tuberculosis, official reporting data from the Center for Medical Statistics and Republican TB Control Center by the Ministry of Health and Population Social Welfare of the Republic of Tajikistan.

Results. The analysis of official statistics indicates a stable trend towards a decrease in tuberculosis incidence from 2014 to 2019, annually on average up to 1% – from 60,8 to 56,5 per 100,000 population. During the pandemic in 2019–2020, this trend increased, according to statistics the incidence made 39.7 per 100,000 population. From 2014 to 2019, tuberculosis mortality also declined steadily from 3,9 to 2,2 per 100,000 population. During the pandemic in 2019–2020, a rapid decline was noted – from 2,2 to 1,4, while in 2020–2022, it decreased from 1,4 to 1,0 per 100,000 population. From 2013 to 2020 treatment success reached 90%. The detection of drug resistant tuberculosis is close to 900 cases per year, and more than 90% of them were covered with treatment. In 2018–2020, successful treatment of drug resistant tuberculosis increased from 72,5% to 80,6% due to the introduction of new and repurposed anti-tuberculosis drugs.

Key words: tuberculosis, drug resistant strains, incidence, mortality, treatment effectiveness

For citations: Bobokhodzhaev O. I., Sirodzhidinova U. Yu., Nurov R. M., Pirmakhmadzoda B. P., Abdurakhimov A. A., Saydaliev S. M., Bobokhodzhaev F. O., Makhmudov M. O. Epidemic Patterns and Effectiveness of Treatment of Tuberculosis Patients with Different Drug Resistance Profiles in the Republic of Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 73–79 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79

Для корреспонденции:
Бобоходжаев Октам Икрамович
E-mail: bobokhojaev@mail.ru

Correspondence:
Oktam I. Bobokhodzhaev
Email: bobokhojaev@mail.ru

Введение

Республика Таджикистан входит в число стран с высоким бременем лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) [18]. Благодаря поддержке Правительства Республики Таджикистан, Министерства здравоохранения и социальной защиты населения, грантовым средствам (Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, ТБ и малярией) и активному партнерству с рядом международных организаций, работающих в стране [9, 15] большим достижением является обеспечение населения бесплатным доступом к обследованию и противотуберкулезному лечению.

Актуальность проблемы туберкулеза в Республике Таджикистан объясняется сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, распространенности, смертности, не изученными особенностями лечения ЛУ-ТБ [7, 12]. Для лечения ЛУ-ТБ требуются противотуберкулезные препараты второго ряда (ПВР), которые имеют больше побочных эффектов, чем препараты первого ряда (ППР), и являются более дорогостоящими [6, 14, 17].

Цель исследования

Изучение бремени и эффективности лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) разными режимами химиотерапии в Республике Таджикистан.

Материал и методы исследования

Изучена распространенность ЛУ-ТБ за период 2009–2020 гг. путем анализа официальных статистических отчетных данных Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и Республиканского центра защиты населения от туберкулеза. При обследовании больных учитывались анамнестические данные, проводилось клиническое обследование с консультациями узких специалистов по показаниям, применялись лабораторные методы: исследование мокроты (микроскопия, культуральное, молекулярно-генетическое с одновременным определением лекарственной чувствительности МБТ), клинико-биохимическое исследование крови (в том числе маркеры на инфекционные заболевания, методы лучевой диагностики (цифровые рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК), компьютерная томография (КТ ОГК)). Использован аналитический метод для изучения учетно-отчетных форм по выявляемости и распространенности ЛУ-ТБ (формы ТБ № 03У, ТБ № 01У, ТБ № 07У, ТБ № 08У), статистический метод анализа распространенности ЛУ-ТБ и эффективности его лечения. Отбор пациентов для лечения осуществлялся согласно критериям ВОЗ по включению и исключению в тот или иной режим химиотерапии.

В настоящее время все выявленные больные с ЛУ-ТБ по решению Центрального консилиума (ЦК) ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза», согласно критериям ВОЗ, «сортируются» по спектру чувствительности МБТ к ПТП, при этом применяются 4 режима лечения.

Первый режим – укороченный (в течение 9 (11) месяцев) для МЛУ-ТБ, в период интенсивной фазы продолжительностью 4 (6) месяцев включает ПВР – каприомицин (Cm), моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz) и ППР – изониазид в высоких дозах (Нвд), этамбутол (E), пиразинамид (Z). Поддерживающая фаза длится 5 мес. и включает моксифлоксацин (Mxf), протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), этамбутол (E), пиразинамид (Z).

Второй режим – индивидуальный (персонифицированный) для МЛУ-ТБ, включает капреомицин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин, пиразинамид, ПАСК (Cm, Lfx, Pto, Cs, Z, PAS) в течение 20–24 месяцев, из них 8–10 месяцев длилась интенсивная фаза и 12 месяцев – поддерживающая.

Третий режим – модифицированный, полностью пероральный. Краткосрочный (мКРЛ) для МЛУ-ТБ, продолжительность 9–12 мес.

Четвертый режим – BpaL, состоящий из бедаквиллина, линезолида и претоманида, продолжительность 6 месяцев, для пациентов с пре-ШЛУ-ТБ.

Благоприятные исходы лечения «вылечен» и «лечение завершено» ставились, когда у пациента с ЛУ-ТБ с бактериологическим подтверждением ТБ в процессе лечения суммарно имелось 5 и более подряд отрицательных результатов микроскопии мокроты, а в поддерживающей фазе лечения не менее 3 отрицательных, полученных подряд (с разницей в 30 дней) результатов посева мокроты на жидких средах – BACTEC MGIT;.

При отсутствии эффекта от терапии (отрицательная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика) больной из краткосрочного режима химиотерапии по решению ЦК переводился на индивидуальный режим лечения.

Статистическая обработка материала проводилась на ПК с помощью прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., США, 2011). Вычислялось среднее значение (M) и его стандартная ошибка (±m), для относительных величин определялись доли (%). Парное сравнение качественных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2, при малом количестве наблюдений (<10) применялась поправка Йетса, а также точный критерий

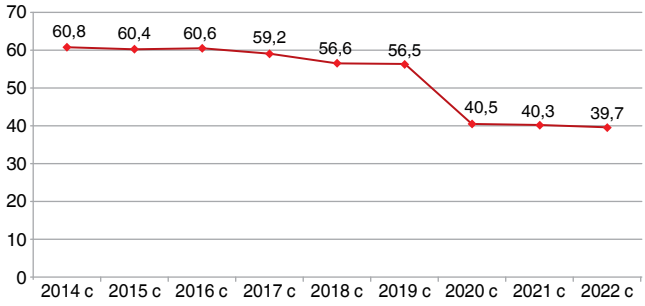


Рис. 1. *Показатель заболеваемости туберкулезом в Республике Таджикистан в период 2014–2022 гг. (на 100 тыс. населения)*

Fig. 1. *Tuberculosis incidence in the Republic of Tajikistan, 2014–2022 (per 100,000 population)*

Фишера (<5). Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования

Анализ данных официальной статистики свидетельствует о стабильной тенденции к снижению показателя заболеваемости ТБ с 2014 по 2019 г. от 60,8 до 56,5 на 100 тысяч населения – ежегодно в среднем до 1%, в период пандемии 2019–2020 гг. отмечено резкое снижение данного показателя – с 56,5 до 40,5 на 100 тысяч населения – более чем на 28%, и в период 2020–2022 гг. от 40,5 до 39,7 на 100 тысяч населения – ежегодно в среднем около 1% (рис. 1).

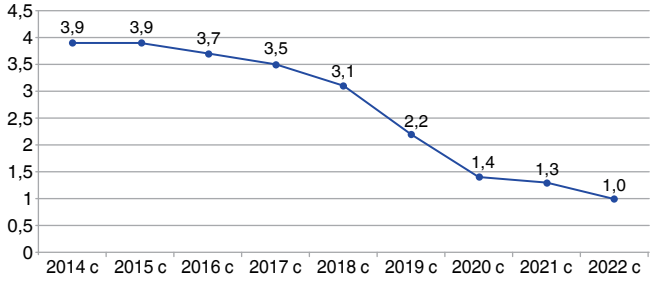


Рис. 2. *Показатель смертности от туберкулеза в Республике Таджикистан в период 2014–2022 гг. (на 100 тыс. населения)*

Fig. 2. *Tuberculosis mortality in the Republic of Tajikistan, 2014–2022 (per 100,000 population)*

Анализ данных официальной статистики показателя смертности от ТБ также свидетельствует о стабильной тенденции к снижению с 2014 по 2019 г. от 3,9 до 2,2 на 100 тыс. населения, в период пандемии 2019–2020 гг. отмечено резкое снижение данного показателя – с 2,2 до 1,4 на 100 тыс. населения, и в период 2020–2022 гг. от 1,4 до 1,0 на 100 тысяч населения (рис. 2).

Хорошие результаты лечения больных ТБ отмечены за последние 8 лет. Так, если показатель успешной химиотерапии в 2009 году соответствовал 88,1% и до 2012 несколько снизился до 84,2%, то к 2014 достиг рекомендуемой ВОЗ планки в 90% и с 2017 по 2020 несколько превышал ее (рис. 3).

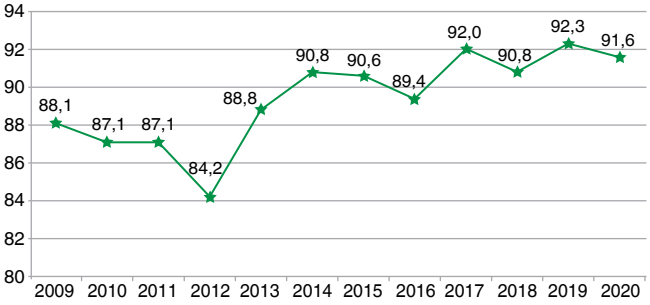


Рис. 3. *Результаты успешной химиотерапии новых случаев туберкулеза в Республике Таджикистан за 2009–2020 гг. (%)*

Fig. 3. *Successful treatment of new tuberculosis cases in the Republic of Tajikistan, 2009–2020 (%)*

Выявление ЛУ-ТБ в Таджикистане с использованием молекулярно-генетических методов и лечение его с применением ПВР было начато в 2009 г., тогда в пилотных регионах страны были выявлены первые 245 случаев и лишь 21% из них охвачены лечением. В последующие годы в связи с поэтапным расширением программы с 2013 по 2019 г. число ежегодно выявляемых случаев ЛУ-ТБ было приближено к 900 и более 90% из них были охвачены лечением с применением ПВР. В период пандемии COVID-19 в 2019–2020 гг. выявление случаев ЛУ-ТБ резко снизилось от 878 до 557 случаев (более чем на 36%) и в 2022 году составило 456 случаев, что по сравнению с 2020 годом меньше на 18% (табл. 1).

Как мы писали в разделе «Материал и методы исследования», в Таджикистане все выявленные

Таблица 1. **Выявление и охват лечением больных с ЛУ-ТБ в Республике Таджикистан за 2009–2022 гг.**

Table 1. **Detection and coverage with treatment of patients with drug resistant tuberculosis in the Republic of Tajikistan, 2009–2022**

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Количество выявленных случаев	245	333	604	773	911	902	702	748	923	890	878	557	553	456
Количество пациентов, охваченных лечением	52	245	380	536	668	804	682	743	820	867	713	545	532	488
% охвата лечением	21,0	74,0	63,0	69,0	73,0	89,0	97,2	99,3	88,8	97,4	81,2	97,8	96,2	105,3

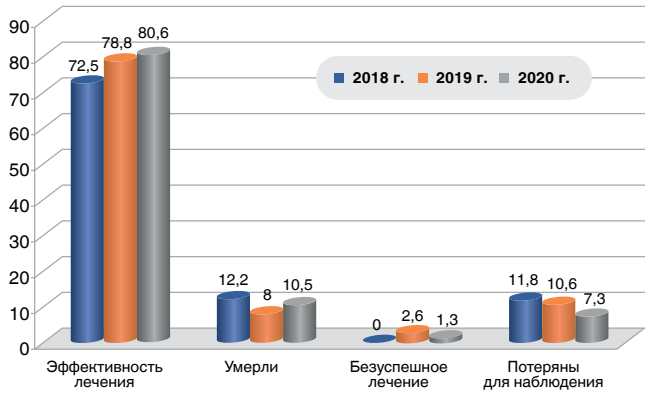


Рис. 4. *Результаты лечения случаев ЛУ-ТБ в Республике Таджикистан в 2018–2020 гг.*

Fig. 4. *Treatment outcomes of drug resistance cases in the Republic of Tajikistan, 2018–2020*

больные с ЛУ-ТБ по решению ЦВКК, согласно критериям ВОЗ, «сортируются» в зависимости от спектра чувствительности к ПТП и к ним применяются различные режимы лечения:

– лечение лекарственно-чувствительного ТБ ПТП 1 ряда;

– лечение монорезистентного и полирезистентного ТБ с усилением режима путем добавления препаратов из группы фторхинолонов;

– модифицированный краткосрочный режим лечения (мКРЛ) пациентов с РУ/МЛУ ТБ;

– режим лечения BPaL пациентов с пре-ШЛУ ТБ;

– индивидуальный режим лечения ШЛУ-ТБ.

Данные по стране по результатам лечения ЛУ-ТБ представлены на рис. 4. В 2018–2020 гг. отмечалась некоторая тенденция к увеличению эффективных исходов лечения с 72,5% до 80,6%. Соответственно, отмечено снижение числа лиц, потерянных для наблюдения с 11,8% до 7,3%.

Указанная тенденция имеет прямую зависимость от внедрения новых режимов химиотерапии с включением новых и перепрофилированных ПТП. Так, в когорте 2021 года в рамках Операционного исследования из 107 больных с ЛУ-ТБ, соответствовавших критериям включения на режим мКРЛ, успех лечения достигнут у 86,9% (табл. 2).

Таблица 2. **Результаты лечения больных, закончивших курс лечения по режиму мКРЛ (когорта 2021 года)**

Table 2. **Treatment outcomes in patients who completed short-course treatment of multiple drug resistant tuberculosis (the cohort of 2021)**

Результаты лечения	Число больных	в %
Успешный исход лечения	93	86.9
Неудача лечения	4	3.7
Выбыли из наблюдения	5	6.6
Умерли	3	2.8
Потеряны для последующего наблюдения	2	1.8
Всего	107	100

До конца 2022 года в новую когорту по режиму мКРЛ было включено еще 111 больных. Из них 86 больных еще продолжают лечение, у 25 оценен исход лечения:

– 17 (68%) больных успешно закончили лечение;

– 2 больных потеряны для последующего наблюдения;

– 6 (24%) больных в связи с определением устойчивости к препаратам из режима мКРЛ исключены из когорты, что указывает на высокий процент противоречивых результатов между генотипическим и фенотипическим методами определения лекарственной чувствительности МБТ.

В 2020 году в Таджикистане в рамках Операционного исследования стали применять новый краткосрочный режим лечения больных с ЛУ-ТБ – BPaL. Был разработан и одобрен Протокол для данного исследования со стороны национального комитета по биоэтике при МЗ и СЗН РТ № 3 от 20.04.2020.

С 1 ноября 2020 г. в Таджикистане начался набор больных ЛУ-ТБ на лечение по схеме BPaL (бедаквилин + претоманид + линезолид), согласно которому продолжительность лечения составляет 6–9 месяцев (26–39 недель) и еще 12 месяцев наблюдения по окончании исследования. Стандартная продолжительность 6 мес. Если посев на МБТ остается положительным после 4-х месяцев лечения и/или недостаточна клинико-рентгенологическая динамика на 6-м месяце лечения, курс продлевается до 9 мес.

Всего, согласно критериям ВОЗ, для лечения по схеме BPaL был включен 61 случай ТБ, устойчивого к рифампицину и фторхинолонам. Предварительные данные свидетельствуют, что эффективность лечения отмечена в 83,3% случаев, причем в более 50% случаев уже после одного месяца химиотерапии (рис. 5).

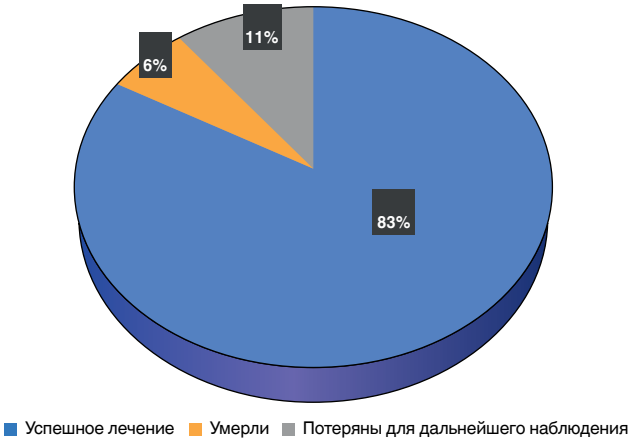


Рис. 5. *Результаты лечения пациентов режимом BPaL (%)*

Fig. 5. *Treatment outcomes in patients who completed treatment with the regimen including bedaquiline, linezolid and pretomanid*

Заключение

Благодаря внедрению в стране новых способов раннего выявления ТБ (молекулярно-генетических технологий определения лекарственной устойчивости МБТ, одной из которых является картриджная тест-система GeneXpertMTB/RIF [15]) эффективность терапии значительно улучшилась.

Проведенный нами анализ данных официальной статистики выявил стабильную тенденцию к снижению показателей заболеваемости ТБ и смертности от ТБ. Резкое снижение выявления ЛУ-ТБ случаев, особенно в период пандемии COVID-19, к сожалению, не является благополучным показателем, а лишь отражает ухудшение доступности населения к получению медико-санитарной помощи и нарушение логистической цепочки на всех этапах предоставления противотуберкулезных услуг. Подобные выводы были сделаны и другими исследователями, описывающими генез «мнимого» улучшения эпидемической ситуации по ТБ [5].

Другой выявленный нами факт – повышение эффективности лечения лекарственно-чувствительного ТБ, является свидетельством успешного применения экспресс-методов диагностики МБТ и их лекарственной чувствительности, что способствовало более раннему выявлению заболевания и, соответственно, раннему началу адекватного лечения. Эти данные совпадают с другими публикациями [1, 4, 11].

Следующий выявленный нами факт – увеличение частоты эффективных исходов лечения больных с ЛУ-ТБ, что является отражением использования новых и перепрофилированных ПТП в разных схемах лечения. Данный факт также согласуется с исследованиями из других стран [2, 3, 8, 10, 13, 16].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобоходжаев О. И., Мирзоева Ф. О., Ахмедов А. Современные пути выявления и методы диагностики туберкулеза легких // Вестник Института последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 91–96.
2. Буракова М. В. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 11 (95). – С. 63–66.
3. Васильева И. А. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 10 (95). – С. 9–15.
4. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 11 (95). – С. 5–17.
5. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – № 100 (3). – С. 6–12.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – № 2 (96). – С. 47–54.
7. Махмудова П. У., Закирова К. А. Эффективность лечения больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких в Республике Таджикистан // Вестник Авиценны. – 2018. – № 2–3. – С. 235–239.
8. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Виечелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонифицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – № 2 (96). – С. 55–63.
9. Сироджидинова У. Ю., Бобоходжаев О. И., Дустматова З. Ш., Мирзоева Ф. О., Пиров К. И. Анализ ситуации по туберкулезу в Республике Таджикистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 2. – С. 39–40.
10. Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсьмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – № 8 (96). – С. 5–14.
11. Ahmad N. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis // Lancet. – 2018. – № 392. – pp. 821–834.

REFERENCES

1. Bobokhodzhaev O. I., Mirzoeva F. O., Akhmedov A. Modern ways of detection and diagnostic methods of pulmonary tuberculosis. *Vestnik Instituta Poslediplomnogo Obrazovaniya V Sfere Zdravookhraneniya,* 2017, no. 1, pp. 91–96. (In Russ.)
2. Burakova M. V. Efficacy of pulmonary tuberculosis chemotherapy in new cases depending on the time of drug resistance detection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, no. 11 (95), pp. 63–66. (In Russ.)
3. Vasilyeva I. A. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, no. 10 (95), pp. 9–15. (In Russ.)
4. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, no. 11 (95), pp. 5–17. (In Russ.)
5. Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, no. 100 (3), pp. 6–12. (In Russ.)
6. Ivanova D. A., Borisov S. E. Discontinue or wait?: indications for cancellation of anti-tuberculosis drugs due to adverse reactions. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, no. 2 (96), pp. 47–54. (In Russ.)
7. Makhmudova P. U., Zakirova K. A. Efficiency of treatment of patients with drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis in the Republic of Tajikistan. *Vestnik Avitsenny,* 2018, no. 2–3, pp. 235–239. (In Russ.)
8. Panova L. V., Ovsyankina E. S., Lovacheva O. V., Sadovnikova S. S., Viechelli E. A., Khiteva A. Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, no. 2 (96), pp. 55–63. (In Russ.)
9. Sirodzhidinova U. Yu., Bobohodzhaev O. I., Dustmatova Z. Sh., Mirzoeva F. O., Pirov K. I. Analysis of tuberculosis situation in the Republic of Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 2, pp. 39–40. (In Russ.)
10. Skryagina E. M., Gurevich G. L., Solodovnikova V. V., Dyusmikeeva M. I., Setkina S. B., Zhurkin D. M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, no. 8 (96), pp. 5–14. (In Russ.)
11. Ahmad N. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet,* 2018, no. 392, pp. 821–834.

12. Bobokhojaev O. I. Long term results of 10 years of observation of cured cases of pulmonary tuberculosis // J. Pulmonol Respir Res. – 2022. – № 6. – pp. 007–011. ISSN 2639-9954 DOI: 10.29328/journal.jprr.1001036

13. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries // International Journal Tuberculoses and Lung Diseases. – 2017. – № 21. – pp. 167–174.

14. Jo Y., Mirzoeva F., Chry M., Bobokhojaev O., et al. Standardized framework for evaluating costs of active case finding programs: An analysis of two programs in Cambodia and Tajikistan // «PLOS ONE». – 2020. – № 15 (1): e0228216. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228216

15. Rajabzoda A., Mahmudova P., Soliev A., Ziyoyeva S., Bobokhojaev O. Implementation of active Drug Safety Monitoring (aDSM) for monitoring adverse events in DR-TB treatment with bedaquiline in the Republic of Tajikistan // International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. – 2017. – № 21 (11). – pp. 688–13.

16. Trebucq A. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence // Journal Clinical Medicine. – 2020. – № 9 (1). – pp. 55.

17. Von Groote-Bidlingmaier F. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // Lancet Respiratory Medicine. – 2019 – № 7 (3). – pp. 249–259.

18. WHO: Global TB Report 2021. – Geneva.– 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021 [Accessed Feb 10, 2023]

12. Bobokhojaev O. I. Long term results of 10 years of observation of cured cases of pulmonary tuberculosis. *J. Pulmonol. Respir. Res.,* 2022, no. 6, pp. 007–011. ISSN 2639-9954 DOI: 10.29328/journal.jprr.1001036

13. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *International Journal Tuberculoses and Lung Diseases,* 2017, no. 21, pp. 167–174.

14. Jo Y., Mirzoeva F., Chry M., Bobokhojaev O., et al. Standardized framework for evaluating costs of active case finding programs: An analysis of two programs in Cambodia and Tajikistan. *PLOS ONE,* 2020, no. 15 (1), e0228216. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228216

15. Rajabzoda A., Mahmudova P., Soliev A., Ziyoyeva S., Bobokhojaev O. Implementation of active Drug Safety Monitoring (aDSM) for monitoring adverse events in DR-TB treatment with bedaquiline in the Republic of Tajikistan. International Journal Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, no. 21 (11), pp. 688–13.

16. Trebucq A. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. *Journal Clinical Medicine,* 2020, no. 9 (1), p. 55.

17. Von Groote-Bidlingmaier F. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine,* 2019, no. 7 (3), pp. 249–259.

18. WHO: Global TB Report 2021. – Geneva. – 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021 [Accessed Feb 10, 2023]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»
734026, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, ул. Сино, 29–31

Бобоходжаев Октам Икрамович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
Тел.: +992-985868080
E-mail: bobokhojaev@mail.ru
Scopus ID: 55841885300
ORCID ID: 0000-0002-8619-3426
SPIN-код: 6745-5078
Author ID: 275977

Сироджидинова Умриниссо Юсуповна
Д.м.н., профессор
Тел.: +992-988659457
E-mail: umrinisso@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2981-8362
SPIN-код: 1802-3224

Сайдалиев Саъдулло Махмадалиевич
К.м.н., доцент
Тел.: +992-985617802
E-mail: saidalievs@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4462-9471

Махмудов Мухаммад Олимджонович
Докторант PhD
Тел.: +992-101009995
E-mail: makhmudov96@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Avicenna Tajik State
Medical University
29–31, Sino St., Dushanbe,
Tajikistan, 734026

Oktam I. Bobokhodzhaev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
Phone: +992-985868080
Email: bobokhojaev@mail.ru
Scopus ID: 55841885300
ORCID ID: 0000-0002-8619-3426
SPIN-code: 6745-5078
Author ID: 275977

Umrinisso Yu. Sirodzhidinova
Doctor of Medical Sciences, Professor
Phone: +992-988659457
Email: umrinisso@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2981-8362
SPIN-code: 1802-3224

Caydullo M. Saydaliev
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Phone: +992-985617802
Email: saidalievs@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4462-9471

Mukhammad O. Makhmudov
PhD Student
Phone: +992-101009995
Email: makhmudov96@inbox.ru

Нуров Рустам Маджидович
ГУ «Республиканский центр
по защите населения от туберкулеза»
734025, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, ул. Бухоро, 59
Д.м.н., директор
Тел.: +992-937905270
E-mail: rustaminur@mail.ru

Пирмахмадзода Бободжон Пирмахмад
ГУ «Городской центр по защите населения
от туберкулеза г. Душанбе»
734025, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, ул. Бухоро, 55А
Директор
Тел.: +992-900007444
E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

ГУ «Национальный центр туберкулеза,
пульмонологии и торакальной хирургии»
734000, Республика Таджикистан,
г. Вахдат, пос. Шифо

Абдурахимов Азиз Абдулхайевич
Директор
Тел.: +992-931033030
E-mail: a.aziz1810@mail.ru

Бобоходжаев Фарход Октамович
Врач
Тел.: +992-987390101
E-mail: farhod78@mail.ru

Rustam M. Nurov
Republican
TB Control Center
59, Bukhoro St.,
Dushanbe, 734025, Tajikistan
Doctor of Medical Sciences, Director
Phone: +992-937905270
Email: rustaminur@mail.ru

Bobodzhon P. Pirmakhmadzoda
City TB Control Center,
Dushanbe
55A, Bukhoro St.,
Dushanbe, 734025, Tajikistan
Director
Phone: +992-900007444
Email: sharipovbobojon07@gmail.com

National Center of Tuberculosis,
Pulmonology and Thoracic Surgery
Shifo Settlement, Vakhdat,
Tajikistan, 734000

Aziz A. Abdurakhimov
Director
Phone: +992-931033030
Email: a.aziz1810@mail.ru

Farkhod O. Bobokhodzhaev
Physician
Phone: +992-987390101
Email: farhod78@mail.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 615.28:616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86

Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике

О. Е. РУССКИХ[1], Е. В. САВИНЦЕВА[1], Д. А. КУДЛАЙ[2,3], Ж. И. КРИВОШЕЕВА[4]

[1] **ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск, РФ**

[2] **ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ**

[3] **ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ**

[4] **УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата бедаквилин в новых режимах химиотерапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 60 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции при использовании в схемах противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин.

Результаты. Пациенты с ТБ/ВИЧ-и отличались низкой приверженностью к лечению, поэтому 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии. Применение бедаквилина не вызывало критического удлинения интервала QT на ЭКГ, проявлений аритмии, хорошо сочеталось с АРТ. Прекращение бактериовыделения (метод посева) зарегистрировано: к концу 2-го месяца ХТ у 36/60 (60,0%) пациентов, к концу 6-го месяца ХТ – у 11/14 (78,6%) пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, бедаквилин

Для цитирования: Русских О. Е., Савинцева Е. В., Кудлай Д. А., Кривошеева Ж. И. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 80–86. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86

Efficacy and Safety of bedaquiline in Treatment Regimens in Patients TB/HV Co-Infection in the Udmurt Republic

O. E. RUSSKIKH[1], E. V. SAVINTSEVA[1], D. A. KUDLAY[2,3], Zh. I. KRIVOSHEEVA[4]

[1] **Izhevsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Izhevsk, Russia**

[2] **I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**

[3] **Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

[4] **Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus**

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy and safety of bedaquiline in new chemotherapy regimens in HIV-positive tuberculosis patients.

Subjects and Methods. Treatment results of 60 patients with TB/HIV co-infection using treatment regimens containing bedaquiline were analyzed.

Results. Patients with TB/HIV co-infection demonstrated poor adherence to treatment, so 46/60 (76.6%) patients did not complete the intensive phase of chemotherapy. The use of bedaquiline did not cause a critical prolongation of the QT according to ECG results, manifestations of arrhythmia, and it was well combined with ART. Sputum conversion (by culture) was registered in the following cases: by the end of the 2nd month of chemotherapy in 36/60 (60.0%) patients, by the end of the 6th month of chemotherapy – in 11/14 (78.6%) patients.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, multiple drug drug resistance, bedaquiline

For citations: Russkikh O. E., Savintseva E. V., Kudlay D. A., Krivosheeva Zh. I. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 80–86 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86

Для корреспонденции:
Русских Олег Евгеньевич
E-mail: olegr22@mail.ru

Correspondence:
Oleg E. Russkikh
Email: olegr22@mail.ru

Введение

На эффективность терапии больных туберкулезом, вызванным возбудителем с множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ ТБ), влияют: клиническая форма заболевания, обоснованный подбор и режим дозирования противотуберкулезных препаратов (ПТП), а также приверженность больных к лечению [2, 12]. Достаточно сложным является лечение ТБ у больных ВИЧ-инфекцией из-за сочетания негативных эпидемических и медико-социальных факторов, иммуносупрессии, разнообразной коморбидной патологии [1, 11].

Препарат бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным при формировании схемы лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [8, 13, 15]. При этом исследований по применению бедаквилина в режимах химиотерапии больных ТБ/ВИЧ-инфекция недостаточно. В ряде исследований отмечена высокая эффективность лечения и хорошая переносимость схем, включающих бедаквилин [4, 5, 10, 16]. По данным российских и зарубежных авторов, результаты 24-недельного курса применения бедаквилина в схеме химиотерапии впервые выявленных больных были сопоставимы по критерию прекращения бактериовыделения и составили 61,5–84,7% [3, 9, 12, 14]. Применение бедаквилина у пациентов с ТБ/ВИЧ-и показало, что при адекватной антиретровирусной терапии (АРТ) эффективность лечения ТБ и частота нежелательных реакций (НР) сопоставимы с общепопуляционными данными [1, 17, 19]. Пролонгированный (свыше 24 недель) прием бедаквилина, приведенный в публикациях, позволял увеличить частоту абациллирования и не сопровождался увеличением НР у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [4, 18]. В настоящее время доля больных ТБ/ВИЧ-и среди впервые выявленных больных туберкулезом в РФ составляет 30%, в Удмуртской Республике – 27,1%, и тенденция роста сохраняется [6].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность препарата бедаквилин в новых режимах химиотерапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Работа проведена на базе БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ РФ» в отделении для больных ТБ/ВИЧ-и. Проанализированы результаты лечения в интенсивную фазу (ИФ) у 60 больных ТБ/ВИЧ-и с лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ, которым в режим химиотерапии был включен бедаквилин. Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада, положительная клиническая и рентгенологическая динамика. Безопасность применения препарата бедаквилин оценивалась по наличию, частоте и степени выраженности нежелательных реакций, описанных в литературе. Впервые выявленный ТБ был у 12/60 (20,0%) пациентов, у 48/60 (80,0%) туберкулезный процесс имел давность от 2 до 30 лет, из них 36/48 (75,0%) человек имели рецидив ТБ. Структура ЛУ МБТ: МЛУ МБТ – у 26/60 (43,3%) пациентов, ШЛУ МБТ – у 34/60 (56,7%) чел. Распределение больных по полу было неравномерное: мужчин было 54/60, женщин – 10,0% (6/60) чел., возраст – от 27 до 62 лет. Туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью с характерными жалобами: в общую лечебную сеть у 47 (78,4%) пациентов, в РЦ СПИД – у 3 (5,0%), в местах лишения свободы – у 5 (8,3%), у остальных пациентов жалоб не было и туберкулез был обнаружен при обследовании в общесоматическом стационаре по поводу другого заболевания – у 2 (3,3%), при профилактическом осмотре при устройстве на работу – у 3 (5,0%).

При анализе социальной характеристики 60 пациентов выяснилось, что проживали в удовлетворительных условиях 52 (86,7%), не состояли в браке – 49 (81,7%), имели среднее или среднее специальное образование 58 (98,3%), безработными были 46 (76,7%), из них имели инвалидность – 10/46 (21,7%) человек. Все 60 пациентов состояли на учете в Центре СПИДа.

При ретроспективном анализе медицинской документации больных со сроком наблюдения от 2 до 30 лет установлено, что лечение проводилось по I и IV режимам химиотерапии, было малорезультативным, что связано с низкой приверженностью к лечению. Имели сочетание вредных привычек (курение и употребление алкоголя) 57/60 (95,0%) пациентов, 17/60 (29,8%) употребляли наркотики, 3/60 (5,0%) вредные привычки отрицали. В местах лишения свободы определенное время провели 34/60 (56,7%) пациента.

Результаты

ВИЧ-инфекция у 49/60 (81,7%) пациентов была в стадии IVБ и у 11 (18,3%) – IVВ (СПИД). Отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний среди 60 пациентов: хронический гепатит С – у 56 (93,3%), хронический бронхит в фазе ремиссии – у 57 (95,0%), язвенная болезнь желудка (обострение) – у 3 (5,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (обострение) – у 3 (5,3%), хронический панкреатит – у 2 (3,6%) больных. В большинстве случаев – 43/60 (71,7%) ВИЧ-инфекция предшествовала ТБ, в 10/60 случаях (16,7%) диагноз ТБ поставлен до выявления ВИЧ-инфекции, у остальных 7 (11,6%) пациентов данные неизвестны.

Все больные получали АРТ на момент назначения бедаквилина. Уровень CD4+ в периферической крови у пациентов варьировал от 1100 до 15 кл/мкл, медиана – 192 (95% ДИ 76,7–307,3). Вирусная нагрузка у 20/60 (33,3%) больных к моменту назначения бедаквилина была неопределяемой, у остальных варьировала в широком диапазоне – от 110 до 6 200 000 копий/мл. При поступлении в стационар на лечение 44/60 (73,3%) пациента имели жалобы интоксикационного и/или респираторного характера: слабость, снижение массы тела, повышение температуры тела, кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке или в покое.

В клинической структуре туберкулеза легких преобладали клинические формы: инфильтративная – у 34 (56,6%) и диссеминированная – у 14 (23,3%) пациентов. У 7/14 пациентов с диссеминированным ТБ развился менингоэнцефалит. Фиброзно-кавернозный туберкулез был у 4 (6,7%) человек, у 1 пациента был кавернозный и у 1 (3,4%) – цирротический ТБ. У 1 пациента кроме туберкулеза легких установлен ТБ гортани, у 2 – ТБ почек. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 6 (10,0%) пациентов. Рентгенологически были отмечены изменения в виде: инфильтратов – у 35 (58,3%), полостей распада – у 30 (50,0%), диссеминаций – у 26 (43,3%), фиброзных изменений в легких – у 5 (8,3%), участков с петрификацией – у 3 (5,0%), изменений со стороны внутригрудных лимфатических узлов – у 6 (10,0%), кальцинатов – у 2 (3,3%).

Всем больным выполнены тесты на лекарственную устойчивость МБТ: устойчивость к 3 противотуберкулезным препаратам зарегистрирована у 6 (10,0%) пациентов, у остальных 54 (90,0%) – устойчивость МБТ к 5 ПТП и более. Все больные получали лечение по IV (45 чел.; 75,0%) и V (15 чел.; 25,0%) режимам химиотерапии (ХТ), включавшим бедаквилин в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями [7]. Для оценки нежелательных явлений на бедаквилин ежемесячно выполняли электрокардиографическое исследование. Ни одного случая удлинения интервала QT не зарегистрировано.

Установлено, что 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии из-за низкой приверженности к лечению. Только 14/60 (23,4%) пациентов закончили шестимесячный курс ХТ. Результаты лечения после начала терапии у 60 больных оценивали через 2 мес., и у 14 – через 2 мес. и 6 мес. Критериями оценки были: исчезновение симптомов интоксикации, рентгенологическая динамика, результаты микробиологических исследований мокроты. Через 2 месяца ХТ с использованием бедаквилина у 40/60 (66,7%) чел. наблюдалась положительная клиническая динамика: исчезли жалобы интоксикационного характера, нормализовалась температура тела, уменьшилась или прекратилась одышка.

Положительная рентгенологическая динамика оценивалась по уменьшению (закрытию) полостей распада в легочной ткани и рассасыванию очагово-инфильтративных теней, что было зарегистрировано у 40/60 (66,7%) чел. Незначительная положительная динамика на рентгенограммах отмечена у 7/60 (11,7%) чел., динамика отсутствовала у 7 (11,7%), отрицательная динамика – у 6 (10,0%) чел. Прекращение бактериовыделения (микроскопия мокроты и посев биологического материала на плотные питательные среды) зафиксировано к концу 2-го месяца ХТ у 36/60 (60,0%) чел. Клинические формы ТБ легких при выявлении у 14 пациентов, завершивших 6 месячный курс ХТ: инфильтративная в фазе распада – у 1 (7,1%) чел., инфильтративная без распада – у 5 (35,7%), диссеминированная – у 5 (35,7%), кавернозная – у 1 (7,1%), фиброзно-кавернозная – у 2 (14,4%). К концу 6 месяца лечения прекращение бактериовыделения зарегистрировано у 11/14 (78,6%) пациентов. Положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада – у 1 чел. (7,1%), уменьшения размера полости распада – у 3 (21,4%) чел., рассасывания очагово-инфильтративных теней – у всех 14 (100%) чел.

По данным литературы, среди нежелательных реакций применения бедаквилина часто выделяют кардиотоксические. Клинически они проявляются тахикардией, брадиаритмией, кардиалгией и удлинением интервала QT на ЭКГ [21, 23]. В нашем исследовании сочетание схемы ХТ, включающей бедаквилин с АРТ, не сопровождалось взаимным отягощением и развитием нежелательных кардиотоксических и других реакций.

Клинический случай лечения пациента с ТБ/ВИЧ-и.

Пациент Б., 43 года, клинический диагноз: диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе инфильтрации, I ГДУ, МБТ (+), ШЛУ (H, R, E, Z, K, Pt, Lfx). Осложнение: ДН1. Сопутствующая патология: ВИЧ-инфекция, 4Б, прогрессирование на фоне АРТ (вирфотен, амивирен, элпида). CD4+ от 2.11.2022 151 кл/мкл, РНК ВИЧ – 1 700 000 коп/мл, хронический гепатит С, минимальной степени активности, хронический бронхит смешанного генеза, ремиссия, артериальная гипертензия II ст., 3 ст., риск 2, ХСН I. Считает себя больным с декабря 2020 года, когда находился на лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «острый бронхит, обострение». Был выписан за нарушение режима. Ухудшение состояния 07.01.2021, повышение температуры тела до 40°С, был доставлен бригадой СМП в приемное отделение терапевтического стационара, где выполнена компьютерная томография и обнаружены изменения в легких, рекомендована консультация фтизиатра. В диспансерное отделение туберкулезной больницы обратился 13.01.2021. Из анамнеза: с 2011 года ВИЧ-инфекция и гепатит С. На учете в РЦ СПИД не состоял.

От 14.01.2021 микроскопия мокроты – КУМ+; позже будет получен результат ВАСТЕС посева мокроты от 14.01.2021: МБТ (+), лекарственная устойчивость H, R, E, Z, K, Pt, Lfx. Решением врачебной комиссии 15.01.2021г. взят на учет с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (+)», «ВИЧ-инфекция 4Б стадия». 15.01.2021 пришел положительный ПЦР-анализ на коронавирусную инфекцию. Выставлен диагноз «COVID-19 легкой степени тяжести». Направлен на стационарное лечение в инфекционную больницу, где находился с 15.01.2021 по 29.01.2021. 29.01.2021 поступил на стационарное лечение в туберкулезную больницу. Из анамнеза жизни: находился в местах лишения свободы 15 лет, освободился в апреле 2020 года. Вредные привычки: курение с 6 лет, прием внутривенных наркотических препаратов (со слов – последний прием летом 2020 года). Проживает в реабилитационном центре, работает штукатуром. На стационарном лечении находился с 29.01.2021 по 01.09.2021, был назначен IV индивидуализированный режим ХТ (Cap, Mfx, PAS, Cs) в дозировке, соответствующей массе тела. Рентгенография 29.01.2021 по всем легочным полям, преимущественно в верхних долях обоих легких имеются полиморфные очаги с нечеткими контурами, различных размеров, сливающиеся в инфильтраты до 15 мм (рис. 1).

Рис. 1. *Пациент Б. 43 года. Обзорная рентгенография 29.01.2021 при выявлении туберкулеза (описание в тексте)*

Fig. 1. *Patient B., 43 years old. Plain X-ray as of 29.01.2021 when tuberculosis was detected (described in the text)*

Консультирован врачом-инфекционистом центра СПИД, назначена АРВТ (ламивудин, ритонавир, абаковир, даруновир). Лечение переносил удовлетворительно. Рентгенография ОГК от 05.07.2021: с обеих сторон на фоне усиления легочного рисунка в верхнесредних отделах размеры и количество очагов уменьшились. Корни легких не расширены. Заключение: динамика положительная. Посевы мокроты на МБТ от мая-августа – отрицательные. Всего получено 212 доз ПТП. Пациент выписан в связи с семейными обстоятельствами, рекомендовано продолжение интенсивной фазы химиотерапии до 240 доз. После выписки пациент уклонялся от лечения 2 месяца (сентябрь, октябрь), не закончил интенсивную фазу ХТ, вел асоциальный образ жизни. Обратился в противотуберкулезный диспансер 02.11.2021 с жалобами на повышение температуры тела до 39,5°С, кашель со слизистой мокротой, слабость, одышку при физической нагрузке и был повторно госпитализирован 03.11.2021 в туберкулезную больницу.

Рентгенография ОГК от 02.11.2021: по всем легочным полям обоих легких – полиморфные очаги с нечеткими контурами различных размеров, расположенные преимущественно перибронхиально, часть сливного характера. Определяются расширенные просветы бронхов с утолщенными стенками. Справа в средней доле локальный пневмо-плевро-фиброз. Динамика отрицательная. В мокроте методом люминисцентной микроскопии обнаружены КУМ (+), при посеве – МБТ (+), ЛУ (H, R, E, Z, K, Pt, Lfx). Назначен IV индивидуализированный режим ХТ (Bq, Mfx, Cs, Lzd) в дозировке, соответствующей массе тела. Консультирован врачом-инфекционистом центра СПИД, изменена АРТ (ралтегравир, зидовудин, ламивудин). Получил 240 доз по указанному режиму, абациллирован (отрицательные результаты посевов мокроты на МБТ с февраля 2022 года). Решением врачебной комиссии переведен на фазу продолжения. На рентгенограмме ОГК от 18.06.2022: по всем легочным полям обоих легких единичные очаги уплотнений, новых очагов низкой плотности нет, справа в средней доле, слева в нижней доле – фиброзно-рубцовые изменения, корни структурны, не расширены (рис. 2).

Рис. 2. *Пациент Б. 43 года. Обзорная рентгенография 18.06.2022 при завершении интенсивной фазы ХТ (описание в тексте)*

Fig. 2. *Patient B., 43 years old. Plain X-ray as of 18.06.2022 upon completion of the intensive phase of chemotherapy (described in the text)*

Переносимость ХТ удовлетворительная, нарушения режима приема препаратов не зафиксировано, нежелательных реакций на препараты не зарегистрировано. Отмечено исчезновение одышки при незначительной физической нагрузке, увеличение массы тела на фоне улучшения аппетита. Пациент завершил фазу продолжения ХТ с положительной клинико-рентгенологической динамикой.

Заключение

Пациенты с ТБ/ВИЧ-и отличаются низкой приверженностью к лечению, и по этой причине 46/60 (76,6%) пациентов не закончили интенсивную фазу химиотерапии.

Включение в схему лечения ТБ препарата бедаквилин у пациентов с сочетанием ТБ/ВИЧ-и позволяет получить хорошие результаты лечения уже на ранних сроках химиотерапии. Так, уже через 2 месяца ХТ у 36/60 (60,0%) больных зафиксирована положительная клиническая и рентгенологическая динамика. У 60 больных ТБ/ВИЧ-и, получавших бедаквилин на фоне АРТ, случаев критического удлинения интервала QT, нарушений ритма сердца не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49–54.
2. Борисов С. Е., Филлипов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40.
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 10. - С. 9–16.
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 // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22.
6. Информационный бюллетень «Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике в 2021 году». – Ижевск: БУЗ УР «РКТБ МЗ УР», 2021. – С. 25.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». МЗ РФ; 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 [Дата доступа: 18.07.2022].
8. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. - Т. 96, № 6. – С. 39–43.
9. Николенко Н. Ю., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235–248.
10. Пирогова Н. Д., Лешок С. Н., Щипунова Л. В., Белобородова Н. Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53–58.
11. Русских О. Е, Стаханов В. А.,. Полушкина Е. Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарном и гражданском секторах Удмуртской республики. – Ижевск, 2007. – 68 с.
12. Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсьмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5–14.
13. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22–26.

REFERENCES

1. Balasanyants G. S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49–54. (In Russ.)
2. Borisov S. E., Filipov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.)
3. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9–16. (In Russ.)
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. Zhukova E. M., Vokhminova L. G., Kudlay D. A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19–22. (In Russ.)
6. *Informatsionnyy byulleten Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Udmurtskoy Respublike v 2021 godu.* [Information bulletin on tuberculosis epidemic situation in the Udmurt Republic in 2021]. Izhevsk, BUZ UR RKTB MZ UR Publ., p. 25.
7. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. MZ RF Publ., 2022, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 [Accessed: 18.07.2022].
8. Kondakova M. N., Khabirov V. V., Zhemkov V. F., Shpakovskaya L. R., Daynovets A. V., Elkin A. V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39–43. (In Russ.)
9. Nikolenko N. Yu., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoehpidemiologiya,* 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235–248. (In Russ.)
10. Pirogova N. D., Leshok S. N., Schipunova L. V., Beloborodova N. G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 10, pp. 53–58. (In Russ.)
11. Russkikh O. E., Stakhanov V. A., Polushkina E. E. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v petitentsiarnom i grazhdanskom sektorakh Udmurtskoy Respubliki.* [Tuberculosis epidemiological situation in the civilian and penitentiary sectors of the Udmurt Republic]. Izhevsk, 2007, pp. 68.
12. Skryagina E. M., Gurevich G. L., Solodovnikova V. V., Dyusmikeeva M. I., Setkina S. B., Zhurkin D. M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5–14. (In Russ.)
13. Tikhonov A. M., Burakova M. V., Vaniev E. V., Romanov 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.)

14. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – №. 8. – P. 723–732.

15. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. - P. 544.

16. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // Lancet HIV. – 2019. – Vol. 6, № 3. - P. 201–204.

17. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H., et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB // J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol. 71. – P. 1037–1040.

18. Pym A., Diacon A., Conradie F., et al. Bedaquiline as part of multi-drag resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 2. – P. 236.

19. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G., et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // Lancet Respir. Med. – 2018. – Vol. 6, № 9. - P. 699–706.

20. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. – Geneva: World Health Organisation, – 2016. – P. 96.

14. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.,* 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723–732.

15. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases. *BMC Infect. Dis.,* 2019, vol. 19, no. 1, p. 544.

16. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV,* 2019, vol. 6, no. 3, pp. 201–204.

17. Pandie M., Wiesner L., McIlleron H., et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB. *J. Antimicrob. Chemother.,* 2016, vol. 71, pp. 1037–1040.

18. Pym A., Diacon A., Conradie F. et al. Bedaquiline as part of multi-drag resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2013, vol. 17, suppl. 2, p. 236.

19. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G., et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.,* 2018, vol. 6, no. 9, pp. 699–706.

20. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2016, p. 96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Русских Олег Евгеньевич
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (912) 872-71-06
E-mail: olegr22@mail.ru

Савинцева Елена Валерьевна
Ассистент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (950) 167-38-77
E-mail: dzuseov@gmail.com

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
115552, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).
Ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
Тел.: +7 (985) 761-02-37

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Izhevsk State Medical Academy
0/1, Slavyanskoye Highway, Izhevsk, the Udmurt Republic, 426039

Oleg E. Russkikh
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Phthisiology Department
Phone: +7 (912) 872-71-06
Email: olegr22@mail.ru

Elena V. Savintseva
Assistant of Phthisiology Department
Phone: +7 (950) 167-38-77
Email: dzuseov@gmail.com

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechemov University), Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991
Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115552

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department, Pharmacy Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Russian Ministry of Health, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71
Immunology Research Institute
Phone: +7 (985) 761-02-37

E-mail: D624254@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь
220116, Республика Беларусь,
г. Минск, проспект Дзержинского, 83

Кривошеева Жанна Ивановна
Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Тел: +375-29-7784506
E-mail: krzhanna@mail.ru

Email: D624254@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-1878-4467
Scopus AuthorID: 5717034

Belorussian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus
83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk,
Belarus Republic, 220116

Zhanna I. Krivosheeva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department
Phone: +375-29-7784506
Email: krzhanna@mail.ru

Поступила 11.01.2023

Submitted as of 11.01.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 2, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 578.834.1:616.24-002.5 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-87-93**

Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции

С. В. СМЕРДИН[1,2], Н. Н. ШЕШЕЛЯКИНА[1], А. И. ШЕВЧЕНКО[3,4], М. А. ПЛЕХАНОВА[1,2], Р. И. ЛУДАННЫЙ[1], Т. И. ВОРОБЬЕВА[1]

[1] **ГБУЗ МО Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Москва, Россия**

[2] **ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва, Россия**

[3] **ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар, РФ**

[4] **ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ КК, г. Краснодар, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить факторы риска развития рецидива туберкулеза в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с анализом медицинских документов пациентов, находившихся на лечении туберкулеза в период с 2020 по 2022 г. Было включено 140 пациентов старше 18 лет с установленным туберкулезом: впервые выявленный туберкулез – 50 пациентов, ранний рецидив – 50, поздний рецидив – 40. На первом этапе были выделены (дисперсионный анализ) значимые факторы для развития рецидива: сахарный диабет (F=19402,8; p=0,000000), потребление наркотиков (F=547,6; *p*=0,000000), злоупотребление алкоголем (F=149,7; *p*=0,000000), МЛУ МБТ (F=107,8; *p*=0,000000), ВИЧ-инфекция (F=72,4; *p*=0,000000), пребывание в местах лишения свободы (F=49,5; *p*=0,000000), хронические заболевания органов дыхания (F=47,1; *p*=0,000000), курение (F=29,0; *p*=0,000000), социальный статус (F=28,9; *p*=0,000000). На втором этапе (кластерный анализ) выделены факторы, реализующие риски развития раннего или позднего рецидивов.

Как отмечалось и до пандемии COVID-19, существенную роль в развитии рецидива туберкулеза играют социальные и медико-биологические факторы риска, перенесенный пациентами COVID-19 к ним не относится, а их стратификация позволила выделить факторы, способствующие реализации как ранних, так и поздних рецидивов заболевания, и определить профилактические мероприятия.

Ключевые слова: ранний рецидив туберкулеза, поздний рецидив туберкулеза, факторы риска рецидива туберкулеза, пандемия новой коронавирусной инфекции

Для цитирования: Смердин С. В., Шешелякина Н. Н., Шевченко А. И., Плеханова М. А., Луданный Р. И., Воробьева Т. И. Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 87–93. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-87-93

Stratification of Risks of Tuberculosis Relapses during the Pandemic of the Novel Coronavirus Infection

S. V. SMERDIN[1,2], N. N. SHESHELYAKINA[1], A. I. SHEVCHENKO[3,4], M. A. PLEKHANOVA[1,2], R. I. LUDANNY[1], T. I. VOROBIEVA[1]

[1] **Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia**

[2] **M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia**

[3] **Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnodar, Russia**

[4] **Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray, Krasnodar, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess risk factors for tuberculosis relapse during the COVID-19 pandemic.

Results. During the retrospective study, medical documents of patients treated for tuberculosis in 2020-2022 were analyzed. 140 patients above 18 years old with confirmed tuberculosis were included: newly diagnosed tuberculosis – 50 patients, early relapses – 50 patients, and late relapses – 40 patients. At the first stage, significant factors for relapse development were identified (ANOVA): diabetes (F=19402,8; *p*=0,000000), substances abuse (F=547,6; *p*=0,000000), alcohol abuse (F=149,7; *p*=0,000000), MDR MTB (F=107,8; *p*=0,000000), HIV infection (F=72,4; *p*=0,000000), imprisonment (F=49,5; *p*=0,000000), chronic respiratory diseases (F=47,1; *p*=0,000000), smoking (F=29,0; *p*=0,000000), and social status (F=28,9; *p*= 0,000000). At the second stage (cluster analysis), factors implementing the risks of development of early or late relapses were identified.

As well as before the COVID-19 pandemic, social, medical and biological risk factors play a significant role in the development of tuberculosis relapses; history of COVID-19 was not one of the risk factors; and stratification of the risk factors made it possible to identify factors that contribute to development of both early and late relapses and to determine preventive measures.

Key words: early tuberculosis relapse, late tuberculosis relapse, risk factors of tuberculosis relapse, pandemic of the novel coronavirus infection

For citations: Smerdin S. V., Sheshelyakina N. N., Shevchenko A. I., Plekhanova M. A., Ludanny R. I., Vorobieva T. I. Stratification of risks of tuberculosis relapses during the pandemic of the novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 87–93 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-87-93

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: plekhanovama@mokptd.ru

Введение

За последнее десятилетие наблюдается устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ) [8]. На этом фоне стали очевидны такие проблемы, как рецидивы туберкулеза, которые считаются индикатором эффективности лечения [6], увеличивают риск инфицирования МБТ населения [2]. В Российской Федерации среди впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, успешно завершивших лечение, доля рецидивов высока – от 30% до 49,9% [3].

В 2020 году мир столкнулся с пандемией COVID-19 и эпидемическая ситуация по туберкулезу начала рассматриваться с учетом этого вызова [4, 5, 7].

Цель исследования

Оценить факторы риска развития рецидива туберкулеза в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Исследование ретроспективное, выполнено в период с 2020 по 2022 г. на базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» и ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края. В исследование было включено 140 пациентов.

Критерии включения:

– возраст старше 18 лет;

– верифицированный диагноз туберкулеза (впервые выявленный или рецидив).

Критерии невключения:

– незавершенный или неэффективный курс противотуберкулезной терапии, предшествовавший включению в исследование (у пациентов без рецидива);

– незавершенный или неэффективный курс противотуберкулезной терапии, предшествовавший рецидиву (у пациентов, включенных в исследование с рецидивом).

Рецидивом туберкулеза считали вновь зарегистрированный случай активного туберкулеза среди лиц, состоящих в III группе диспансерного наблюдения (ДН) (ранний рецидив) или снятых с ДН в связи с излечением туберкулеза (поздний рецидив).

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты с ранним рецидивом туберкулеза (n=50); 2 группа – пациенты с поздним рецидивом туберкулеза (n=40); 3 группа – пациенты с впервые выявленным туберкулезом без рецидива (n=50).

Данные всех пациентов заводились в электронные базы данных для последующего анализа. Учитывались анамнестические, клиническо-лабораторные, лучевые данные, результаты противотуберкулезной терапии. Анализ проведен с учетом сведений, полученных из экстренного извещения ф. 089/у, отчетных форм по туберкулезу ф. 8 и ф. 33, ФРБТ, журнала № 502-503 ФРБТ, регионального регистра, карт диспансерного наблюдения ф. 030-04/у, карт эпидемиологического наблюдения.

Для проведения статистической обработки материала применялись методы статистического анализа с использованием пакета программ OpenEpi, версия 3, NCSS 2022, v22.0.4. Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли иерархический кластерный анализ. В качестве способа измерения расстояния между кластерами был выбран квадрат Евклидова расстояния. Статистическая значимость различий количественных показателей между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа и критерия хи-квадрат (χ^2, Пирсона). Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leqslant 0{,}05$. Также был проведен расчет рисков (коэффициент риска (КР)) с 95% ДИ, если КР был выше 1, то риск развития рецидива считался статистически значимым.

Размер выборки в 90 пациентов с рецидивом туберкулеза (1+2 группы) был достаточным для получения доказательных данных и был рассчитан в программе OpenEpi, версия 3.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования были выделены значимые факторы, определяемые у пациентов с рецидивом туберкулеза. В качестве факторов рассматривали: возраст, пол, жилищно-бытовые условия, социальный статус (в том числе работает / не работает), пребывание ранее в местах лишения свободы, курение, злоупотребление алкоголем и потребление наркотиков, наличие сопутствующих заболеваний (в том числе ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, хронических заболеваний органов дыхания), способ выявления туберкулеза, клинические формы туберкулеза, распространенность процесса, наличие распада в легких, бактериовыделение, лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), наличие нежелательных явлений (НЯ) на противотуберкулезные препараты (ПТП), эффективность противотуберкулезной терапии. Также были учтены данные о перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Средний возраст пациентов в группах составил: 1 группа – 51,5±11,5 лет, 2 группа – 50,5±11,3 лет, 3 группа – 39,5±13,1 лет, то есть средний возраст пациентов с рецидивом (1 и 2 группы) был статистически значимо выше среднего возраста пациентов с впервые выявленным туберкулезом (3 группа) (F=15,613; p=0,0000008). Во всех группах преобладали мужчины: в 1 группе их было 34/50 чело-

века (68,0%), во 2 – 37/40 (92,5%) и в 3 группе – 39/50 (78,0%), значимых различий не установлено (χ^2=1,19; p_{1-3}=0,276; χ^2 =2,54; p_{2-3}=0,06).

Туберкулез является социально-значимым заболеванием [8], поэтому ожидаемо было установлено, что для рецидива туберкулеза значимыми факторами оказались: отсутствие работы у пациентов трудоспособного возраста (1 группа – 41 (82%), 2 группа – 40 (100%), 3 группа – 20 (40%), χ^2 =18,54; p_{1-3}=0,000008 и χ^2 =39,49; p_{2-3}<0,0000001) и пребывание ранее в местах лишения свободы (1 группа – 12 (24%), 2 группа – 14 (35%), 3 группа – 2 (4%), χ^2 =8,31; p_{1-3}=0,002 и χ^2 =12,67; p_{2-3}=0,0004). При этом такие факторы, как неблагоприятные жилищно-бытовые условия при развитии рецидива не были значимыми (1 группа – 4 (8%), 2 группа – 1 (2,5%), 3 группа – 3 (6%), χ^2 =0,15; p_{1-3}=0,348 и χ^2 =0,77; p_{2-3}=0,381). О влиянии социальных факторов на риск развития рецидива также указывала в своих исследованиях С. Л. Плиева (2015) [9].

Способ выявления данного эпизода активного туберкулеза также не был статистически значим для прогнозирования рецидива, так среди пациентов 1 группы незначимо преобладал периодический осмотр в противотуберкулезном диспансере, где они состояли на ДН – у 27/50 (54%) человек (χ^2 =0,04; p_{1-3}=0,421), среди пациентов 2 и 3 групп – обращение с жалобами (проявления интоксикационного и бронхолегочного синдромов), у 26/40 (65%) человек и у 26/50 (52%) соответственно (χ^2 =1,54; p_{2-3}=0,108). При анализе клинических форм туберкулеза при данном эпизоде (табл. 1) было установлено,

Таблица 1. **Распределение пациентов в группах по клиническим формам туберкулеза и сопутствующей патологии**

Table 1. **Distribution of patients in groups according to clinical forms of tuberculosis and concomitant pathology**

Характеристики	1 группа (*n*=50)		2 группа (*n*=40)		3 группа (*n*=50)		Критерий хи-квадрат	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	$\chi^2_{(1-3)}$	$p_{(1-3)}$
							$\chi^2_{(2-3)}$	$p_{(2-3)}$
Клинические формы туберкулеза (основные):								
Инфильтративный туберкулез легких	22	44	30	75	12	24	4,45	0,017
							21,83	0,000003
Диссеминированный туберкулез легких	14	28	9	22,5	24	48	4,24	0,02
							7,35	0,007
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	8	16	1	2,5	2	4	4,67	0,031
							0,25	0,614
Фаза процесса:								
– распад	18	36	22	55	27	54	3,27	0,035
							0,02	0,88
Бактериовыделение:								
МБТ+	29	58	15	37,5	32	64	0,38	0,269
							6,53	0,011
Виды лекарственной устойчивости МБТ								
– лекарственная устойчивость не МЛУ	10	20	4	10	22	44	6,62	0,005
							14,77	0,0001
– множественная лекарственная устойчивость	9	18	15	37,5	3	6	3,41	0,032
							12,88	0,0003
– широкая лекарственная устойчивость	1	2	1	2,5	0	0	0,01	0,5
							0,33	0,568
Сопутствующая патология:								
ВИЧ-инфекция	17	34	24	60	2	4	14,62	0,00007
							31,55	<0,0000001
Сахарный диабет	0	0	1	2,5	1	2	0,01	0,5
							1,45	0,228
Хронические заболевания органов дыхания	8	16	8	20	14	28	1,1	0,074
							1,25	0,264
Злоупотребление алкоголем	21	42	16	40	5	10	13,31	0,0001
							9,65	0,002
Потребление наркотиков	0	0	1	2,5	1	2	0,01	0,5
							1,45	0,228
Курение	38	76	33	82,5	24	48	8,32	0,002
							11,91	0,0006

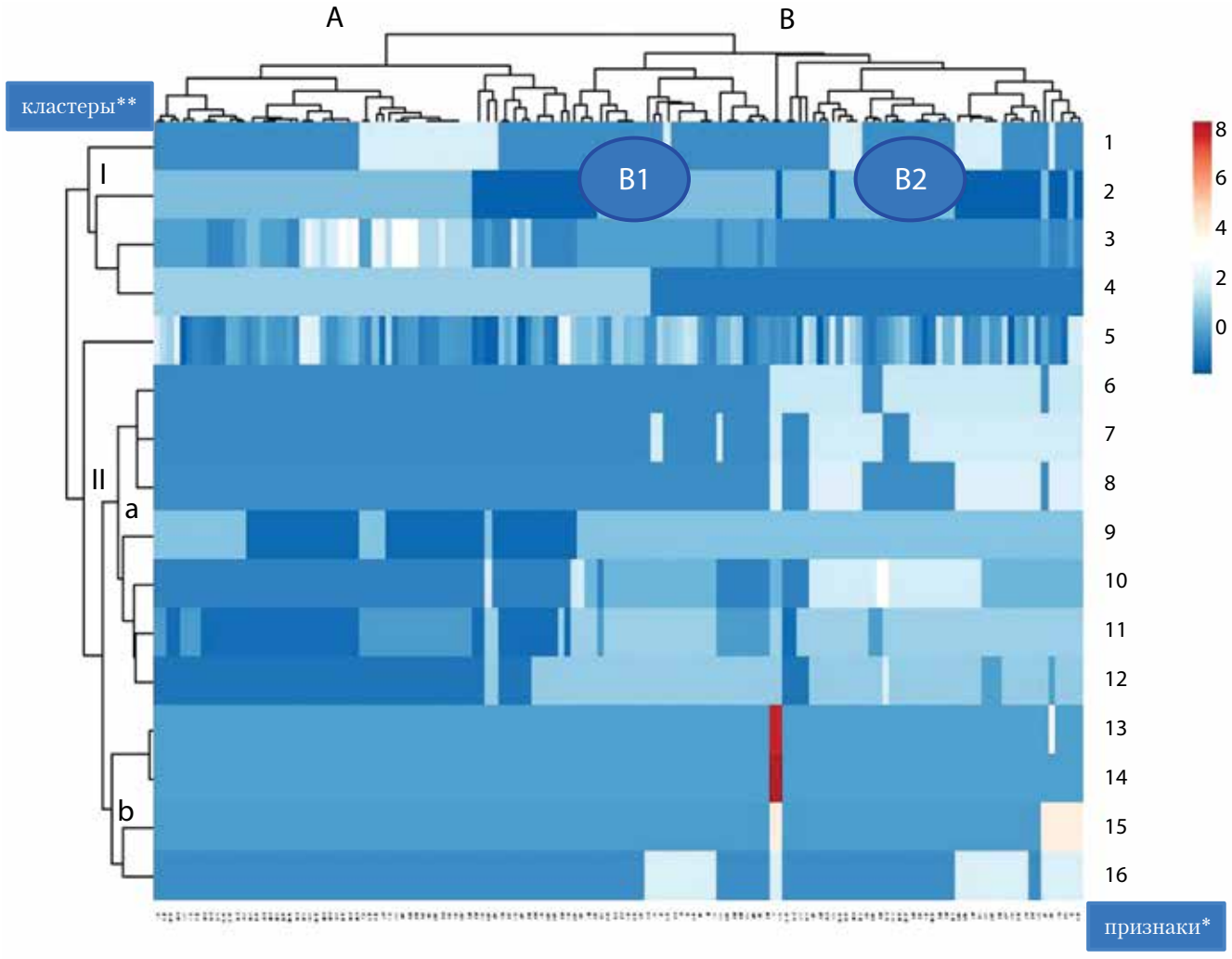


Рис. 1. *Стратификация факторов риска развития рецидивов туберкулеза (кластерный анализ)*
Примечание:
** факторы (признаки), включенные в анализ: 1 – пол; 2 – неудовлетворительные жилищно-бытовые условия; 3 – клиническая форма туберкулеза; 4 – выявление туберкулеза при обращении с жалобами; 5 – возраст; 6 – ВИЧ-инфекция; 7 – злоупотребление алкоголем; 8 – пребывание в местах лишения свободы; 9 – курение; 10 – МЛУ МБТ; 11 – распад+; 12 – бактериовыделение (МБТ+); 13 – потребление наркотиков; 14 – сахарный диабет; 15 – социальная группа (безработные); 16 – хронические заболевания.*
*** кластеры: I кластер – сформированный признаками, не значимыми для рецидива туберкулеза; II кластер – сформированный признаками, значимыми для развития рецидива туберкулеза; IIa подкластер – сформированный признаками, значимыми для развития раннего рецидива туберкулеза; IIb подкластер – сформированный признаками, значимыми для развития позднего рецидива туберкулеза; A – кластер, группа с низким риском развития рецидива; B – кластер, группа с высоким риском развития рецидива; B1 – подкластер, группа с высоким риском развития раннего рецидива; B2 – подкластер, группа с высоким риском развития позднего рецидива.*

Fig. 1. *Stratification of risk factors of tuberculosis relapse development (cluster analysis)*
Note:
** factors (characteristics) included in the analysis: 1 – gender; 2 – poor accommodation conditions; 3 – clinical form of tuberculosis; 4 – detection of tuberculosis by self-referral with complaints; 5 – age; 6 – HIV infection; 7 – alcohol abuse; 8 – imprisonment; 9 – smoking; 10 – MDR MTB; 11 – cavities+; 12 – bacterial excretion (MTB+); 13 – substance abuse; 14 – diabetes; 15 – social group (unemployed); 16 – chronic diseases.*
*** clusters: Cluster I is grouped by signs that are not significant for tuberculosis relapse; Cluster I is grouped by signs that are significant for tuberculosis relapse; Cluster IIa is grouped by signs that are significant for early tuberculosis relapse; Cluster IIb is grouped by signs that are significant for late tuberculosis relapse; Cluster A, a group with a low risk of relapse; Cluster B, a group with a high risk of relapse; Subcluster B1, a group with a high risk of early relapse; Subcluster B2, a group with a high risk of late relapse.*

что в 1 и 2 группах чаще регистрировали инфильтративную форму туберкулеза (χ^2 =4,45; p_{1-3}=0,017; χ^2 =21,83; p_{2-3}=0,000003), а в 3 группе – диссеминированную (χ^2 =4,24; p_{1-3}=0,02; χ^2 =7,35; p_{2-3}=0,007). У пациентов 1 и 2 групп чаще выявляли микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (χ^2 =3,41; p_{1-3}=0,032; χ^2 =12,88; p_{2-3}=0,0003), чем в 3 группе, на что также обращал внимание в своей работе Аллилуев А. С. (2021) [1, 2]. При этом среди пациентов с поздними рецидивами (2 группа) МБТ МЛУ выявляли в 37,5% (15/40), а в 1 группе – в 18% (9/50) (χ^2 =4,32; p_{1-2}=0,019). Среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом (3 группа) чаще выявляли МБТ с лекарственной устойчивостью к изониазиду без рифампицина (χ^2 =6,62; p_{1-3}=0,005; χ^2 =14,77; p_{2-3}=0,0001).

В группах сравнения оценивали частоту встречаемости сопутствующей патологии (табл. 1), так как многие исследователи указывали на влияние ряда заболеваний на риск развития рецидивов туберкулеза [1, 2, 9]. Для рецидива туберкулеза значимыми факторами явились: наличие ВИЧ-инфекции (1 группа – 17 (34%), 2 группа – 24 (60%), 3 группа – 2 (4%), χ^2 =14,62; p_{1-3}=0,00007 и χ^2 =31,55; p_{2-3}<0,0000001), злоупотребление алкоголем (1 группа – 21 (42%), 2 группа – 16 (40%), 3 группа – 5 (10%), χ^2 =13,31; p_{1-3}=0,0001 и χ^2 =9,65; p_{2-3}=0,002) и курение (1 группа – 38 (76%), 2 группа – 33 (82,5%), 3 группа – 24 (48%), χ^2 =8,32; p_{1-3}=0,002 и χ^2 =11,91; p_{2-3}=0,0006). Перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 не оказывала значимого влияния на развитие рецидива туберкулеза (1 группа – 6 (12%), 2 группа – 8 (20%), 3 группа – 8 (16%), χ^2 =0,33; p_{1-3}=0,282 и χ^2 =0,24; p_{2-3}=0,311).

По результатам дисперсионного анализа были выделены значимые факторы, участвующие в развитии рецидива туберкулеза:

– сахарный диабет (F=19402,8; p=0,000000),
– потребление наркотиков (F=547,6; p=0,000000),
– выявление туберкулеза при обращении с жалобами (F=180,2; p=0,000000),
– злоупотребление алкоголем (F=149,7; p=0,000000),
– МЛУ МБТ (F=107,8; p=0,000000),
– ВИЧ-инфекция (F=72,4; p=0,000000),
– распад легочной ткани (деструктивный процесс) (F=65,3; p=0,000000),
– бактериовыделение – МБТ+ (F=49,9; p=0,000000),
– пребывание в местах лишения свободы (F=49,5; p=0,000000),
– хронические заболевания органов дыхания (F=47,1; p=0,000000),
– курение (F=29,0; p=0,000000),
– социальный статус (F=28,9; p=0,000000).

С учетом полученных результатов был рассчитан уровень риска развития рецидива туберкулеза, как раннего, так и позднего. Так, при курении установили риск развития как раннего рецидива туберкулеза, коэффициент риска – КР 1,941 (95% ДИ 1,168 – 3,226), так и позднего рецидива – КР 2,729 (95% ДИ 1,364–5,462). При злоупотреблении алкоголем риск рецидива: для раннего – КР 2,06 (95% ДИ 1,467–2,896), для позднего – КР 2,19 (95% ДИ 1,466–3,274). При ВИЧ-инфекции для раннего рецидива КР 2,196 (95% ДИ 1,62–2,978), для позднего – 3,692 (95% ДИ 2,381–5,725). При МЛУ МБТ для раннего рецидива – КР 1,61 (95% ДИ 1,083–2,392), позднего рецидива – 2,4 (95% ДИ 1,644–3,503). При наличии фактора «отсутствие работы у пациентов трудоспособного возраста» для раннего рецидива – КР 2,913 (95% ДИ 1,6–5,303), для позднего рецидива КР не был определен. Еще один социальный фактор формировал риск развития рецидива туберкулеза – «пребывание ранее в местах лишения свободы», КР 1,94 (95% ДИ 1,409–2,67) для раннего рецидива и 2,49 (95% ДИ 1,736–3,572) – для позднего. Выделенные медико-социальные факторы формировали риски развития как раннего, так и позднего рецидивов, при этом вклад каждого был неравнозначным.

На втором этапе исследования, для уточнения взаимосвязи факторов с риском развития раннего или позднего рецидивов, был проведен кластерный анализ (рис. 1).

Полученные результаты подтвердили данные первого этапа исследования, вклад социальных и медико-биологческих факторов в развитие рецидива туберкулеза. При кластеризации было сформировано 2 кластера (А; В) в зависимости от риска развития рецидива. Кластер А объединил признаки, связанные с низким риском развития рецидива, это: отсутствие ВИЧ-инфекции, злоупотребления алкоголем, пребывания в местах лишения свободы, МБТ с МЛУ, сахарного диабета, хронических заболеваний. Кластер В объединил признаки (при значениях кластера более 0), характеризующие высокий риск развития рецидива туберкулеза, при этом подкластер В1 – риск развития раннего рецидива и подкластер В2 – риск развития позднего рецидива. С риском раннего (В1) и позднего (В2) рецидива были связаны следующие факторы: лекарственная устойчивость МБТ (1,002), курение (0,686) и злоупотребление алкоголем (1,522). В подкластер В2 вошли такие значимые факторы, как ВИЧ-инфекция (1,497), сахарный диабет (8,277), хронические заболевания (1,908), потребление наркотиков (7,797), пребывание в местах лишения свободы (1,993), отсутствие работы (4,047), что связано с риском развития позднего рецидива туберкулеза.

Заключение

Решая проблему определения высокого риска развития рецидива туберкулеза в условиях пандемии COVID-19, мы формируем модель для будущих инфекций. Как отмечалось и до пандемии, существен-

ную роль в развитии рецидива туберкулеза играют социальные и медико-биологические факторы риска, при этом сама новая коронавирусная инфекция не может рассматриваться в качестве фактора риска его развития.

Результаты стратификации рисков развития рецидива туберкулеза позволили выделить факторы, способствующие реализации как ранних, так и поздних рецидивов заболевания. Так, наличие ВИЧ-инфекции или сахарного диабета, хронических заболеваний, потребление наркотиков или злоупотребление алкоголем, курение, пребывание в местах лишения свободы, отсутствие работы, а также наличие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью формируют высокий риск развития позднего рецидива туберкулеза. Это следует учитывать при планировании профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллилуев А.С. Прогнозирование рецидива туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью: автореф. дис. кан. мед. наук. – Новосибирск: 2021. – 27 с.
2. Аллилуев А. С., Филинюк О. В., Шнайдер Е. Е., Голубчиков П. Н., Амичба Д. Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 21–26. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26
3. Быков И. А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 59–65. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65
4. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–26. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
5. Кандрычын С. В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 66–68. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68
6. Коломиец В. М. Рецидивы туберкулеза органов дыхания (особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза). – СПб., 2014. – С. 263.
7. Кудлай Д. А., Широбоков Я. Е., Гладунова Е. П., Бородулина Е. А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-COV-2 в условиях пандемии. Врач. 2020; 31(8): 5–10.
8. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7–17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Сельцовский П. П., Плиева С. Л., Свистунова А. С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 11. – С. 4–10.

REFERENCES

1. Alliluev A. S. *Prognozirovaniye retsidiva tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu. Avtoref. diss. kan. med. nauk.* [Predicting the relapse of multiple drug resistant respiratory tuberculosis. Synospsis of Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2021, p. 27.
2. Alliluev A. S., Filinyuk O. V., Shnaider E. E., Golubchikov P. N., Amichba D. E. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 11, pp. 21–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26
3. Bykov I. A. Social and demographic factors contributing to the spread of multiple drug resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 6, pp. 59–65. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65
4. Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
5. Kandrychyn S. V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99, no. 4, pp. 66–68. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68
6. Kolomiets V. M. *Retsidivy tuberkuleza organov dykhaniya (osobennosti razvitiya i reabilitatsii vtorichnogo tuberkuleza).* [Relapses of respiratory tuberculosis (features of the development and rehabilitation of secondary tuberculosis)]. St. Petersburg, 2014, p. 263.
7. Kudlay D. A., Shirobokov Ya. E., Gladunova E. P., Borodulina E. A. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-CoV-2 detection under pandemic conditions. Vrach, 2020, vol. 31 (8), pp. 5–10. (In Russ.)
8. 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.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Seltsovskiy P. P., Plieva S. L., Svistunova A. S. Risk factors of early relapses of respiratory tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya,* 2015, no. 11, pp. 4–10. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер
141132, Московская область, Мытищи, п. Здравница, ул. Дубки, д. 7, 8

Смердин Сергей Викторович
Главный врач
Тел.: +7 (496) 588-41-29
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Build. 8, 7, Dubki St., Settlement of Zdravnitsa, Mytischi, Moscow Region, 141132

Sergey V. Smerdin
Head Physician
Phone: +7 (496) 588-41-29
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Шешелякина Наталья Николаевна
Заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях

Плеханова Мария Александровна
Заместитель главного врача по научной работе
Тел.: +7 (913) 664-66-20
E-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Луданный Руслан Игоревич
Биолог бактериологической лаборатории

Воробьева Татьяна Ивановна
Заведующая консультативно-диагностическим отделением

Шевченко Андрей Иванович
ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края
350002, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Айвазовского, д. 95
Главный врач
Тел.: +7 (861) 233-75-73

Natalya N. Sheshelyakina
Deputy Head Physician for Out-Patient Medical Care

Maria A. Plekhanova
Deputy Head Physician
Phone: +7 (913) 664-66-20
Email: plekhanovama@mokptd.ru

Ruslan I. Ludanny
Biologist of Bacteriological Laboratory

Tatiana I. Vorobieva
Head of Consulting and Diagnostic Department

Andrey I. Shevchenko
Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray, Krasnodar, Russia
95, Ayvazovskogo St., Krasnodar, Krasnodarsky Kray, 350002
Head Physician
Phone: +7 (861) 233-75-73

Поступила 30.03.2023

Submitted as of 30.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:57.084.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99

Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза

С. И. КАЮКОВА[1], А. Е. ПАНОВА[2], М. М. АВЕРБАХ[1], Б. В. НИКОНЕНКО[1], А. Н. ГРАЧЕВА[2], Н. И. КОМПАНЦЕВА[2], А. Л. БАЙРАКОВА[2], А. А. КАЗЮЛИНА[2], А. С. ВИНОКУРОВ[2]

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

[2] **ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику изменений в микробиоте легких у инбредных мышей C57BL/6 после аэрогенного инфицирования *M. tuberculosis* в модели экспериментального туберкулеза.

Материалы и методы. Настоящая работа выполнена на 20 самках мышей инбредной линии C57BL/6, массой 20–22 грамм, которые были заражены в аэрозольной камере Glas-Col (США) культурой *Mtb* вирулентного штамма H37Rv в дозе 400 КОЕ/легкое. Морфологическую и микробиологическую оценку состояния легких проводили до (день 0) (*n*=5) и через 7 (*n*=5), 30 (*n*=5) и 60 (*n*=5) дней после инфицирования. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием теста ANOVA и Стьюдент t-теста.

Результаты. Через 7, 30 и 60 дней после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*, на фоне последовательных морфологических и микробиологических изменений, характерных для модели экспериментального туберкулеза, нами установлен дисбаланс бактериальной флоры в микробиоте легких. До заражения *Mtb* регистрировали скудный биотоп с преобладанием лактобацилл – *Lactobacillus murinus, Lactobacillus apodeme*. Через 7, 30 и 60 дней после инфицирования *Mtb* регистрировали последовательные изменения в виде увеличения количества и разнообразия бактериального сообщества. Наиболее показательными маркерами регистрируемого дисбаланса были: *Streptococcus thoraltensis, Streptococcus acidominiminus, Arthrobacter crystallopoietes, Staphylococcus hominis, Micrococcus luteus*.

Заключение. Туберкулезная инфекция является значимым фактором, воздействующим на состояние микробиоты легких. С увеличением длительности инфицирования *Mtb* в легких мышей C57BL/6 формируется дисбаланс бактериальной флоры, сопровождающийся характерным тканевым воспалением и нарастанием микобактериальной нагрузки.

Ключевые слова: микробиота, туберкулезная инфекция, инбредные мыши, патологические изменения легких

Для цитирования: Каюкова С. И., Панова А. Е., Авербах М. М., Никоненко Б. В., Грачева А. Н., Компанцева Н. И., Байракова А. Л., Казюлина А. А., Винокуров А. С. Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 94–99. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99

State of the Lung Microbiota in C57bl/6 Mice in the Experimental Tuberculosis Model

KAYUKOVA S. I.[1], PANOVA A. E.[2], AVERBAKH M. M.[1], NIKONENKO B. V.[1], GRACHEVA A. N.[2], KOMPANTSEVA N. I.[2], BAYRAKOVA A. L.[2], KAZYULINA A. A.[2], VINOKUROV A. S.[2]

[1] **Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia**

[2] **National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to study the changes in the lung microbiota in inbred C57BL/6 mice after aerogenic infection with M. tuberculosis in an experimental tuberculosis model.

Subjects and Methods. This study was carried out on 20 female mice of inbred line C57BL/6 weighing 20-22 grams which were infected in a Glas-Col aerosol chamber (USA) with the culture of M. tuberculosis of virulent strain H37Rv at the dose of 400 CFU/lung. Morphological and microbiological assessment of the lungs state was performed before (day 0) (*n*=5) and 7 (*n*=5), 30 (*n*=5) and 60 (*n*=5) days after the infection. The results obtained were subjected to statistical processing using ANOVA test and Student t-test.

Results. 7, 30, and 60 days after aerosol infection with *M. tuberculosis* against the background of successive morphological and microbiological changes typical of the experimental tuberculosis model, we established an imbalance of bacterial population in the lung microbiota. Before infection with *M. tuberculosis,* a scanty biotope was recorded with a predominance of lactobacilli – *Lactobacillus murinus, Lactobacillus apodeme*. 7, 30 and 60 days after infection with *M. tuberculosis,* consistent changes were recorded, such as increase in the number and diversity of the bacterial population. The most indicative markers of the recorded imbalance were: *Streptococcus thoraltensis, Streptococcus acidominiminus, Arthrobacter crystallopoietes, Staphylococcus hominis, Micrococcus luteus*.

Key words: microbiota, tuberculosis infection, inbred mice, pathological changes in the lungs

Conclusion. Tuberculosis infection is a significant factor affecting the state of the lung microbiota. With increased duration of the infection with *M. tuberculosis,* imbalance of the bacterial flora is formed in the lungs of C57BL/6 mice, accompanied by characteristic tissue inflammation and growing mycobacterial load.

For citations: Kayukova S. I., Panova A. E., Averbakh M. M., Nikonenko B. V., Gracheva A. N., Kompantseva N. I., Bayrakova A. L., Kazyulina A. A., Vinokurov A. S. State of the Lung Microbiota in C57bl/6 Mice in the Experimental Tuberculosis Model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 94–99 (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99

Для корреспонденции:
Никоненко Борис Владимирович
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

Correspondence:
Boris V. Nikonenko
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Введение

До недавнего времени в профильной литературе часто встречалось утверждение о стерильности легких [3]. В настоящее время эта парадигма устарела, имеется достаточное количество публикаций, доказывающих обратное. Актуальным становится понятие «микробиота легких», обозначающее симбиотические взаимоотношения определенных видов микроорганизмов [5, 6, 8]. Состав микробиоты легких определяется балансом трех факторов: поступлением (иммиграцией) микробов в респираторные пути в процессе вдыхания, удалением (элиминацией) микробов из дыхательных путей с кашлем и коэффициентом колонизации микробов в зависимости от созданных условий в биотопе легких [9]. Изменения в микробиоте легких являются следствием дисбаланса названных факторов.

Туберкулез как тяжелое инфекционное заболевание, поражающее дыхательные пути, также влияет на состояние микробиоты легких [7]. Однако в клинических исследованиях сложно дифференцировать количественные и качественные изменения внутривидового состава микробиоценоза верхних и нижних дыхательных путей ввиду ограниченности и избирательности взятия биологического материала (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, операционного материала). Поэтому экспериментальные исследования, посвященные влиянию *M. tuberculosis* на состояние легочной микробиоты и сопряженные с этим морфологические и микробиологические изменения, представляют несомненную научную актуальность и расширяют представления о патогенезе туберкулеза органов дыхания.

Цель исследования

Изучение динамики изменений в микробиоте легких у инбредных мышей C57BL/6 после аэрогенного инфицирования *M. tuberculosis* в модели экспериментального туберкулеза.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена на 20 самках мышей инбредной линии C57BL/6 питомника лабораторных животных ФГБНУ «ЦНИИТ». Мыши до и после заражения содержались в специальных вентилируемых шкафах.

Самки массой 20–22 грамма были заражены в аэрозольной камере Glas-Col (США) дозой 400 КОЕ/легкое. Количество микобактерий в небулайзере для получения нужной дозы заражения было отработано заранее, и реальная доза была определена посевом гомогенатов легких отдельных 5 мышей на следующий день после заражения. Культура *Mtb* вирулентного штамма H37Rv была приготовлена заранее [10]. Временные интервалы для микробиологического и морфологического исследования легких были следующими: до инфицирования (день 0) (n=5), через 7 (n=5), 30 (n=5) и 60 (n=5) дней после инфицирования *M. tuberculosis*. Для морфологического исследования одно легкое каждой мыши помещали в 10% формалин. Из фиксированных образцов были приготовлены срезы и окрашены гематоксилин-эозином. Для микробиологического исследования другое легкое каждой мыши помещали в 2 мл фосфатного буфера и гомогенизировали. Серийные 10-кратные разведения наносили на чашки Петри с агаром Дюбо. Помещали в термостат при температуре 37°C, колонии подсчитывали через 18–20 дней.

Изучение состава микробиоты легких мышей проводили культуральным методом, с посевом на селективные и неселективные питательные среды и инкубированием их в аэробных и микроаэрофильных условиях. Посев 25 мкл гомогената из легких мышей проводили стандартным методом серийных разведений с последующим высевом на плотные питательные среды [2, 4]. Для исследования брали все полученные изоляты микроорганизмов и проводили их идентификацию с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS) (Maldi Biotyper Microflex LT, Bruker, Германия). Чувствительность метода протеомного анализа, выполненного с помощью MALDI-TOF MS (времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией), в идентификации различных микроорганизмов относительно референс-метода секвенирования рибосомальной РНК высока и составляет от 95,8% до 99,9%.

Количество микроорганизмов в 1 мл биологической пробы (суспензии) рассчитывали по методу Коха [1]. Далее проводили 10-кратные серийные разведения гомогената, помещали в чашки Петри с агаром Дюбо и помещали в термостат при температуре 37°C. Через 18–20 дней подсчитывали количество визуально наблюдаемых колоний и определяли соотношение КОЕ в легком. Статистическую обработку результатов проводили с помощью теста ANOVA и Стьюдент t-теста.

Результаты исследования

Нами изучены результаты микробиологического исследования гомогената легких у мышей C57BL/6 до и после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*. Установлено прогрессивное, статистически

значимое повышение КОЕ с увеличением длительности временного периода до, через 7, 30 и 60 дней после заражения было $(5.0\pm1.0)\times10^3$; $(4.2\pm0.3)\times10^5$ (p=0.02) и $(4.2\pm0.3)\times10^5$ (p=0.02) (табл. 1).

Морфологическое исследование легких мышей C57BL/6 до аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* – без особенностей (фото 1).

Мы изучали динамику КОЕ микобактерий в легких через 7 дней, 30 дней и 60 дней, но гистологическое исследование через 7 дней не проводили, поскольку через такой короткий срок никаких значимых изменений нет.

Через 30 дней после заражения *Mtb* выявляли располагающиеся преимущественно субплеврально очаги инфильтрации, четко отграниченные от окружающей неповрежденной легочной ткани. Очаги инфильтрации были представлены плотным скоплением мононуклеарных клеток с округлыми ядрами, незначительным количеством эпителиоидных мононуклеаров, имеющих ядра более вытянутой формы, и окружением ателектатических участков ткани легкого. Межальвеолярные перегородки в этих участках были несколько утолщены за счет набухания ткани и инфильтрации мононуклеарами. Вне зон описанных патологических изменений ткань легких была без изменений (фото 2, 3).

Через 60 дней после аэрозольного инфицирования *Mtb* выявляли плотные очаги инфильтрации легочной ткани с мононуклеарами, окруженные ателектатическими участками, в которых отмечали небольшие диффузно расположенные «гнездные» скопления пенистых макрофагов (фото 4, 5).

Таблица 1. **Результаты микробиологического исследования легких мышей C57BL/6 до и после аэрозольного заражения Mycobacterium tuberculosis H37Rv (КОЕ/легкое)**

Table 1. **Results of microbiological examination the lungs of C57BL/6 mice before and after aerosol challenge with Mycobacterium tuberculosis H37Rv (CFU/lung)**

Время после заражения *M. tuberculosis*	Результаты микробиологического исследования гомогената легких (КОЕ/легкое), M±SD	Достоверность отличий
До заражения	Роста нет	–
Через 7 дней	$(5{,}0\pm1{,}0)\times10^3$	–
Через 30 дней	$(4{,}2\pm0{,}3)\times10^5$	с КОЕ 7 дней p=0,02
Через 60 дней	$(8{,}4\pm0{,}6)\times10^5$	с КОЕ 7 дней p=0,02

Примечание. Статистический анализ был выполнен с использованием метода вариационной статистики ANOVA и t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони.

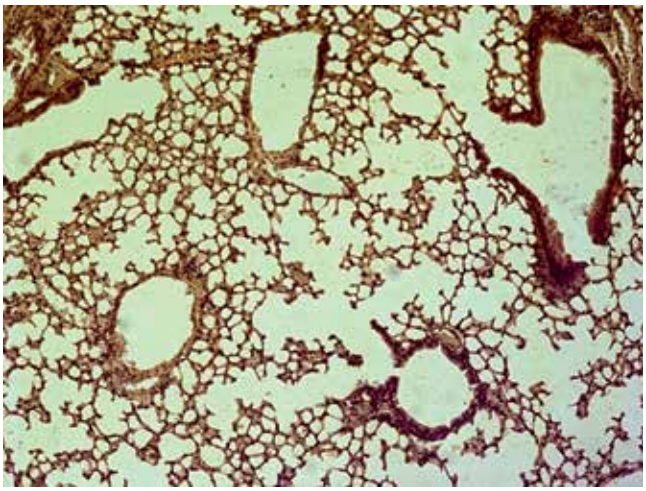


Фото 1. *Микроскопическая картина ткани легкого незараженных мышей. Увеличение ×10. Окраска гематоксилином и эозином*

Photo 1. Microscopic appearance of the lung tissue of uninfected mice. Magnification ×10. Stained by hematoxylin and eosin

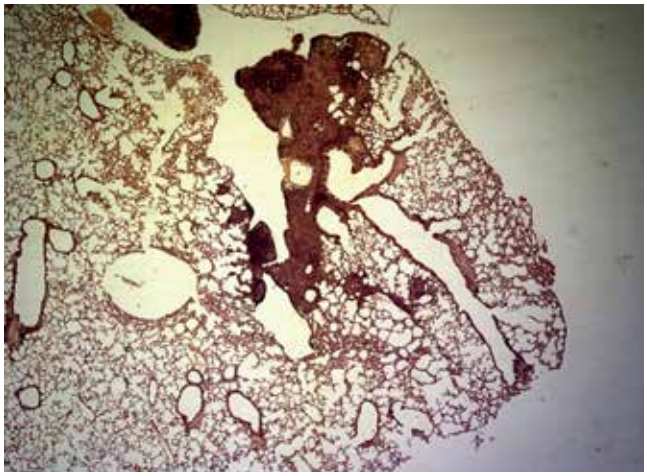


Фото 2. *Микроскопическая картина ткани легкого мышей через 30 дней после аэрозольного инфицирования. Увеличение ×10. Окраска гематоксилином и эозином*

Photo 2. Microscopic appearance of the lung tissue of mice 30 days after aerosol infection. Magnification ×10. Stained by hematoxylin and eosin

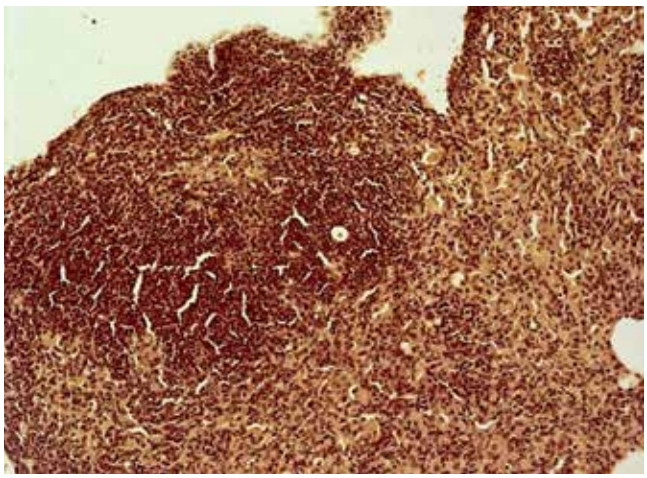


Фото 3. *Микроскопическая картина ткани легкого через 30 дней после заражения. Увеличение ×20. Окраска гематоксилином и эозином*

Photo 3. Microscopic appearance of the lung tissue 30 days after infection. Magnification ×20. Stained by hematoxylin and eosin

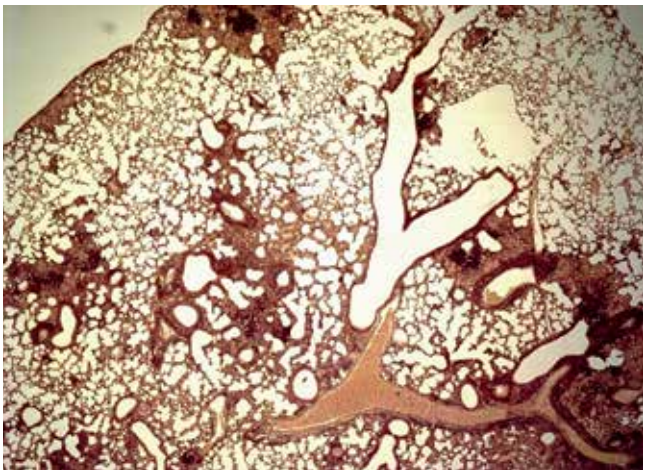


Фото 4. *Микроскопическая картина ткани легкого через 30 дней после аэрозольного инфицирования. Увеличение ×2,5. Окраска гематоксилином и эозином*

Photo 4. Microscopic appearance of the lung tissue 30 days after aerosol infection. Magnification ×2,5. Stained by hematoxylin and eosin

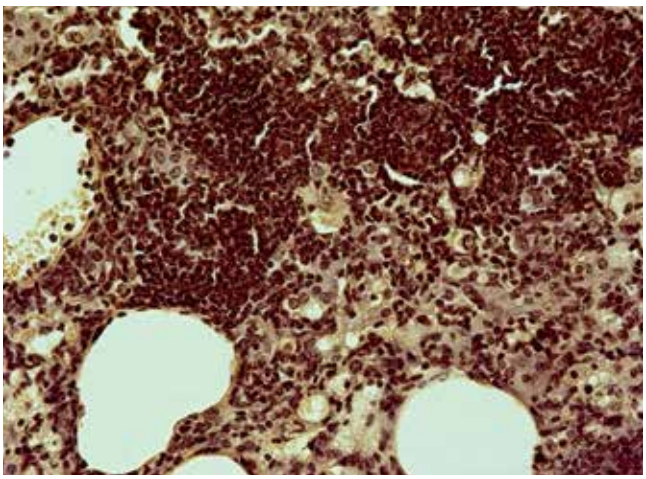


Фото 5. *Микроскопическая картина ткани легкого через 60 дней после заражения мышей. Увеличение ×40. Окраска гематоксилином и эозином*

Photo 5. Microscopic appearance of the lung tissue 60 days after infection in mice. Magnification ×40. Stained by hematoxylin and eosin

Нами изучены результаты оценки микробиоты легких мышей до и после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*. В группе незараженных мышей у одной из пяти не было обнаружено флоры, у других выявлены лактобациллы (Lactobacillus murinus, Lactobacillus apodeme) в количестве от 4×10^2 до 4×10^6 КОЕ, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus oceanisedimints*. Через 7 дней после инфицирования число и разнообразие различных представителей бактериальной флоры значительно увеличивается. Появляются стрептококки четырех видов *(Streptococcus agalactiae, Streptococcus thoraltensis, Streptococcus acidominiminus, Streptococcus mitis), Redenbacher pneumotropicus, Arthrobacter crystallopoietes.* Через 30 дней после инфицирования состояние легочной микробиоты соответствует таковому до заражения *Mtb*, с меньшими количественными показателями бактериального сообщества. Через 60 дней после заражения наблюдали максимальное количественное и качественное увеличение и разнообразие представителей легочного биотопа, с идентификацией стафилококков двух видов *(Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis)*, стрептококков и микрококков *(Micrococcus luteus*).

Таким образом, у мышей C57BL/6 в модели экспериментального туберкулеза имеется последовательное изменение микробиоты легких. До аэрозольного заражения *M. tuberculosis* легочный микробиоценоз характеризуется скудным количеством и однообразием бактериальной флоры. Однако через 7, 30

Таблица 2. **Динамика изменения легочной микробиоты у мышей C57BL/6 до и после аэрозольного заражения Mycobacterium tuberculosis H37Rv (КОЕ/мл)**

Table 2. **Changes in the lung microbiota in C57BL/6 mice before and after aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis H37Rv (CFU/ml)**

Дата исследования	Номер животного	Вид выделенного микроорганизма	КОЕ/мл
До заражения	1	Роста микроорганизмов не получено	–
	2	*Lactobacillus murinus,* *Lactobacillus apodemi*	$4{,}0\times10^6$ $4{,}0\times10^6$
	3	*Lactobacillus murinus*	$4{,}0\times10^6$
	4	*Lactobacillus murinus,* *Enterococcus faecalis*	$4{,}0\times10^2$ $2{,}0\times10^2$
	5	*Bacillus oceanisediminis*	$4{,}0\times10^6$
Через 7 дней	6	*Lactobacillus murinus,* *Streptococcus agalactiae,* *Streptococcus thoraltensis*	$4{,}0\times10^6$ $4{,}0\times10^2$ $4{,}0\times10^4$
	7	*Arthrobacter crystallopoietes*	$1{,}2\times10^4$
	8	*Streptococcus thoraltensis* *Streptococcus acidominiminus* *Lactobacillus garvicae*	$8{,}0\times10^4$ $8{,}0\times10^5$ $4{,}0\times10^2$
	9	*Redenbacher pneumotropicus*	$4{,}0\times10^2$
	10	*Lactobacillus murinus,* *Lactobacillus aposemi,* *Streptococcus mitis*	$4{,}0\times10^2$ $4{,}0\times10^4$ $1{,}0\times10^2$
Через 30 дней	11	*Lactobacillus murinus*	$4{,}0\times10^2$
	12	*Lactobacillus murinus* *Microccocus luteus*	$4{,}0\times10^2$ $8{,}0\times10^2$
	13	*Lactobacillus murinus*	$4{,}0\times10^2$
	14	*Lactobacillus murinus,*	$4{,}0\times10^2$
	15	*Arthrobacter crystallopoietes*	$8{,}0\times10^2$
Через 60 дней	16	*Lactobacillus murinus,* *Streptococcus agalactiae,* *Penibacillus phoenicis*	$4{,}0\times10^2$ $1{,}0\times10^2$ $2{,}0\times10^2$
	17	*Lactobacillus murinus,* *Staphylococcus epidermidis*	$2{,}0\times10^1$ $2{,}0\times10^2$
	18	*Lactobacillus murinus,* *Lactobacillus aposemi*	10^1 $1{,}0\times10^2$
	19	*Staphylococcus hominis,* *Lactobacillus murinus,* *Lactobacillus aposemi,* *Streptococcus thoraltensis,* *Micrococcus luteus*	$4{,}0\times10^2$ 10^1 10^1 10^1 $2{,}0\times10^2$
	20	*Streptococcus mitis*	$3{,}0\times10^2$

и 60 дней после инфицирования *Mtb* регистрировали последовательные изменения в виде увеличения количества и разнообразия бактериального сообщества. Наиболее показательными маркерами регистрируемого дисбаланса были: *Streptococcus thoraltensis, Streptococcus acidominiminus, Arthrobacter crystallopoietes, Staphylococcus hominis, Micrococcus luteus* (табл. 2).

Заключение

Туберкулезная инфекция является значимым фактором, воздействующим на состояние микробиоты легких. С увеличением длительности инфицирования *Mtb* в легких мышей C57BL/6 формируется дисбаланс бактериальной флоры, сопровождающийся характерным тканевым воспалением и нарастанием микобактериальной нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есаулов А. С., Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Бактериологический метод лабораторной диагностики: учеб. пособие. – Пенза: ПГУ, 2015. – С. 84.
2. Павлинова Е. Б., Мингаирова А. Г., Сафонова Т. И., Киршина И. А., Закирова З. А., Корнеева Т. Ю., Шевлякова А. А., Лапунова Т. Я., Архипова О. П., Власенко Н. Ю., Полянская Н. А., Савченко О. А., Демченко В. И. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 68–75. https://doi.org/10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75
3. Похиленко В. Д. Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией. – Чебоксары, 2020. – С. 69.
4. Beck J. M., Young V. B., Huffnagle G. B. The microbiome of the lung // Transl. Res. – 2012. – Vol. 160, № 4. – P. 258–266. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005
5. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Freeman C. M., McCloskey L., Beck J. M., Huffnagle G. B., Curtis J. L. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted Island model of lung biogeography// Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. Vol. 12, № 6 – P. 821–30. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC
6. Evsyutina Yu., Komkova I., Zolnikova O., Tkachenko P., Ivashkin V. Lung microbiome in healthy and diseased individuals // World J. Respirol. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 39–47. https://doi.org/10.5320/wjr.v7.i2.39
7. Honga B.-Y., Maulénb N. P., Adamic A. J., Granadosd H., Balcellse M. E., Cervantesf J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy // Clinical Microbiology Reviews. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 915–926. https://doi.org/10.1128/CMR.00096-15
8. Jarchum I., Pamer E. G. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota // Curr. Opin. Immunol. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 353–360.
9. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial populations // Aerobiologia. – 2000. – Vol. 16. – P. 7–16.
10. Nikonenko B. V., Samala R., Einck L., Nacy C. A. Rapid, simple in vivo screen for new drugs active against Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 12. – P. 4550–4555.

REFERENCES

1. Esaulov A. S., Mitrofanova N. N., Melnikov V. L. *Bakteriologicheskiy metod laboratornoy diagnostiki: ucheb. posobiye.* [Bacteriologic methods of the laboratory diagnostics. Handbook]. Penza, PGU Publ., 2015, p. 84.
2. Pavlinova E. B., Mingairova A. G., Safonova T. I., Kirshina I. A., Zakirova Z. A., Korneeva T. Yu., Shevlyakova A. A., Lapunova T. Ya., Arkhipova O. P., Vlasenko N. Yu., Polyanskaya N. A., Savchenko O. A., Demchenko V. I. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. *Ros. Vest. Perinatal. I Pediatrii,* 2019, vol. 64, no. 1, pp. 68–75. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75
3. Pokhilenko V. D. *Kak mikrobiom legkikh boretsya s bakterialnoy i virusnoy infektsiyey.* [How the lung microbiome fights against bacterial and viral infection]. Cheboksary, 2020, p. 69.
4. Beck J. M., Young V. B., Huffnagle G. B. The microbiome of the lung. *Transl. Res.,* 2012, vol. 160, no. 4, pp. 258–266. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005
5. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Freeman C. M., McCloskey L., Beck J. M., Huffnagle G. B., Curtis J. L. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted Island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.,* 2015, vol. 12, no. 6, pp. 821–30. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC
6. Evsyutina Yu., Komkova I., Zolnikova O., Tkachenko P., Ivashkin V. Lung microbiome in healthy and diseased individuals. *World J. Respirol.,* 2017, vol. 7, no. 2, pp. 39–47. https://doi.org/10.5320/wjr.v7.i2.39
7. Honga B.-Y., Maulénb N. P., Adamic A. J., Granadosd H., Balcellse M. E., Cervantesf J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy. *Clinical Microbiology Reviews,* 2016, vol. 29, no. 4, pp. 915–926. https://doi.org/10.1128/CMR.00096-15
8. Jarchum I., Pamer E. G. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr. Opin. Immunol.,* 2011, vol. 23, no. 3, pp. 353–360.
9. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial populations. *Aerobiologia,* 2000, vol. 16, pp. 7–16.
10. Nikonenko B. V., Samala R., Einck L., Nacy C. A. Rapid, simple in vivo screen for new drugs active against *Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother.,* 2004, vol. 48, no. 12, pp. 4550–4555.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Каюкова Светлана Ивановна
Доктор медицинских наук, отдел иммунологии
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Авербах Михаил Михайлович
Доктор медицинских наук, профессор, отдел иммунологии
E-mail: a0071amm50@mail.ru

Никоненко Борис Владимирович
Доктор медицинских наук, отдел иммунологии
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

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

Панова Анна Евгеньевна
Кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования
E-mail: anna_panova@bk.ru

Грачева Александра Николаевна
Врач бактериолог

Компанцева Наталья Игоревна
Врач клинической лабораторной диагностики

Байракова Александра Львовна
Научный сотрудник

Казюлина Анастасия Александровна
Младший научный сотрудник

Винокуров Анатолий Сергеевич
Младший научный сотрудник

Sveltana I. Kayukova
Doctor of Medical Sciences, Immunology Department
Email: kajukovalnp@gmail.com

Mikhail M. Averbakh
Doctor of Medical Sciences, Professor, Immunology Department
Email: a0071amm50@mail.ru

Boris V. Nikonenko
Doctor of Medical Sciences, Immunology Department
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

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

Anna E. Panova
Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods
Email: anna_panova@bk.ru

Aleksandra N. Gracheva
Bacteriologist

Natalya I. Kompantseva
Physician of Clinical Diagnostics Laboratory

Aleksandra L. Bayrakova
Researcher

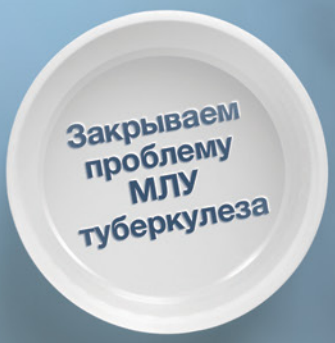
Anastasia A. Kazyulina
Junior Researcher

Anatoly S. Vinokurov
Junior Researcher

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023

- 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 policyguidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация Здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022

Sirturo™

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.

Generium

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

phs Фармстандарт