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

Специальный выпуск №1

2023

80 лет Новосибирскому НИИ туберкулеза

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

Специальный выпуск № 1

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

**ОВСЯННКИНА 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

Special Issue no. 1

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

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.

**Том 101, № 1S, 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
к.м.н. Е. И. Кулабухова

**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
М. В. Деркач

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

**Типография:** «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
**Подписано в печать:** 2 октября 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.

**Volume 101, no. 1S, 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**
D. V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences
O. O. Vinokurova, Candidate of Medical Sciences
E. I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

**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
M. V. Derkach

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

**Printed by** Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
**Signed to print:** October 2, 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

Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг.
***Павленок И. В., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В.*** . . . . . 6

Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в начальный период пандемии COVID-19
***Грищенко Н. Г., Краснов Д. В., Нарышкина С. Л., Скворцов Д. А.*** . . . . . 13

Опыт использования клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве
***Склюев С. В., Краснов Д. В.*** . . . . . 21

Ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве
***Лаушкина Ж. А., Склюев С. В., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Ставицкая Н. В.*** . . . . . 26

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью
***Жукова Е. М., Ставицкая Н. В., Пушкарева Е. Ю., Смоленцева О. А.*** . . . . . 32

Оценка эффективности применения транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом
***Серов О. А., Смоленцева О. А.*** . . . . . 39

Отопротекторная и антиоксидантная активность цитофлавина у пациентов с туберкулезом легких на фоне приема амикацина
***Солоха А. А., Турсунова Н. В, Ставицкая Н. В., Воронов А. В., Шварц Я. Ш.*** . . . . . 45

Эффективность фотодинамической терапии в модели экспериментального туберкулеза у мышей
***Белогородцев С. Н., Лыков А. П., Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Шварц Я. Ш.*** . . . . . 51

Взаимодействие мезенхимальных стромальных клеток и микобактерий туберкулеза *in vitro*
***Белогородцев С. Н., Лыков А. П., Немкова Е. К., Шварц Я. Ш.*** . . . . . 57

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Особенности течения туберкулезного спондилита на фоне ВИЧ-инфекции
***Рахматиллаев Ш. Н., Гаврилов П. А., Турсунова Н. В., Чернов С. С., Ставицкая Н. В.*** . . . . 64

Диагностика нарушений в системе гемостаза у больной с сепсисом, вызванным тройной инфекцией *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*
***Чирцова М. В., Хворостов А. А., Турсунова Н. В.*** . . . . . 71

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Новосибирскому научно-исследовательскому институту туберкулеза – 80 лет
***Ставицкая Н. В.*** . . . . . 80

TABLE OF CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

Tuberculosis situation in children and adolescents in the Siberian Federal District in 2020–2022
***Pavlenok I. V., Tursunova N. V., Stavitskaya N. V.*** . . . . . 6

Surgical treatment of respiratory tuberculosis patients in Siberian and Far Eastern Federal Districts during the initial period of the COVID-19 pandemic
***Grischenko N. G., Krasnov D. V., Naryshkina S. L., Skvortsov D. A.*** . . . . . 13

Experience of valve bronchial block in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes of the bronchial tree
***Sklyuev S. V., Krasnov D. V.*** . . . . . 21

Immediate and postponed results of resection interventions in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes in the bronchial tree
***Laushkina Zh. A., Sklyuev S. V., Krasnov D. V., Skvortsov D. A., Stavitskaya N. V.*** . . . . . 26

Inhalation surfactant therapy within comprehensive treatment of hiv-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis
***Zhukova E. M., Stavitskaya N. V., Pushkareva E. Yu., Smolentseva O. A.*** . . . . . 32

Evaluation of effectiveness of transcranial mesodiencephalic modulation within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with various comorbidities
***Serov O. A., Smolentseva O. A.*** . . . . . 39

Otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in pulmonary tuberculosis patients receiving amikacin
***Solokha A. A., Tursunova N. V., Stavitskaya N. V., Voronov A. V., Schwartz Ya. Sh.*** . . . . . 45

Efficacy of photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model
***Belogorodtsev S. N., Lykov A. P., Nikonov S. D., Bredikhin D. A., Schwartz YA. SH.*** . . . . . 51

Interaction between mesenchymal stromal cells and tuberculous mycobacteria *in vitro*
***Belogorodtsev S. N., Lykov A. P., Nemkova E. K., Schwartz YA. SH.*** . . . . . 57

## CLINICAL OBSERVATIONS

A specific course of tuberculous spondylitis with concurrent HIV infection
***Rakhmatillaev Sh. N., Gavrilov P. A., Tursunova N. V., Chernov S. S., Stavitskaya N. V.*** . . . . . 64

Diagnosis of hemostatic disorders in patient with sepsis caused by a triple infection of *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*
***Chirtsova M. V., Khvorostov A. A., Tursunova N. V.*** . . . . . 71

## ANNIVERSARY DATE

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute celebrates its 80th anniversary
***Stavitskaya N. V.*** . . . . . 80

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.-002.5:616-053.2:614.4

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12

# Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг.

*И. В. ПАВЛЕНОК, Н. В. ТУРСУНОВА, Н. В. СТАВИЦКАЯ*

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей и подростков СФО в период 2020–2022 гг.

**Материалы и методы.** Анализ проведен на основании данных официальной статистической отчетности (формы № 30, 33, 8 и 61) и дополнительной информации, запрошенной из субъектов СФО.

**Результаты.** В СФО заболеваемость туберкулезом среди детей и подростков 0–17 лет в 2020 году была ложно снижена, возможно, из-за «депривации» медицинской службы в период пандемии COVID-19. В 2021 и 2022 гг. показатель повысился, наблюдался рост доли впервые выявленных больных группы 0–14 лет, увеличилось число случаев вторичного туберкулеза, что может свидетельствовать об ухудшении эпидситуации по туберкулезу в округе. Заболеваемость внеторакальными формами туберкулеза у подростков 15–17 лет в 2022 г. увеличилась. Растет число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Случаи смерти детей от туберкулеза в регионах СФО за последние 5 лет являются единичными, и данный показатель продолжает снижаться.

*Ключевые слова:* туберкулез, эпидемиологические показатели, детское и подростковое население, заболеваемость, распространенность, смертность, клинические формы туберкулеза.

**Для цитирования:** Павленок И. В., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 6–12. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12

## Tuberculosis Situation in Children and Adolescents in the Siberian Federal District in 2020-2022

*I. V. PAVLENOK, N. V. TURSUNOVA, N. V. STAVITSKAYA*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** analysis of tuberculosis epidemiological rates in children and adolescents in the Siberian Federal District in 2020–2022.

**Subjects and Methods.** Official statistical reporting data (Forms No. 30, 33, 8, and 61) and additional information requested from the regions of the Siberian Federal District were used for analysis.

**Results.** In 2020 in the Siberian Federal District, tuberculosis incidence among children and adolescents aged 0–17 falsely reduced, possibly due to the «deprivation» of the medical care during the COVID-19 pandemic. In 2021 and 2022, the rate increased, there was an increase in the proportion of new patients in the group of 0–14 years old, an increase in the number of cases of secondary tuberculosis which may indicate a deterioration of tuberculosis situation in the District. In 2022, the incidence of extrathoracic tuberculosis increased in adolescents aged 15–17 years. The number of cases of TB/HIV co-infection is growing. There are single lethal cases due to tuberculosis in children in the regions of the Siberian Federal District over the past 5 years, and this rate continues to decline.

*Key words:* tuberculosis, epidemiological rates, children and adolescents, incidence, prevalence, mortality, clinical forms of tuberculosis.

**For citation:** Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Stavitskaya N.V. Tuberculosis situation in children and adolescents in the Siberian Federal District in 2020–2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 6–12. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12

*Для корреспонденции:*
Павленок Ирина Викторовна
E-mail: i.pavlenok@nsk-niit.ru

*Correspondence:*
Irina V. Pavlenok
Email: i.pavlenok@nsk-niit.ru

## Введение

Эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детей и подростков, как известно, отражают общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе [2]. Сибирский федеральный округ (СФО) до настоящего времени является одним из самых неблагополучных в РФ [5, 9]. Это объясняется тем, что борьба с туберкулезом представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, и связана с общим уровнем жизни людей, климатическими и географическими особенностями, миграционными процессами, численностью социально-дезадаптированного контингента

и другими факторами. Несмотря на стабильное снижение заболеваемости туберкулезом в округе на протяжении нескольких лет до пандемии COVID-19, она остается высокой и превышает среднероссийский показатель в 1,9 раза (2022 г.) как в целом среди населения, так и среди детского населения [7]. В 2020 г. в связи с ограничительными мероприятиями, связанных с COVID-19, повлиявших на оказание профилактической медицинской помощи населению, имело место недовыявление больных активным туберкулезом [3]. На фоне кажущегося снижения основных эпидемиологических показателей (заболеваемости, распространенности и смертности) был зафиксирован рост посмертной диагностики туберкулеза у впервые выявленных взрослых больных, увеличилась заболеваемость детей и подростков, уменьшились показатели охвата детского и взрослого населения диагностическими мероприятиями [5, 6, 7].

## Цель исследования

Анализ динамики эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей и подростков СФО в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.).

## Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный когортный анализ, проведенный на основании данных официальной статистической отчетности по формам Федерального статистического наблюдения: № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»; № 33 «Сведения о больных туберкулезом»; № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2020–2022 гг. (для сравнения иногда приводились значения показателей за более ранний период – 2017–2019 гг.) по общепринятым показателям [4, 8]. Показатели по Российской Федерации взяты на основе данных, представляемых «Федеральным центром мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ» ФГБУ «ЦНИИОИЗ» [5, 6, 7].

В качестве нестандартных коэффициентов было использовано соотношение показателей заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет и взрослых, выведенное в период эпидемического благополучия: его оптимальное значение составляет 1:4, т.е. на 4 взрослых больных туберкулезом выявляется один ребенок.

Рассчитывали экстенсивные и интенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, статистическую значимость различий (критический уровень значимости $p<0,05$).

## Результаты исследования

Оценка результатов статистического наблюдения последних лет в СФО показывает, что заболеваемость туберкулезом детей и подростков 0–17 лет до 2020 г. ежегодно снижалась: 21,0 – в 2017 году: 18,6 – в 2018 году; 14,0 – в 2019 г. человек на 100 тыс. детского населения, как и в целом по РФ: 11,3 – в 2017 году; 9,7 – в 2018 году; 9,0 – в 2019 году. Разница

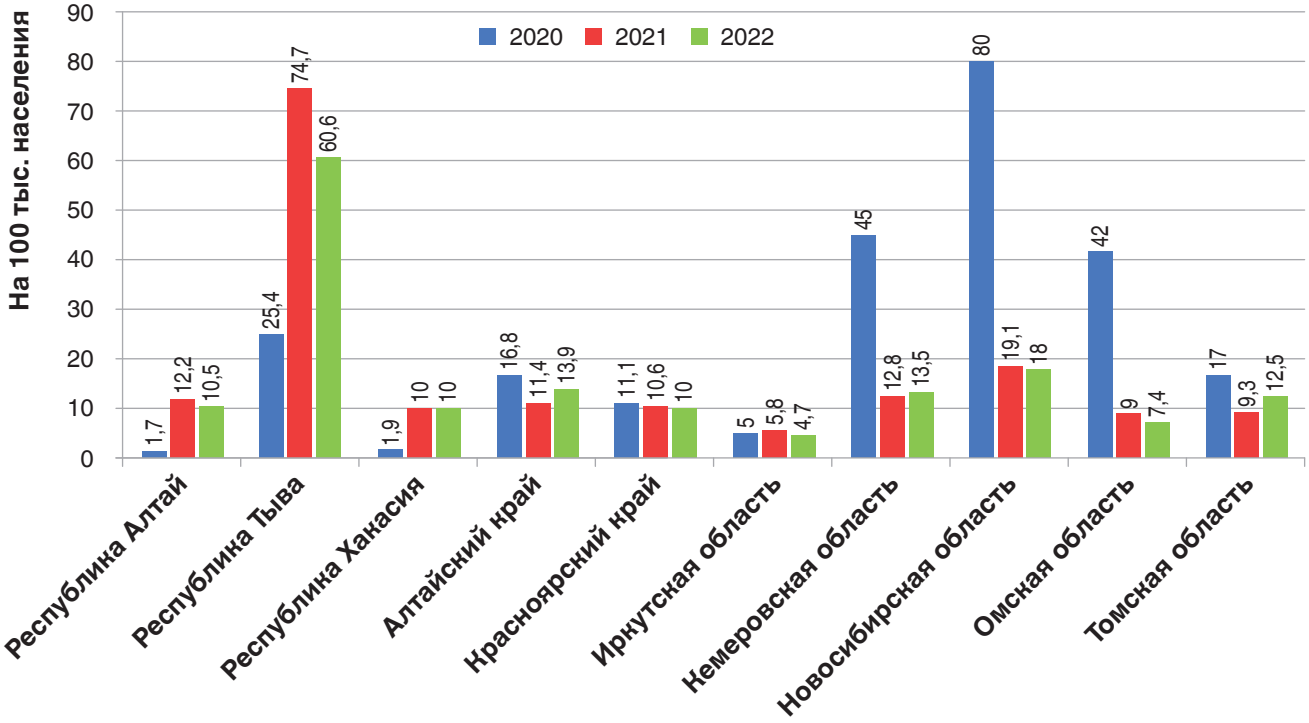



***Рис. 1.*** *Заболеваемость туберкулезом детей (0–14 лет) в субъектах СФО в 2020–2022 гг. (ф. № 8, показатель на 100 тыс. детского населения)*

***Fig. 1.*** *Tuberculosis incidence in children (0-14 years old) in the regions of the Siberian Federal District in 2020–2022 (Form No. 8, per 100,000 pediatric population)*

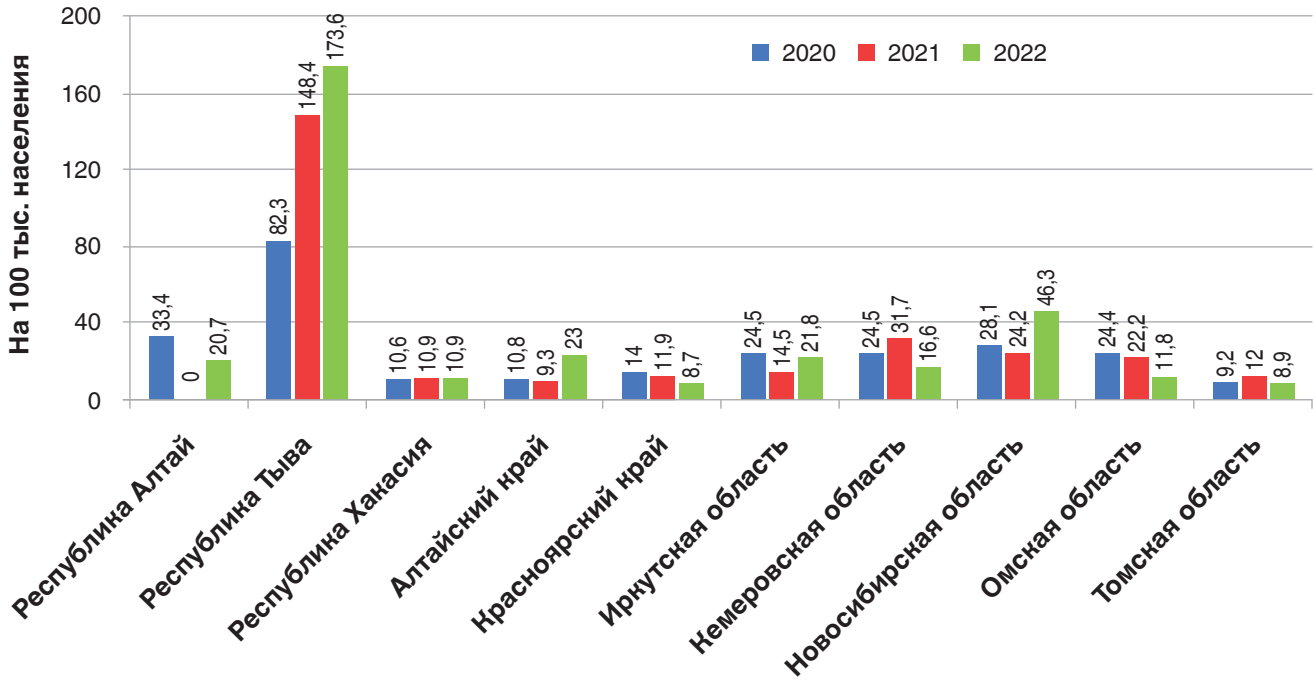



***Рис. 2.*** *Заболеваемость туберкулезом подростков (15–17 лет) на территориях СФО 2020–2022 гг. (ф. № 8, показатель на 100 тыс. подросткового населения)*

***Fig. 2.*** *Tuberculosis incidence in adolescents (15-17 years old) in the regions of the Siberian Federal District in 2020–2022 (Form No. 8, per 100,000 pediatric population)*

между показателями каждого года в этот период не превышала 14,2% для РФ и 11,4% – для сибирских регионов (статистически значимой была разница между 2017 и 2020 гг., а также между 2017 и 2021 гг.). В разгар пандемии COVID-19 (2020 г.) имело место резкое снижение данного показателя – на 22,4% (СФО) и 20% (РФ), что обусловлено, с одной стороны, недостаточным выявлением пациентов вследствие введения ограничительных мер на фоне COVID-19, а с другой стороны – определенным снижением заболеваемости туберкулезом на фоне усиления мер, принятых для снижения трансмиссии воздушно-капельных инфекций. В 2021 и 2022 гг. произошло восстановление истинных значений показателя, и они составили в СФО по 14,7 в оба года и в РФ в целом – 7,5 и 7,6 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость детей в возрастной группе 0–14 лет имела такую же тенденцию, как и в контингенте 0–17 лет: стабильное снижение показателя от 18,4 до 14,0 на 100 тыс. населения в 2017–2019 гг., более резкий спад в 2020 г. (11,3 на 100 тыс.) и повышение до 13,5 и 13,0 в 2021 и 2022 гг. Наибольшее снижение данного показателя отмечалось в Иркутской (–19%) и Омской (–17,8%) областях, а также в республике Тыва (–18,9%). При этом в Тыве сохраняется самая высокая заболеваемость среди детей – 60,6 на 100 тыс. детского населения. Значительный рост заболеваемости зарегистрирован среди детей в Томской (+34,4% ) области и Алтайском крае (+21,9%) (рис. 1).

Показатель заболеваемости детей первого года жизни на протяжении нескольких лет держится на стабильно высоком уровне, и в 2022 г. он составил в среднем 8,6 на 100 тыс. соответствующего населения (с.н.), что превышает показатель 3,4 по РФ ($p<0,05$). По регионам наиболее высокая заболеваемость в этой возрастной группе регистрировалась в республике Тыва (16,8 на 100 тыс. с.н.), Кемеровской области (23,3), Алтайском крае (10,6), Омской (10,6) и Томской (12,0) областях. В 3 субъектах СФО из 10 (республики Алтай и Хакасия, Иркутская область) заболеваемость детей в возрасте до одного года жизни в 2022 г. не была зарегистрирована.

В возрастной группе 15–17 лет по СФО в 2020 и 2021 гг. впервые выявленных больных туберкулезом насчитывалось по 120 человек ежегодно, что составило 21,8 и 21,7 на 100 тыс. с.н. В 2022 г. выявлено 138 больных туберкулезом, и заболеваемость составила 24,7 на 100 тыс. с.н., что на 13,8% выше показателей предыдущего года, но данное изменение статистически незначимо. Рост заболеваемости зарегистрирован в 5 субъектах из 10 (республики Алтай и Тыва по +17%), Алтайский край (+147,3%), Иркутская (+50,3%) и Новосибирская (+91,3%) области). Значительное статистически достоверное снижение показателя зарегистрировано в Красноярском крае (–26,9%), Кемеровской (–47,6%), Омской (–46,8%) и Томской (–25,8%) областях (рис. 2).

При ежегодно высоком показателе заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков в СФО отмечается и неблагоприятная клиническая структура туберкулеза без тенденции к улучшению.

Основной клинической формой туберкулеза у детей от 0–14 лет остается туберкулез внутригрудных

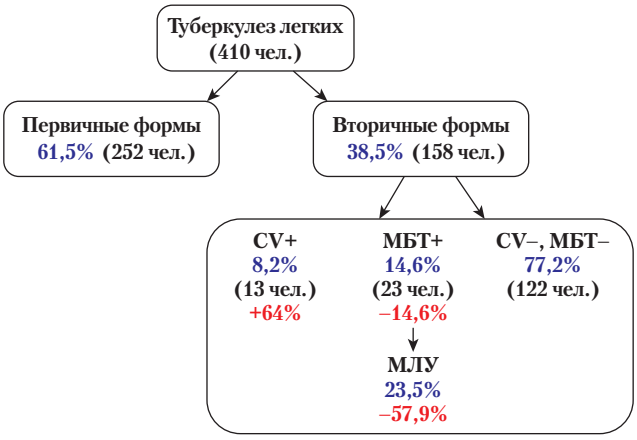



***Рис. 3.*** *Клиническая характеристика туберкулеза органов дыхания у детей (0–14 лет) в СФО в 2022 г.*

***Fig. 3.*** *Clinical characteristics of respiratory tuberculosis in children (0-14 years old) in the Siberian Federal District in 2022*

лимфатических узлов (ТВГЛУ). Но доля ТВГЛУ среди впервые выявленных в СФО больных детей 0–14 лет с туберкулезом органов дыхания сократилась с 62,5% (95% ДИ; 51,6–68,9%) в 2020 г. до 55,5% (95% ДИ; 46,5–64,5%) в 2022 г., $p>0,05$. В то же время, в 2022 году среди впервые выявленных детей 0–14 лет с активным туберкулезом увеличилась частота вторичных форм. Туберкулез легких был зарегистрирован в 38,5% случаев (в 2021 году – в 32,7%), из которых число пациентов с деструктивными процессами увеличилось с 5% до 8,2% (разница составила 13 человек или 64% по сравнению с 2021 годом) (рис. 3).

Доля бактериовыделителей среди детей в возрасте 0–14 лет в СФО в 2022 г. сохраняется на уровне 2021 года – 5,5% от всех случаев впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. Наиболее высокие показатели были зарегистрированы в республике Алтай – 16,7%, Иркутской – 13% и Кемеровской – 15,6% областях.

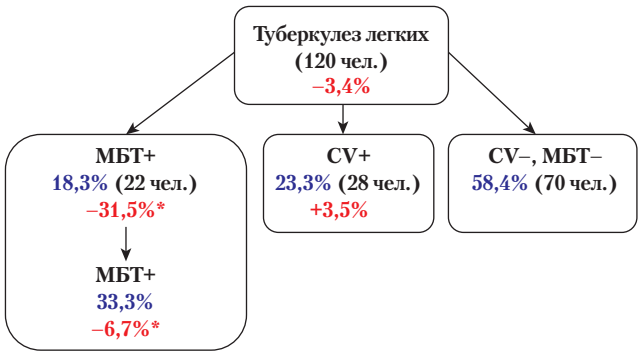



***Рис. 4.*** *Клиническая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков (15–17 лет) в СФО в 2022 г.*

***Fig. 4.*** *Clinical characteristics of respiratory tuberculosis in adolescents (15-17 years old) in the Siberian Federal District in 2022*

У детей 0–14 лет увеличилась доля деструктивных процессов с 5% до 8,2% (13 человек, $p>0,05$), а также увеличилось число субъектов (с 2 до 6), в которых зарегистрирован туберкулез легких в фазе распада (во всех, кроме республик Алтай и Хакасия, Омской и Томской областей). Необходимо отметить, что в Тыве на фоне снижения детской заболеваемости туберкулезом снизилась и доля деструктивных процессов в легких (с 38,8% до 22,2%, $p>0,05$).

Среди подростков в 2022 г. каждый четвертый выявлялся с деструктивными процессами в легких (22,8%), а также увеличилось число субъектов округа (с 6 до 9), где впервые были зарегистрированы случаи деструктивных процессов, что свидетельствует о несвоевременной диагностике туберкулеза у подростков 15–17 лет (рис. 4). При этом высокая доля деструктивных процессов регистрировалась в Тыве – 34,8% и Красноярском крае – 33,3%.

В клинической структуре у подростков в 2022 г. преобладал инфильтративный туберкулез легких (56,7%). Диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован в 5% случаев в целом по СФО. В течение 3-х последних лет в округе не отмечено случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Случаи заболевания детей туберкулезом внеторакальной локализации встречаются гораздо реже, чем туберкулез органов дыхания. У детей 0–14 лет данный показатель в 2022 году составил 0,3 на 100 тыс. с.н., что соответствовало показателю 2020 года. В 2020 г. в Кемеровской, Новосибирской, Иркутской областях этот показатель колебался от 0,2 до 0,9; в республиках Тыва, Алтай, Хакасия и Омской области такая патология не была зарегистрирована. В клинической структуре внелегочных форм туберкулеза у детей 0–14 лет преобладал туберкулез периферических лимфатических узлов, и по итогам 2022 года в СФО он составил 60%.

Среди подростков 15–17 лет заболеваемость внеторакальным туберкулезом в 2022 году составила 0,5 на 100 тыс. с.н., что в 2,5 раза превысило значения 2020 г. (0,2), $p<0,05$.

Ежегодно регистрируются случаи заболевания детей туберкулезом центральной нервной системы, что является одним из признаков сохраняющегося неблагополучия по туберкулезу в округе.

На эпидемической ситуации по туберкулезу отражается рост распространенности ВИЧ-инфекции как среди взрослого населения, так и среди детей. Так, среди взрослых этот показатель составил 879,8 в 2020 г. и 933,7 на 100 тыс. населения в 2022 г. В 2021 г. значения показателя были несколько ниже (840,0 на 100 тыс. населения), но эти цифры могут быть неточными с учетом пандемии COVID-19. Практически не снижается доля детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей. В 2022 г. в СФО родилось 2807 таких детей, что составило 1,7% от всех родившихся (в 2020 г. – 1,8%). Высока доля родившихся от ВИЧ-позитивных матерей в 4 территориях округах: Кемеровская (2,6%), Иркутская (2,3%)

области, Алтайский край (1,9%), Томская (1,8%) область.

Общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции на 01.01.2023 г. у детей 0–17 лет в СФО составило 2710 человек (показатель пораженности – 71,7 на 100 тысяч детского населения). Из них в 2022 году было зарегистрировано 176 новых случаев, показатель первичной заболеваемости – 4,6 на 100 тыс. детского населения.

Случаи сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей ежегодно регистрируются в СФО. В 2020 году их было зарегистрировано 8 у детей 0–14 лет, что составило 2,2% (95% ДИ; 1,9–2,5%) случаев от всех впервые зарегистрированных с активным туберкулезом. В 2022 году было зарегистрировано уже 14 детей этой возрастной группы, что составило 3,3% (95% ДИ; 2,5–4,1%) $p<0,05$. Такие случаи встречались в 6 из 10 территорий округа, наибольшее число было в Кемеровской области (6 детей, 9,4%) и Красноярском крае (4 ребенка, 7,4%). По 1 случаю зарегистрировано в Иркутской (4,3%), Новосибирской (1,1%), Омской (3,8) областях и Алтайском крае (1,8%).

Для определения тенденций эпидемического процесса оценивали долю заболевших детей и подростков среди впервые выявленных больных туберкулезом всех возрастных категорий в текущем году. При этом установлено, что среди всех впервые выявленных больных туберкулезом по СФО доля возрастной категории 0–17 лет в 2022 г. составила 5,8% (по РФ – 5,1%). Среди заболевших детей 0–14 лет преобладали лица школьного возраста (7–14 лет) – 51%. Дети раннего возраста (от 1 до 4 лет) составили 36%, дети 5–6 лет – 13% (рис. 5).

В 2021 г. этот показатель по СФО составил 6%, что являлось максимумом с 2018 года (в 2018 – 5,1%, в 2019 и 2020 гг. – по 4,9%). Для группы 0–14 лет максимальные значения (4,7%) за последние 5 лет были зафиксированы также в 2021 году. Рост доли детей 0–14 лет среди заболевших туберкулезом, хотя и статистически не значимый (с 3,85% в 2018 г. до 4,40% – в 2022), особенно на фоне снижения абсолютного числа впервые выявленных больных, является крайне неблагоприятным признаком, который свидетельствует об ухудшении эпидемической обстановки по туберкулезу [9]. За период 2018–2022 гг. в 2021 г. был минимальный показатель заболеваемости туберкулезом (общий), и в то же время зафиксирован максимальный показатель в возрастных группах 0–17 лет (6%) и 0–14 лет (4,7%). В группе 15–17 лет показатель (1,3%) был выше 2020 года (1,2%), но ниже 2022 года (1,4%). Таким образом, в 2021 году на фоне снижения общего показателя заболеваемости населения туберкулезом, наблюдалось увеличение в нем доли детей 0–17 лет с туберкулезом за счет возрастной группы 0–14 лет, что может свидетельствовать как о негативном влиянии пандемии COVID-19, так и об ухудшении эпидемической ситуации по туберкулезу в округе.

Соотношение показателей заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет и взрослых по СФО в 2022 году составило 1:5,3. В ряде курируемых территорий это соотношение колеблется от 1:2,2 (Тыва) до 1:16,3 (Иркутская область). Такие колебания, скорее всего, являются свидетельством недостаточной работы по выявлению и диагностике туберкулеза как среди взрослого населения, так и у детей на некоторых территориях.

***Таблица 1.*** **Динамика численности детского и подросткового населения в СФО в 2020–2022 гг. (из отчетов с территорий курации)**

***Table 1.*** **Changes in the number of children and adolescents in the Siberian Federal District in 2020–2022 (based on reports from monitored regions)**

| Показатель | 2020 г. | 2021 г. | 2022 г. | Разница между 2022 и 2020 гг. |
|---|---|---|---|---|
| | абс. | абс. | абс. | абс. |
| Новорожденные | 190 403 | 173 516 | 161 899 | – 28 504 |
| Дети (0-14 лет) | 3 285 231 | 3 269 488 | 3 221 764 | – 63 467 |
| Подростки | 536 657 | 555 611 | 558 682 | + 22 025 |
| Всего | 4 012 291 | 3 998 615 | 3 942 345 | – 69 946 |

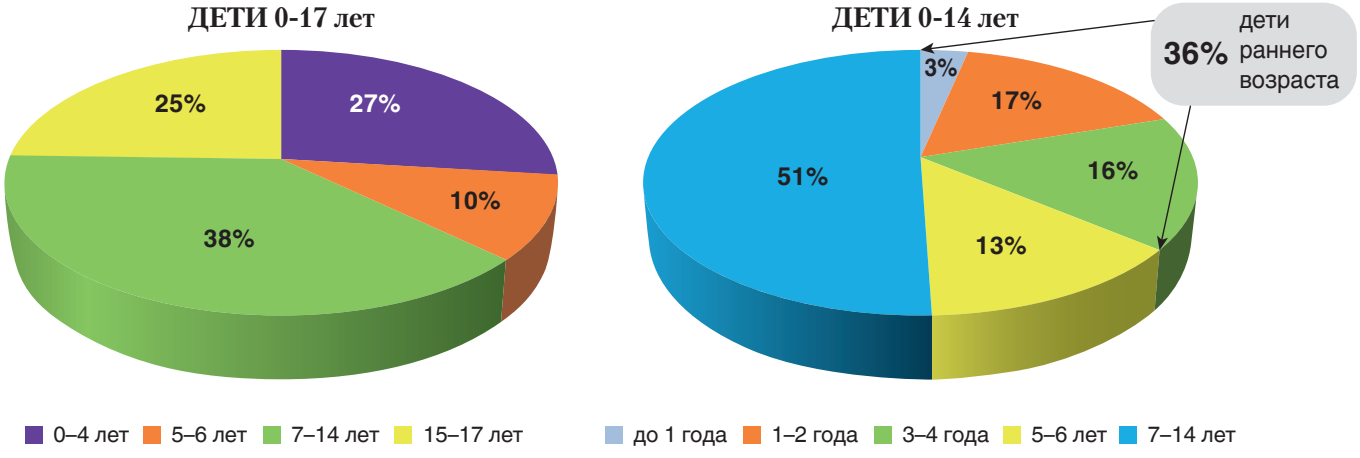



***Рис. 5.*** *Возрастная структура больных туберкулезом детей СФО в 2022 г. (%)*

***Fig. 5.*** *Age structure of children ill with tuberculosis in the Siberian Federal District in 2022 (%)*

Распространенность туберкулеза среди детей разных возрастных групп в период 2020–2021 гг. в целом имела тенденцию к снижению. Так, у детей 0–14 лет этот показатель составил 12,5 на 100 тыс. соответствующего населения (с.н.) как в 2020 г., так и в 2021 г., что было ниже, чем в 2019 г. на 26% (16,9 на 100 тыс. с.н.). В группе 15–17 лет в 2020 г. значения показателя были 27,7 на 100 тыс. с.н. (разница с 2019 годом составила 31,1%), в 2021 г. – 22,6 на 100 тыс. с.н. (разница с 2019 годом – уже 43,8%). В группе 0–17 лет в 2020 и 2021 гг. данный показатель (14,7 и 14,0 на 100 тыс. с.н.) был ниже, чем в 2019 г. на 27,2% и 30,7% соответственно. В 2022 г. отмечено увеличение распространенности туберкулеза: в группе 0–14 лет – на 7,2% (13,4 на 100 тыс. с.н.), в группе 15–17 лет – на 18,1% (26,7 на 100 тыс. с.н.) и в общей группе 0–17 лет – на 10% (15,4 на 100 тыс. с.н.). В 2022 г. в сравнении с 2020 г. зарегистрирован статистически значимый (на 27,8%, 95% ДИ; 21,3–34,3%) рост доли детей в возрасте 0–14 лет среди больных туберкулезом, что является неблагоприятным признаком, который свидетельствует об ухудшении эпидемической обстановки по туберкулезу в СФО.

Случаи смерти детей от туберкулеза в регионах СФО за последние 5 лет являются единичными, имеют место реже, чем в целом по РФ, и данный показатель продолжает снижаться [5]. В период 2020–2022 гг. было зарегистрировано всего 3 таких случая на весь округ, что является минимумом с 2018 года (рис. 6).

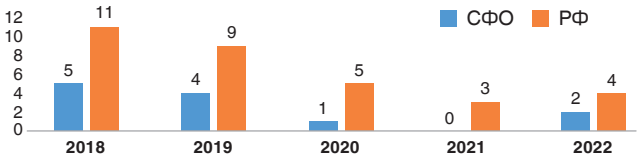



***Рис. 6.*** *Число умерших от туберкулеза детей (0–17 лет) в территориях СФО (чел.)*

***Fig. 6.*** *The number of children (0-17 years old) who died of tuberculosis in the territories of the Siberian Federal District (persons)*

В 2020 г. умер 1 ребенок, в 2022 г. – 2. В 2021 году летальности от туберкулеза среди детей и подростков в СФО не зарегистрировано. При этом достаточно высока доля детей-инвалидов, в 2022 г. она составила 1,7%, как и в 2020 г.

В 2020 году основной причиной смерти ребенка был первичный туберкулез: менингоэнцефалит, первичный туберкулезный комплекс верхней доли левого легкого (возрастная группа 1–3 года). В 2022 году причинами смерти в обоих случаях был генерализованный туберкулез ( у одного ребенка с поражением обоих легких, брыжейки и кишечника, внутригрудных, забрюшинных и шейных лимфоузлов (возрастная группа 0–14 лет), у второго ребенка – диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, ТВГЛУ всех групп, туберкулезный спондилит L 2,3, осложненный натечным абсцессом, туберкулез брюшины (возрастная группа 15–17 лет). Следует отметить, что умершие дети проживали в семьях, в которых не соблюдались медицинские рекомендации относительно наблюдения и лечения ребенка. Только один ребенок был привит БЦЖ. У детей не была диагностирована ВИЧ-инфекция. Контакт с больным туберкулезом не был установлен. Как в 2020, так и в 2022 г. все дети умерли в период «до одного года наблюдения в медицинских противотуберкулезных организациях». Минимальный срок наблюдения и лечения составил 5 дней, максимальный – 24 дня. Проводимые лечебные мероприятия оказались неэффективными по причине поздней диагностики и распространенности туберкулезного процесса, наличия остротекущих форм заболевания.

## Заключение

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в СФО в период 2020–2022 гг. в целом показывает благоприятную картину в 2020 г. и заметный рост показателей в 2021–2022 гг. Снижение данного показателя в 2020 г. скорее всего, было ложным, вызванным «депривацией» медицинской службы в период пандемии COVID-19, о чем свидетельствуют показатели последующих лет. Об ухудшении эпидситуации по туберкулезу в округе также свидетельствует рост доли впервые выявленных больных группы 0–14 лет, показатель заболеваемости детей первого года жизни. При этом отмечено утяжеление структуры клинических форм – растет число пациентов с деструктивными процессами. Среди подростков 15–17 лет в 2022 году наблюдался значительный рост заболеваемости внеторакальными формами туберкулеза, растет частота сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Распространенность туберкулеза у детей разных возрастных групп в период 2020–2021 гг. в целом имела тенденцию к снижению, но в 2022 г. отмечено увеличение данного показателя. Случаи смерти детей от туберкулеза в регионах СФО за последние 5 лет являются единичными, их значительно меньше, чем в целом по РФ, и данный показатель продолжает снижаться. Самая худшая ситуация по туберкулезу наблюдается в республике Тыва, Алтайском крае, Томской области.

Подводя итог вышеизложенного, необходимо отметить, что среди детей и подростков в регионах Сибири сохраняется высокая по сравнению с другими регионами Российской Федерации заболеваемость туберкулезом, которая регистрируется на фоне большого резервуара туберкулезной инфекции в округе.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8–43.
2. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Гордина А. В., Панкова Я. Ю., Васильева И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 13–19.
3. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.
4. Нечаева О. Б., Сон И. М., Гордина А. В. Индикативное сопровождение организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации. Методические рекомендации. – М., ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2014. – 32 с.
5. Павленок И. В., Турсунова Н. В., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. / под рук. Ставицкой Н. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: 2022. – 106 с. ISBN: 978-5-6045088-5-5.
6. Павленок И. В., Ревякина О. В., Степанов Д. В., Краснов В. А. Случаи смерти детей от туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 25–29.
7. Павленок И. В., Турсунова Н. В., Лацких И. В., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: 2023. – 111 с. ISBN978-5-6045088-6-2.
8. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). – М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2021. – 112 с. ISBN: 978-5-94116-032-7.
9. Русакова Л. И., Кучерявая Д. А., Стерликов С. А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С. 553–577. https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577
10. Филиппова О. П., Павленок И. В., Гордеева Е. И., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. / под ред. Ставицкой Н. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск: Типография ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2021. – 105 с.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki,* 2019, no. 1, pp. 8–43. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Pankova Ya.Yu., Vasilyeva I.A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 11, pp. 13–19. (In Russ.)
3. 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. 6–12. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V. *Indikativnoe soprovozhdenie organizatsii protivotuberkuleznoy pomoschi naseleniyu Rossiyskoy Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii.* [Indicative support to anti-tuberculosis care provision to the population of the Russian Federation. Guidelines]. Moscow, FGBU TSNIIOIZ MZ RF Publ., 2014, 32 p.
5. Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Naryshkina S.L., Smolina E.A. Stavitskaya N.V., eds. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh* (statisticheskiye materialy). [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2022, 106 p. ISBN 978-5-6045088-5-5
6. Pavlenok I.V., Revyakina O.V., Stepanov D.V., Krasnov V.A. Lethal cases of tuberculosis in children in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 2, pp. 25–29. (In Russ.)
7. Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Latskikh I.V., Naryshkina S.L., Smolina E.A. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy).* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2023, 111 p. ISBN 978-5-6045088-6-2.
8. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2019–2020 gg. (statisticheskiye matarialy).* [Resources and activities of TB units in 2019–2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2021, 112 p. ISBN: 978-5-94116-032-7.
9. Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the system of tuberculosis care in the Russian Federation. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki,* 2021, no. 2, pp. 553–577. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577
10. Filippova O.P., Pavlenok I.V., Gordeeva E.I., Naryshkina S.L., Smolina E.A. Stavitskaya N.V. , eds. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy).* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, Tipographiya FGBU NNIIT Minzdrava Rossii Publ., 2021, 105 p.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.: +7 (383) 203-78-25*

***Павленок Ирина Викторовна***
*Врач-фтизиатр*
*E-mail: i.pavlenok@nsk-niit.ru*

***Турсунова Наталья Владимировна***
*К.б.н., ведущий научный сотрудник*
*E-mail: n.tursunova@nsk-niit.ru*

***Ставицкая Наталия Васильевна***
*Д.м.н, директор*
*E-mail: director@nsk-niit.ru*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-78-25*

***Irina V. Pavlenok***
*Phthisiologist*
*Email: i.pavlenok@nsk-niit.ru*

***Natalia V. Tursunova***
*Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher*
*Email: n.tursunova@nsk-niit.ru*

***Natalia V. Stavitskaya***
*Doctor of Medical Sciences, Director*
*Email: director@nsk-niit.ru*

Поступила 30.06.2023

Submitted as of 30.06.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:617-089:614.2

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-13-20

# Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в начальный период пандемии COVID-19

*Н. Г. ГРИЩЕНКО[1], Д. В. КРАСНОВ[2], С. Л. НАРЫШКИНА[1], Д. А. СКВОРЦОВ[1]*

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

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать качество оказания фтизиохирургической помощи больным Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ статистических отчетов за 2019 год фтизиохирургических отделений 17 субъектов Российской Федерации, входящих в Сибирский (СФО) и Дальневосточный (ДФО) федеральные округа в начальный период пандемии.

**Результаты исследования.** Проведен анализ качества оказания фтизиохирургической помощи больным Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Представлены за 2019 год основные показатели фтизиохирургических отделений 17 субъектов Российской Федерации, имеется их положительная направленность, также значительно улучшена материально-техническая база. Отмечена тенденция к сокращению фтизиохирургических коек в субъектах, что может быть связано с централизацией службы и улучшением доступности хирургической и высокотехнологической помощи в федеральных учреждениях. В хирургических отделениях имеются значительные резервы для увеличения количества операций, один из которых – пересмотр контингента.

*Ключевые слова:* туберкулез, фтизиохирургия, оперативное лечение.

**Для цитирования:** Грищенко Н. Г., Краснов Д. В., Нарышкина С. Л., Скворцов Д. А. Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в начальный период пандемии COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких.* – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 13–20. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-13-20

# Surgical treatment of respiratory tuberculosis patients in the Siberian and Far Eastern Federal Districts during the initial period of the COVID-19 pandemic

*N. G. GRISCHENKO[1], D. V. KRASNOV[2], S. L. NARYSHKINA[1], D. A. SKVORTSOV[1]*

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

**[2]Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to analyze the quality of phthisiosurgical care in the Siberian and Far Eastern Federal Districts monitored by Novosibirsk Tuberculosis Research Institute (NTRI).

**Subjects and Methods.** Statistical reports for 2019 from phthisiosurgical departments of 17 Russian regions within the Siberian and Far Eastern Federal Districts were analyzed. The reports reflected the initial period of the pandemic.

**Results.** The analysis of the quality of phthisiosurgical care in the Siberian and Far Eastern Federal Districts covered the areas monitored by Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, the Russian Ministry of Health. The main performance rates of phthisiosurgical departments of 17 Russian regions are presented for 2019, they demonstrate a positive trend, and their facilities and resources have significantly improved. The trend towards reduction of phthisiosurgical beds is observed in the regions, which may be due to the service centralization and improved access to surgical and high-tech care in federal institutions. Surgical departments possesses substantial reserves for increasing the number of surgeries, one of which is the revision of cohorts.

*Key words:* tuberculosis, phthisiosurgery, surgical treatment.

**For citation:** Grischenko N.G., Krasnov D.V., Naryshkina S.L., Skvortsov D.A. Surgical treatment of respiratory tuberculosis patients in the Siberian and Far Eastern Federal Districts during the initial period of the COVID-19 pandemic.

*Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 1S, pp. 13–20. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-13-20

*Для корреспонденции:*
Грищенко Николай Геннадьевич
Тел.: +7(961) 871-75-00
E-mail: gng950@mail.ru

*Correspondence:*
Nikolay G. Grischenko
Phone: +7(961) 871-75-00
Email: gng950@mail.ru

## Введение

Хирургическое лечение туберкулеза известно еще с конца XIX века и появилось раньше применения противотуберкулезных препаратов. Появление химиотерапии произвело революцию во фтизиатрии, появилась возможность эффективно излечивать пациентов консервативно. Однако вскоре наступил предел терапевтических возможностей из-за распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза ввиду длительного использования необновляемого набора противотуберкулезных препаратов. Вследствие этого хирургические вмешательства стали применяться шире [1, 6, 7]. При этом отмечено возвращение к коллапсохирургическим вмешательствам [10, 12].

Вместе с тем, не подлежит сомнению, что хирургическое вмешательство – это только этап в многокомпонентном процессе лечения туберкулеза, где преемственность и взаимопонимание врачей исключительно важны [10, 11, 12, 13]. Несмотря на некоторые различия во мнениях, большинство авторов утверждают, что хирургическое лечение двустороннего туберкулеза должно быть мультимодальным, сочетая возможности рутинной хирургии и современных технологий [2, 9]. Данное положение в отношении хирургии туберкулеза содержится в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» 2022 г., где отражены современные хирургические вмешательства при легочном и внелегочном туберкулезе, обозначены сроки химиотерапии до и после операции [10].

Елькин А. В. и соавт. (2015 г.), анализируя отдаленные результаты хирургического лечения 216 больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью, отметили, что максимальная эффективность различных операций достигается при адекватной предоперационной химиотерапии, лечении сопутствующей патологии, тактически и технически правильном выполнении операции, своевременном и полном лечении послеоперационных осложнений, обеспечении проведения полного курса химиотерапии после операции [4].

Высокий результат комплексного лечения с применением хирургии у больных туберкулезом легких отмечали в городах Москве и Екатеринбурге [8, 9]. При этом прекращение бактериовыделения достигнуто у 78,7% больных, в том числе среди пациентов с МЛУ-ТБ (у 78,2%) и ШЛУ-ТБ (у 66,7%). В условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции в ряде случаев именно диагностические хирургические операции позволили дифференцировать изменения в легких после перенесенного COVID-19 и туберкулеза, выполнить тест на лекарственную чувствительность МБТ из операционного материала, что позволило подобрать режим противотуберкулезной терапии [3].

## Цель исследования

Проанализировать качество оказания фтизиохирургической помощи больным Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ).

## Материалы и методы

Проведен анализ статистических отчетов за 2019 г. фтизиохирургических отделений 17 субъектов Российской Федерации, входящих в Сибирский (СФО) и Дальневосточный (ДФО) федеральные округа в начальный период пандемии.

## Результаты исследования

Коечный фонд в СФО и ДФО к 2019 году уменьшился и составил 919 коек (в 2011 году коек было 1289, в 2017-1041): в СФО – 517 коек, в ДФО – 352, в ННИИТ – 50 (табл. 1, 2). Уменьшение коечного фонда с 2011 года по 2019 составило 370 коек, из них 122 – за период с 2017 по 2019 гг. Сокращены койки в Алтайском крае с 75 до 40, Кемеровской области с 130 до 60, Красноярском крае с 100 до 85, Хабаровском крае с 80 до 30, в Амурской области с 70 до 33, Забайкальском крае до 20.

В службе работало 70 торакальных хирургов, из них в СФО – 35, ДФО – 30, ННИИТ – 5. Пролечено больных 4894 (в 2017 г. – 6191): в СФО – 3294, в ДФО – 1600, из них в ННИИТ – 521. Оперировано 3913 (в 2017 г. – 4632) пациентов: в СФО – 2241, в ДФО – 1196, в ННИИТ – 476. С туберкулезом органов дыхания пролечено 4274 (в 2017 г. – 5631) человека: в СФО – 2792, в ДФО – 1482 (в том числе в ННИИТ – 519). Из них оперировано – 3426 (в 2017 г. – 4125) больных: в СФО – 1840, в ДФО – 1112, в ННИИТ – 474. Хирургическая активность в СФО – 65,9%, в ДФО – 75,0%, в ННИИТ – 91,3%.

Хирургическая активность по годам была примерно одинаковой. Но этот показатель, на наш взгляд, не всегда точно характеризует работу хирургического отделения, больные поступают на контрольное обследование или удаление бронхоблокатора и выписываются как неоперированные, снижая показатель хирургической активности. Также нередко удается верифицировать диагноз у пациентов без применения хирургических методов. Более точно характеризует работу отделения показатель количества операций на 1 койку и оборот койки.

Всего в 2019 г. выполнено 4644 (в 2017 г. – 5129; снижение на 485) операции, в СФО – 2841, в ДФО – 1327, в ННИИТ – 476. По поводу туберкулеза – 3751 оперативное вмешательство (в 2017 г. – 4420; снижение на 669): СФО – 2120, ДФО – 1157, ННИИТ – 474.

***Таблица 1.*** **Основные показатели деятельности фтизиохирургической службы СФО**

***Table 1.*** **Main performance rates of TB Surgical Service in the Siberian Federal District**

| Показатели | Алтайский край | Кемеровская область | Новосибирская область (ЛХТБ) | Омская область | Томская область | Иркутская область | Красноярский край | Республика Тыва | СФО |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число торакальных коек | 40 | 60 | 115 | 30 | 71 | 80 | 100 | 36 | 517 |
| Число хирургов | 3 | 4 | 10 | 4 | 2 | 4 | 6 | 2 | 35 |
| Пролечено больных | 272 | 250 | 999 | 186 | 382 | 568 | 465 | 172 | 3294 |
| Из них оперированы, чел. | 205 | 227 | 671 | 117 | 142 | 389 | 349 | 141 | 2241 |
| (хирургическая активность %) | 75,4 | 90,8 | 67,1 | 79,5 | 37,2 | 69 | 75,1 | 81,9 | 68,0 |
| Больных ТОД | 254 | 229 | 813 | 186 | 268 | 553 | 329 | 160 | 2792 |
| Из них оперированы, чел. | 196 | 206 | 537 | 117 | 45 | 378 | 223 | 138 | 1840 |
| (хирургическая активность %) | 71,7 | 90 | 66 | 79,5 | 16,8 | 68 | 67,8 | 86,2 | 65,9 |
| Число операций всего | 343 | 231 | 873 | 273 | 186 | 407 | 387 | 141 | 2841 |
| Из них по поводу ТОД | 319 | 210 | 610 | 148 | 45 | 396 | 251 | 141 | 2120 |
| Оборот койки | 6,8 | 4.2 | 8,7 | 6,2 | 5,4 | 7,1 | 5,5 | 4,8 | 6,3 |
| Операций по ТОД на 1 койку | 7,9 | 3,5 | 5,3 | 4,9 | 0,6 | 5,0 | 2,9 | 3,5 | 4,1 |
| Общая летальность (%) | 9,2 | 2,0 | 9,4 | 1,6 | 18,9 | 4,9 | 6,4 | 2,3 | 7,9 |
| Летальность от ТОД (%) | 9,2 | 0,4 | 3,5 | 0,8 | 2,2 | 1,1 | 2,1 | 1,2 | 2,4 |
| Число больных ФКТ | 81 | 29 | 218 | 22 | 2 | 166 | 34 | 48 | 600 |
| Из них оперированные | 55 | 27 | 168 | 19 | 2 | 136 | 25 | 34 | 466 |
| Операций по поводу туберкулем | 96 | 149 | 98 | 87 | 18 | 132 | 159 | 104 | 843 |
| Число оперированных впервые выявленных больных | 114 | 160 | 137 | 92 | 41 | 317 | 136 | 27 | 1024 |
| Число операций с МЛУ ТБ | 86 | 91 | 200 | 53 | 5 | 133 | 68 | 67 | 703 |

***Таблица 2.*** **Основные показатели деятельности фтизиохирургической службы ДФО**

***Table 2.*** **Main performance rates of TB Surgical Service in the Far Eastern Federal District**

| Показатели | Амурская область | Приморский край | Хабаровский край | Республика Саха | Камчатский край | Магаданская область | Сахалинская область | Республика Бурятия | Забайкальский край | ДФО | ННИИТ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число коек | 33 | 100 | 25 | 55 | 30 | 12 | 40 | 37 | 20 | 352 | 50 |
| Число хирургов | 2 | 6 | 2 | 6 | 3 | 1 | 4 | 4 | 2 | 30 | 5 |
| Выбыло больных всего | 140 | 442 | 177 | 235 | 97 | 54 | 148 | 190 | 117 | 1600 | 521 |
| Из них оперированы, чел. (Хирургическая активность %) | 64 | 351 | 137 | 190 | 84 | 40 | 126 | 132 | 72 | 1196 | 476 |
| | 61,2 | 79 | 87,4 | 80,8 | 86,6 | 75,4 | 85 | 69,5 | 61,5 | 74,7 | 91,4 |
| Выбыло больных ТОД | 103 | 431 | 172 | 225 | 97 | 45 | 135 | 179 | 95 | 1482 | 519 |
| Из них оперированы, чел. (Хирургическая активность %) | 49 | 344 | 150 | 180 | 84 | 15 | 108 | 116 | 66 | 1112 | 474 |
| | 47,6 | 80 | 87,4 | 80 | 86,6 | 32 | 73 | 64,8 | 69,5 | 75,0 | 91,3 |
| Число операций всего | 82 | 368 | 155 | 193 | 97 | 40 | 126 | 147 | 119 | 1327 | 476 |
| В т.ч. по поводу ТОД | 62 | 361 | 133 | 182 | 95 | 15 | 113 | 130 | 66 | 1157 | 474 |
| Число операций по ТОД на 1 койку | 4,2 | 4.4 | 7 | 4,3 | 3,2 | 4,5 | 3,7 | 3,6 | 5,9 | 4,5 | 10,4 |
| Число оборот койки | 1,9 | 3,6 | 5,3 | 3,3 | 3,1 | 1,2 | 2,8 | 3,5 | 3,3 | 3,2 | 9.5 |
| Общая летальность (%) | 25,7 | 3,8 | 0 | 0 | 1,0 | 0 | 8,8 | 0 | 5,1 | 4,2 | 1,0 |
| Летальность от ТОД (%) | 12,6 | 1,8 | 0 | 0 | 1,0 | 0 | 5,9 | 0 | 3,1 | 2,0 | 1,0 |
| Число больных ФКТ | 15 | 85 | 26 | 14 | 19 | 0 | 26 | 10 | 18 | 213 | 337 |
| Из них оперировано | 3 | 64 | 26 | 11 | 19 | 0 | 16 | 10 | 9 | 158 | 273 |
| Операций по поводу туберкулом | 23 | 229 | 107 | 38 | 62 | 12 | 35 | 55 | 71 | 632 | 155 |
| Число оперированных впервые выявленных больных | 0 | 240 | 0 | 56 | 33 | 12 | 84 | 49 | 20 | 494 | 264 |
| Число операций с МЛУ ТБ | 11 | 116 | 98 | 63 | 18 | 3 | 29 | 13 | 34 | 385 | 298 |

При этом значительное снижение числа операций произошло в СФО (721; 25,4%). В ННИИТ количество оперативных вмешательств за тот же срок не снижалось.

В среднем количество операций на 1 койку в 2019 г. по поводу туберкулеза органов дыхания (ТОД) составило в СФО – 4,1, в ДФО – 3,2, в ННИИТ – 9,5 случаев. Менее 3-х операций на 1 койку отмечено в 2-х территориях (табл. 1).

Оборот койки в 2019 г. составил в СФО – 6,3, в ДФО – 3,2, в ННИИТ – 9,5. Летальность в хирургических отделениях от ТОД составила: в СФО – 2,4%, ДФО – 2,0%, ННИИТ – 1,0% (табл. 1, 2).

Как показал анализ, за 2019 год в основном были прооперированы больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом или туберкулёмами легких. Из 1150 (1375) выбывших больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, оперированы 897 (1039) человек (78,0%). В СФО оперированы 466 человек, в ДФО – 158, в ННИИТ – 273 (30,4%), таким образом, треть больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом оперированы в ННИИТ. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом как в целом по РФ, так и отдельно в СФО и ДФО, доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди контингента остается высокой [5], в СФО в 2019 г. она составила 24,4% (–2,4% по сравнению с 2017 г.), в ДФО – 28,2% (+0,4%) соответственно. Следует отметить недостаточную хирургическую активность по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза в Алтайском крае (госпитализирован 81 пациент, оперировано 55 чел., контингент больных ФКТ – 363 чел.), Кемеровской области (29, 27 и 321 чел. соответственно), Иркутской области (166, 136 и 646 чел. соответственно). В ДФО подобная ситуация в Амурской области, Приморском и Забайкальском краях.

По поводу туберкулём в 2019 г. оперировано 1630 (в 2017 г. – 2199) человека: в СФО – 843 (51,7%), в ДФО – 632 (38,8%), в ННИИТ – 155 (9,5%).

Доля оперированных впервые выявленных больных составила 42,8%. Число операций у больных с МЛУ и ШЛУ ТБ – 1386 (1394): в СФО – 703 (50,7%), ДФО – 385 (27,7%), ННИИТ – 298 (21,5%). В связи с закупками нового оборудования, улучшением материально-технической базы хирургической службы во многих субъектах, проводимым обучением специалистов на местах увеличилась доля сложных оперативных вмешательств. Значительная доля высокотехнологичных операций выпадает на федеральное учреждение (ФГБУ ННИИТ Минздрава России).

Всего по поводу туберкулеза в 2019 г. выполнено 3426 (в 2017 г. – 4420) операций (табл. 3, 4). При этом доминирующим хирургическим вмешательством на легких является, как и прежде, резекция. Коллапсохирургические вмешательства выполняются реже, хотя в последние годы этот вид хирургических вмешательств применяется значительно чаще. Выполнено в 2019 г. торакопластик – 258 (в 2017 г. – 351): в СФО – 141 (54,7%), в ДФО – 64 (24,8%), в ННИИТ – 53 (20,5%).

Среди резекций легких превалируют сегментарные – 1844 (в 2017 г. – 2387): СФО – 888 (48,2%), ДФО – 757 (41,0%), ННИИТ – 199 (10,8%). Комбинированных резекций легких, лоб-билобэктомий проведено 533 (в 2017 г. – 860): СФО – 343 (64,4%), ДФО – 131 (24,5%), ННИИТ – 59 (11,1%).

Пневмонэктомий выполнено 62: в СФО – 36 (58,1%), в ДФО – 5 (8,1%), в ННИИТ – 21 (33,8%). Резекций с одномоментной торакопластикой – 8 (в 2017 г. – 40).

Двусторонних одномоментных резекций – 26 (в 2017 г. – 43). Данный вид оперативного вмешательства выполнялся в нескольких субъектах: Иркутск – 19, Красноярск – 2, Приморский край – 2, Сахалин – 2, Кемерово – 1.

Кавернотомия и плеврэктомия – 53. Операций на трахеи и главных бронхах – 21. Клапанных

***Таблица 3*. Виды хирургических вмешательств в СФО**

***Table 3*. Types of surgery performed in the Siberian Federal District**

| Показатели | Алтайский край | Кемеровская область | Новосибирская область (ЛХТБ) | Омская область | Томская область | Иркутская область | Красноярский край | Республика Тыва | СФО |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Пульмонэктомия | 3 | 1 | 20 | 4 | 0 | 1 | 4 | 3 | 36 |
| Лобэктомия, комб. резекция | 40 | 32 | 113 | 14 | 3 | 81 | 34 | 26 | 343 |
| Сегментарная резекция легкого | 95 | 131 | 109 | 103 | 24 | 204 | 145 | 77 | 888 |
| Резекция с торакопластикой | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Торакопластика | 25 | 5 | 9 | 7 | 0 | 52 | 6 | 13 | 141 |
| Клапанная бронхоблокация | 88 | 3 | 4 | 10 | 31 | 39 | 17 | 16 | 208 |
| Кавернотомия, плеврэктомия | 5 | 3 | 12 | 4 | 0 | 1 | 6 | 0 | 31 |
| Операция на трахее и бронхах | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 4 | 0 | 15 |
| Операции с помощью ВТС | 8 | 1 | 16 | 0 | 7 | 23 | 21 | 0 | 76 |
| Прочие | 57 | 38 | 343 | 135 | 18 | 57 | 47 | 53 | 758 |

***Таблица 4*. Виды хирургических вмешательств ДФО и ННИИТ**

***Table 4*. Types of surgery performed in the Far Eastern Federal District and Novosibirsk Tuberculosis Research Institute**

| Показатели | Амурская область | Приморский край | Хабаровский край | Республика Саха | Камчатский край | Магаданская область | Сахалинская область | Забайкальский край | Республика Бурятия | ДФО | ННИИТ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Пульмонэктомия | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 5 | 21 |
| Лобэктомия, комб. резекция | 0 | 40 | 27 | 25 | 18 | 2 | 10 | 2 | 7 | 131 | 59 |
| Сегментарная резекция | 28 | 235 | 84 | 133 | 67 | 13 | 50 | 55 | 92 | 757 | 199 |
| Резекция с торакопластикой | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Торакопластика | 2 | 30 | 3 | 9 | 5 | 0 | 6 | 7 | 2 | 64 | 53 |
| Клапанная бронхоблокация | 0 | 8 | 0 | 5 | 19 | 2 | 0 | 3 | 0 | 37 | 143 |
| Кавернотомия, плеврэктомия | 0 | 5 | 2 | 11 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 22 | 0 |
| Операция на трахее и бронхах | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Операции с помощью ВТС | 11 | 66 | 3 | 45 | 14 | 0 | 13 | 5 | 33 | 190 | 278 |
| Прочие | 32 | 55 | 31 | 1 | 7 | 26 | 76 | 57 | 28 | 313 | 20 |

бронхоблокаций – 388 (в 2017 г. – 397). Операций с помощью ВТС – 544 (в 2017 г. – 823), на ННИИТ пришелся 51,1% таких операций.

Послеоперационные осложнения возникли у 106 (2,5%) больных, в том числе плевролегочные у 83 (2%) пациентов (табл. 5, 6). В основном осложнения были устранены. Послеоперационная летальность наблюдалась в пределах 1-2% и только в Томской области, составив 6,3%.

Оценка эффективности оперативного этапа в лечении туберкулеза легких (непосредственно при выписке) возможна только при анализе хирургических вмешательств резекционного плана. Эффективность торакопластик и клапанных бронхоблокаций возможно оценить только спустя некоторое время (через 3-9 мес. от выполнения).

Оперативные вмешательства резекционного плана применяются наиболее часто во фтизиатриче-

***Таблица 5*. Послеоперационные осложнения в СФО**

***Table 5*. Post-operative complications in the Siberian Federal District**

| Показатели | Алтайский край | Кемеровская область | Новосибирская область (ЛХТБ) | Омская область | Томская область | Иркутская область | Красноярский край | Республика Тыва | СФО |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число послеоперационных осложнений у больных ТОД | 5 | 9 | 11 | 14 | 0 | 14 | 5 | 3 | 61 |
| Из них легочно-плевральных осложнений | 1 | 5 | 11 | 14 | 0 | 14 | 5 | 1 | 51 |
| Летальность п/операционная (%) | 1,9 | 0,4 | 2,2 | 0,8 | 6,3 | 0 | 1,1 | 0,7 | 1,5 |

***Таблица 6*. Послеоперационные осложнения в ДФО и ННИИТ**

***Table 6*. Post-operative complications in the Far Eastern Federal District and Novosibirsk Tuberculosis Research Institute**

| Показатели | Амурская область | Приморский край | Хабаровский край | Республика Саха | Камчатский край | Магаданская область | Сахалинская область | Забайкальский край | Республика Бурятия | ДФО | ННИИТ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число послеоперационных осложнений у больных ТОД | 1 | 11 | 3 | 1 | 1 | 1 | 6 | 2 | 2 | 24 | 17 |
| Из них легочно-плевральных осложнений | 1 | 11 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 0 | 19 | 12 |
| Летальность п/операционная (%) | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 1,0 | 0 | 0 | 1,4 | 0 | 0,6% | 1% |

***Таблица 7.*** **Выбывшие больные без оперативного вмешательства в СФО**

***Table 7.*** **Patients who had no surgery and were transferred out from the Siberian Federal District**

| Показатели | Алтайский край | Кемеровская область | Новосибирская область (ЛХТБ) | Омская область | Томская область | Иркутская область | Красноярский край | Республика Тыва | СФО |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число не оперированных выбывших больных ТОД | 67 | 23 | 276 | 69 | 240 | 175 | 106 | 22 | 978 |
| Операция не показана: | 43 | 13 | 227 | 48 | 1 | 142 | 51 | - | 500 |
| Распространенный процесс | 21 | 6 | 66 | 30 | - | 111 | 27 | - | 261 |
| Сопутствующие заболевания | 3 | 4 | 25 | 10 | 1 | 22 | 15 | - | 80 |
| Положительная динамика | 8 | 3 | 130 | 5 | - | 9 | 4 | - | 159 |
| Другое | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Нарушение режима | 17 | 3 | 27 | 11 | 1 | 8 | 8 | 16 | 91 |
| Отказ от операции | 5 | 7 | 22 | 10 | - | 17 | 3 | 3 | 67 |
| Прочие | 13 | 0 | 6 | 3 | 238 | 8 | 49 | 3 | 320 |

***Таблица 8.*** **Выбывшие больные без оперативного вмешательства в ДФО и ННИИТ**

***Table 8.*** **Patients who had no surgery and were transferred out from the Far Eastern Federal District and Novosibirsk Tuberculosis Research Institute**

| Показатели | Амурская область | Приморский край | Хабаровский край | Республика Саха | Камчатский край | Магаданская область | Сахалинская область | Республика Бурятия | Забайкальский край | ДФО | ННИИТ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Число не оперированных выбывших больных ТОД | 54 | 87 | 22 | 45 | 13 | 24 | 27 | 63 | 29 | 364 | 61 |
| Операция не показана: | 42 | 47 | 8 | 22 | 5 | - | 22 | 25 | 25 | 192 | 40 |
| Распространенный процесс | 31 | 7 | 3 | 18 | 4 | - | 18 | 12 | 17 | 110 | 16 |
| Сопутствующие заболевания | 4 | 15 | 2 | 2 | 1 | - | 2 | 11 | 1 | 38 | 6 |
| Положительная динамика | - | 23 | - | - | - | - | 1 | 2 | 1 | 27 | 18 |
| Другое | 6 | - | - | - | - | - | - | - | 6 | 12 | - |
| Нарушение режима | 6 | 22 | 12 | 11 | 5 | 23 | 1 | 7 | 1 | 88 | 10 |
| Отказ от операции | 1 | 12 | 2 | - | 2 | 1 | 4 | 6 | 2 | 30 | 5 |
| Прочие | 6 | 8 | 0 | 12 | 1 | 0 | 1 | 25 | 1 | 54 | 6 |

ской практике – от 78,0% в СФО до 89,8% в ДФО. Нами оценен вклад хирургических вмешательств в эффективность лечения туберкулёза легких на примере 1169 пациентов 10 субъектов. В 88,9% случаев у них был деструктивный процесс. В том числе в 57,1% сохранялось бактериовыделение на момент поступления в хирургическое отделение. В результате проведения вмешательств резекционного плана в 99,4% случаев у пациентов достигнуто значительное улучшение.

Без операции были выписаны 1403 больных ТОД, что составило 29,3% (табл. 7, 8). Основная причина выписки – отсутствие показаний к операции – 761 (52,2%) человек (в СФО – 500, в ДФО – 192, в ННИИТ – 40 чел.). Из других причин: нарушение режима – 188 (13,4%), отказ от операции – 102 (7,3%), прочие причины – 113 (27,1%).

Больные, которым было не показано оперативное лечение: 387 пациентов – большая распространенность процесса; 124 – сопутствующие заболевания в фазе обострения или их декомпенсация; 204 – положительная динамика процесса.

## Заключение

В связи со снижением заболеваемости туберкулёзом в России в допандемийный период уменьшается число больных, которым необходимо проведение хирургических вмешательств. При этом у больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом сохраняется потребность в оперативном лечении в комплексе лечебных мероприятий.

Доминирующими хирургическими вмешательствами на легких остаются резекции, а среди резекций превалируют сегментарные. Послеоперационные осложнения (2%) и послеоперационная летальность в пределах 1% соответствуют среднероссийским показателям. Остается высоким показатель выписанных больных без операции. Это характеризует недостаточно тщательный отбор

больных на хирургическое лечение. Своевременное проведение оперативных вмешательств позволяет достигнуть излечения у большинства больных (до 99,4% оперированных) и повысить эффективность основного курса лечения пациентов.

Анализируя показатели работы фтизиохирургической службы двух федеральных округов в этот период, нужно отметить положительную тенденцию работы этой службы: была значительно улучшена материально-техническая база, закуплено новое оборудование. Имеется тенденция к сокращению фтизиохирургических коек, хотя с ростом доли МЛУ/ШЛУ туберкулеза роль хирургических методов лечения возрастает. В хирургических отделениях имеются значительные резервы для увеличения количества операций. Один из которых – пересмотр контингента. Все это в последующие годы пандемии COVID-19 сыграло существенную роль при оказании специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи больным туберкулезом, в том числе и при сочетанной коронавирусной инфекции.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гиллер Д. Б. Миниинвазивные доступы с использованием видеоэндоскопической техники в торакальной хирургии // Хирургия. – 2009. – №8. – С. 21-28.
2. Гиллер Д. Б., Асанов Б. М., Гиллер Г. В., Мартель И. И., Отс И. О. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 52-59.
3. Екатеринчева О. Л., Малкова А. М., Карев В. Е., Кудрявцев И. В., Зинченко Ю. С., Потепун Т. Б., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. / Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13.– № 1. – С. 117-123.
4. Елькин А. В., Басек Т. С., Калеченков М. К., Львов И. В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 39-40.
5. Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И., Ревякина О. В., Степанов Д. В. Новосибирскому научно-исследовательскому институту туберкулеза 75 лет // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 66-72.
6. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). / Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. – 112 с.
7. Перельман М. И., Отс О. Н., Агкацев Т. В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к препаратам // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13. – № 3. – С. 5-10.
8. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Воробьев А. А., Борисов С. Е., Матвеева М. В. / Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом на стационарном этапе ведения пациентов в городе Москве // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. С. 39-43.
9. Скорняков С. Н., Мотус И. Я., Кильдюшева Е. И. Медвинский И. Д., Баженов А. В., Савельев А. В. / Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 15-21.
10. Туберкулез у взрослых / Клинические рекомендации. Москва, 2022. – 151 с.
11. Dewan R. K. Surgery for pulmonary tuberculosis – a 15-year experience / R. K. Dewan // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 473-477.
12. Krasnov D., Krasnov V., Skvortsov D., Felker I. Thoracoplasty for tuberculosis in the twenty-first century // Thoracic Surgery Clinics. – 2017. – Т. 27. – № 2. – С. 99-111.
13. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis // Ther. Adv. Urol. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 143-151.

## REFERENCES

1. Giller D.B. Minimally invasive access with use of video endoscopic equipment in thoracic surgery. *Khirurgiya.* 2009, no. 8, pp. 21-28. (In Russ.)
2. Giller D.B., Asanov B.M., Giller G.V., Martel I.I., Ots I.O. Minor invasive techniques of surgical treatment of bilateral destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2010, no. 5, pp. 52-59.*(In Russ.)*
3. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in case of concurrent COVID-19. *Journal Infektologii,* 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
4. Elkin A.V., Basek T.S., Kalechenkov M.K., Lvov I.V. Postponed outcomes of surgery treatment of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis patients *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 7, pp. 39-40. (In Russ.)
5. Krasnov V.A., Schwartz Ya.Sh., Petrenko T.I., Revyakina O.V., Stepanov D.V. The 75th Anniversary of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 10, pp. 66-72. (In Russ.)
6. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy).* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, IPTS NGMU Publ., 2020, 112 p.
7. Perelman M.I., Ots O.N., Agkatsev T.V. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Consilium Medicum,* 2011, vol. 13, no. 3, pp. 5-10. (In Russ.)
8. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Vorobiov A.A., Borisov S.E., Matveeva M.V. Effectiveness of the surgery in tuberculosis patients at the hospital stage of treatment in the city of Moscow. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2020, no. 2, pp. 39-43. (In Russ.)
9. Skornyakov S.N., Motus I.Ya., Kildyusheva E.I. Medvinskiy I.D., Bazhenov A.V., Saveliev A.V. Surgical treatment of destructive drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)
10. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Moscow, 2022. 151 p.
11. Dewan R.K. Surgery for pulmonary tuberculosis - a 15-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2010, vol. 37, no. 2, pp. 473-477.
12. Krasnov D., Krasnov V., Skvortsov D., Felker I. Thoracoplasty for tuberculosis in the twenty-first century. *Thoracic Surgery Clinics,* 2017, vol. 27, no. 2, pp. 99-111.
13. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis. *Ther. Adv. Urol.,* 2013, vol. 5, no. 3, pp. 143-151.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.:+7 (383) 203-62-00*

***Грищенко Николай Геннадьевич***
*Главный научный сотрудник, врач торакальный хирург*
*Тел.: +7 (961) 871-75-00*
*E-mail: gng950@mail.ru*

***Нарышкина Светлана Леонидовна***
*Методист организационно-методического отдела, врач-фтизиатр*
*Тел.: +7 (961) 871-81-70*

***Скворцов Дмитрий Анатольевич***
*Врач торакальный хирург, заведующий отделением*
*Тел.: +7 (960) 798-49-50*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ*
*630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д.52.*
*Тел.: +7 (383) 222-32-04*

***Краснов Денис Владимирович***
*Доцент кафедры туберкулеза (ФПК и ППВ)*
*Тел.: + 7 (383) 203-78-25*
*E-mail krasnov77@bk.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health,*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-62-00*

***Nikolay G. Grischenko***
*Chief Researcher, Thoracic Surgeon*
*Phone: +7 (961) 871-75-00*
*Email: gng950@mail.ru*

***Svetlana L. Naryshkina***
*Doctor of Statistics and Reporting Department, Phthisiologist*
*Phone: +7 (961) 871-81-70*

***Dmitry A. Skvortsov***
*Thoracic Surgeon, Head of Department*
*Phone: +7 (960) 798-49-50*

*Novosibirsk State Medical University,*
*Russian Ministry of Health,*
*52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091*
*Phone: +7 (383) 222-32-04*

***Denis V. Krasnov***
*Associate Professor of Tuberculosis Department (Faculty of Advanced Training and Professional Development for Medical Professionals)*
*Phone: + 7 (383) 203-78-25*
*Email: krasnov77@bk.ru*

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.233
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-21-25

# Опыт использования клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве

*С. В. СКЛЮЕВ[1], Д. В. КРАСНОВ[2]*

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

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить результаты бронхоблокации у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве, частоту и характер осложнений у данной категории пациентов.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной задачи в период 2018–2019 гг. ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России проводил сплошной набор в исследование всех пациентов, кому была показана клапанная бронхоблокация. Из 275 больных туберкулезом были сформированы две группы: основная группа (*n*=108) с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве и группа сравнения (*n*=167) без таковых. Проведена клапанная бронхоблокация, оценен эффект лечения и возникшие осложнения.

**Результаты.** Результативность клапанной бронхоблокации не зависела от наличия локальных воспалительных изменений в бронхах, поэтому ее можно использовать, не дожидаясь купирования воспалительных изменений. Спектр осложнений в группах был сопоставим.

*Ключевые слова:* туберкулез, клапанная бронхоблокация, неспецифический бронхит, осложнения, эффективность лечения.

**Для цитирования:** Склюев С. В., Краснов Д. В. Опыт использования клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 21–25. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-21-25

## Experience of valve bronchial block in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes of the bronchial tree

*S. V. SKLYUEV[1], D. V. KRASNOV[2]*

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

[2] **Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to study results of bronchial block in pulmonary tuberculosis patients depending on the presence of local inflammatory changes in their bronchial tree, the frequency and nature of complications in this category of patients.

**Subjects and Methods.** In order to achieve the above objective, in 2018–2019 in Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, all patients who had indications for bronchial block were enrolled in the study. 275 tuberculosis patients were divided into 2 groups: Main Group (*n*=108) consisted of the patients with inflammatory changes in their bronchial tree, while Comparison Group (*n*=167) included patients with no such changes. The valve bronchial block was implanted, efficacy of treatment and complications that developed were evaluated.

**Results.** Efficacy of valve bronchial blocking did not depend on the presence of local inflammatory changes in the bronchi, so it can be used without waiting for the relief of inflammatory changes. The profile of complications in the groups was comparable.

*Key words:* tuberculosis, valve bronchial block, nonspecific bronchitis, complications, treatment efficacy.

**For citation:** Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Experience of valve bronchial block in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes of the bronchial tree. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 21–25. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-21-25

*Для корреспонденции:*
Склюев Сергей Валерьевич
E-mail: elphyn@yandex.ru

*Correspondence:*
Sergey V. Sklyuev
Email: elphyn@yandex.ru

## Введение

Случаи неизлеченного туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью пополняют резервуар туберкулёзной инфекции, поддерживая в стране высокий уровень инфицированности МЛУ *Mycobacterium tuberculosis*.

Локальные воспалительные изменения стенки бронха, выявляемые при бронхоскопии, множество морфологических вариантов этого воспаления при гистологическом исследовании вносят значительные трудности при выборе лечебной тактики [3]. По данным авторов, [2, 6, 7] частота обнаружения специфического воспаления в биоптате стенки бронха

при морфологическом исследовании варьирует от 10 до 85%. Считается, что специфический характер поражения бронхов свидетельствует о неблагоприятном течении туберкулеза легких и предполагает проведение более интенсивного лечения [5], что значительно продлевает сроки терапевтического этапа лечения, во время которого может быть упущен оптимальный срок для проведения клапанной бронхоблокации или хирургической операции [1, 4].

Учитывая вышеизложенное, а также важность персонализированной медицины, необходим пересмотр действующих правил лечения пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов, разработка новых принципов лечения и ведения данных пациентов.

## Цель исследования

Изучить результаты бронхоблокации у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве, частоту и характер осложнений у данной категории пациентов.

## Материалы и методы

Для решения поставленной задачи проведено проспективное когортное исследование, включающее 275 больных туберкулезом легких, которым была выполнена клапанная бронхоблокация. Сформированы две группы: с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве – основная группа (ОГ) ($n$=108) и группа сравнения ГС ($n$=167) – без воспалительных изменений в бронхах. В обеих группах преобладали мужчины – 71,4% и 61,2%, средний возраст пациентов составил 39,2±14 лет и 40,0±11 лет ($p$>0,05) соответственно.

Оценивались эффективность лечения (прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, рассасывание инфильтративно-очаговых изменений в легочной ткани) и осложнения. Контрольными сроками были выписка из стационара и 2–4 года после выписки (отдаленные результаты).

Статистическую значимость различий ($p$) определяли с помощью критерия $\chi^2$ Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот <10), ТТФ, если хотя бы одна из сравниваемых частот была <5. Для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, отношение рисков (ОР). Для анализа связи переменных использована ранговая корреляция Спирмена. В качестве критического уровня достоверности принято значение $p$<0,05.

***Таблица 1.*** **Клинические формы туберкулеза в группах ($n$=275)**

***Table 1.*** **Clinical forms of tuberculosis in the groups ($n$=275)**

| Форма туберкулеза легких | Группа (абс.) | | $p$, $\chi^2$ |
|---|---|---|---|
| | ОГ | ГС | |
| Инфильтративный туберкулез | 85 | 151 | 0,006 |
| Диссеминированный туберкулез | 2 | 8 | 0,34* |
| Фиброзно-кавернозный туберкулез | 20 | 7 | 0,002* |
| Казеозная пневмония | 1 | 1 | 0,67* |
| **Всего** | **108** | **167** | |

*Примечание: *- $\chi^2$ с поправкой Yates.*
**- $\chi^2$ with Yates correction*

## Результаты исследования

Установлено, что наибольшее количество пациентов в исследовании были с инфильтративным туберкулезом легких: в ОГ – 78,7% (95% ДИ 70,01%–85,43%), в ГС – 90,42% (95% ДИ 84,92%–94,11%). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких был у 18,52% (95%ДИ12,24%-26,96%) в ОГ и у 4,19% (95% ДИ 1,89%–8,56%) – в ГС. Диссеминированная форма имела место у 1,9% пациентов ОГ и у 4,8% пациентов ГС. Казеозная пневмония была у 0,9% и 0,6% пациентов в ОГ и ГС соответственно (табл. 1).

По видам локального воспаления в бронхиальном дереве у пациентов ОГ преобладал дренажный гнойный эндобронхит – 81,48% (95% ДИ 73,04%–87,76%). Кроме того, в ОГ преобладали бактериовыделители – 99,07 (95% ДИ 94,43%–100,34%), в ГС их было меньше – 56,89% (95% ДИ 49,3%–64,16%) (р <0,001, $\chi^2$) (табл. 2).

***Таблица 2.*** **Виды и степень воспаления трахеобронхиального дерева у пациентов основной группы ($n$=108)**

***Table 2.*** **Types and degree of inflammation of the tracheobronchial tree in patients from Main Group ($n$=108)**

| Форма воспаления | | I степень | | II степень | | III степень | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | МБТ «+» | МБТ «–» | МБТ «+» | МБТ «–» | МБТ «+» | МБТ «–» |
| **Инфильтративный туберкулез ($n$=85)** | | | | | | | |
| Гнойная | абс. | 14 | 0 | 43 | 0 | 9 | 0 |
| | % | 16,47% | ,00% | 50,59% | ,00% | 10,59% | ,00% |
| Гипертрофическая | абс. | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % | ,00% | 1,18% | ,00% | ,00% | ,00% | ,00% |
| Катаральная | абс. | 9 | 0 | 7 | 0 | 2 | 0 |
| | % | 10,59% | ,00% | 8,24% | ,00% | 2,35% | ,00% |

***Таблица 2.*** **Окончание**

***Table 2.*** **Continued**

| Форма воспаления | | I степень | | II степень | | III степень | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | МБТ «+» | МБТ «–» | МБТ «+» | МБТ «–» | МБТ «+» | МБТ «–» |
| **Фиброзно-кавернозный туберкулез (*n*=20)** | | | | | | | |
| Гнойная | абс. | 0 | 0 | 11 | 0 | 8 | 0 |
| | % | ,00% | ,00% | 55,0% | ,00% | 40,0% | ,00% |
| Катаральная | абс. | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | % | ,00% | ,00% | 5,0% | ,00% | ,00% | ,00% |
| **Диссеминированный туберкулез (*n*=2)** | | | | | | | |
| Гнойная | Количество | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | % | ,00% | ,00% | 50,0% | ,00% | 50,0% | ,00% |
| **Казеозная пневмония (*n*=1)** | | | | | | | |
| Гнойная | Количество | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | % | ,00% | ,00% | 100,0% | ,00% | ,00% | ,00% |

Среди больных инфильтративным туберкулезом гнойный бронхит был в 16,5% случаев I степени, в 50,6% случаев – II степени и в 10,6% случаев – III степени; катаральный бронхит в 10,6% случаев – I степени, в 8,2% – II степени и 1,4% – III степени. Все эти пациенты были с бактериовыделением. Гипертрофическая форма бронхита имела место только у 1,2% пациентов (I степень) при отсутствии бактериовыделения. У больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом встречались только две формы воспаления: гнойный бронхит (55% (II степень) и 40% (III степень)) и катаральная форма (5% (II-степень)). Только гнойный бронхит был у пациентов с диссеминированным туберкулезом (у 50% – II степени и у 50% – III степени) и казеозной пневмонией (100% – II степени).

Средняя длительность клапанной бронхоблокации (КББ) составила 200±10,3 дней в ОГ, 192±15,6 в ГС (p>0,1), сроки колебались от 6 до 15 месяцев.

***Таблица 3.*** **Результаты применения клапанной бронхоблокации в ОГ и ГС (*n*=275)**

***Table 3.*** **Results of valve bronchial block in MG and CG (*n*=275)**

| Результат лечения | | Группа | | *p*, $\chi^2$ |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ | ГС | |
| Закрытие полости, рассасывание и уплотнение инфильтративных изменений | абс. | 83 | 113 | 0,1 |
| | % | 76,9% | 67,7% | |
| Уменьшение полости в диаметре, частичное рассасывание инфильтративных изменений | абс. | 16 | 36 | 0,16 |
| | % | 14,8% | 21,6% | |
| Нарастание инфильтративных изменений, увеличение размеров полости распада | абс. | 4 | 3 | 0,79* |
| | % | 3,7% | 1,8% | |
| Без динамики | абс. | 5 | 10 | 0,83* |
| | % | 4,6% | 6,0% | |
| Увеличение в размере и истончение стенки полости распада | абс. | 0 | 5 | 0,17* |
| | % | 0,0% | 3,0% | |
| **Всего** | абс. | **108** | **167** | |
| | % | **100,0%** | **100,0%** | |

*Примечание: *- $\chi^2$ с поправкой Yates.*

**- $\chi^2$ with Yates correction*

При оценке результатов лечения с использованием КББ установлено, что у 91,67% (95% ДИ 84,73%–95,74%) больных ОГ произошло закрытие полости распада и частичное рассасывание инфильтративных изменений. Неудовлетворительные результаты лечения были у 8,33% (95% ДИ 4,26%–15,27%) больных. В ГС у 89,22% (95% ДИ 83,53%–93,15%) больных произошло закрытие полости распада и частичное рассасывание инфильтративных изменений (p=0,5; $\chi^2$), неудовлетворительные результаты были у 13 (7,78%; 95% ДИ 4,5%–12,97%) больных (*p*=0,94, $\chi^2$ с поправкой Yates). Таким образом, статистически значимой разницы между ОГ и КГ не было (табл. 3).

Прекращение бактериовыделения произошло у 86,9% (95% ДИ 79,11%–92,17%) пациентов ОГ и у 89,47% (95% ДИ 81,52%–94,36%) ГС (*p*>0,05, $\chi^2$). По срокам прекращения бактериовыделения также не было статистически значимой разницы между ОГ и ГС (табл. 4).

***Таблица 4.*** **Динамика прекращения бактериовыделения в группах (*n*=275)**

***Table 4.*** **Changes in sputum conversion between the groups (*n*=275)**

| Всего бактерио-выделителей | | Прекращение бактериовыделения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Всего | По срокам прекращения (мес.) | | | |
| | | | 1 | 2 | 3 | 4–12 |
| ОГ (107 пациентов) | абс. | 93 | 38 | 20 | 15 | 20 |
| | % | 86,9±2,9 | 35,2±3,6 | 18,5±3,0 | 13,9±2,6 | 18,5±3,0 |
| ГС (95 пациентов) | абс. | 85 | 32 | 15 | 13 | 19 |
| | % | 89,5±4,6 | 33,7±3,3 | 15,8±3,1 | 13,7±2,3 | 20,0±3,3 |

В результате проводимого лечения методом клапанной бронхоблокации у ряда пациентов обеих групп были выявлены осложнения. В ОГ были зарегистрированы осложнения у 25/108 (23,15%; 95% ДИ 16,15%–31,99%) пациентов, в ГС – у 28/167 (16,77%; 95% ДИ 11,81%–23,21%) пациентов (*p*=0,19, $\chi^2$). В ряде случаев имелось сочетание нескольких осложнений. Обтурационный бронхит

был выявлен у 8 (7,41%; 95% ДИ 3,6%–14,14%) пациентов ОГ и у 5 пациентов (2,99%; 95% ДИ 1,09%–7,01%) ГС ($p$=0,08, $\chi^2$). Миграция эндобронхиального клапана в разные сроки после установки произошла у 5 (4,63%; 95% ДИ 1,72%–10,65%) пациентов ОГ и у 6 (3,7%; 95% ДИ 1,48%–7,79%) пациентов ГС ($p$=0,9, $\chi^2$).

Клиническая симптоматика после установки эндобронхиального клапана регистрировалась в ОГ у 20 (18,52%; 95% ДИ 12,24%–26,96%) пациентов, в ГС – у 25 (14,97%; 95% ДИ 10,29%–21,22%) ($p$=0,54, $\chi^2$).

Проведен анализ эффективности клапанной бронхоблокации в зависимости ее локализации (рис. 1).

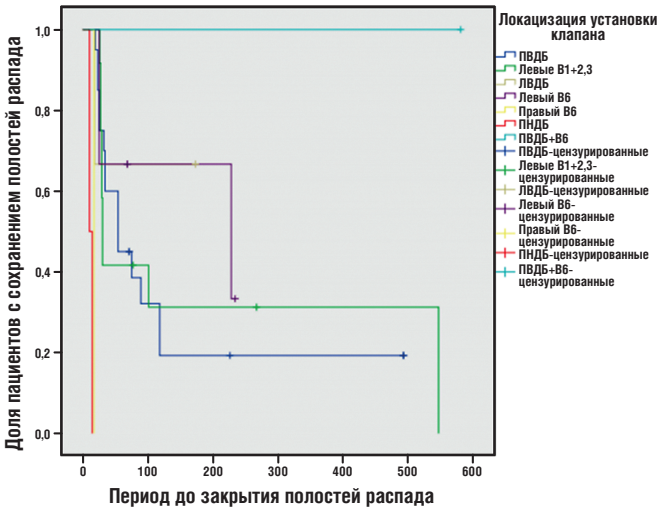



***Рис. 1.*** *Эффективность клапанной бронхоблокации в зависимости от локализации установки клапана. (ПВДБ – правый верхний долевой бронх, ЛВДБ – левый верхний долевой бронх, ПНДБ – правый нижний долевой бронх, ЛНДБ – левый нижний долевой бронх)*

***Fig. 1.*** *Efficacy of valve bronchial block depending on the localization of valve implantation. (PVDB - right upper lobar bronchus, LVDB - left upper lobar bronchus, PNDB - right lower lobar bronchus, and LNDB - left lower lobar bronchus)*

Установлено, что в ОГ при блокации долевых бронхов в два раза увеличивалась частота успешных случаев ($p$=0,06, лог-ранговый критерий Log Rank (Mantel-Cox)) в сравнении с установкой эндобронхиального клапана в сегментарные бронхи. В ГС подобной тенденции не выявлено.

Отдаленные результаты оценивались в обоих группах в среднем через 33,14±10,4 мес. При оценке отдаленных результатов установлено, что клиническое излечение зафиксировано у 86 (79,63%; 95% ДИ 71,01%–86,21%) пациентов ОГ и у 128 (76,65%; 95% ДИ 69,65%–82,45%) пациентов ГС (табл. 5).

Сохранение активности туберкулеза и рецидив зафиксированы у 22 (20,37%; 95% ДИ 13,79%–28,9%) пациентов ОГ и у 39 (23,35%; 95% ДИ 17,55%–30,35%) пациентов ГС ($p$=0,56, $\chi^2$). Таким образом, шансы на положительный результат лечения у пациентов с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве сопоставимы с пациентами без таковых (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,13–1,25).

## Выводы

1. Результативность клапанной бронхоблокации не зависела от наличия локальных воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве при ее выполнении.
2. У пациентов с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева возможно использовать метод клапанной бронхоблокации в ранние сроки, не дожидаясь купирования воспалительных изменений.
3. Блокация долевых бронхов у пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения по сравнению с блокацией сегментарных бронхов.

Спектр осложнений клапанной бронхоблокации не зависел от наличия воспалительных изменений в бронхах при ее выполнении.

***Таблица 5.*** **Оценка отдаленных результатов лечения у пациентов по группам ($n$=275)**

***Table 5.*** **Evaluation of postponed treatment results in the patients by groups ($n$=275)**

| Результат лечения | | Группа | | $p$, $\chi^2$ |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ | ГС | |
| Клиническое излечение | абс. | 86 | 128 | 0,56 |
| | % | 79,6% | 76,6% | |
| Сохранение активности | абс. | 14 | 26 | 0,54 |
| | % | 13,0% | 15,6% | |
| Рецидив | абс. | 8 | 13 | 0,9* |
| | % | 7,4% | 7,8% | |

*Примечание: *- $\chi^2$ с поправкой Yates.*

**- $\chi^2$ with Yates correction*

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко Н. Г., Краснов В. А., Андренко А. А. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 2. – С. 36–38.
2. Исмаилов Ш. Ш., Аденов М. М., Имамбаев Ж. А. и др. Ступенчатая биопсия в диагностике туберкулеза бронхов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 21–22.
3. Кузиев А. А, Парпиева Н. Н., Иргашев А. А. Поражение бронхов при ограниченных и распространенных формах туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 220.
4. Перельман М. И., Отс О. Н., Агкацев Т. В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Consilium. – 2011. – Том. 13, № 3. – С. 5–10.
5. Яблонский П. К., Соколович Е. Г., Аветисян А. О., Васильев И. В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4–10.
6. Kashyap S., Mohapatra P. R., Saini V. Endobronchial tuberculosis // Indan J Chest Dis Allied Sci. – 2003. – Vol. 45, № 4. – P. 247–256.
7. Yu W., Rong Z. Clinical analysis of 90 cases with endobronchial tuberculosis // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 1999. – Vol. 22. – P. 396–398.

## REFERENCES

1. 1. Grischenko N.G., Krasnov V.A., Andrenko A.A. The role of surgical methods in treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh,* 2003, no. 2, pp. 36–38. (In Russ.)
2. 2. Ismailov Sh.Sh., Adenov M.M., Imambaev Zh.A. et al. Stage biopsy in bronchial tuberculosis diagnostics. *Problemy Tuberkuleza,* 2000, no. 1, pp. 21–22. (In Russ.)
3. Kuziev A.A., Parpieva N.N., Irgashev A.A. Bronchial lesions in the limited and disseminated forms of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2011, no. 4, pp. 220. (In Russ.)
4. Perelman M.I., Ots O.N., Agkatsev T.V. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Consilium,* 2011, vol. 13, no. 3, pp. 5–10. (In Russ.)
5. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasiliev I.V. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Meditsinsky Alyans,* 2014, no. 3, pp. 4–10. (In Russ.)
6. Kashyap S., Mohapatra P.R., Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indan J. Chest Dis. Allied Sci.,* 2003, vol. 45, no. 4, pp. 247–256.
7. Yu W., Rong Z. Clinical analysis of 90 cases with endobronchial tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi,* 1999, vol. 22, pp. 396–398.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.: +7 (383) 203-62-00*

***Склюев Сергей Валерьевич***
*К.м.н., заведующий эндоскопическим отделением*
*Тел.: +7 (383) 203-78-25*
*E-mail: elphyn@yandex.ru*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ*
*630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52*
*Тел.: +7 (383) 222-32-04*

***Краснов Денис Владимирович***
*Д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии*
*Тел.: +7(383) 299-29-22*
*E-mail:krasnov77@bk.ru*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-62-00*

***Sergey V. Sklyuev***
*Candidate of Medical Sciences,*
*Head of Endoscopy Department*
*Phone: +7 (383) 203-78-25*
*Email: elphyn@yandex.ru*

*Novosibirsk State Medical University,*
*Russian Ministry of Health*
*52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091*
*Phone: +7 (383) 222-32-04*

***Denis V. Krasnov***
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department*
*Phone: +7(383) 299-29-22*
*Email: krasnov77@bk.ru*

Поступила 11.07.2023

Submitted as of 11.07.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 616.24-002.5:616.233-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-26-31

# Ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве

*Ж. А. ЛАУШКИНА[1], С. В. СКЛЮЕВ[1], Д. В. КРАСНОВ[2], Д. А. СКВОРЦОВ[1], Н. В. СТАВИЦКАЯ[1]*

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

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить частоту и характер послеоперационных осложнений, ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия и патоморфологических особенностей локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве.

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование, включающее 147 больных туберкулезом легких, перенесших резекцию легких. В основной группе ($n$=49) до операции имелись локальные воспалительные изменения в бронхах, в группе сравнения ($n$=98) воспалительной патологии в бронхах не было.

**Результаты.** Наличие локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве, выявляемое при бронхоскопии, не оказало значимого влияния на развитие осложнений при хирургическом лечении – ни по количеству, ни по их структуре. Частота развития осложнений резекционного вмешательства зависит от степени активности туберкулезного процесса в легком.

*Ключевые слова:* туберкулез, резекции, осложнения, эффективность лечения, туберкулез бронхов.

**Для цитирования:** Лаушкина Ж. А., Склюев С. В., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Ставицкая Н. В.// Ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 26–31. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-26-31

## Immediate and postponed results of resection interventions in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes in the bronchial tree

*ZH. A. LAUSHKINA[1], S. V. SKLYUEV[1], D. V. KRASNOV[2], D. A. SKVORTSOV[1], N. V. STAVITSKAYA[1]*

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

**[2]Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to study the frequency and nature of postoperative complications, immediate and postponed results of resection interventions in pulmonary tuberculosis patients depending on the presence and pathomorphological parameters of local inflammatory changes in the bronchial tree.

**Subjects and Methods.** 147 pulmonary tuberculosis patients who underwent pulmonary resection were enrolled in the prospective cohort study. Main Group ($n$=49) included patients with local inflammatory changes in the bronchi before surgery; Comparison Group ($n$=98) included patients with no inflammatory changes in the bronchi.

**Results.** The presence of local inflammatory changes in the bronchial tree detected by bronchoscopy, did not have a significant impact on the development of complications during surgical treatment - neither on their number nor on structure. The incidence of complications of resection interventions depends on severity of tuberculosis lesions in the lung.

*Key words:* tuberculosis, resection, complications, treatment effectiveness, bronchial tuberculosis.

**For citation:** Laushkina Zh.A., Sklyuev S.V., Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Stavitskaya N.V. Immediate and postponed results of resection interventions in pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes in the bronchial tree. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 1S, pp. 26–31. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-26-31

*Для корреспонденции:*
Лаушкина Жанна Александровна
E-mail: zlaosh@list.ru

*Correspondence:*
Zhanna A. Laushkina
Email: zlaosh@list.ru

## Введение

Хирургический метод является важным компонентом в лечении больных туберкулезом (ТБ) легких [3; 6; 7; 8]. Резекционная хирургия у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом способствует ликвидации «инфекционного резервуара», поэтому не только улучшает результаты лечения, но и способствует снижению передачи туберкулезной инфекции в обществе, в том числе МЛУ/ШЛУ штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), снижает показатели распространенности ТБ и смертности при нем [4, 5].

Ограничением резекционных хирургических вмешательств у больных ТБ легких нередко является невозможность купировать воспалительный процесс в стенке дренирующего бронха при деструктивном туберкулезе. Выполнение резекции легкого у таких больных сопряжено с риском развития послеоперационных осложнений, таких, как несостоятельность культи бронха, прогрессирование туберкулезного процесса [1].

## Цель исследования

Изучить частоту и характер послеоперационных осложнений, ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия и патоморфологических особенностей локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве.

## Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, включающее 147 больных туберкулезом легких, которым было проведено резекционное хирургическое вмешательство. Все больные были распределены в две группы по наличию/отсутствию локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве, выявленных при бронхоскопии с бронхобиопсией. На момент операции: основная группа (ОГ, $n$=49) с наличием изменений, группа сравнения (ГС, $n$=98) – с отсутствием таковых. Группы оценивались по эффективности лечения, послеоперационным осложнениям, морфологическим особенностям резецированного материала.

В группах ОГ и ГС преобладали мужчины – 35/49 (71,4%) и 60/98 (61,2%), средний возраст пациентов составил 39,2±14 лет и 40,0±11 лет ($p$>0,05) соответственно. Для выявления особенностей тканевых реакций у больных были проанализированы результаты патоморфологического исследования резецированного материала: стенки каверн, очаги, туберкулемы, стенки бронха у места его пресечения. Использовали окраску гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону в комбинации с фукселином, окраску по Цилю-Нильсену.

Для объективизации морфологической характеристики закодированные гистологические препараты передавали патоморфологу, который не имел никакой информации о пациенте. Результаты морфометрии были представлены баллами, для оценки значимости различий параметров между группами использовали критерий $\chi^2$ или точный тест Фишера (ТТФ). В резецированном материале оценивали наличие туберкулезного поражения бронха по линии резекции, активность специфического воспаления в легочном очаге, наличие признаков хронического бронхита и его обострения. Активность воспаления определяли по общеизвестным критериям [2]:

– выраженное специфическое воспаление фиксировалось при преобладании экссудативно-некротической реакции в легочной ткани (развитие инфильтративных изменений специфического характера, формирование казеоза, его расплавление и распад) с перифокальным воспалением, с наличием множественных очагов диссеминации;

– слабо выраженное специфическое воспаление предполагало преимущественно продуктивное воспаление с развитием соединительной ткани и отсутствием перифокальной реакции.

Хронический бронхит оценивали по стадиям: ремиссия (очаговая мононуклеарная инфильтрация перибронхиальной ткани без признаков эпителиотропизма); обострение (диффузный, часто муфтообразный характер перибронхиальной инфильтрации, значительная примесь плазмоцитов и нейтрофильных гранулоцитов среди клеток инфильтрата, признаки повреждения бронхиального эпителия, отек стромы).

Результаты хирургического лечения трактовали следующим образом: полный клинический эффект (ликвидация полостей распада и прекращение бактериовыделения, отсутствие осложнений); улучшение (ликвидация бактериовыделения, сохранение полостных изменений, отсутствие осложнений или ликвидация полостных измененийи и развития осложнений); ухудшение (прогрессирование туберкулезного процесса, сохранение или появление бактериовыделения, сохранение полостных изменений, наличие/ отсутствие осложнений).

Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия χ2 Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот <10), точного критерия Фишера (ТТФ), если хотя бы одна из сравниваемых частот была <5. Для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение рисков (RR) с 95% доверительными интервалами. Для анализа связи переменных использована ранговая корреляция Спирмена. В качестве критического уровня значимости принято значение $p$<0,05.

## Результаты исследования

Объем резекционных вмешательств в группах представлен в табл. 1, статистически значимых различий между группами не было. В обеих группах преобладали пациенты, которым выполнена комбинированная резекция легкого: в ОГ –29 (59,2%, 95% ДИ 45,2%-71,8%) и 49 случаев в группе сравнения (50,0%, 95% ДИ 40,3% – 59,7%), p=0,29.

***Таблица 1.*** **Объем оперативного вмешательства в группах.**

***Table 1.*** **The scope of surgical interventions in the groups**

| Объем оперативного вмешательства | | Группы больных | | *p* |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ (*n*=49) | ГС (*n*=98) | |
| Сегментарная резекция | абс. | 7 | 20 | 0,36 |
| | % | 14,3% | 20,4% | |
| Бисегментэктомия | абс. | 0 | 5 | 0,16 |
| | % | 0,0% | 5,1% | |
| Комбинированная резекция (до 3 сегментов) | абс. | 15 | 27 | 0,69 |
| | % | 30,6% | 27,6% | |
| Комбинированная резекция (более 4 сегментов) | абс. | 14 | 22 | 0,41 |
| | % | 28,6% | 22,4% | |
| Лоб/ Билобэктомия | абс. | 9 | 15 | 0,63 |
| | % | 18,4% | 15,3% | |
| Пневмонэктомия | абс. | 4 | 9 | 0,91 |
| | % | 8,2% | 9,2% | |

При гистологическом исследовании резецированной легочной ткани установлено, что у 22/49 (44,9%, 95% ДИ 31,9% – 58,7%) пациентов ОГ и у 43/98 (43,9%, 95% ДИ 34,5% – 53,8%) ГС (p=0,9) наблюдалась слабовыраженная активность туберкулезного процесса. Выраженная активность туберкулезного процесса установлена у 21/49 больного (42,86%, 95% ДИ 30,01%-56,74%) ОГ и у 29/98 (29,6%, 95% ДИ 21,4% – 39,3%) в ГС (p=0,11). Отсутствие активности установлено у 6/49 (12,2%, 95% ДИ 5,4%-24,3%) и у 26/98 (26,5%, 95% ДИ 18,8%-36,1%) случаев соответственно (p=0,08). Таким образом, статистических различий по степени активности туберкулезного процесса между группами не получено.

При гистологическом исследовании стенок бронха в зоне резекции полное отсутствие воспалительных изменений в ГС было только у 17/98 (17,4%) пациентов, в ОГ таких пациентов не было 0/49 (0%), статистически значимая разница(p=0,005). У пациентов ОГ несколько чаще встречалось туберкулезное поражение в месте резекции бронха – у 31/49 (63,3%, 95% ДИ 49,2%-75,4%) против 46/98 (46,9%, 95% ДИ 37,4%-56,8%) больных в ГС (p=0,06). Признаки неспецифического воспаления в месте резекции бронха фиксировались с одинаковой частотой – у 18/49 (36,7%, 95% ДИ 24,6%-50,8%) в ОГ и у 35/98 (35,71%, 95% ДИ 26,92%-45,59%) пациентов в ГС (p=0,9).

Было проведено сопоставление патоморфологических изменений в стенке бронха в зоне резекции и результатов биопсии слизистой при бронхоскопии. Установлено, что у пациентов ОГ туберкулезные изменения при эндоскопической биопсии в 100% случаев определялись в зоне резекции бронха. Неспецифическое же воспаление при бронхобиопсии подтверждено в зоне резекции бронха только в 52,9% случаях, а в 47,1% диагностировано туберкулезное поражение.

При гистологическом установлении выраженной степени туберкулезного процесса в легких частота выявления туберкулезного поражения бронха составила 18/49 (36,73%; 95% ДИ 24,63%-50,77%) в ОГ и 24/98 (24,49%; 95% ДИ 16,99%-33,91%) пациента в ГС (p=0,12). При слабовыраженной активности туберкулеза – 12/49 (24,5% (95% ДИ 14,47%-38,22%) в ОС и 17/98 (17,35%; 95% ДИ 11,02%-26,13%) в ГС (p=0,3). Таким образом, в ГС в 1,56 раза чаще (ОР 1,56; 95% ДИ 1,41-1,71; p=0,03) отсутствие активности туберкулезного процесса в легких (гистологически) совпадало с отсутствием воспалительных изменений в стенке резецированного бронха. В ОГ установлено, что при значительной степени локальных воспалительных явлений в бронхах, диагностированных при бронхоскопии, возрастает частота гистологического выявления туберкулезного поражения бронха в месте резекции (коэффициент корреляции Спирмена 0,193; p=0,028). При этом нет четкой корреляционной связи между выявленной активностью туберкулезного процесса в резецированной легочной ткани и степенью воспалительных изменений, установленных при эндоскопии (коэффициент корреляции Спирмена 0,073, p=0,38).

Гистологически в резецированном материале признаки обострения хронического бронхита зарегистрированы в ОГ у 9/49 (18,4%) больных, в ГС таких случаев не наблюдалось, RR 3,45 (95% ДИ 2,98-3,92) (табл. 2).

***Таблица 2.*** **Частота патоморфологических признаков хронического бронхита у больных в группах.**

***Table 2.*** **Frequency of pathomorphological signs of chronic bronchitis in patients from the groups.**

| Признаки хронического бронхита | Группы больных | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | ОГ (*n*=49) | | ГС (*n*=98) | | |
| | абс. | % | абс. | % | |
| Нет | 18 | 36,7% | 50 | 51,0% | 0,1 |
| Есть | 22 | 44,9% | 48 | 49,0% | 0,64 |
| Стадия обострения | 9 | 18,4% | 0 | ,00% | 0,0001 |

Непосредственные результаты хирургического лечения у больных по группам представлены

в табл. 3. Летальный исход зафиксирован только в ГС (1/98 (1%) – пациент после проведенной заключительной пневмонэктомии, осложнившейся геморрагическим шоком). По другим результатам хирургического лечения статистически значимых различий не выявлено.

***Таблица 3.*** **Непосредственные результаты хирургического лечения у пациентов по группам**

***Table 3.*** **Immediate results of surgical treatment in patients by the groups**

| Результат лечения | | Группы больных | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ (*n*=49) | ГС (*n*=98) | |
| Полный клинический эффект | абс. | 37 | 69 | 0,51 |
| | % | 75,5% | 69,4% | |
| Улучшение | абс. | 9 | 24 | 0,4 |
| | % | 18,4% | 24,5% | |
| Ухудшение | абс. | 3 | 5 | 0,89 |
| | % | 6,1% | 5,1% | |
| Летальный исход | абс. | 0 | 1 | 1,4 |
| | % | 0,0% | 1,0% | |

Отсутствие осложнений хирургического лечения зафиксировано у 39 (79,6%, 95% ДИ 66,2%-88,1%) больных ОГ и у 71 (72,5%, 95% ДИ 62,8%-80,4%) пациента ГС (p=0,34). Также не выявлено статистической разницы в структуре осложнений между группами (табл. 4).

***Таблица 4.*** **Структура осложнений резекционного вмешательства у больных по группам**

***Table 4.*** **The structure of complications of resection interventions in patients by the groups**

| Виды осложнений | | Группы больных | | *p* |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ (*n*=49) | ГС (*n*=97*) | |
| Нет осложнений | абс. | 39 | 71 | 0,34 |
| | % | 79,6% | 72,4% | |
| Длительный сброс по дренажам | абс. | 6 | 18 | 0,34 |
| | % | 12,2% | 18,4% | |
| Формирование бронхоплеврального свища | абс. | 2 | 5 | 0,57 |
| | % | 4,1% | 5,1% | |
| Эмпиема плевры | абс. | 2 | 4 | 0,65 |
| | % | 4,1% | 4,1% | |

*Примечание: * – в ГС отдаленные результаты анализировались у 97 пациентов, т.к. 1 пациент, умерший сразу после операции, не учитывался (здесь и в табл. 5)*
*Note: * – in Comparison Group, postponed results were analyzed in 97 patients because 1 patient who died immediately after surgery was excluded from the analysis (here and in Table 5)*

При сопоставлении осложнений хирургического вмешательства с активностью туберкулезного процесса в легком по гистологическим данным установлено, что частота развития осложнений коррелирует со степенью активности туберкулезного процесса в легком (коэффициент корреляции Спирмена 0,427, p <0,0001).

Отдаленные результаты хирургического лечения представлены в табл. 5. Они оценивались в среднем через 43,29±15,7 мес.: минимум составил 28 мес., максимум наблюдения – 75 мес. Разницы между группами по всем видам зарегистрированных исходов не выявлено.

***Таблица 5.*** **Отдаленные результаты хирургического лечения у пациентов по группам**

***Table 5.*** **Postponed results of surgical treatment in patients by the groups**

| Клинический эффект | | группа | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | ОГ *n*=49 | ГС *n*=97* | |
| Полный клинический эффект | абс. | 42 | 89 | 0,34 |
| | % | 85,7 | 91,8 | |
| Обострение | абс | 5 | 5 | 0,41 |
| | % | 10,2% | 5,2% | |
| Рецидив | абс. | 1 | 3 | 0,85 |
| | % | 2,0% | 3,1% | |
| Летальный исход | абс. | 1 | 1 | 0,8 |
| | % | 2,0% | 1,0% | |

*Примечание: *в ГС отдаленные результаты анализировались у 97 пациентов, т.к. 1 пациент, умерший сразу после операции, не учитывался.*
*Note: * in Comparison Group, postponed results were analyzed in 97 patients because 1 patient who died immediately after surgery was excluded from the analysis*

## Выводы

1. Выявление признаков локального воспаления в БД при эндоскопическом исследовании в 3,5 раза повышало вероятность обнаружения признаков обострения хронического бронхита при гистологическом исследовании резекционного материала. Воспалительные изменения в резецированном бронхе в группе с локальными эндоскопическими воспалительными изменениями (ОГ) в 1,5 раза чаще имели туберкулезный характер, чем в группе без эндоскопической патологии (ГС).
2. При выявлении туберкулезных изменений при эндоскопической биопсии бронха оно было в 100% случаев обнаружено в стенке резецированного бронха. Неспецифическое воспаление, установленное при бронхобиопсии, было подтверждено только в 52,9% случаев, а в 47,1% – диагностировано туберкулезное поражение бронха в месте резекции.

3. При увеличении степени воспалительных явлений в бронхиальном дереве (эндоскопия и бронхобиопсия) у больных туберкулезом возрастает частота выявления туберкулезного поражения бронха в месте резекции. При этом отсутствует корреляционная связь между активностью туберкулезного процесса в легочном очаге и степенью воспалительных изменений в бронхах.

4. Воспалительные изменения в бронхиальном дереве, выявленные при эндоскопическом исследовании, не оказали значимого влияния на возникновение осложнений хирургического лечения ни по частоте возникновения, ни по их структуре. Развитие осложнений хирургического вмешательства зависело от степени активности туберкулезного процесса в легком.

5. Наличие у пациентов локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве не влияло на результаты хирургического лечения в целом.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдиенко К. А., Краснов В. А., Краснов Д. В., Грищенко Н. Г., Рейхруд М. В., Кононенко В. Г. Морфологическая картина стенки бронха в месте резекции у больных туберкулезом легких после перибронхиальной лимфотропной или ингаляционной терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 49-54. https://10.21292/2075-1230-2018-96-12-49-54
2. Лукомский Г.И. Бронхология: монография. М.:Медицина, 1973. - 360с.
3. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. Москва,2013.
4. Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И. Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции //Туберкулез и болезни легких. – 2022, Том 100, № 4. – P.33-40. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40
5. Пехтусов В.А., Татаринцев А.В., Гиллер Д.Б., Бижанов А.Б., Ениленис И.И. Влияние хирургической санации контингентов больных деструктивным туберкулезом на основные показатели распространенности и смертности от туберкулеза// Хирургия. – 2020. - № 2. - С. 48-52. https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148
6. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Том 96, № 3. – P. 24-28. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28;
7. Giller D. B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2018. – Vol. 53, No 5. - P. 967-972. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447
8. Marrone M. T., Venkataramanan V., Goodman M., Hill A. C., Jereb J. A., Mase, S. R. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 6–16.

## REFERENCES

1. Avdienko K.A., Krasnov V.A., Krasnov D.V., Grischenko N.G., Reykhrud M.V., Kononenko V.G.The morphological pattern of bronchial wall at the place of resection in pulmonary tuberculosis patients after peribronchial lymphotropic or inhalation therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 12, pp. 49-54. (In Russ.) https://10.21292/2075-1230-2018-96-12-49-54
2. Lukomskiy G.I. *Bronkhologiya: monografiya.* [Bronchology. The monograph]. Moscow, Meditsina Publ., 1973, 360 p.
3. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh.* [National clinical recommendations on the use of surgery in pulmonary tuberculosis treatment]. Natsionalnaya Assotsiatsiya Ftiziatrov Publ., Assotsiatsiya Torakalnykh Khirurgov Rossii Publ., Moscow, 2013.
4. Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I. The structure of intra- and postoperative complications after surgery for fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and their impact on the surgery outcome. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 4, pp. 33-40. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40
5. Pekhtusov V.A., Tatarintsev A.V., Giller D.B., Bizhanov A.B., Enilenis I.I. The impact of surgical sanation of patients with destructive tuberculosis on the tuberculosis prevalence and mortality. *Khirurgiya*. 2020, no. 2, pp. 48-52. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148
6. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. The postponed treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 3, pp. 24-28. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28;
7. Giller D.B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.,* 2018, vol. 53, no. 5, pp. 967-972. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447
8. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M., Hill A.C., Jereb J.A., Mase S.R. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, vol. 17, no. 1, pp. 6-16.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.:+7 (383) 203-78-25*

***Лаушкина Жанна Александровна***
*Д. м. н, заведующая научно-исследовательским отделом прикладных научных исследований*
*E-mail: zlaosh@list.ru*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health,*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: + 7 (383) 203-78-25*

**Zhanna A. Laushkina**
*Doctor of Medical Sciences,*
*Head of Applied Research Department*
*Email: zlaosh@list.ru*

***Склюев Сергей Валерьевич***
*К. м. н., заведующий эндоскопическим отделением*
*E-mail: elphyn@yandex.ru*

***Скворцов Дмитрий Анатольевич***
*К. м. н., заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением*
*E-mail: Skvortsov71@bk.ru*

***Ставицкая Наталия Васильевна***
*Д. м. н., директор*
*E-mail: director@nsk-niit.ru*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ*
*630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д.52.*

***Краснов Денис Владимирович***
*Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии*
*Тел.: +7 (383) 299-29-22.*
*E-mail: krasnov77@bk.ru*

**Sergey V. Sklyuev**
*Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopy Department*
*Email: elphyn@yandex.ru*

**Dmitry A. Skvortsov**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Head of Tuberculosis Pulmonary Surgery Department*
*Email: Skvortsov71@bk.ru*

**Natalia V. Stavitskaya**
*Doctor of Medical Sciences, Director*
*Email: director@nsk-niit.ru*

*Novosibirsk State Medical University,*
*Russian Ministry of Health*
*52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091*

**Denis V. Krasnov**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Associate Professor of Phthisiopulmonology Department*
*Phone: +7 (383) 299-29-22.*
*Email: krasnov77@bk.ru*

Поступила 20.12.2022

Submitted as of 20.12.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:616.98:615.8
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-32-38

# Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

*Е. М. ЖУКОВА, Н. В. СТАВИЦКАЯ, Е. Ю. ПУШКАРЕВА, О. А. СМОЛЕНЦЕВА*

**ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ**

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить основные эффекты ингаляционного введения препарата сурфактанта в интенсивной фазе химиотерапии по режимам, включающим препараты бедаквилин и линезолид у больных туберкулезом с МЛУ на фоне ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, открытое, контролируемое проспективное когортное исследование. Включено 80 больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, которые были рандомизированы в две группы: СТ+ – 40 больных, которые в дополнение к противотуберкулезной терапии, содержащей бедаквилин и линезолид, в интенсивную фазу получали ингаляции суспензией препарата сурфактант-БЛ по схеме, курс – 28 процедур занимал 2 мес., суммарная доза сурфактанта – 700 мг; группу (СТ-) – 40 пациентов, которые получали только противотуберкулезную терапию. Для оценки выраженности респираторных симптомов у пациентов использовали разработанную нами балльную шкалу. Все пациенты получали также антиретровирусную терапию (АРТ).

**Результаты.** В группе СТ+ по сравнению с СТ- отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования, повышение частоты закрытия полостей распада на 21,2%, а прекращение бактериовыделения на 28,6%. Это выше, чем в группе СТ-, и это за короткий срок в 10 недель. Ни у одного пациента не было нежелательных реакций на ингаляции сурфактанта. У пациентов курс лечения сурфактантом хорошо сочетался с режимами противотуберкулезной химиотерапии для МЛУ-ТБ, включающими бедаквилин и линезолид, а также с АРТ.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, МЛУ туберкулез, сурфактант, противотуберкулезная химиотерапия, бедаквилин, линезолид.

**Для цитирования:** Жукова Е. М., Ставицкая Н. В., Пушкарева Е. Ю., Смоленцева О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 32–38 http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-32-38

## Inhalation Surfactant Therapy within Comprehensive Treatment of HIV-Infected Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis

*E. M. ZHUKOVA, N. V. STAVITSKAYA, E. YU. PUSHKAREVA, O. A. SMOLENTSEVA*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the main effects of surfactant inhalations during the intensive phase of chemotherapy with the regimen containing bedaquiline and linezolid in HIV-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis.

**Subjects and Methods.** A single-center, open-label, controlled prospective cohort study was conducted. 80 patients with MDR-TB/HIV were enrolled in the study and randomized into two groups: ST+ Group included 40 patients who in addition to anti-tuberculosis therapy containing bedaquiline and linezolid during the intensive phase received inhalation of the suspension of Surfactant-BL according to a certain regimen. The course of 28 inhalations took 2 months, the total dose of surfactant was 700 mg. ST- Group included 40 patients who received anti-tuberculosis therapy only. To assess the severity of respiratory symptoms in patients, we used our own scoring. All patients also received antiretroviral therapy.

**Results.** In the ST+ Group versus ST- Group, there was a decrease in the severity of tuberculosis clinical manifestations and timing of their relief, higher frequency of cavity healing by 21.2%, and faster sputum conversion by 28.6%. These rates are higher than in ST- Group and this is a short period of 10 weeks. None of the patients developed adverse reactions to surfactant inhalations. Patients tolerated well the combination of surfactant therapy, MDR TB chemotherapy containing bedaquiline and linezolid, and ART.

*Key words:* HIV infection, multiple drug tuberculosis, surfactant, anti-tuberculosis chemotherapy, bedaquiline, linezolid.

**For citation:** Zhukova E.M., Stavitskaya N.V., Pushkareva E.Yu., Smolentseva O.A. Inhalation surfactant therapy within comprehensive treatment of HIV-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 1S, pp. 32–38. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-32-38

*Для корреспонденции:*
Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

*Correspondence:*
Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem@ngs.ru

## Введение

Эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) этот показатель составляет лишь 41% [2].

Сибирский федеральный округ (СФО) остается неблагополучным по туберкулезу и распространенности ВИЧ-инфекции среди округов РФ [9, 18]. В СФО в 2021 г. среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом 38,7% были ВИЧ- позитивными. Практически все показатели, отражающие эффективность лечения больных ТБ, в СФО ниже, чем в РФ [9, 23]. Проведение современных режимов химиотерапии туберкулеза у таких пациентов затруднено высокой коморбидностью, неизбежной полипрагмазией, большой частотой нежелательных реакций (НР) на препараты и их сочетания, низкой приверженностью пациентов к лечению.

Одной из ключевых современных тенденций фтизиатрии является широкое внедрение краткосрочных режимов химиотерапии (ХТ) туберкулеза без потери эффективности. Важной составляющей успеха новых подходов к лечению является подбор препаратов патогенетического сопровождения [2], способствующих, в частности, интенсификации процессов заживления в пораженной легочной ткани.

Установлено, что легочный сурфактант, наряду с участием в процессе осуществления дыхания обеспечивает молекулярные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета легких и обладает противовоспалительными свойствами [3, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22]. Дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа его синтезирующих, рассматривается как ведущая причина коллабирования альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. В условиях воспаления одновременно происходит активная утилизация компонентов сурфактанта, связанная со стимуляцией альвеолярных макрофагов, участвующих в фагоцитозе Mycobacterium tuberculosis. Одновременное снижение продукции компонентов сурфактанта в пораженных участках легких и усиление его потребления в прилегающей интактной легочной ткани приводят к дезорганизации мономолекулярной пленки сурфактанта на внутренней поверхности альвеол, их коллабированию и прогрессии дыхательной недостаточности [3, 4, 5, 6, 20].

В настоящее время в клинике активно используется нативный препарат сурфактанта (сурфактант-БЛ, РФ), выделенный из легких крупного рогатого скота, близкий по составу и свойствам сурфактанту легкого человека. Установленная клиническая эффективность и безопасность ингаляций сурфактанта при лечении туберкулеза, в том числе с МЛУ, послужили основанием рекомендовать препараты сурфактанта для коррекции нарушений сурфактантной системы легких [5, 8, 12, 13]. Сурфактант-терапия (СТ) успешно использовалась у больных туберкулезом, при лечении которых применялись препараты основного и резервного ряда, однако когортных исследований больных туберкулезом, получающих режимы химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, деламанид) не проводилось.

Опыт применения сурфактанта для лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции практически ограничивается единичными наблюдениями [1]. Позитивным фактором экспериментального морфологического подтверждения эффективности экзогенных сурфактантов и накопленный во фтизиатрической практике опыт послужили предпосылками для применения нами ингаляционной терапии сурфактантом у наиболее сложного контингента пациентов – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции.

## Цель исследования

Оценить основные эффекты применения ингаляционного введения препарата нативного сурфактанта в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид у больных МЛУ туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции.

## Материалы и методы

Исследование одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в период 2022-2023 гг. В исследование включены 80 пациентов. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; наличие МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. Критерии невключения: беременность и кормление грудью; анамнестические указания на легочное кровотечение; индивидуальная лекарственная непереносимость, не позволяющая назначить полную комбинацию противотуберкулезных препаратов по режиму МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ или невозможность их включения в схему из-за сопутствующих заболеваний; индивидуальная лекарственная непереносимость препарата сурфактанта; сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации. Исследование проводили на основании решения локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» по утвержденному протоколу. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на исследование.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 группы – СТ+ и СТ –, по 40 больных в каждой. Пациентам группы СТ+ со второй недели химиотерапии туберкулеза назначали сурфактант-БЛ (ООО "Биосурф", Санкт-Петербург,

Россия) в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «в комплексной терапии туберкулеза легких» на фоне развёрнутой противотуберкулёзной химиотерапии. Эмульсия сурфактанта-БЛ назначалась в ингаляциях в дозе 25 мг 5 раз в неделю первые 2 недели, а затем – следующие 6 недель по 3 раза в неделю (методика описана [4, 5]). Ингаляции проводили с помощью компрессорного ингалятора NE-C300 Complete (NE-C300-RU) до еды или через 1,5-2 часа после приема пищи. Продолжительность курса составляла 8 недель, суммарная доза сурфактанта – 700 мг. Больные в группе СТ– также получали противотуберкулезную химиотерапию с учетом актуальных клинических рекомендаций [12] без ингаляций сурфактанта.

Началом лечения в группах был определен первый день получения полной схемы противотуберкулезных препаратов (ПТП), точкой контроля был избран период получения 74 полных доз ПТП (в группе СТ+ это совпадало с завершением курса сурфактанта).

Сравнение клинико-лабораторных показателей и оценка результатов лечения: наличие и выраженность респираторных симптомов; уменьшение/прекращение бактериовыделения методами микроскопии и посева (на жидких питательных средах в автоматизированной системе Bactec MGIT 960); изменения рентгенологической картины (темпы рассасывания специфического процесса, закрытия единственной или одной из полостей распада). Оценка выраженности респираторных симптомов проводилась в соответствии с разработанной нами шкалой, представленной в перечне 1.

Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам. В группах СТ+ и СТ- преобладали пациенты в возрасте до 50 лет (36 (90%) и 37 (92,5%) соответственно), мужчин было 30 (75%) и 31 (77,5%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 57,5% и 47,5% больных соответственно, рецидив туберкулеза – у 30% и 32,5%, хроническое течение туберкулеза – у 12,5% и у 20%. Инфильтративный, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез в группе СТ+ был в 37,5%, 30% и 30%, в группе СТ- в 32,5%, 37,5% и 32,5% соответственно.

У всех пациентов в группах СТ+ и СТ- был туберкулез с МЛУ (критерий включения), из них туберкулез с пре-ШЛУ выявлен в 42,5% и 47,5% случаях соответственно. Всего было зарегистрировано более тридцати вариантов лекарственной устойчивости возбудителя (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного и резервного ряда. Значимых различий в распределении пациентов по профилю устойчивости МБТ между группами не установлено.

Другие сопутствующие заболевания, кроме ВИЧ-инфекции (критерий включения), были выявлены у всех пациентов от одной до семи разных нозологий. Наиболее часто встречались: хроническая обструктивная болезнь легких, патология желудочно-кишечного тракта, вирусные гепатиты; различий между группами по спектру и количеству сопутствующих заболеваний не было. У всех пациентов ВИЧ-инфекция установлена на догоспитальном этапе, IVБ стадия была у 92,5% (в группе СТ+0 и у 77,5% в группе СТ-, IV В стадия – у 7,5% и 22,5% соответственно (p=0,11). Все пациенты принимали трехкомпонентную антиретровирусную терапию.

Противотуберкулезную терапию в интенсивной фазе проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12] по режимам для МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулезных препаратов, служило сочетание препаратов группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид) с циклосерином.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней (m). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и $\chi^2$ Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ) при непараметрических данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

**Перечень 1. Оценка выраженности респираторных симптомов (в баллах)**

**List 1. Assessment of respiratory symptoms intensity (in scores)**

| Симптом | 1 балл | 2 балла | 3 балла | 4 балла |
|---|---|---|---|---|
| Кашель | Только утром | Редкие эпизоды (2-3), в течение дня | Частые эпизоды (более 3 раз), в течение дня. | – |
| Количество отделяемой мокроты | Скудное количество, непостоянный симптом | Скудное количество, постоянно | Умеренное количество (до 50 мл), в течение дня | Более 50 мл в течение дня |
| Одышка | Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение | Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности | Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние до 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности | Одышка делает невозможным выходить за пределы дома, возникает при одевании и раздевании |

## Результаты исследования

Данные о частоте, выраженности респираторных симптомов (РС) у пациентов сравниваемых групп до лечения и в точке контроля представлены в таблице 1. Отмечено уменьшение доли больных с респираторными симптомами, среди которых ведущим был кашель. На старте лечения у большинства пациентов кашель был постоянным (каждый день) и эпизодическим (до 2-3 раз в день). В группе СТ+ в точке контроля отмечено статистически значимое снижение не только числа пациентов с жалобой на кашель (с 34 до 15 пациентов), но и выраженности этого симптома (M+m с 1,5±0,1 до 1±0 балла, p<0,001). Значимых различий в динамике частоты и выраженности кашля в группе СТ- не обнаружено (M+m с 1,5±0,1 до 1,4±0,1 балла, p>0,05).

Вторым по частоте встречаемости респираторным симптомом было отделение мокроты. До лечения преимущественно отмечалось выделение мокроты в скудном количестве постоянно, каждый день. Ранний клинический эффект назначения ингаляций сурфактанта у большинства (34/40 (82,5%)) больных прежде всего проявился в улучшении экспектoрации мокроты и в увеличении ее количества уже после ингаляций 3-4 доз сурфактанта, при этом все пациенты отмечали, что мокрота отходит легко без всяких усилий, ни у одного из них не отмечалось приступов кашля. В последующем количество мокроты уменьшалось, а затем исчезло. Подобный эффект СТ (увеличение количества мокроты и облегчение ее отхождения) у пациентов после первых ингаляций был описан ранее другими исследователями, расценивался как критерий «хорошего ответа на сурфактант-терапию». Видимо, такая позитивная динамика была обусловлена активацией мукоцилиарного клиренса и улучшением дренажной функции бронхов [5, 10, 11].

В точке контроля отмечено, что в группе СТ+ имелось значимое снижение частоты пациентов, выделяющих мокроту, а также уменьшение ее количества (M+m с 2,3±0,1 до 1±0 баллов, p<0,05). В группе СТ- число лиц с выделением мокроты и интенсивность этого РС (M+m с 2,2 ±0,1 до 1,74±0,16) статистически значимо не изменились.

Третьим по частоте встречаемости РС у исследуемых лиц была одышка. В точке контроля число пациентов в группе СТ+, предъявляющих жалобу на одышку, снизилось (табл. 1), также уменьшилась интенсивность одышки (M+m с 1,4±0,1 до 0,9±0,09 балла, p < 0,05). В группе СТ- число лиц с жалобой на одышку снизилось незначительно (с 23 до 19), а средняя ее выраженность не изменилась (M+m 1,3±0,1 балла).

Таким образом, к моменту контрольной точки динамика частоты и выраженности РС у пациентов группы СТ+ по сравнению с группой СТ- была более выраженной и статистически значимой по сравнению с началом лечения.

***Таблица 1.*** **Частота и выраженность респираторных симптомов в процессе лечения в группах СТ+ и СТ-**

***Table 1.*** **Incidence and severity of respiratory symptoms in ST+ and ST- Groups**

| Сроки наблюдения | | Респираторные симптомы (РС) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Сумма РС M+m (баллы) | Частота симптома | | | | | |
| | | | кашель абс. | % | мокрота абс. | % | одышка абс. | % |
| группа СТ+ *n*=40 | | | | | | | | |
| 1 | Начало лечения | 1,74±0,07 | 34 | 85 | 28 | 70 | 21 | 52,6 |
| 2 | Контрольная точка | 1,0±0 | 15 | 37,5 | 10 | 25,6 | 10 | 25 |
| группа СТ- *n*=40 | | | | | | | | |
| 3 | Начало лечения | 1,7±0,08 | 33 | 82,5 | 29 | 72,5 | 23 | 57,5 |
| 4 | Контрольная точка | 1,63±0,09 | 26 | 65 | 22 | 55 | 19 | 40 |
| p1-2 | | < 0,001 | 0,00002 | | 0,00001 | | 0,021 | |
| p3-4 | | > 0,05 | 0,13 | | 0,162 | | 0,50 | |
| p1-3 | | > 0,05 | 0,773 | | 0,999 | | 0,66 | |
| p2-4 | | < 0,001 | 0,025 | | 0,012 | | 0,062 | |

*Примечание: p – уровень статистической значимости разницы между аналогичными данными в строках.*
*Note: p is the level of statistical significance of the difference between similar data in the rows.*

При начале лечения симптомы туберкулезной интоксикации в группах СТ+ и СТ- отмечены в 72,5% и 67,9%, p = 0,63). В контрольной точке симптомы интоксикации купировались у 45% пациентов группы СТ+ и лишь у 25% в группе СТ- (p=0,006). У пациентов СТ+ по сравнению с СТ- отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 5,3 недели, соответственно (p < 0,05).

Анализ полученных данных показал, что раннее использование СТ в интенсивную фазу химиотерапии по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ позволило добиться выраженной положительной динамики по сравнению с группой сравнения, не принимавшей сурфактант.

Динамика бактериовыделения у пациентов обеих групп представлена в таблице 2. У пациентов с положительной бактериоскопией мокроты в группах СТ+ и СТ- бактериовыделение было умеренным (в 40,9% и 47,4% случаев), обильным (в 31,8% и 47,4% случаев) и скудным (в 27,3% и 22,2% случаев соответственно). В контрольной точке бактериовыделение прекратилось у 18 (81,8%) из 22 пациентов группы СТ+, имевших бактериовыделение до начала лечения. У остальных 4 пациентов (все с исходным массивным бактериовыделением – более 100 МБТ в поле зрения) массивность бактериовыделения снизилась до 10 МБТ в поле зрения.

В группе СТ- негативация мокроты наблюдалась лишь в 9/18 (50%) случаев, снижение массивности бактериовыделения отмечено у 5 пациентов, а у 4 оно сохранялось на прежнем уровне. Кроме того, в группе СТ- у 1 пациента было зарегистрировано появление бактериовыделения при исходном его отсутствии.

***Таблица 2.*** **Динамика бактериовыделения у больных групп СТ+ и СТ-**

***Table 2.*** **Changes in bacillary excretion in ST+ and ST- Groups**

| Группы | Число больных | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Бактериоскопия + до лечения | | Бактериоскопия – в точке контроля по завершению лечения | | Посев (Bactec) + до лечения | | Посев (Bactec) – в точке контроля | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| СТ+ | 22 | 55%* | 18 | 81,8%** | 28 | 70%* | 22 | 78,6%** |
| *p* | | | 0,046 | | | | 0,04 | |
| СТ- | 18 | 45%* | 9 | 50%** | 24 | 60%* | 12 | 50%** |

*Примечание: * – доля (%) относительно всех больных в группе; ** – доля (%) относительно выборки с бактериовыделением*
*Note: * - the proportion (%) relative to all patients in the group; ** - the proportion (%) relative to the sample with the positive result of sputum smear*

Достигнутый эффект применения сурфактанта – прекращение/снижение массивности бактериовыделения, очевидно, был обусловлен улучшением дренажной функции бронхов, механическим удалением части популяции МБТ с мокротой, улучшением условий воздействия ПТП на возбудителя, что описано в литературе при оценке действия сурфактанта у больных туберкулезом [5, 8, 10, 11, 15].

Рентгенологическое обследование в группах показало преобладание распространенных деструктивных процессов в легких. В СТ+, СТ- группах поражение в пределах одной доли легкого было только у 14 (35%) и 13 (32,5%) человек соответственно; поражение в пределах двух долей легкого зарегистрировано у 16 (40%) и 14 (35%) человек соответственно (p = 0,66). Поражение свыше двух долей легкого наблюдали у 10 (25%) и 13 (32,5%) пациентов (p = 0,62). У большинства больных СТ+ и СТ- преобладал экссудативный тип воспаления (у 27 (67,5%) и у 25 (62,5%), продуктивный тип встречался реже (у 13 (32,5%) и у 15 (37,5%), соответственно, p = 0,82).

Инволюция специфических изменений в легочной ткани в группе СТ+ происходила успешнее, чем в СТ-, так в контрольной точке частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений установлено у 65% и у 42,5% больных соответственно (p = 0,048). В группах СТ+, СТ- наличие полостей распада в легких зарегистрировано у 33/40 (82,5%) пациентов в каждой группе. По две полости распада 2см и менее было у 16/33 (48,5%) больных СТ+ и у 18/33 (54,6%) СТ- ($p$> 0,05). Одиночные пневмониогенные полости мелких и средних размеров (более 2 до 4 см) встречались у 9/33 (27,3%) больных в группе СТ+ и 8/33 (24,2%) – в группе СТ- ($p$> 0,05). Крупные (4 см и более в диаметре) полости распада зарегистрировали в 8/33 (24,2%) случаях в СТ+ и в 7/33 (21,2%) – в группе СТ- ($p$> 0,05). В контрольной точке в группе СТ+ отметили закрытие полостей распада (единственной или одной из нескольких) у 12/33 (36,4%) пациентов, что в 2,4 раза выше этого показателя в группе СТ- (5/33 (15,2%), X2=3,9; p < 0,05. То есть комплексное лечение с включением ранней сурфактант-терапии способствовало ускорению репаративных процессов в легочной паренхиме больных с сочетанием МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.

До лечения у пациентов групп СТ+ и СТ- было отмечено выраженное иммунодефицитное состояние: среднее количество CD4+-лимфоцитов составило 334,8±185,6 и 314,8±189,1 кл/мкл, соответственно, вирусная нагрузка была 1,6 × 105 и 1,4 × 106 копий/мкл, при этом статистически значимых различий между группами не было ($p$ = 0,81). В контрольной точке среднее количество CD4+-лимфоцитов у пациентов СТ+ увеличилось до 452,3 ± 187,5 кл/мкл, средняя вирусная нагрузка снизилась до 5,7 × 103 копий/мл, у пациентов СТ- в меньшей степени отмечено положительное изменение характеристик: среднее количество CD4+-лимфоцитов составило 341,2±196,7 кл/мкл, вирусная нагрузка – 5,3 × 105, разница между группами не была статистически значимой.

Как показали исследования, из 40 пациентов СТ+ группы ни у одного не было нежелательных реакций на ингаляции сурфактанта, препарат не вызывал у пациентов каких-либо неприятных ощущений при проведении процедуры.

## Заключение

Широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди ВИЧ-позитивных пациентов требует применения дополнительных способов повышения эффективности лечения. В нашем исследовании продемонстрировано положительное влияние сурфактант – терапии в интенсивной фазе химиотерапии с использованием новых ПТП. Установлено при СТ+: уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования; повышение частоты закрытия полостей распада (единственной или одной из нескольких) у 12/33 (36,4%) против 5/33 (15,2%) в контроле X2=3,9; p < 0,05; повышение частоты прекращение бактериовыделения (18/22 (81,8%) против 9/18 (50%) X2=4,56; p < 0,05. Эти результаты согласуются с данными, полученными при использовании сурфактант- терапии при лечении пациентов с туберкулезом при ВИЧ-негативном статусе [5, 7, 8, 11, 13]. Показана безопасность применения ингаляций сурфактанта у ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ. Продемонстрирована безопасность сочетания СТ с бедаквилином и линезолидом.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е.А., Бородулин Б. Е., Цыганков И. А., Черногаева Г. Ю. Применение сурфактант-терапии при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – С. 34-37.

2. 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. https:// doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.

3. Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Ермола Ю. А., Кубышкин А. В., Кальфа М. А. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированных белков SP-B и SP-C при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Том 14, № 3. – С. 41-46.

4. Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Ерохина М. В., Ловачева О. В. Сурфактантная система легких при туберкулезе. Москва: Нью-терра. – 2013. – 260 с.

5. Ерохин В. В., Ловачева О. В., Лепеха Л. Н., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Розенберг О. А. Комплексное лечение деструктивного туберкулёза лёгких с использованием препарата природного сурфактанта «сурфактант-БЛ»: Метод, рекомендации. – 2010. – 22 с.

6. Ерохин В. В., Романова Л. К. Сурфактантная система легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2000. - С. 167-181.

7. Жемков В. Ф., Ивановский В. Б., Жемкова М. В. и соавт. Использование природного легочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 18-22.

8. Ловачева О. В., Черниченко Н. В., Евгущенко Г. В. и соавт. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. –№ 10. –С. 12-17.

9. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск, 2022. – 105 с.

10. Розенберг О. А., Ловачева О. В., Шаповалов К. Г., Акулова Е. А., Степанова О. В., Сейлиев А. А., Шульга А. Э. Сурфактант-терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Влияние на клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 23-30.

11. Сигаев А. Т., Ловачева О. В., Туровцева Ю. В., Сивокозов И. В. Оценка нарушения мукоцилиарного клиренса у больных туберкулезом легких и коррекция его при сурфактант терапии // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 10. - С. 33-37.

12. Туберкулез у взрослых (Клинические рекомендации). – М., 2022. – 151 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2

13. Яблонский П. К., Гранов А. М., Ерохин В. В., Жемков В. Ф. Сурфактант-терапия в комплексном лечении туберкулёза лёгких // Русский журнал. СПИД, рак и общественное здоровье. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 41-42.

14. Erokhin V. V. Chenichenko N. V. Lepekha L. N. et al. Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). Eur. Respir. J. 2003; 22: (Suppl. 40): 340.

15. Golubinskaya E. P., T. G. Filonenko, A. A. Zinchenko Dependence of sclerotic processes on macrophage activity in fibrous-cavernous tuberculosis // Synergy of Sciences. - 2017. - № 8. - P. 527-532.

16. Iwaarden F. J., van van Golde L. M. J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. Vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. - P. 75-84.

17. Lovacheva O. V., Chenichenko N. V. Lepekha L. N. et al. Use of surfactant-BL (S-BL) in complex treatment of pulmonary TB patients. Eur. Respir. J. 2003; 22: 521-521.

18. Pushkareva E., Kolpakova T. Analysis of medical and social factors of TB/HIV in the Siberian Federal District, the city of Novosibirsk and the region // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56. – P. 1677. DOI:10.1183/13993003

19. Rozenberg O. A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part II) // Gen Reanimatol. - 2014. - Vol. 10, № 5. - P. 69-86.

20. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. Med Hypotheses.2020; 144: 110020.

## REFERENCES

1. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Tsygankov I.A., Chernogaeva G.Yu. Surfactant therapy in developing severe respiratory insufficiency in tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, pp. 34-37. (In Russ.)

2. 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.) https:// doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.

3. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Yu.A., Kubyshkin A.V., Kalfa M.A. Immunohistochemical assessment of surfactant-associated proteins SP-B and SP-C in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinsky Vestnik Bashkortostana,* 2019, vol. 14, no. 3, pp. 41-46. (In Russ.)

4. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Erokhin M.V., Lovacheva O.V. S*urfaktantnaya sistema legkikh pri tuberkuleze.* [Lung surfactant system in tuberculosis]. Moscow, New Terra Publ., 2013, 260 p.

5. Erokhin V.V., Lovacheva O.V., Lepekha L.N., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Rosenberg O.A. *Kompleksnoe lechenie destruktivnogo tuberkulyoza lyogkikh s ispolzovaniem preparata prirodnogo surfaktanta «surfaktantBL»: Metod. rekomendatsii.* [Comprehensive treatment of destructive tuberculosis with the use of natural surfactant of Surfactant-BL: Guidelines]. 2010, 22 p.

6. Erokhin V.V., Romanova L.K. *Surfaktantnaya sistema legkikh. V kn. Kletochnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Lung surfactant system. In: Cellular biology of the lungs in health and pathology. Guidelines for doctors]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 167-181.

7. Zhemkov V.F., Ivanovsky V.B., Zhemkova M.V. et al. Use of natural pulmonary surfactant in the complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 2, pp. 18-22. (In Russ.)

8. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evguschenko G.V. et al. Results of surfactant use for complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh,* 2006, no. 10, pp. 12-17. (In Russ.)

9. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy).* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2022, 105 p.

10. Rozenberg O.A., Lovacheva O.V., Shapovalov K.G., Akulova E.A., Stepanova O.V., Seyliev A.A., Shulga A.E. Surfactant therapy as a part of comprehensive treatment of asthma patients. Impact on clinical signs and external respiration rates. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 9, pp. 23-30. (In Russ.)

11. Sigaev A.T., Lovacheva O.V., Turovtseva Yu.V., Sivokozov I.V. Assessment of mucociliary clearance in pulmonary tuberculosis patients and its management by surfactant therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2011, no. 10, pp. 33-37. (In Russ.)

12. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Moscow, 2022, 151 p. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2

13. Yablonskiy P.K., Granov A.M., Erokhin V.V., Zhemkov V.F. Surfactant therapy in the integral treatment of pulmonary tuberculosis. *Russkiy Journal, SDID, Rak i Obschestvennoye Zdorovie,* 2010, vol. 14, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)

14. Yerokhin V.V., Chernichenko N.V., Lepeha L.N., Lovacheva O.V. et al. Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). *Eur. Respir. J.,* 2003, no. 22, suppl. 40, pp. 340.

15. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G, Zinchenko A.A. Dependence of sclerotic processes on macrophage activity in fibrous-cavernous tuberculosis. *Synergy of Sciences*, 2017, no. 8, pp. 527-532.

16. Iwaarden F.J., van van Golde L, M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. vol. 84, New York, Marcel Dekker Inc, 1995. pp. 75-84.

17. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Lepeha L.N. et al. Use of surfactant-BL (S-BL) in complex treatment of pulmonary TB patients. *Eur. Respir.* J., 2003, no. 22, pp. 521- 521.

18. Pushkareva E., Kolpakova T. Analysis of medical and social factors of TB/HIV in the Siberian Federal District, the city of Novosibirsk and the region. *European Respiratory Journal,* 2020, vol. 56, pp. 1677. doi:10.1183/13993003

19. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part II). *Gen Reanimatol.,* 2014, vol. 10, no. 5, pp. 69-86.

20. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses,* 2020, no. 144, 110020.

21. Raffetseder J., Iakobachvili N., Loitto V., Peters P. J., Lerm M. Retention of EsxA in the capsule-like layer of mycobacterium tuberculosis is associated with cytotoxicity and is counteracted by lung surfactant. Infect. Immun. 2019, 87 (3): e00803-18. Doi: 10.1128/IAI.00803-18. PMID:30602503; PMCID: PMC6386552.

22. 22. Zhao J. W., Jiao L., Guo M. M., Zheng L., Wang X. B., Gao S. H., Ying B. M., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. Exp.Ther. Med. 2020 Nov; 20(5):100. DOI 10.3892/etm.2020.9230.Epub. 2020 Sep 17. PMID: 32973949; PMCID: PMC7507020.

23. 23. Zhukova E., Myshkova E. The effectiveness of the introduction of the updated treatment regimens and microbiological diagnostics MDR/XDR tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2019. – V. 54. – S. 63. – P. 2657.

21. Raffetseder J., Iakobachvili N., Loitto V., Peters P.J., Lerm M. Retention of EsxA in the capsule-like layer of mycobacterium tuberculosis is associated with cytotoxicity and is counteracted by lung surfactant. *Infect. Immun.,* 2019, vol. 87 (3), e00803-18. doi: 10.1128/IAI.00803-18. PMID:30602503; PMCID: PMC6386552.

22. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.M., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. *Exp. Ther. Med.,* 2020, Nov., vol. 20(5), 100. doi: 10.3892/etm.2020.9230.Epub. 2020 Sep 17. PMID: 32973949; PMCID: PMC7507020.

23. Zhukova E., Myshkova E. The effectiveness of the introduction of the updated treatment regimens and microbiological diagnostics MDR/XDR tuberculosis. *European Respiratory Journal,* 2019, vol. 54, s. 63, pp. 2657.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а*
*Тел.: + 7 (383) 203-78-25*

***Жукова Елена Михайловна***
*Д. м. н., ведущий научный сотрудник*
*E-mail: zhukovaem@ngs.ru*

***Ставицкая Наталия Васильевна***
*Д. м. н, директор*
*E-mail: director@nsk-niit.ru*

***Пушкарева Елена Юрьевна***
*К. м. н., заведующий отделением для больных туберкулезом органов дыхания*
*E-mail: elena.pushkareva.79@mail.ru*

***Смоленцева Оксана Александровна***
*Врач-физиотерапевт*
*E-mail: smio77@mail.ru*

Поступила 15.07.2023

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health,*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: + 7 (383) 203-78-25*

***Elena M. Zhukova***
*Doctor of Medical Sciences, Researcher.*
*Email: zhukovaem@ngs.ru*

***Natalia V. Stavitskaya***
*Doctor of Medical Sciences, Director*
*Email: director@nsk-niit.ru*

***Elena Yu. Pushkareva***
*Candidate of Medical Sciences,*
*Head of Respiratory Tuberculosis Department*
*Email: elena.pushkareva.79@mail.ru*

***Oksana A. Smolentseva***
*Physical Therapist*
*Email: smio77@mail.ru*

Submitted as of 15.07.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.8-085.84

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-39-44

# Оценка эффективности применения транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом

*О. А. СЕРОВ, О. А. СМОЛЕНЦЕВА*

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить влияние метода транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 48 пациентов со стандартными режимами химиотерапии туберкулеза, разделенные на две группы. В I группе пациентам дополнительно проводились сеансы мезодиэнцефальной модуляции (МДМ), во II группе не проводились.

**Результаты.** Через два месяца от начала исследования положительная рентгенологическая динамика в I группе регистрировалась чаще – 91,7 % (22/24), во II группе – 62,5 % (15/24) пациентов, ($p$=0,047; $\chi^2$), также как и положительная лабораторная динамика – 91,7 % (22/24) против 66,7 % (16/24), ($p$=0,033; $\chi^2$) соответственно. У пациентов I группы чаще, чем во II группе происходило полное исчезновение или снижение интенсивности симптомов туберкулеза и сопутствующих заболеваний – 79,2% (19/24) против 41,7% (10/24), ($p$=0,009; $\chi^2$). Нежелательные реакции на препараты зарегистрированы в I группе – 16,7 % (4/24), во II – 43,5 % (10/24), ($p$=0,05; $\chi^2$).

*Ключевые слова:* туберкулез легких, коморбидность, мезодиэнцефальная модуляция, эффективность лечения.

**Для цитирования:** Серов О.А., Смоленцева О.А. Оценка эффективности применения транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 39–44. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-39-44

# Evaluation of effectiveness of transcranial mesodiencephalic modulation within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with various comorbidities

*O. A. SEROV, O. A. SMOLENTSEVA*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to study the impact of transcranial mesodiencephalic modulation on effectiveness of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with various comorbidities.

**Subjects and Methods.** 48 patients who received standard regimens of anti-tuberculosis chemotherapy participated in the study; the patients were divided into two groups. In Group 1, patients additionally underwent sessions of mesodiencephalic modulation (MDM), while in Group 2, no MDM was administered.

**Results.** Two months after the start of the study, in Group 1, positive radiological changes were recorded more often – in 91,7% (22/24), in Group 2, positive changes were observed in 62,5% (15/24) of patients ($p$=0,047; $\chi^2$); the same pattern was observed with positive changes of laboratory rates – 91,7% (22/24) versus 66,7% (16/24), ($p$=0,033; $\chi^2$), respectively. In patients of Group 1 compared to Group 2, symptoms of tuberculosis and comorbid conditions fully disappeared or became less intensive in 79,2% (19/24) versus 41,7% (10/24), ($p$=0,009; $\chi^2$). In Group 1, adverse drug reactions were registered in 16,7% (4/24), in Group 2 – 43,5% (10/24), ($p$=0,05; $\chi^2$).

*Key words:* pulmonary tuberculosis, comorbidity, mesodiencephalic modulation, treatment efficacy.

**For citation:** Serov O.A., Smolentseva O.A. Evaluation of effectiveness of transcranial mesodiencephalic modulation within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with various comorbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 39–44. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-39-44

*Для корреспонденции:*
Серов Олег Алексеевич
E-mail: serovoa1964@gmail.com

*Correspondence:*
Oleg A. Serov
Email: serovoa1964@gmail.com

## Введение

Одной из причин, препятствующих эффективному лечению туберкулеза, является сочетание с другими заболеваниями [7, 8, 9, 10, 12]. Частота сопутствующих инфекционных и неинфекционных заболеваний при туберкулезе достигает 85% [2]. Сопутствующие заболевания отягощают течение туберкулеза, предполагают наличие полипрагмазии и риска лекарственных осложнений, снижения эффективности лечения туберкулеза и формирование множественной/широкой лекарственной устойчивости возбудителя [5, 6, 8]. Метод транскраниальная мезодиэнцефальная модуляция (МДМ) позволяет

уменьшить отрицательное влияние сопутствующих заболеваний [3]. Этот физиотерапевтический метод основан на воздействии слабого электрического сигнала с несущей частотой 10 000 Гц, модулированного в низкочастотном диапазоне от 20 до 100 Гц, на срединные структуры (мезодиэнцефальную область) головного мозга, модулируя работу нейроэндокринных центров управления адаптационной системой организма. МДМ оказывает антистрессорный, слабый седативный и обезболивающий эффект, умеренную стимуляцию репаративных процессов, потенцирует действие некоторых фармакологических препаратов (обезболивающих, гипотензивных, противовоспалительных), влияющих на центральную и периферическую нервную систему. При МДМ возможно уменьшение дозировки препаратов при заболеваниях нейрогенного и воспалительного происхождения, усиление клинического эффекта терапии у больных хроническими заболеваниями, сопровождающихся астеническими и депрессивными проявлениями. Отмечено снижение числа и степени осложнений при острых и подострых состояниях организма (травмах, ожогах, отравлениях, инфаркте миокарда, пневмониях, почечно-печеночной недостаточности), уменьшение аллергических реакций [1, 4].

## Цель исследования

Изучить влияние метода транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом.

## Материалы и методы

В исследование включены 48 больных с сочетанием туберкулеза легких и разных хронических заболеваний. Все больные находились на лечении в отделениях ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России в период 2021–2022 гг. Пациенты получали стандартные режимы химиотерапии и были разделены на две группы по 24 человека в каждой.

В I группе пациентам проводились сеансы МДМ, во II группе не проводились.

Пациенты обеих групп получали также медикаментозное лечение сопутствующих заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями по каждой нозологии. Всем больным периодически выполнялись следующие обследования: КТ органов грудной клетки (ОГК), микроскопическое исследование мокроты и смывов из бронхов, клинические (уровень гемоглобина, реакция оседания эритроцитов, показателей лейкоцитарной формулы) и биохимические (мочевина, трансаминазы, креатинин) анализы крови.

По данным КТ ОГК определялась распространенность процесса: ограниченный – 2 сегмента и менее одного легкого, распространенный – все остальные, включая все двусторонние процессы. Динамика процесса оценивалась в баллах: «Положительная динамика» (1 балл) характеризовала уменьшение количества очагов и их размеров, уплотнение очагов, уменьшение перифокальной инфильтрации, уменьшение размера полости и/или ее закрытие, полную инволюцию очаговых и инфильтративных изменений; статус «Без динамики» (2 балла) был при отсутствии изменений рентгенологической картины; статус «Отрицательная динамика» (3 балла) присваивался в случае нарастания очаговых, инфильтративных изменений, увеличения размеров полости распада. Увеличение среднего балла в группе свидетельствовало об увеличении частоты случаев «без динамики» и с «отрицательной динамикой».

Анализ клинико-рентгенологических и лабораторных показателей проводили при поступлении и через два месяца после начала лечения.

Оценка степени коморбидности пациентов проводилась в соответствии с индексом системы Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [11]. Рассчитывалась суммарная оценка по системам органов: 0 – отсутствие заболеваний выбранной системы; 1 – легкое отклонение от нормы или перенесенное в прошлом заболевание; 2 – болезни, требующие назначения медикаментозной терапии; 3 – заболевание, ставшее причиной инвалидности; 4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии.

Для оценки субъективного ощущения болезни у пациентов исследуемых групп были выделены симптомы по основному и сопутствующим заболеваниям. Данное разделение условно, так как далеко не всегда можно определить принадлежность симптома к определенной нозологии. Для характеристики показателей было введено понятие «Балл субъективной симптоматики пациента». Один симптом равен одной жалобе = 1 балл. Общий балл – суммирование всех жалоб пациента. Средний балл высчитывался как количество симптомов (жалоб) в среднем на одного пациента. Чем выше средний балл, тем больше жалоб на одного пациента.

Появление и степень нежелательной реакции на препараты оценивали по изменению температуры тела, биохимических показателей крови (уровень мочевой кислоты, трансаминаз, креатинина), возникновению проявлений по типу крапивницы, тошноты, общего дискомфорта.

Транскраниальная МДМ пациентам I группы проводилась ежедневно 1 раз в день, всего 10 сеансов. Побочные эффекты на МДМ наблюдались только у 4 человек. У 1 пациента после пятой процедуры появилось покраснение в области лба с последующим шелушением кожи, которое было купировано аппликацией противовоспалительной мази, физиотерапия не прерывалась. У остальных 3 пациентов после первой процедуры наблюдалась легкая головная боль, дополнительных назначений

***Таблица 1.*** **Некоторые физиологические показатели у пациентов до начала МДМ**

***Table 1.*** **Certain physiological parameters of the patients prior to MDM**

| Показатели / ед. измерения | M±m | | *p* |
|---|---|---|---|
| | I группа (*n*=24) | II группа (*n*=24) | |
| ЧСС / уд. мин | 79,83±18,26 | 83,46±20,94 | 0,52 |
| ПАД / мм рт.ст. | 40,54±19,56 | 55,75±15,11 | 0,34 |
| Масса тела / кг | 61,25±13,51 | 62,88±15,38 | 0,69 |
| Рост / см | 168,92±9,78 | 170,71±10,27 | 0,54 |
| Индекс массы тела | 21,51±4,58 | 21,48±4,48 | 0,98 |

*Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, ПАД – пульсовое артериальное давление.*
*Note: HR – heart rate, PAP – pulse arterial pressure.*

не было, при следующих сеансах боль не появлялась.

Для обработки предварительно оцифрованных данных использовалась статистическая программа PASW STATISTICS 22.0. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M); стандартная ошибка средней (m). Оценка статистически значимых различий проводилась с использованием $\chi^2$ Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), U-критерия Манна-Уитни, и t-критерию Стьюдента.

## Результаты исследований

В обеих группах преобладали женщины, в I группе – 15 (62,5%), во II группе – 14 (58,3%), ($p$=0,5; $\chi^2$). Различий в возрастном составе у пациентов I и II группы не установлено ($p$=0,27, t-критерий). Средний возраст у больных I группы составил 34,13±10,23 лет, у больных II группы – 37,58±11,47 лет.

Различий в средних значениях частоты сердечных сокращений, пульсового артериального давления, массы тела, роста, индекса массы тела у пациентов I и II группы не было (табл. 1).

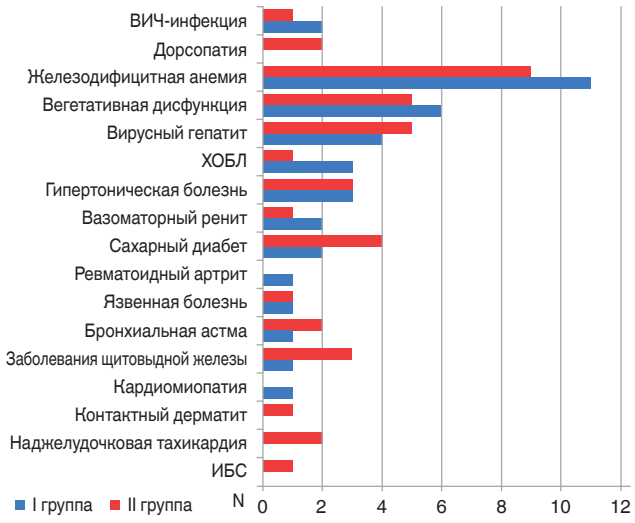



***Рис. 1.*** *Сопутствующие заболевания у пациентов в группах до начала исследования (N – число пациентов)*

***Fig. 1.*** *Comorbidities of patients in the group before the study start (N – number of patients)*

По клиническим формам туберкулеза было следующее распределение: диссеминированная – в I группе зарегистрировано 7 (29,2%), во II группе – 11 (45,8%) пациентов, инфильтративная – 8 пациентов (33,3%) и 7 (29,2%), фиброзно-кавернозная (ФКТ) – 5 (20,8%) и 4 (16,7%), казеозная пневмония – 3 (12,5%) и 2 (8,3%), туберкулема – 1 (4,2%) и 0 соответственно. По формам значимых различий между группами не установлено ($p$=0,5, $\chi^2$).

Характеристики туберкулезного процесса у пациентов и групп представлены в табл. 2.

Спектр сопутствующих заболеваний представлен на рис. 1. Среднее значение количества сопутствующих заболеваний на одного пациента в I группе составило 2,0; во II группе – 1,5. Различий в суммарном индексе коморбидности по группам не было: в I группе – 5,92±1,84, во II группе – 5,29±1,63 ($p$=0,5).

***Таблица 2.*** **Характеристики туберкулезного процесса у пациентов обеих групп до начала исследования**

***Table 2.*** **Parameters of tuberculosis disease in patients of both groups before the study start**

| Характеристики туберкулезного процесса | | I группа | | II группа | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | абс. | % | абс. | % | |
| Распространенность | ограниченный | 6 | 25,0 | 6 | 25,0 | 1,0 |
| | распространенный | 18 | 75,0 | 18 | 75,0 | |
| Наличие деструкции | CV (+) | 18 | 75,0 | 14 | 58,3 | 0,4 |
| | CV (–) | 6 | 25,0 | 10 | 41,7 | |
| Бактериовыделение | МБТ (+) | 21 | 87,5 | 20 | 83,3 | 0,99 |
| | МБТ (–) | 3 | 12,5 | 4 | 16,7 | |
| Спектр лекарственной устойчивости МБТ | чувствительные | 1 | 4,2 | 0 | 0 | 0,68 |
| | ЛУ | 3 | 12,5 | 2 | 8,3 | |
| | МЛУ | 9 | 37,5 | 13 | 54,2 | |
| | ШЛУ | 5 | 20,8 | 2 | 8,3 | |
| Среднее значение размера площади распада | | 2,06±2,68 см | | 1,54±1,97 см | | 0,44 |

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп чаще встречались железодефицитная анемия, вегетативная дисфункция и вирусные гепатиты.

У пациентов на фоне лечения положительные рентгенологические изменения в I группе были у 91,7% (22/24) пациентов, во II группе – у 62,5% (15/24), ($p$=0,047; $\chi^2$). Статус «Без динамики» был у 8,3% (2/24) пациентов I группы и у 29,2% (7/24) II группы. «Отрицательная динамика» была у 8,3% (2/24) пациентов II группы и у 4,2% (1/24) I группы. Среднее значение балла по рентгенологическим показателя в I группе – 1,08±0,28, во II группе – 1,46±0,66, ($p$=0,015). Динамика рентгенологических изменений в легких у пациентов I и II группы через 2 месяца лечения представлена на рис. 2.

Установлено, что бактериовыделение у пациентов I группы прекратилось в 81,0% (17/21) случаев среди бактериовыделителей, выявленных на начало исследования, а во II группе – в 65,0% (13/20) случаев, ($p$=0,3; $\chi^2$). Продолжалось бактериовыделение у 19,0% (4/21) пациентов в I группе и у 35,0% (7/20) – во II, при этом у всех отмечено снижение интенсивности бактериовыделения.

Через 2 месяца отмечена нормализация показателей клинического анализа крови у пациентов I группы в 91,7% (22/24) случаев, у пациентов II группы – в 66,7% (16/24), ($p$=0,033; $\chi^2$).

Данные о субъективных ощущениях состояния болезни по основному и сопутствующим заболеваниям представлены в табл. 3.

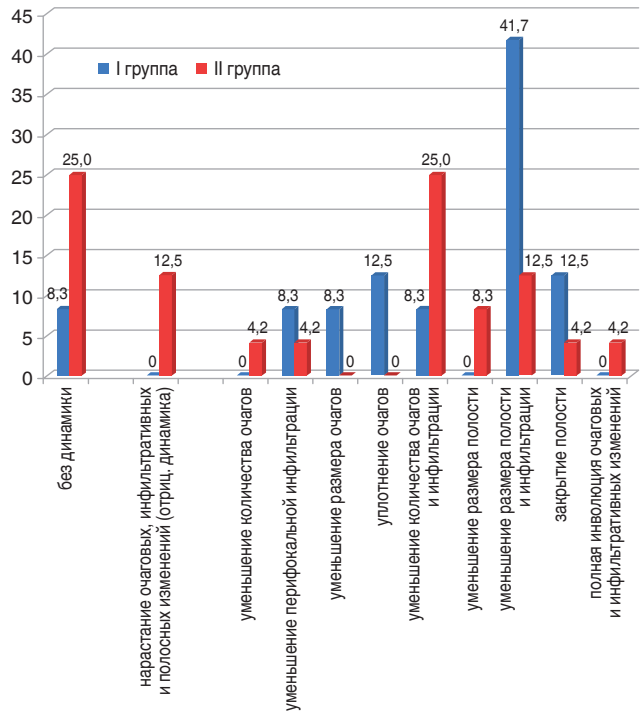



***Рис. 2.*** *Частота различных рентгенологических изменений в легких через 2 месяца лечения у пациентов I и II групп, (%)*

***Fig. 2.*** *2. The frequency of various radiological changes in the lungs in patients in Groups 1 and 2 after 2 months of treatment, (%)*

***Таблица 3.*** **Частота симптомов основного (туберкулез) и сопутствующего (разные) заболеваний у пациентов I и II групп на начало исследования**

***Table 3.*** **Frequency of symptoms of the main (tuberculosis) and concomitant (various) diseases in patients of Groups 1 and 2 at the beginning of the study**

| Симптомы (баллы) | I группа | | II группа | |
|---|---|---|---|---|
| | абс. (× баллы) | % | абс. (× баллы) | % |
| **Туберкулез** | | | | |
| Не отмечены (0) | 7 (× 0) | 29,2 | 7 (× 0) | 29,2 |
| Кашель (1) | 4 (× 1) | 16,7 | 3 (× 1) | 12,5 |
| Слабость (1) | 2 (× 1) | 8,3 | 4 (× 1) | 16,7 |
| Кашель+одышка (2) | 5 (× 2) | 20,7 | 5 (× 2) | 20,7 |
| Кашель+одышка+слабость (3) | 3 (× 3) | 12,5 | 4 (× 3) | 16,7 |
| Кашель+слабость (2) | 1 (× 2) | 4,2 | 1 (× 2) | 4,2 |
| Одышка+слабость (2) | 1 (× 2) | 4,2 | 0 (× 2) | 0 |
| Гипертермия+потливость (2) | 1 (× 2) | 4,2 | 0 (× 2) | 0 |
| **ВСЕГО (баллы)** | **31** | | **31** | |
| **Сопутствующие заболевания** | | | | |
| Не отмечены (0) | 8 (× 0) | 33,3 | 8 (× 0) | 33,3 |
| Нарушения сна | 8 (× 1) | 33,3 | 1 | 4,2 |
| Эмоциональная лабильность | 2 (× 1) | 8,3 | 2 | 8,3 |
| Нарушения чувствительности | 2 (× 1) | 8,3 | 0 | 0 |
| Снижение слуха | 2 (× 1) | 8,3 | 0 | 0 |
| Сердцебиение | 0 (× 1) | 0 | 2 | 8,3 |
| Боли в ногах | 0 (× 1) | 0 | 1 | 4,2 |
| Боли в позвоночнике | 0 (× 1) | 0 | 4 | 16,8 |
| Боли в суставах | 1 (× 1) | 4,2 | 1 | 4,2 |
| Головная боль | 0 (× 1) | 0 | 3 | 8,4 |
| Кожный зуд | 1 (× 1) | 4,2 | 3 | 12,5 |
| **ВСЕГО (баллы)** | **16** | | **17** | |

*Примечание: (х баллы) – умножить на баллы.*
*Note: (x points) - multiply by points*

Средний балл симптоматики на начало терапии у пациентов I группы составлял 1,96±1,19 ((31+16)/24), у пациентов II группы – 2,09±1,16 ((31+17 )/24), ($p$=0,9).

На фоне проводимого комплексного лечения у пациентов I группы происходила нормализация сна ($n$=8), улучшение настроения ($n$=8), значительное уменьшение слабости ($n$=5), снижение интенсивности парестезий и улучшение болевой и тактильной чувствительности у пациентов с сахарным диабетом ($n$=2), значительное уменьшение болевого синдрома в суставах и позвоночнике ($n$=2).

При оценке динамики симптомов установлено, что у пациентов I группы чаще, чем во второй группе происходило уменьшение интенсивности или полное исчезновение симптоматики основного и сопутствующих заболеваний в 79,2% (19/24) против 41,7% (10/24), ($p$=0,009; $\chi^2$). При оценке среднего балла субъективной симптоматики у пациентов I группы он составил 1,21±0,4, а у пациентов II группы – 1,58±0,5, ($p$=0,008).

Нежелательные реакции при химиотерапии в I группе регистрировались реже, чем во II груп-

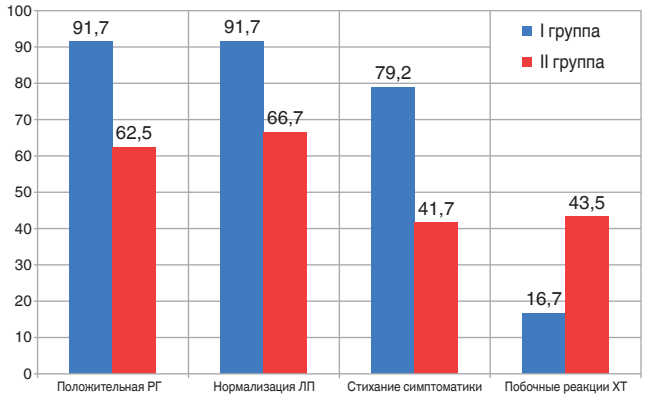



***Рис. 3.*** *Частота положительной динамики после лечения у пациентов I и II групп (%). Рг –рентгенологические изменения, ЛП – лабораторные показатели, ХТ – уменьшение симптоматики, нежелательные реакции химиотерапии*

***Fig. 3.*** *Frequency of positive changes after treatment in patients of Groups 1 and 2 (%). X-ray changes (Rg), laboratory rates (LR), improvement of symptoms, adverse reactions of chemotherapy (CT)*

пе – 16,7% (4/24 ) против 43,5% (10/24), ($p$=0,05; $\chi^2$). У пациентов I группы повышение уровня мочевой кислоты и трансаминаз наблюдалось в 12,5% (3/24) случаев, повышение температуры тела и кожный зуд – в 4,2% (1/24). Во II группе изменения биохимических показателей крови обнаружены у 17,4% (4/24), повышение температуры тела и аллергической реакции по типу крапивницы у 13,0% (3/24), появление тошноты, общего дискомфорта – у 8,7% (2/24), аллергической реакции по типу крапивницы – у 4,3% (1/24).

Сводные данные по показателям после лечения по группам представлены на рис. 3.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что применение метода транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом ускоряет положительную динамику течения туберкулезной инфекции по рентгенологическим и лабораторным анализам, способствует уменьшению интенсивности или полному исчезновению симптомов по основному и сопутствующим заболеваниям, сопровождается снижением частоты нежелательных реакций при химиотерапии туберкулеза. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения метода транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции в качестве сопроводительной терапии у больных туберкулезом легких с различным коморбидным статусом.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И. Н., Акишина И. В. Транскраниальная электростимуляция // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 22–27.
2. Колпакова Т. А., Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 48–51.
3. Корниенко С. В., Эфрон Г. В., Павлов В. А., Баласанянц Г. С., Великая О. В., Трухачева М. В. Опыт применения мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 55–58.
4. Мусаев А. В., Балакишиева Ф. К. Трансцеребральная физиотерапия ишемических заболеваний головного мозга // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 6. – С. 3–11.
5. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. 150 с. URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01004055589 [Дата обращения 22 августа 2023 г.]
6. Павлова Е. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с. URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01002881017 [Дата обращения 21 августа 2023 г.]
7. Сарсенбаева Г. И., Турсынбекова А. Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 19–23. https://doi.org/10.26442/22217185.2019.1.180073

## REFERENCES

1. Andreeva I.N., Akishina I.V. Transcranial electrical stimulation. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Journal,* 2012, vol. 7, no. 1, pp. 22–27. (In Russ.)
2. Kolpakova T.A. The issue of co-morbidity in pulmonary tuberculosis signs. *Bulleten VSNTS SO RAMN,* 2011, no. 2, pp. 48–51. (In Russ.)
3. Kornienko S.V., Efron G.V., Pavlov V.A., Balasanyants G.S., Velikaya O.V., Trukhacheva M.V. Experience of using mesodiencephalic modulation in the integral treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 2, pp. 55–58. (In Russ.)
4. Musaev A.V., Balakishieva F.K. Transcerebral physiotherapy for ischemic cerebral diseases. *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya,* 2012, no. 6, pp. 3–11. (In Russ.)
5. Mutaykhan Zh. *Perenosimost protivotuberkuleznykh preratov i individualnye kharakteristiki ikh metabolisma u bolnykh tuberkulezom legkikh s latentno protekayuschimi khronicheskimi virusnymi gepatitami i zabolevaniyami pischevaritelnogo trakta. Diss. kand. med. nauk.* [Tolerance of TB drugs and individual parameters of their metabolism in pulmonary tuberculosis patients with latent hepatitis viruses and digestive system disorders. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007, 150 p. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01004055589. Accessed August 22, 2023
6. Pavlova E.S. *Effektivnost lecheniya vpervyye vyyavlennykh bolnykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s patologiyey zheludochno-kishechnogo trakta. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Treatment efficacy of new destructive pulmonary tuberculosis patients with gastrointestinal disorders. Synopsis of Cand. Diss.] Moscow, 2005, 22 p. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01002881017. Accessed August 21, 2023
7. Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *CardioSomatika,* 2019, vol. 10, no. 1, pp. 19–23. (In Russ.) https:. doi.org /10.26442/22217185.2019.1.180073

8. Яблонский П. К., Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Чужов А. Л., Алексеев Д. Ю., Павлова М. В. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом // MEDальянс. – 2012. – № 1. – С. 6 –15.

9. Bridson T., Matthiesson A., Owens L. et al. Diabetes: a Contributor to tuberculosis in Tropical Australia // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2015. – № 93. – P. 547–548.

10. Floe A., Hilberg O., Wejse Ch., Ibsen R., Lokke A. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: a nationwide, register-based casecontrol study // Thorax. – 2018. – № 73. – P. 70–77. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209240

11. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // Journal American Geriatric Society. – 1968. – Vol. 16, № 5. – P. 622–626. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x

12. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa // Afr. J. Prm. Health Care Fam. Med. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1651. https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1651

8. Yablonskiy P.K., Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Chuzhov A.L., Alekseev D.Yu., Pavlova M.V. Efficacy of treatment of drug resistant tuberculosis in patients with various comorbidities. *MEDalyans,* 2012, no. 1, pp. 6–15. (In Russ.)

9. Bridson T., Matthiesson A. Owens L. et al. Diabetes: a Contributor to tuberculosis in Tropical Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2015, no. 93, pp. 547–548.

10. Floe A., Hilberg O., Wejse Ch., Ibsen R., Lokke A. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: a nationwide, register-based case control study. *Thorax,* 2018, no. 73, pp. 70–77. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209240

11. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *Journal American Geriatric Society,* 1968, vol. 16, no. 5, pp. 622–626. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x

12. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr. J. Prm. Health Care Fam. Med.,* 2018, vol. 10, no. 1, pp. 1651. https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1651

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а*
*Тел.: + 7 (383) 203-78-25*

***Серов Олег Алексеевич***
*К.м.н., старший научный сотрудник*
*Тел.: + 7 (913) 946-06-46*
*E-mail: serovoa1964@gmail.com*

***Смоленцева Оксана Александровна***
*Врач-физиотерапевт*
*E-mail: smio77@mail.ru*

Поступила 31.08.2023

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: + 7 (383) 203-78-25*

***Oleg A. Serov***
*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher*
*Phone: + 7 (913) 946-06-46*
*Email: serovoa1964@gmail.com*

***Oksana A. Smolentseva***
*Physiotherapist*
*Email: smio77@mail.ru*

Submitted as of 31.08.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.28:615.065:616.24-002.5

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-45-50

# Отопротекторная и антиоксидантная активность цитофлавина у пациентов с туберкулезом легких на фоне приема амикацина

*А. А. СОЛОХА[1], Н. В. ТУРСУНОВА[1], Н. В. СТАВИЦКАЯ[1], А. В. ВОРОНОВ[2], Я. Ш. ШВАРЦ[1]*

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

[2] **ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ**

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение возможной отопротекторной и антиоксидантной активности цитофлавина у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема аминогликозида амикацина.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое исследование с включением 90 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с распадом, обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет. В исследовании использовались клинические, параклинические и статистические методы. Аудиометрический скрининг осуществлялся на аппарате Diagnostic Audiometer AD 226. Степень антиоксидантной защиты организма определяли по реакции окисления ABTS в сыворотке и плазме крови.

**Результаты.** Для исследования сформированы 4 группы пациентов с туберкулезом и 1 группа – здоровые доноры. Объем распространенности туберкулезного процесса легких в 4 группах был примерно одинаков и измерялся по сумме баллов. До начала лечения во всех 4 группах (группа со стандартной химиотерапией (СХ) без амикацина, группа «СХ+амикацин», группа «СХ+цитофлавин», группа «СХ+амикацин+цитофлавин») имелось снижение антиоксидантной активности крови по сравнению с контролем. После 3 месяцев лечения туберкулеза во всех 4 группах результаты улучшились, но в группе «СХ+цитофлавин» сравнялись с контролем, а в группе «СХ+амикацин+цитофлавин» были меньше всего на 4,8%. Повышенный уровень лейкоцитоза сократился на 10,6% в группе «СХ», на 16,9% – в группе «СХ+амикацин», на 38,3% – в группе «СХ+цитофлавин» и на 72,3% – в группе «СХ+амикацин и цитофлавин». В исследовании проявления ото- и вестибулотоксичности было обнаружено только в группе «СХ+амикацин» (у 4/20 (5%)) пациентов. В группе «амикацин+цитофлавин» из 23 пациентов таких случаев не было.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, антиоксидантный статус организма, антиоксиданты, амикацин, цитофлавин, ототоксичность.

**Для цитирования:** Солоха А. А., Турсунова Н. В, Ставицкая Н. В., Воронов А. В., Шварц Я. Ш. Отопротекторная и антиоксидантная активность цитофлавина у пациентов с туберкулезом легких на фоне приема амикацина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 45–50. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-45-50

# Otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in pulmonary tuberculosis patients receiving amikacin

*A. A. SOLOKHA[1], N. V. TURSUNOVA[1], N. V. STAVITSKAYA[1], A. V. VORONOV[2], YA. SH. SCHWARTZ[1]*

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

[2] **St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to study the potential otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in new pulmonary tuberculosis patients receiving aminoglycoside amikacin.

**Subjects and Methods.** A randomized controlled trial was conducted and included 90 patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis with decay, of both genders aged from 20 to 50 years old. Clinical, paraclinical and statistical methods were used in the study. Audiometric screening was carried out by Diagnostic Audiometer AD 226. The degree of antioxidant protection was determined by the oxidation reaction of ABTS in blood serum and plasma.

**Results.** The study included 4 groups of tuberculosis patients and 1 group of healthy donors. Dissemination of pulmonary tuberculosis in 4 groups was approximately the same and was measured by scores. Prior to the start of treatment in all 4 groups (the group receiving standard chemotherapy (CTX) without amikacin, the group receiving «CTX+amikacin», the group receiving «CTX+cytoflavin», the group receiving «CTX+amikacin+cytoflavin») there was a decrease in blood antioxidant activity compared to Control Group. After 3 months of tuberculosis treatment in all 4 groups, the results improved, while in «CTX+Cytoflavin» Group they were similar to Control Group, and «CTX+Amikacin+Cytoflavin Group», they were only 4.8% less. The elevated level of leukocytes decreased by 10.6% in CTX Group, 16.9% in «CTX+Amikacin» Group, 38.3% in «CTX+Cytoflavin» Group, and 72.3% in «CTX+Amikacin+Cytoflavin» Group. In the study, manifestations of oto- and vestibulotoxicity were found only in the «CTX+Amikacin» Group (in 4/20 (5%)). There were no such cases in «Amikacin+Cytoflavin» Group consisting of 23 patients.

*Key words:* pulmonary tuberculosis, antioxidant status of the organism, antioxidants, amikacin, cytoflavin, ototoxicity.

**For citation:** Solokha A.A., Tursunova N.V., Stavitskaya N.V., Voronov A.V., Schwartz Ya.Sh. Otoprotective and antioxidant activity of cytoflavin in pulmonary tuberculosis patients receiving amikacin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 45–50. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-45-50

*Для корреспонденции:*
Солоха Ангелина Андреевна
E-mail: angelinka_89@inbox.ru

*Correspondence:*
Angelina A. Solokha
Email: angelinka_89@inbox.ru

## Введение

При составлении схем лечения туберкулеза серьезной проблемой является природная или приобретенная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) [11]. Причины роста резистентности МБТ часто связаны с неадекватным применением противотуберкулезных препаратов и недостаточным их выбором. Одним из способов преодоления лекарственной устойчивости МБТ является введение в схему лечения новых препаратов, к которым еще нет устойчивости. В настоящее время в терапии туберкулеза при невозможности составления адекватного режима из противотуберкулезных препаратов групп А и В все еще применяются аминогликозидные антибиотики, в частности, амикацин – полусинтетическое производное канамицина [13]. Побочным эффектом амикацина и других аминогликозидов является ототоксичность и потеря чувствительности вестибулярного аппарата – временная или постоянная [8]. Механизмы реализации ототоксического эффекта аминогликозидов предположительно связаны с мутациями митохондриальной ДНК человека, что приводит к ингибированию синтеза ряда белков, усилению свободно-радикальных процессов во внутреннем ухе и гибели слуховых волосковых клеток [9, 12].

Усиление процессов перекисного окисления липидов наряду с воспалительными реакциями сопровождает развитие туберкулеза и нарастает по мере увеличения его тяжести [2, 15]. На начальных этапах инфицирования МБТ образует очаги поражения, состоящие преимущественно из макрофагов и гранулоцитов, которые являются мощными генераторами свободных радикалов кислорода в условиях развивающегося воспалительного ответа [14]. При прогрессировании туберкулезного процесса происходит усиление свободно-радикальных процессов, направленных на уничтожение возбудителя туберкулеза. Гиперпродукция свободных радикалов вызывает повреждение клеточных структур самого макроорганизма, требует активации работы собственной антиоксидантной защиты клеток и ведет к истощению пула физиологических антиоксидантов – витаминов, церулоплазмина, фенольных соединений, снижению активности антиоксидантных систем клетки [6]. Повышенный уровень свободных радикалов у пациентов с туберкулезом легких снижает клеточный иммунный ответ и способствует прогрессированию деструктивных процессов в легких [10, 15].

Таким образом, развитие туберкулезной инфекции и специфических деструктивных процессов способствуют усилению окислительного стресса, и эффективное воздействие противотуберкулезных препаратов должно способствовать в конечном счете снижению свободно-радикальных реакций в организме. С другой стороны, действие самого антибиотика может сопровождаться усилением выработки активных форм кислорода. Поэтому антиоксиданты могут рассматриваться в качестве средств патогенетической терапии для включения в схему противотуберкулезной терапии. Препараты с антиоксидантными свойствами, способствующими улучшению метаболических процессов в организме и локально в органе слуха, могут рассматриваться в качестве средств коррекции ото- и вестибулотоксичности аминогликозидов [7].

Известен препарат с антиоксидантными и антигипоксантными свойствами цитофлавин, который широко применяется для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, токсической и гипоксической энцефалопатии различного генеза [1]. Цитофлавин способствует компенсации дефицита энергетических субстратов и коррекции нарушений метаболизма. В состав препарата входят янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин. Комплексное воздействие компонентов препарата способствует улучшению кровотока в тканях, их трофики, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе. Появились отдельные сообщения о лечении больных с сенсоневральной тугоухостью цитофлавином и другими препаратами янтарной кислоты [3–5].

## Цель исследования

Изучение возможной отопротекторной и антиоксидантной активности цитофлавина у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема аминогликозида амикацина.

## Материалы и методы

Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с включением 90 больных (50 мужчин и 40 женщин) из отделений ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России с впервые выявленным туберкулезом легких. У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 20–50 лет; наличие впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ с сохраненной чувствительностью к амикацину. Критерии невключения: беременность; заболевания ЛОР-органов в анамнезе.

Пациенты были разделены на 4 группы:

- группа «С» (27 чел.), получавшая стандартную противотуберкулезную химиотерапию;

• группа 1 (20 чел.), получавшая в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии амикацин (амикацин вводили в течение 3 месяцев, ежедневно внутривенно капельно, 1,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl);

• группа 2 (20 чел.), получавшая вместе со стандартной противотуберкулезной химиотерапией цитофлавин (цитофлавин давали по 2 таблетке 2 раза в день после еды, ежедневно в течение первых двух месяцев лечения стандартной химиотерапией);

• группа 3 (23 чел.), получавшая вместе со стандартной противотуберкулезной химиотерапией амикацин и цитофлавин в режиме, указанном выше.

Все больные получали противотуберкулезное лечение согласно стандартным режимам химиотерапии (III и IV режим), регламентированных приказами № 109 от 21.03.2003 г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Контролем являлась группа из 20 здоровых доноров, соответствующая критериям включения и невключения.

Распределение вариантов лечения осуществлялось в однородных группах больных, сформированных по признаку критериев оценки основного процесса. Подсчет критериев производился на основании рентгенологических показателей:

• распространенность процесса: в пределах 2 сегментов одного легкого – 1 балл, в пределах 2 сегментов с двух сторон, в пределах 1 доли легкого с одной стороны – 2 балла, более 2 сегментов с двух сторон, более 1 доли легкого с одной или двух сторон – 3 балла;

• выраженность деструкции: отсутствует – 0 баллов, единичная мелкая (менее 1 см в диаметре) – 1 балл, множественная мелкая деструкция, единичная полость распада более 1 см в диаметре – 2 балла, множественные полости распада более 1 см в диаметре – 3 балла;

• очаги отсева: отсутствуют – 0 баллов; единичные в пределах одного легкого – 1 балл; единичные в обоих легких – 2 балла; множественные в одном или обоих легких – 3 балла.

Для решения поставленных задач был использован комплекс клинических, параклинических и статистических методов. Клинические методы включали изучение жалоб (основные проявления туберкулезной интоксикации, симптомы ототоксичности), анамнеза жизни и заболевания и клинический осмотр больного оториноларингологом (осмотр, аудиометрия), осуществляемые в динамике. Аудиометрический скрининг осуществлялся на аппарате Diagnostic Audiometer AD 226.

Признаки повреждения волосковых клеток фиксировались по снижению слуха, повышению порогов звуковосприятия в диапазоне от 3000 Гц до 8000 Гц.

Параклиническое обследование включало клинико-биохимические методы: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевина, креатинин, железо). Степень антиоксидантной защиты организма определяли по реакции окисления ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) в сыворотке и плазме крови при помощи набора реагентов «Общий антиоксидантный статус» (АО «Вектор-Бест»). Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся через 3 месяца от начала исследования. Для определения антиоксидантной защиты венозную кровь забирали из локтевой вены в утренние часы натощак.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – M (для абсолютных величин) и P (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона).

## Результаты исследования

В соответствии с рентгенологическими критериями все пациенты, отобранные для исследования, до начала лечения имели практически одинаковый средний балл по показателям степени инфильтрации, деструкции легочной ткани и очагам отсева (табл. 1).

***Таблица 1.*** **Рентгенологические показатели больных в исследовании до лечения (*n*=90)**

***Table 1.*** **X-ray parameters of patients in the study before treatment (*n*= 90)**

| Показатель | Группа С (*n*=27) M [95% ДИ] | Группа 1 (*n*=20) M [95% ДИ] | Группа 2 (*n*=20) M [95% ДИ] | Группа 3 (*n*=23) M [95% ДИ] |
|---|---|---|---|---|
| Инфильтрация легочной ткани | 2,0 [1,9–2,1] | 2,2 [1,9–2,4] | 2,0 [1,9–2,1] | 2,0 [1,9–2,1] |
| Деструкция легочной ткани | 2,1 [2,0–2,2] | 2,0 [1,9–2,1] | 2,0 [1,9–2,1] | 2,0 [1,9–2,1] |
| Очаги отсева | 2,1 [1,9–2,4] | 2,0 [1,9–2,1] | 2,1 [2,0–2,2] | 2,0 [1,9–2,1] |

Распространенный процесс с поражением более двух сегментов легких был выявлен у 81/90 (70,5% [95% ДИ; 61,9–78,2]). Деструкция легочной ткани отмечалась у 90/90 100% больных ([95% ДИ; 97,2–100,0]), причем у 66/90 человек (51,2% [95% ДИ; 42,2–60,1]) наблюдались полости распада более 1 см в диаметре. Одностороннее поражение было выявлено у 22/90 пациентов (42,6% [95% ДИ; 34,0–51,6]), двустороннее – у 68/90 человек (57,4% [95% ДИ; 48,4–66,0]).

До начала лечения у пациентов разных групп показатель антиоксидантной активности крови был примерно одинаков и в среднем составил 1,7 ммоль/л

***Таблица 2.*** **Средние показатели в крови антиоксидантной активности, лейкоцитов и СОЭ в группах (*n*=110)**

***Table 2.*** **Mean levels of blood antioxidant activity, leukocytes and ESR in the groups (*n* = 110)**

| Показатель | Контроль (здоровые лица) M [95% ДИ] | Группа С M [95% ДИ] | Группа 1 M [95% ДИ] | Группа 2 M [95% ДИ] | Группа 3 M [95% ДИ] |
|---|---|---|---|---|---|
| До начала лечения | | | | | |
| Общая антиоксидантная активность крови (ммоль/л) | 2,1 [1,8–2,3] | 1,5 [1,3–1,8] | 1,8 [1,7–2,0] | 1,7 [1,4–2,0] | 1,8 [1,7–2,0] |
| % к норме | – | –28,6 | –14,3 | –19,1 | –14,3 |
| Лейкоциты (×10⁹/л) | 4,6 [4,3–5,0] | 9,2 [7,8–10,6] | 9,1 [7,8–10,5] | 9,2 [8,1–10,4] | 9,1 [7,8–10,5] |
| % к норме | – | +100 | +97,8 | +100 | +97,8 |
| СОЭ (мм/ч) | 5,0 [3,0–6,0] | 21,2 [16,8–27,6] | 18,7 [16,8–20,6] | 22,6 [17,5–27,8] | 21,2 [16,8–27,6] |
| % к норме | – | +324 | +274 | +352 | +324 |
| Через 3 месяца лечения | | | | | |
| Общая антиоксидантная активность крови (ммоль/л) | 2,1 [1,8–2,3] | 1,6 [1,4–1,8] | 1,9 [1,8–2,1] | 2,1 [1,9–2,3] | 2,0 [1,8–2,3] |
| % к норме | – | –23,8 | –9,5 | 0 | –4,8 |
| Лейкоциты (×10⁹/л) | 4,7 [4,3–5,1] | 8,9 [6,9–10,9] | 8,5 [6,5–10,5] | 7,6 [5,8–9,4] | 5,9 [4,8–7,0] |
| % к норме | – | +89,4 | +80,9 | +61,7 | +25,5 |
| СОЭ (мм/ч) | 4,6 [4,3–5,0] | 21,2 [16,8–27,6] | 22,2 [16,9–27,6] | 13,7 [7,8–19,6] | 18,7 [16,8–20,6] |
| % к норме | – | +360,9 | +382,6 | +197,8 | +306,5 |

(табл. 2), что было ниже контрольных значений здоровых лиц на 19,0% и свидетельствовало о преобладании процессов прооксидации на фоне развития инфильтративных изменений в легочной ткани.

У больных туберкулезом также отмечался лейкоцитоз и значительное повышение скорости оседания эритроцитов относительно здоровых обследованных (в среднем показатели превосходили норму в 2 и 4,1 раза, соответственно), что свидетельствовало о высокой интенсивности воспалительных процессов. Признаки нарушения слуха отсутствовали во всех группах.

Через 3 месяца лечения показатель антиоксидантной активности крови несколько повысился у пациентов группы С (по сравнению с началом исследования от 1,5 до 1,6 ммоль/л, что составило +6,7%). Аналогичная тенденция наметилась в группе 1 (от 1,8 до 1,9 ммоль/л, что составило +5,6%). В среднем активность антиоксидантной системы организма на фоне химиотерапии была ниже, чем у здоровых лиц на 16,7%. Но в группах 2 и 3, получавших цитофлавин, способность подавлять свободно-радикальные процессы в организме оказалась практически на уровне нормальных значений.

На фоне комплексного лечения было отмечено снижение лейкоцитоза по сравнению с показателями до химиотерапии, при этом разница с нормой сократилась на 35,6% в среднем в исследуемых группах: на 10,6% (100 – 89,4%) в группе «С», на 16,9% – в группе 1 ( 97,8 – 80,9%), на 38,3% (100 – 61,7%) – в группе 2 и на 72,3% (97,8 – 25,5% ) – в группе 3 (с включением амикацина и цитофлавина). Показатель СОЭ по сравнению с контролем в группах 2 и 3 тоже снизился: на 155% (352,0 – 197%) и 18% (324 – 306%) соответственно (табл. 2).

Из всех пациентов в исследовании проявления ото- и вестибулотоксичности были обнаружены только в группе 1, получавшей амикацин в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии, у 4 (5%) пациентов из 20. В группе 3, получавшей амикацин+-цитофлавин в составе стандартной противотуберкулезной химиотерапии, таких случаев не было.

## Заключение

Согласно полученным данным, у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, получавших амикацин в схеме лечения, в 5% случаев развились симптомы сенсоневральной тугоухости. Одновременно у этих пациентов было выявлено снижение уровня антиоксидантной активности сыворотки/плазмы крови. Введение в схему лечения цитофлавина в профилактическом режиме полностью предотвращало развитие побочных ото- и вестибулотоксических реакций. Результаты настоящего исследования показывают перспективу дальнейшего изучения возможности использования антиоксидантных препаратов, а именно – цитофлавина у пациентов с риском развития сенсоневральной тугоухости при необходимости приема ототоксичных антибиотиков.

Источник финансирования – государственное задание по науке № АААА-А18-118072590009-6, (номер государственного учета в НИР 121033100202-5) ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

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

The study was funded by State Research Assignment No. AAAA-A18-118072590009-6, (NIR State Registration No. 121033100202-5) of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Russian Ministry of Health.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Видаль. Справочник лекарственных средств. Электронный справочник. URL: https://www.vidal.ru/drugs/cytoflavin__9056
2. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Колесников С. И. Свободно-радикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – № 3. – С. 196–203.
3. Екушева Е., Войтенков В. Б., Ризаханова О. А. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 33–39.
4. Кунельская Н. Л., Левина Ю. В., Янюшкина Е. С., Огородников Д. С., Ларионова Э. В. Перспективы применения препарата Мексидолдля лечения больных, страдающих нейросенсорной тугоухостью и цереброваскулярной недостаточностью // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 6. – С. 108–111. https://doi.org/10.17116/otorino201984061108
5. Лаврик С. Ю., Домитрак С. В., Шпрах В. В., Колесова Л. В. Роль комплексной метаболической терапии в процессе нейрореабилитации детей с сенсоневральной тугоухостью // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 95–98.
6. Никитина О. А., Даренская М. А., Семёнова Н. В., Колесникова Л. И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 3. – С. 4–17. https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301
7. Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Шварц Я. Ш., Склюев С. В., Турсунова Н. В. Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 87–93. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93
8. Шубникова Е. В., Вельц Н. Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11–12. – С. 79–90. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90
9. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M., Kuznetsova I. M., Butova T. S., Kalmykova I. M. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy // J. Pulm. Respir. Med. – 2013. – № 3. P. 161.
10. Dalvi S. M, Patil V. W., Ramraje N. N., Phadtare J. M., Gujarathi S. U. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis // Malays J. Med. Sci. – 2013. – № 20. – P. 21–30.
11. Fraser A., Paul M., Attamna A., Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006.
12. Golubovic S., Stankovic I., Ristic L., Cosic V., Dordevic I., Radovic M. Antioxidant enzymes and l lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis // Med. Pregl. – 2010. – № 63. P. 450–453.
13. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. Vol. 30, № 13. – P. 127218.
14. Palanisamy G. S., Kirk N. M., Ackart D. F., Shanley C. A., Orme I. M., Basaraba R. J. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis // PloS One. – 2011. – № 6. – P. 634–641.
15. Parchwani Deepak, Singh S. P., Digisha P. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis // Nat. J. Comm. Med. – 2011. – № 2. – P. 225–228.

## REFERENCES

1. *Vidal. Spravochnik lekarstvennykh sredstv.* [Vidal Compendium of Medicinal Products]. Electronic Compendium. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/cytoflavin__9056
2. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis. *Vestnik RAMN,* 2020, vol. 75, no. 3, pp. 196–203. (In Russ.)
3. Ekusheva E., Voytenkov V.B., Rizakhanov O.A.The effectiveness of cytoflavin in comprehensive therapy of patients with COVID-19. *Journal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova,* 2021, vol. 121, no. 12, pp. 33–39. (In Russ.)
4. Kunelskaya N.L., Levina Yu.V., Yanyushkina E.S., Ogorodnikov D.S., Larionova E.V. Possibility of application Mexidol for the treatment of patients suffering from sensorineural hearing loss and cerebrovascular insufficiency. *Vestnik Otorinolaringologii,* 2019, vol. 84, no. 6, pp. 108–111. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201984061108
5. Lavrik S.Yu., Domitrak S.V., Shprakh V.V., Kolesova L.V. The role of comprehensive metabolic therapy in neurorehabilitation of children with sensorineural hearing loss. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Journal,* 2013, no. 4, pp. 95–98. (In Russ.)
6. Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semyonova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Journal,* 2022, vol. 42, no. 3, pp. 4–17. (In Russ.) https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301
7. Solokha A.A., Stavitskaya N.V., Schwartz Y.Sh., Sklyuev S.V., Tursunova N.V. Current methods of prevention of aminoglycoside ototoxicity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 3, pp. 87–93. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93
8. Shubnikova E.V., Velts N.Yu. Ototoxicity of aminoglycosides, the modern concepts. *Antibiotiki i Khimioterapiya,* 2022, vol. 67, no. 11–12, pp. 79–90. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90
9. Butov D.O., Kuzhko M.M., Kalmykova I.M., Kuznetsova I.M., Butova T.S., Kalmykova I.M. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy. *J. Pulm. Respir. Med.,* 2013, no. 3, pp. 161.
10. Dalvi S.M, Patil V.W., Ramraje N.N., Phadtare J.M., Gujarathi S.U. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Malays J. Med. Sci.,* 2013, no. 20, pp. 21–30.
11. Fraser A., Paul M., Attamna A., Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2006.
12. Golubovic S., Stankovic I., Ristic L., Cosic V., Dordevic I., Radovic M. Antioxidant enzymes and l lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis. *Med. Pregl.,* 2010, no. 63, pp. 450–453.
13. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 2020, vol. 30, no. 13, pp. 127218.
14. Palanisamy G.S., Kirk N.M., Ackart D.F., Shanley C.A., Orme I.M., Basaraba R.J. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis. *PloS One,* 2011, no. 6, pp. 634–641.
15. Parchwani Deepak, Singh S.P., Digisha P. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Nat. J. Comm. Med.,* 2011, no. 2, pp. 225–228.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.: +7 (383) 203-78-25*

***Солоха Ангелина Андреевна***
*Младший научный сотрудник*
*E-mail: angelinka_89@inbox.ru*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-78-25*

***Angelina A. Solokha***
*Junior Researcher*
*Email: angelinka_89@inbox.ru*

***Турсунова Наталья Владимировна***
*Ведущий научный сотрудник*
*E-mail: natalya-tursunova@mail.ru*

***Ставицкая Наталия Васильевна***
*Директор*
*E-mail: info@nsk-niit.ru*

***Шварц Яков Шмульевич***
*Заместитель директора по научной работе*
*E-mail: yshschwartz@mail.ru*

*ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ*
*190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9*

***Воронов Алексей Владимирович***
*К.м.н., заместитель директора по клинической работе*
*Тел.: +7 (812) 409-09-09*

***Natalia V. Tursunova***
*Leading Researcher*
*Email: natalya-tursunova@mail.ru*

***Natalia V. Stavitskaya***
*Director*
*Email: info@nsk-niit.ru*

***Yakov Sh. Schvartz***
*Deputy Director for Research*
*Email: yshschwartz@mail.ru*

*St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Russian Ministry of Health,*
*9, Bronnitskaya St., St. Petersburg, 190013*

*Aleksey V. Voronov*
*Candidate of Medical Sciences,*
*Deputy Director for Clinical Activities*
*Phone: +7 (812) 409-09-09*

Поступила 31.07.2023

Submitted as of 31.07.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.5:59.084:615.015.4
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-51-56

# Эффективность фотодинамической терапии в модели экспериментального туберкулеза у мышей

*С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ[1], А. П. ЛЫКОВ[1], С. Д. НИКОНОВ[1,2], Д. А. БРЕДИХИН[2], Я. Ш. ШВАРЦ[1]*

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

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) с использованием в качестве фотосенсибилизатора фталоцинана гидроксиалюминия (Фотосенс) в экспериментальной модели туберкулезной инфекции у мышей.

**Материалы и методы.** Мыши линии Balb/c инфицировались штаммом *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) Beijing BO/W148. АФДТ с использованием фталоцианина гидроксиалюминия и светового воздействия красным лазером начинали на 45 сутки. Всего было проведено 4 сеанса АФДТ на проекции обоих легких, печени и селезенки. Терапевтический эффект АФДТ оценивали на 60-е сутки по выраженности микобактериальной нагрузки и специфической гранулематозной инфильтрации в легких, печени и селезенке. Абсорбцию световой энергии лазерного излучения грудной и брюшной стенкой, а также тканями легких, печени и селезенки определяли методом фотометрии с использованием флуовизора.

**Результаты.** Ткани экспериментального животного задерживают значительное количество световой энергии, однако остаточная величина светопропускания достаточна для оказания выраженного терапевтического эффекта, проявлявшегося в значительном снижении микобактериальной нагрузки и специфического воспалительного процесса во всех исследованных внутренних органах.

**Заключение.** Использование АФДТ может быть эффективным способом лечения некоторых форм туберкулезной инфекции, в том числе вызванных *M. tuberculosis* с МЛУ.

*Ключевые слова:* туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, антибактериальная фотодинамическая терапия, фталоцианин гидроксиалюминия, микобактериальная нагрузка, гранулематоз.

**Для цитирования:** Белогородцев С. Н., Лыков А. П., Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Шварц Я. Ш. Эффективность фотодинамической терапии в модели экспериментального туберкулеза у мышей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 51–56. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-51-56

# Efficacy of photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model

*S. N. BELOGORODTSEV[1], A. P. LYKOV[1], S. D. NIKONOV[1,2], D. A. BREDIKHIN[2], YA. SH. SCHWARTZ[1]*

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

**[2]Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** to study the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (APDT) using hydroxyaluminum phthalocyanine (Photosens) as a photosensitizer in the experimental model of tuberculosis infection in mice.

**Subjects and Methods.** Balb/c mice were infected with the multiple drug resistant (MDR) strain of *M. tuberculosis* Beijing BO/W148. APDT with hydroxyaluminum phthalocyanine and red laser light exposure were started on Day 45. A total of 4 sessions of APDT on the projection of both lungs, liver and spleen were performed. On Day 60, the therapeutic effect of APDT was assessed by evaluation of severity of mycobacterial load and specific granulomatous infiltration in the lungs, liver and spleen. The absorption of light energy of laser radiation by the chest and abdominal walls, as well as tissues of lungs, liver and spleen was determined by photometry using a fluovisor.

**Results.** The tissues of the experimental animal retain a significant amount of light energy, however, the residual value of light transmission is sufficient to provide a pronounced therapeutic effect which manifests itself as a significant decrease of mycobacterial load and specific inflammatory process in all the studied internal organs.

**Conclusion.** APDT may be an effective tool to treat some forms of tuberculous infection including those caused by *M. tuberculosis* with MDR.

*Key words:* tuberculosis, multiple drug resistance, antibacterial photodynamic therapy, hydroxyaluminum phthalocyanine, mycobacterial load, granulomatosis.

**For citation:** Belogorodtsev S.N., Lykov A.P., Nikonov S.D., Bredikhin D.A., Schwartz Ya.Sh. Efficacy of photodynamic therapy in an experimental mice tuberculosis model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 51–56. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-51-56

*Для корреспонденции:*
Белогородцев Сергей Николаевич
E-mail: s.belogorodstev@mail.ru

*Correspondence:*
Sergey N. Belogorodtsev
Email: s.belogorodstev@mail.ru

## Введение

Несмотря на отмечающееся в последние годы в Российской Федерации улучшение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (ТБ), проблема ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя остается крайне острой. Результаты химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ оставляют желать лучшего [3, 4, 10] и заставляют искать принципиально новые лечебные воздействия. Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) считается перспективным методом и уже успешно используется в лечении некоторых форм туберкулезной инфекции, доступных для светового воздействия [6, 7].

Антимикробное воздействие фотодинамической терапии основано на усилении генерации активных форм кислорода (АФК) за счет взаимодействия фотосенсибилизатора и световой энергии. В отличие от антибактериальных препаратов, которые специфически блокируют синтез отдельных компонентов и метаболитов *M. tuberculosis* или воздействуют на механизмы репликации ДНК, транскрипции и трансляции белков, АФК вызывают неспецифическое повреждение всех клеточных компонентов бактерий, потенциально восприимчивых к окислительным реакциям [7, 8, 16]. Множественный характер окислительной деструкции микробных клеток препятствует формированию резистентности микроорганизмов к фотодинамическому воздействию. Преимуществами АФДТ является отсутствие токсического действия на системном уровне. Кроме того, АФДТ может влиять на микроорганизм через иммуноопосредованные механизмы, обеспечивающие антибактериальные эффекты клеток неспецифической иммунной системы, усиление антигенной презентации и стимуляцию образования эффекторных Т-клеток [9].

Возможность фотоинактивации микобактерий, в том числе МЛУ *M. tuberculosis*, была показана в ряде исследований in vitro с использованием культур микобактерий в жидких питательных средах. Так, было показано угнетение роста микобактерий при использовании тетракатионных и анионных порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов под действием белого света [11]. Схожие результаты с использованием тетракатионных порфиринов с периферическим комплексом Pt(II)-bpy были получены в отношении широкого спектра нетуберкулезных микобактерий [14]. Использование метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора при АФДТ приводит к гибели *M. smegmatis*, устойчивых к ципрофлоксацину, моксифлоксацину, изониазиду и рифампицину, а также штаммов *M. tuberculosis,* устойчивых к фторхинолонам [12,15]. Наши ранние данные [1, 2] показали, что АФДТ с радахлорином или метиленовым синим эффективно снижала количество жизнеспособных *M. tuberculosis in vitro*.

Эффективность АФДТ во многом определяется свойствами используемого фотосенсибилизатора, прежде всего способностью проникать и накапливаться в бактериальной клетке. Фталоцианин гидроксиалюминия (Фотосенс) является анионным фотосенсибилизатором с низкой системной токсичностью и длительным периодом полувыведения, широко использующимся в онкологической практике [13]. Анионные свойства Фотосенса приводят к его тропности к инфицированным *M. tuberculosis* клеткам, а его длительный период полувыведения из организма позволяет проводить многократные процедуры фотодинамического воздействия после однократной фотосенсибилизации организма [13, 16].

Ранее мы показали, что использование фталоцианина гидроксиалюминия в концентрации 5 мкг/мл и лазерной энергии с плотностью дозы 46,9 Дж/см$^2$ (минимальные режимы дозирования фотодинамической терапии в онкологической практике) приводит к эффективной фотоинактивации более 90% штаммов *M. tuberculosis* независимо от лекарственной устойчивости [5]. Однако исследований АФДТ на более сложных экспериментальных системах, в том числе *in vivo*, в литературе нет.

## Материалы и методы

В работе были использованы мыши-самцы линии Balb/c возрастом 4–6 недель, массой тела 24–28 гр., полученные из вивария ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Во время эксперимента животные содержались в клетках с независимой вентиляцией при 20–25°C и влажности 70–80%. После введения фотосенсибилизатора клетки с мышами изолировали от лучей света. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, после положительного решения локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» (протокол № 46/1 от 12.11.2019 г.).

Животных инфицировали внутрибрюшинным введением 5 × 106 *M. tuberculosis* кластер Beijing BO/W148 (клинический изолят с подтвержденной молекулярно-генетическими и бактериологическими методами устойчивостью к изониазиду (INH), рифампицину и стрептомицину.). Экспериментальное лечение начинали на 45 сутки после инфицирования; было сформировано 5 групп по 5–9 животных в каждой (табл. 1).

Животным групп «ТБ+INH» и «ТБ+INH+-Фотосенс» внутрижелудочно вводили изониазид (АО «Фарм-Синтез», РФ) в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 2-х недель. В группах «ТБ+АФДТ» и «ТБ+INH+АФДТ» интраперитонеально вводили препарат «Фотосенс» (ГНЦ «НИОПИК», РФ) в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Учитывая длительный

***Таблица 1.*** **Экспериментальные группы и виды экспериментального воздействия**

***Table 1.*** **Experimental groups and types of experimental exposure**

| Группы | Экспериментальное воздействие |
|---|---|
| ТБ | Инфицированные животные без воздействия |
| ТБ+INH | Инфицированные животные с введением изониазида, перорально 10 мг/кг ежедневно в течение 14 сут. |
| ТБ+Лазер | Инфицированные животные с лазерным воздействием (длина волны 620 нм), 4 сеанса в течение 2 недель |
| ТБ+АФДТ | Инфицированные животные с введением Фотосенса, однократно 0,5 мг/кг + воздействие лазером с длиной волны 620 нм, 4 сеанса в течение 2 недель |
| ТБ+INH+АФДТ | Инфицированные животные с введением изониазида, перорально 10 мг/кг ежедневно в течение 14 сут + Фотосенс, однократно 0,5 мг/кг + воздействие лазером с длиной волны 620 нм, 4 сеанса в течение 2 недель |

период полувыведения Фотосенса, фотосенсибилизацию осуществляли однократно за 2 часа до первого сеанса лазерного воздействия. Необходимо отметить, что указанная доза Фотосенса соответствует минимальной терапевтической, используемой при фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Световое облучение осуществляли непрерывным монопозиционным облучением с использованием полупроводникового лазерного генератора Лахта Милон («Квалитек», РФ) с длиной волны 662 нм (λ=662 нм). Сгенерированная световая энергии подавалась на объект через кварц-полимерный световод с коллиматорной линзой диаметром 10 мм. Освещались проекции обоих легких, печени и селезенки мощностью 1,76 Вт в течение 5 минут на каждый орган, плотность световой дозы в каждой проекции составила 50 Дж/см$^2$ (рис. 1). Лазеротерапию проводили два раза в неделю на протяжении 2 недель. Животные группы «ТБ+Лазер» получали только лазерное воздействие в том же режиме.

Для оценки терапевтического потенциала АФДТ проводили патогистологическое исследование таргетных для этой модели туберкулезной инфекции органов на 60-е сутки после начала эксперимента (через 2 дня после последнего фотодинамического воздействия). Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника, для исследования брали легкие (средняя правая доля), печень (наружная левая доля), селезенку (½ селезенки с вентрального конца). Образцы фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, делали срезы толщиной 5 мкм. Затем для оценки микобактериальной нагрузки срезы окрашивали по Цилю-Нильсену, количество кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) подсчитывали при увеличении × 600 не менее чем в 60 полях зрения. Для определения выраженности специфического гранулематоза препараты окрашивали гематоксилин-эозином и подсчитывали количество гранулем в поле зрения. Для ткани легкого использовали полуколичественную шкалу: 0 баллов – гранулем не наблюдается; 1 балл – гранулемы в единичных полях зрения; 2 балла – поражено до 25% полей зрения; 3 балла – поражено от 25% до 50%; 4 балла – более 50% площади исследуемого образца.

Дополнительно проведено исследование светопропускания через легкие, печень, селезенку, брюшную и грудную стенку. Для этого фрагменты легких, печени и селезенки толщиной 1 мм, а также полнослойные части передней брюшной и грудной стенки фиксировали между двумя предметными стеклами и через них пропускали пучок красного цвета длиной волны 662 нм. В качестве источни-

***Рис. 1.*** *Проведение АФДТ. А) введение Фотосенса внутрибрюшинно, Б) лазерное воздействие на проекцию печени*

***Fig. 1.*** *APDT. A) injection of Photosens intraperitoneally, B) laser exposure on the liver projection*

***Таблица 2.*** **Поглощение энергии света (λ=662 нм) тканями экспериментального животного**

***Table 2.*** **Absorption of light energy (λ=662 nm) by tissues of an experimental animal**

| Подаваемая мощность света, Вт | Мощность световой энергии после прохождения через ткань, Вт (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Брюшная стенка | Грудная стенка | Селезенка | Печень | Легкие |
| 0,5 | 0,2 (40%) | 0,2 (40%) | 0,12 (24%) | 0,345 (69%) | 0,18 (36%) |
| 1 | 0,48 (48%) | 0,43 (43%) | 0,25 (25%) | 0,67 (67%) | 0,59 (59%) |
| 2 | 0,81 (40,5%) | 0,7 (35%) | 0,49 (22,5%) | 1 (50%) | 0,53 (26,5%) |

*Примечание: Вт – мощность световой энергии в ваттах, % – относительное количество остаточной световой энергии.*
*Note: W – power of light energy in watts, % – relative amount of residual light energy.*

ка света использовали лазерный генератор Лахта–Милон, мощность излучения на входе составляла 0,5 Вт; 1 Вт и 2 Вт. Мощность световой энергии после прохождения через образец измеряли с помощью флуовизора LabMax-Top (Coherent, США). Уровень абсорбции световой энергии тканями толщиной 1 мм корректировали относительно потери световой мощности при прохождении света через стекло (20% от выходной мощности лазера).

Статистический анализ данных был произведен с помощью пакета программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Нормальность распределения полученных данных была определена с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M±SD), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с поправкой по Бонферрони (Bonferroni posthoc test) и принимали при $p<0,05$.

## Результаты исследования

Было показано, что грудная и брюшная стенки поглощают до 50% световой энергии с длиной волны 662 нм вне зависимости от мощности лазера на входе. Из внутренних органов наименьшей абсорбцией обладали ткани печени – через 1 мм проходило до 70% света, фрагменты легких и селезенки той же толщины задерживали от 40 до 69% световой энергии (табл. 2).

При проведении основного эксперимента нами не было выявлено какого-либо влияния внутрибрюшинного введения фотосенсибилизатора тетра-3-фенилтио- фталоцианина гидроксиалюминия и последующего светового воздействия на поведение экспериментальных животных. При макро- и микроскопическом исследовании признаки токсичности и фотодеструкции исследуемых органов отсутствовали.

По данным патоморфологического исследования наблюдалась специфическая для туберкулезной инфекции картина интерстициального воспаления в легких, гранулематозная инфильтрация в печени и селезенке, выявлялись кислотоустойчивые микобактерии (КУМ).

При сравнении с группой инфицированных животных, не получавших никакого воздействия, использование только лазерного излучения не оказало достоверного влияния на количество *M. tuberculosis* в печени и селезенке, а в легких снизило микобактериальную нагрузку всего в 2 раза (табл. 3). В то же время использование АФДТ приводило к снижению количества микобактерий в селезенке в 6,6 раза, а в легких и печени КУМ не было обнаружено вообще. Выраженность гранулематозных реакций в легких под влиянием моновоздействия лазерной энергией не изменилась, а в селезенке и печени снизилась в 2 и 1,5 раза соответственно. При использовании АФДТ количество специфических туберкулезных гранулем во всех исследуемых органах уменьшилось в гораздо большей степени – в селезенке в 2,5 раза, в печени в 21 раз и в легких в 1,6 раза.

***Таблица 3.*** **Микобактериальная нагрузка и выраженность гранулематозной инфильтрации в легких, печени и селезенке при разных типах воздействия**

***Table 3.*** **Mycobacterial load and severity of granulomatous infiltration in the lungs, liver and spleen under different types of exposure**

| Группы | Микобактериальная нагрузка | Гранулематоз |
|---|---|---|
| **Селезенка** | | |
| ТБ | 0,73±2,01 | 4,1±3,43 |
| ТБ+INH | 0,98±2,08 | 2,67±2,64 |
| ТБ+Лазер | 0,7±1,88 | 2,1±1,98*# |
| ТБ+АФДТ | 0,11±0,48*# | 1,66±1,64*# |
| ТБ+INH+АФДТ | 0,41±1,72# | 1,97±2,1*# |
| **Печень** | | |
| ТБ | 0,11±0,69 | 0,64±1,18 |
| ТБ+INH | 0±0 | 0,47±1,12 |
| ТБ+Лазер | 0,02±0,19 | 0,44±1,08* |
| ТБ+АФДТ | 0±0* | 0,03±0,17*# |
| ТБ+INH+АФДТ | 0,01±0,16 | 0,07±0,35*# |
| **Легкое** | | |
| ТБ | 0,4±0,5 | 1,6±0,9 |
| ТБ+INH | 1,3±1 | 1,3±0,5 |
| ТБ+Лазер | 0,2±0,4# | 2±0,7 |
| ТБ+АФДТ | 0±0# | 1±0,01 |
| ТБ+INH+АФДТ | 0±0# | 0,7±0,8# |

*Примечание: p<0,05 по сравнению с * – ТБ, # – ТБ+INH. Микобактериальная нагрузка – количество КУМ, гранулематоз – количество гранулем на поле зрения (для печени и селезенки) баллы – КУМ/гранулемы, для легких – баллы.*
*Note: p<0.05 compared to * – TB, # – TB+INH. Mycobacterial load – the number of AFB, granulomatosis – the number of granulomas per visual field (for the liver and spleen) points – AFB/granulomas, for the lungs – points.*

Ежедневное пероральное использование изониазида ожидаемо (был использован штамм *M. tuberculosis* с МЛУ) не оказало достоверного влияния на микобактериальную нагрузку и гранулематозные реакции во всех исследуемых органах. Но использование АФДТ на фоне антибактериального лечения привело к уменьшению количества микобактерий в селезенке в 1,7 раза, в легких КУМ не были обнаружены. Кроме того, использование АФДТ с изониазидом привело к существенному уменьшению количества гранулем по сравнению с животными, получавшими только изониазд – в селезенке в 1,3 раза, в печени в 6,7 раза и в легких в 2 раза.

## Заключение

Антимикробный эффект фотодинамической терапии может реализовываться как за счет прямого повреждающего действия образуемых АФК на структурные элементы и метаболиты патогена, так и за счет неспецифической активации компонентов иммунной системы [8, 9, 16]. В свою очередь, генерация АФК напрямую зависит от плотности световой дозы в патологическом субстрате органа-мишени и ограничена пределами светопропускания тканей. В первой части исследования мы показали, что ткани экспериментального животного толщиной 1 мм поглощают от 40 до 70% подаваемой световой энергии, таким образом, до потенциальных очагов туберкулезной инфекции в печени, селезенке или легких в нашей экспериментальной модели доходила световая доза с плотностью энергии не более 30 Дж/см$^2$, а скорее всего, гораздо меньше. Такие режимы АФДТ не обладают прямым инактивирующим действием на *M. tuberculosis* [5, 16], следовательно, логично предположить, что санирующее действие АФДТ в данной экспериментальной модели обусловлено иммуноопосредованными механизмами.

В экспериментальной модели туберкулезной инфекции *in vivo*, использование многокурсовой АФДТ из четырех процедур оказало санирующий эффект в виде значительного снижения микобактериальной нагрузки и уменьшения количества специфических гранулем во внутренних органах зараженных мышей. Кроме того, использование штамма *M. tuberculosis* с МЛУ показало, что иммуноопосредованное действие АФДТ может эффективно преодолевать механизмы лекарственной устойчивости. Таким образом, использование АФДТ может стать эффективным адъювантом в лечении туберкулезной инфекции.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Корбут А. И., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим in vitro // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 28–33.
2. Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* радахлорином in vitro // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 5–10.
3. 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. – Т. 95, № 11. – С. 5–17.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/ [Дата обращения 30 августа 2023]
5. Никонов С. Д., Бредихин Д. А., Белогородцев С. Н., Шварц Я. Ш. Фотодинамическая инактивация микобактерий туберкулеза с использованием фталоцианина алюминия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – №3. – С. 350–354.
6. Никонов С. Д., Смоленцев М. Н., Краснов Д. В., Бредихин Д. А., Белогородцев С. Н. Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 51–56.
7. Семенов Д. Ю., Васильев Ю. Л., Дыдыкин С. С., Странадко Е. Ф., Шубин В. К., Богомазов Ю. К., Морохотов В. А., Щербюк А. Н., Морозов С. В., Захаров Ю. И. // Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы) // BiomedicalPhotonics. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 25–31.
8. Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2004. – № 1. – P. 279–293.
9. Falk-Mahapatra R., Gollnick S. O. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update, Photochem. Photobiol., – 2020. – Vol. 96. – № 3 – P. 550–559.
10. Global tuberculosis report 2021, Geneva: World Health Organization 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021 [Accessed Aug 30, 2023].

## REFERENCES

1. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Korbut A.I., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 7, pp. 28–33. (In Russ.)
2. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. In vitro photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* by radachlorin. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2018, vol. 96, no. 3, pp. 5–10. (In Russ.)
3. 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, vol. 95, no. 11, pp. 5–17. (In Russ.)
4. *The Russian Ministry of Health. Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults: Guidelines]. 2020. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/ Accessed August 30, 2023
5. Nikonov S.D., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N., Shvarts Ya.Sh. Photodynamic inactivation of Mycobacterium tuberculosis by aluminum phthalocyanine. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny,* 2023, no. 3, pp. 350-354. (In Russ.)
6. Nikonov S.D., Smolentsev M.N., Krasnov D.V., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N. Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021, vol. 99, no. 5, pp. 51–56. (In Russ.)
7. Semenov D.Yu., Vasiliev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Scherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review). *BiomedicalPhotonics,* 2021, vol. 10, no. 1, pp. 25-31. (In Russ.)
8. Castano, A.P.; Demidova, T.N.; Hamblin, M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.,* 2004, no. 1, pp. 279–293.
9. Falk-Mahapatra R., Gollnick S.O. Photodynamic Therapy and Immunity: An Update, Photochem. *Photobiol,* 2020, vol. 96, no. 3, pp. 550–559.
10. Global tuberculosis report 2021, Geneva, World Health Organization 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021 Accessed Aug 30, 2023.

11. Guterres K. B., Rossi G. G., Menezes L. B., Anraku de Campos M. M., Iglesias B. A., Preliminary evaluation of the positively and negatively charge effects of tetra-substituted porphyrins on photoinactivation of rapidly growing mycobacteri // Tuberculosis (Edinb). – 2019. – Vol. 117 – P. 45–51.

12. Jeong B., Kim J. K., Bae T., Park I. Effect of photodynamic therapy enhanced by methylene blue on drug-resistant Mycobacterium smegmatis// J Bacteriol Virol. – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 235–24.

13. Lukyanets E. A. Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer // Journal of Porphyrins and Phthalocyanines. – 1999. – Vol. 3. – № 6. – P. 424–432.

14. Rossi G. G., Guterres K. B., Hahn da Silveira C., Schneider Moreira K., Lima Burgo T. A., Almeida Iglesias B., Anraku de Campos M. M. Peripheral tetra-cationic Pt(II) porphyrins photo-inactivating rapidly growing mycobacteria: First application in mycobacteriology // Microbial Pathogenesis – 2020. – Vol. 148, P. 104455.

15. Shim I., Choi M., Min Y., Seok K. H., Kim J. K., Jeong J. Y., Oak C. H., Park I. Effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy on wild-type and ciprofloxacin-resistant Mycobacterium smegmatis // J Bacteriol Virol. – 2016. – Vol. 46. – P. 27–35.

16. Shleeva M., Savitsky A., Kaprelyants A. Photoinactivation of mycobacteria to combat infection diseases: current state and perspectives // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2021. – Vol. 105, № 10. – P. 4099–4109.

11. Guterres K.B., Rossi G.G., Menezes L.B., Anraku de Campos M.M., Iglesias B.A. Preliminary evaluation of the positively and negatively charge effects of tetra-substituted porphyrins on photoinactivation of rapidly growing mycobacteri. *Tuberculosis (Edinb.),* 2019, vol. 117, pp. 45–51.

12. Jeong B., Kim J.K., Bae T., Park I. Effect of photodynamic therapy enhanced by methylene blue on drug-resistant Mycobacterium smegmatis. *J. Bacteriol. Virol.,* 2020, vol. 50, no. 4, pp. 235–24.

13. Lukyanets E.A. Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines,* 1999, vol. 3, no. 6, pp. 424–432.

14. Rossi G.G., Guterres K.B., Hahn da Silveira C., Schneider Moreira K., Lima Burgo T.A., Almeida Iglesias B., Anraku de Campos M.M. Peripheral tetra-cationic Pt(II) porphyrins photo-inactivating rapidly growing mycobacteria: First application in mycobacteriology. *Microbial Pathogenesis,* 2020, vol. 148, pp. 104455.

15. Shim I., Choi M., Min Y., Seok K.H., Kim J.K., Jeong J.Y., Oak C.H., Park I. Effect of methylene blue-mediated photodynamic therapy on wild-type and ciprofloxacin-resistant Mycobacterium smegmatis. *J. Bacteriol. Virol.,* 2016, vol. 46, pp. 27–35.

16. Shleeva M., Savitsky A., Kaprelyants A. Photoinactivation of mycobacteria to combat infection diseases: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.,* 2021, vol. 105, no. 10, pp. 4099–4109.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а*
*Тел: +7 (383) 203-83-58*

***Белогородцев Сергей Николаевич***
*К.м.н., ведущий научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела*
*E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3481-3793*

***Лыков Александр Петрович***
*К.м.н., старший научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела*
*E-mail: aplykov2@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-4897-8676*

***Шварц Яков Шмульевич***
*Д.м.н., заместитель директора по научной работе*
*E-mail: yshschwartz@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3036-9795*

*Новосибирский государственный медицинский университет*
*Институт медицины и психологии В. Зельмана*
*630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 18А, к. 3*
*Тел.: +7 (383) 330-87-81*

***Никонов Сергей Данилович***
*Доктор медицинских наук,*
*профессор кафедры внутренних болезней*
*E-mail: sibnovomed@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-4319-3717*

***Бредихин Демид Александрович***
*Ассистент кафедры внутренних болезней*
*E-mail: demid87@yandex.ru*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-83-58*

***Sergey N. Belogorodtsev***
*Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory Experimental Department*
*Email: s.belogorodtsev@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3481-3793*

***Aleksander P. Lykov***
*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory Experimental Department*
*Email: aplykov2@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-4897-8676*

***Yakov Sh. Schwartz***
*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research*
*Email: yshshwartz@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3036-9795*

*Novosibirsk State Medical University*
*V. Zelman Institute of Medicine and Psychology*
*630090, Novosibirsk, st. Pirogova, 18A, building 3*
*Phone: +7 (383) 330-87-81*

***Sergey D. Nikonov***
*Doctor of Medical Sciences,*
*Professor of the Department of Internal Medicine*
*Email: sibnovomed@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-4319-3717*

***Demid A. Bredikhin***
*Assistant at the Department of Internal Medicine*
*Email: demid87@yandex.ru*

Поступила 11.07.2023

Submitted as of 11.07.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-093/-098:571.27 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-57-63

# Взаимодействие мезенхимальных стромальных клеток и микобактерий туберкулеза *in vitro*

*С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ, А. П. ЛЫКОВ, Е. К. НЕМКОВА, Я. Ш. ШВАРЦ*

**ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ**

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** в эксперименте *in vitro* сравнивали фагоцитарные показатели мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и макрофагов в отношении микобактерий туберкулеза, оценивали способность МСК и макрофагов лизировать микобактерии или поддерживать их внутриклеточный рост, их влияние на формирование фенотипической лекарственной устойчивости микобактерий, а также влияние микобактерий туберкулеза на тип клеточной гибели МСК..

**Материалы и методы.** В работе были использованы линейные мыши *Balb/c*, самцы возрастом от 6 до 8 недель. МСК костного мозга получали из бедренных и большеберцовых костей путем дальнейшего культивирования, перитонеальные макрофаги элиситировали 4% альфа-глюканом. Внутриклеточное содержание микобактерий подсчитывали с помощью конфокального микроскопа при увеличении × 400. Определение чувствительности микобактерий к изониазиду и формирование фенотипической лекарственной устойчивости после культивирования МСК и макрофагов с патогеном на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсен оценивали путем подсчета КОЕ. Количество апоптотических и некротизированных МСК и макрофагов определяли через 5 суток после инфицирования, используя проточный цитофлуориметр.

**Результаты.** На 1-е сутки общее количество фагоцитированных МБТ, как и количество фагоцитарно-активных макрофагов, превышает соответствующие показатели для МСК более чем в 2 раза. МСК фагоцитируют микобактерии туберкулеза в меньшем количестве, но размножение патогена в них происходит активнее: количество КОЕ после 7-ми суток культивирования клеток с патогеном превышало соответствующий показатель после 24 часов культивирования почти в 50 раз. В культурах инфицированных МСК, культивируемых в течение 7 суток, независимо от присутствия изониазида отмечается бурный рост микобактерий туберкулеза. В культуре макрофагов на 5-е сутки после инфицирования микобактериями туберкулеза количество клеток в состоянии некроза было в 2,7 раза больше, чем неинфицированных некротизированных макрофагов, но количество апототических клеток в этих группах различалось незначительно. В культуре МСК инфицированных клеток в состоянии некроза было в 8,5 раз больше, чем неинфицированных некротизированных МСК, и число некротизированных МСК в 4,5 раза превосходило число МСК с апоптозом, тогда как в культуре инфицированных макрофагов число некротизированных клеток было таким же, как число апоптотических клеток. Обработка изониазидом МСК, в отличие от макрофагов, не сдерживала внутриклеточную пролиферацию МБТ.

**Заключение.** МСК обладают способностью фагоцитировать микобактерии, но делают это менее активно, чем макрофаги и, в отличие от макрофагов, не способны сдерживать размножение микобактерий туберкулеза. Микобактерии обладают фенотипической лекарственной устойчивостью в МСК. В МСК при инфицировании микобактериями туберкулеза отмечается выраженный сдвиг типа клеточной гибели в сторону некроза, что может приводить к диссеминации патогена и развитию локальных деструктивных изменений.

*Ключевые слова:* стромальные клетки, некроз, апоптоз, фагоцитоз, туберкулез.

**Для цитирования:** Белогородцев С. Н., Лыков А. П., Немкова Е. К., Шварц Я. Ш. Взаимодействие мезенхимальных стромальных клеток и микобактерий туберкулеза *in vitro* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 57–63. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-57-63

# Interaction between mesenchymal stromal cells and tuberculous mycobacteria *in vitro*

*S. N. BELOGORODTSEV, A. P. LYKOV, E. K. NEMKOVA, YA. SH. SCHWARTZ*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

**The objective:** in an *in vitro* experiment, we compared phagocytic parameters of mesenchymal stromal cells (MSCs) and macrophages to tuberculous mycobacteria, assessed the ability of MSCs and macrophages to lyse mycobacteria or maintain their intracellular growth, their effect on formation of phenotypic drug resistance of mycobacteria, as well as the effect of tuberculous mycobacteria on the type of MSCs cell death.

**Subjects and Methods.** *Balb/c* male mice, aged 6 to 8 weeks, were used in the experiment. Bone marrow MSCs were obtained from femurs and tibias by further cultivation, peritoneal macrophages were elicited with 4% alpha-glucan. The intracellular content of mycobacteria was counted using a confocal microscope with × 400 magnification. Susceptibility of mycobacteria to isoniazid and development of phenotypic drug resistance after culturing MSCs and macrophages with MTB on Lowenstein–Jensen medium was assessed by counting CFU. In 5 days after the infection, the number of apoptotic and necrotic MSCs and macrophages was determined by a flow cytometer.

**Results.** On Day 1, the total number of phagocytosed MTB, as well as the number of phagocytic-active macrophages, exceeds the corresponding figures for MSCs more than twice. MSCs phagocytize tuberculous mycobacteria in a smaller amount, but MTB reproduces in them more actively: the number of CFU after 7 days of cell cultivation with MTB exceeded the corresponding parameter by almost 50 times after 24 hours of cultivation. In cultures of infected MSCs cultivated for 7 days, regardless of the

presence of isoniazid, there was a rapid growth of tuberculous mycobacteria. On Day 5 after infection of macrophage culture with tuberculous mycobacteria, the number of necrotic cells was 2.7 times greater than that of uninfected necrotic macrophages, but the number of apototic cells in these groups differed slightly. In the culture of MSCs, there were 8.5 times more infected nectrotic cells versus uninfected necrotic MSCs, and the number of necrotic MSCs was 4.5 times higher than the number of MSCs with apoptosis, while in the culture of infected macrophages, the number of necrotic cells was the same as number of apoptotic cells. Unlike macrophages, treatment of MSCs with isoniazid did not inhibit the intracellular proliferation of MTB.

**Conclusion.** MSCs have the ability to phagocytose mycobacteria, but they do it less actively than macrophages and, unlike macrophages, they are not able to restrain the reproduction of tuberculous mycobacteria. Mycobacteria have phenotypic drug resistance in MSCs. In MSCs, when infected with tuberculous mycobacteria, there is a pronounced shift towards necrosis in the type of cell death, which can lead to dissemination of MTB and development of local destructive changes.

*Key words:* stromal cells, necrosis, apoptosis, phagocytosis, tuberculosis.

**For citation:** Belogorodtsev S.N., Lykov A.P., Nemkova E.K., Schwartz Ya.Sh. Interaction between mesenchymal stromal cells and tuberculous mycobacteria *in vitro*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 57–63. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-57-63

*Для корреспонденции:*
Немкова Елизавета Кирилловна
E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

*Correspondence:*
Elizaveta K. Nemkova
Email: elizaveta.nemkova@mail.ru

## Введение

Макрофаги традиционно считаются основным типом клеток, являющимся резервуаром для *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), как при активных, так и при латентных формах туберкулеза. Макрофаги имеют широкий спектр рецепторов, посредством которых они осуществляют фагоцитоз МБТ, а также мощный бактериолитический аппарат, способный приводить к киллингу возбудителя заболевания. Но способностью к фагоцитозу МБТ обладают имногие другие типы клеток: альвеолоциты, фибробласты, адипоциты, мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Их роль в патогенезе туберкулезной инфекции изучена в гораздо меньшей степени.

Впервые роль МСК в развитии туберкулеза была показана в 2010 году [10]. В экспериментах на мышах продемонстрировано, что МСК в значительном количестве присутствуют в составе туберкулезных гранулем, где оказывают иммуносупрессивное действие за счет выработки оксида азота, а также способствуют дифференцировке и накоплению регуляторных Т-лимфоцитов. Присутствие МСК в туберкулезных очагах у человека было показано при исследовании лимфатических узлов при туберкулезном лимфадените. МСК не считаются профессиональными фагоцитами, но их способность поглощать МБТ показана во многих исследованиях. В исследовании 2013 года было показано, что МБТ могут инфицировать и успешно выживать в МСК, так, при латентной туберкулезной инфекции у человека и мыши МБТ выявляются в МСК легких и костного мозга [2]. На корнелловской модели латентной туберкулезной инфекции у мышей показано, что после лечения пиразинамидом и изониазидом в течение 90 дней живые *M. tuberculosis* сохраняются в МСК костного мозга в гипоксических участках. Введение этих МСК костного мозга здоровым животным вызывало развитие туберкулеза [4]. На основе данных ПЦР было доказано персистирование МБТ в костном мозге людей, прошедших противотуберкулезную терапию, при этом выделенные МСК экспрессировали повышенный уровень HIF-1 и низкий уровень CD146 (*hypoxia down-regulated cell surface marker*). В ряде исследований было показано, что МСК успешно фагоцитируют МБТ через scavenger-рецепторы, но при этом в фагоцитированных МСК микобактериях туберкулеза индуцируется экспрессия генов дормантности, они перестают делиться и становятся нечувствительными к изониазиду, то есть демонстрируют фенотипическую лекарственную устойчивость [7]. Подавление синтеза липидов трасцином С приводило к исчезновению дормантности у микобактерий туберкулеза [3]. В то же время есть исследования, демонстрирующие, что в МСК микобактерии сохраняют способность пролиферировать, то есть могут быть и не в дормантном состоянии, но, тем не менее, при этом МСК-резидентные микобактерии приобретают фенотипическую лекарственную резистентность, что было связано с более выраженной экспрессией эффлюксных помп ABCC1, ABCG2 в МСК [5]. Интересно, что, в отличие от макрофагов, ИФН-гамма и ФНО-альфа способствовали росту микобактерий в МСК.

В настоящее время остаются открытыми многие вопросы, касающиеся взаимоотношений МСК и МБТ, исследований на эту тему мало, и представленные данные зачастую противоречивы.

## Цель исследования

В эксперименте *in vitro* сравнить фагоцитарные показатели МСК и макрофагов в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, оценить способность МСК и макрофагов лизировать их или поддерживать их внутриклеточный рост, влиять на формирование фенотипической лекарственной устойчивости, а также исследовать влияние *Mycobacterium tuberculosis* на тип клеточной гибели (апоптоз, некроз) в МСК.

## Материалы и методы

В работе были использованы МСК костного мозга и перитонеальные макрофаги линейных мышей *Balb/c* – самцов возрастом от 6 до 8 недель. Все работы с экспериментальными животными проводились в соответствии с международными и национальными документами, регламентирующими проведение экспериментов на лабораторных животных, с соблюдением всех современных стандартов биоэтики (*Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях*).

Для получения МСК использовали аспират костного мозга из бедренных и большеберцовых костей, который культивировали в культуральных матрасах площадью 75 см$^2$ (TPP, Швейцария) в полной среде на основе RPMI-1640 (Панэко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США), 1% смеси антибиотик/антимикотик (Gibco, США), 2 мМ L-глутамина и 5 мМ HEPES-буфера (Sigma, США) с начальной плотностью 300–500 тыс. клеток на см$^2$ в условиях $CO_2$-инкубатора (Sanyo, Япония) при 37°C, 5% $CO_2$ и 100% влажности. Пассирование МСК осуществляли с помощью Версен-Трипсина 0,25% (Панэко, Россия), для работы использовали клетки 3–4-го пассажа, фенотип был подтвержден по присутствию CD73, CD90, CD105 и отсутствию CD45.

Для элиситирования перитонеальных макрофагов в брюшную полость мышам вводили 4% альфаглюкан, через 3 суток осуществляли эвтаназию животных и лаваж перитонеальной полости. Клетки перитонеального лаважа осаждали центрифугированием и ресупендировали в полной культуральной среде, по составу идентичной среде для МСК. Необходимое количество МСК и макрофагов высаживали в лунки 24-луночного или 6-луночного планшетов (TPP, Швейцария) в количестве 1 млн/см$^2$ в полной культуральной среде. Инфицирование МСК и макрофагов осуществляли в соотношении микобактерии: клетка как 5:1 с последующей сменой культуральной среды (через 16–18 часов) для удаления нефагоцитированных микобактерий. Для инфицирования использовали референсный лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv, чувствительный ко всем противотуберкулезным препаратам.

Для визуализации внутриклеточных микобактерий культуры МСК и макрофагов фиксировали 1% раствором формалина с последующим окрашиванием флуоресцентными красителями *AuromineO-RhodamineB* (Sigma-Ardrich, США) согласно инструкции производителя. После окраски внутриклеточное содержание микобактерий подсчитывали с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM-700 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия) при увеличении × 400. Для подсчета использовали сканирование лунок в режиме *"tile scan"*. Скан клеточного поля был представлен суммой 25-ти квадратов со стороной 512 пикселей. Среднее количество клеток, приходящихся на одно поле, варьировало от 700 до 1500 для МСК и от 1200 до 3000 для макрофагов.

Для определения чувствительности микобактерий к изониазиду и формирования фенотипической лекарственной устойчивости после культивирования МСК и макрофагов с патогеном в течение 1 суток к культуральной среде добавляли изониазид в концентрации 0,05 мг/мл. Через 7 суток культивирования клетки снимали с культурального пластика с использованием спраппера, полученную суспензию высевали на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена. Оценка количества колониеобразующих единиц (КОЕ) проводилась визуально через 10 недель.

Количество МСК и макрофагов в состоянии апоптоза или некроза было определено через 5 суток после инфицирования с использованием окраски *AnnexinV-Propidium Iodide* (SigmaAldrich, Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Анализ данных проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman, США) с использованием программного обеспечения *CytExpert*.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе *Statistica 10.0* для *Windows* с определением нормальности распределения при помощи w-критерия Шапиро-Уилка. Данные в таблице приведены в виде средних и стандартного отклонения (M±SD). Для оценки статистической значимости различий между экспериментальными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой по Бонферрони (*Bonferroni post hoc test*) и считали значимыми при $p<0,05$.

## Результаты исследования

Было показано, что на 1-е сутки общее количество фагоцитированных МБТ, как и количество фагоцитарно-активных макрофагов, превышает соответствующие показатели для МСК более чем в 2 раза ($p<0,05$) (табл. 1). В то же время количество МБТ в одной фагоцитарно-активной клетке не отличалось для обеих популяций клеток.

МСК, как и макрофаги, являются гетерогенными популяциями клеток и сохраняют эту неоднородность при выделении и культивировании *ex vivo*. В зависимости от функционального статуса, спектр и количество рецепторов, посредством которых происходит фагоцитоз, МБТ у этих двух видов клеток сильно отличается. На мембране макрофага представлен практически весь спектр фагоцитарных рецепторов: mannose receptors, *DC-SIGN, Dectin-1, complement receptors CR1, CR3, CR4, surfactant protein receptors A, D, scavenger receptors* и другие [13], в то время как на МСК описаны лишь рецепторы группы scavenger, а распределение большинства дру-

***Таблица 1.*** **Количество МБТ в клеточных культурах МСК и макрофагов (МФ) в разные сроки культивирования (в перерасчете на 100 клеток)**

***Table 1.*** **. The amount of MTB in cell cultures of MSCs and macrophages (MF) at different periods of cultivation (calculated per 100 cells)**

| Показатель | МСК | | | МФ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 сутки | 7 сутки | 14 сутки | 1 сутки | 7 сутки | 14 сутки |
| Общее количество фагоцитиро-ванных МБТ | 8,86±0,56 # * ^ | 22,15±1,05 ^ | 67,78±3,52 | 20,35±0,79 * | 13,75±1,43 ^ | 35,48±2,55 |
| Количество фагоцитарно-активных клеток | 17,01±0,72 # * ^ | 34,08±1,54 ^ | 68,16±4,56 | 34,86±2,48 | 31,40±1,67 | 43,15±2,06 |
| Количество МБТ в одной фагоцитарно-активной клетке | 0,52±0,33 | 0,65±0,12 | 0,99±0,24 | 0,58±0,18 | 0,43±0,17 | 0,82±21 |

*Примечание: p < 0,05. # – между МСК и макрофагами, * – со сроком 7 суток, ^ – со сроком 14 суток.*
*Note: p < 0.05 # - between MSCs and macrophages, * - after 7 days, ^ - after 14 days*

гих остается неясным. Предполагается, что МСК интернализуют МБТ через три типа рецепторов, относящихся к группе *scavenger–receptor: MARCO, SR-A* и *SR-B1* [7]. Поскольку МСК не являются «профессиональными» фагоцитами, по-видимому, спектр клеток в культуре, экспрессирующих *scavenger–receptors,* относительно невелик.

Динамика количества МБТ в инфицированной культуре (табл. 1) отражает способность клеток, фагоцитировавших МБТ, сдерживать их рост. Измерение отношения фагоцитированных микобактерий к числу всех клеток в группах МСК и макрофагов на 1-е, 7-е и 14-е сутки инкубирования клеток с патогеном показало, что эти группы статистически достоверно различаются. В культурах макрофагов на 7-е сутки отмечалось достоверное уменьшение в 1,48 раза количества МБТ, к 14 суткам происходила пролиферация внутриклеточных МБТ с увеличением их количества в 2,58 раза (в 1,75 раза выше по сравнению с первыми сутками). В МСК рост МБТ начинался уже в первую неделю – на 7-е сутки вырос в 2,5 раза, а к 14-м суткам еще в 3,06 раза. Таким образом, к 14-ти суткам количество МБТ в культуре увеличилось в 7,65 раза по сравнению 1-ми сутками. Причем необходимо отметить, что прирост этого показателя происходил за счет увеличения фагоцитарно-активных клеток, в то время как количество МБТ в одной клетке для МСК и макрофагов достоверно не отличалось.

Динамика количества МБТ в культурах клеток показала гораздо меньшую способность МСК сдерживать рост микобактерий в сравнении с макрофагами, которые за счет своих развитых бактериолитических механизмов сначала подавляют внутриклеточный рост патогена, а потом способствуют снижению его пролиферации.

В литературе для МСК описан только один способ киллинга микобактерий – аутофагия [7]. Есть и данные, что после проникновения в МСК микобактерии располагаются не в фагосомах, а в цитозоле клетки между элементами цитоскелета [3]. Это способствует их более активному росту, чем в макрофагах. Кроме того, полученные данные не соответствуют гипотезе ряда исследователей [2, 7] о том, что в МСК микобактерии приобретают дормантный статус. Есть только одно исследование [9], которое показывает, что в МСК происходит активная экспансия МБТ.

Для исследования чувствительности к антибиотикам фагоцитированных МБТ в МСК и макрофагах был выбран микробиологический метод, так как в указанный срок наблюдения (7 суток) потерявшие жизнеспособность МБТ могут еще сохраняться внутри клеток, окрашиваться аурамин-родамином и визуализироваться при конфокальной микроскопии. При посеве на среду Левенштейна-Йенсена культур макрофагов, культивированных без изониазида 24 часа и 7 суток, количество КОЕ во второй группе было значимо больше в 1,6 раза, в то время как в группе с изониазидом (в течение 7 суток) количество КОЕ было соотносимым с таковым у группы макрофагов, культивированных с патогеном в течение 24 часов (табл. 2). В культурах инфицированных МСК, культивируемых в течение 7 суток, независимо от присутствия изониазида отмечался бурный рост микобактерий туберкулеза: количество КОЕ не отличалось в контрольной (без изониазида) и опытной (с изониазидом) группах.

***Таблица 2.*** **Количество КОЕ при посевах культур, инфицированных МСК и макрофагов (МФ), культивированных без и в присутствии изониазида, через 24 часа и 7 суток**

***Table 2.*** **The number of CFU in cultures of infected MSCs and macrophages (MF), cultivated without and with isoniazid, after 24 hours and 7 days**

| Показатель | | МСК | МФ |
|---|---|---|---|
| Через 24 часа после инфицирования | | 2,53±0,67 # | 11,58±1,24 |
| Через 7 суток после инфицирования | ИЗО (–) | 121,44±1,86 # * | 18,53±0,83 * † |
| | ИЗО (+) | 115,86±2,56 # * | 12,82±1,63 |

*Примечание: p < 0,05. # – межу МСК и МФ, * – между сроками 24 часа и 7 суток, † – между группами ИЗО (+) и ИЗО (–). ИЗО (+), ИЗО (–) с добавлением или без добавления изониазида в культуральную среду.*
*Note: p < 0.05 # – between MSC and MF, * – between 24 hours and 7 days, † – between ISO+ and ISO– groups. ISO+, ISO– with or without the addition of isoniazid to the nutrient medium.*

Кроме того, данные микробиологического метода еще раз подтвердили результаты предыдущего эксперимента – МСК фагоцитируют МБТ в меньшем количестве, но размножение патогена в них происходит активно: количество КОЕ после 7-ми суток культивирования клеток с патогеном превышало соответствующий показатель после 24 часов культивирования почти в 50 раз.

В целом полученные данные показывают, что МБТ, фагоцитированные МСК, демонстрируют фенотипическую лекарственную устойчивость. Но это обусловлено не дормантным статусом, а другими механизмами, одним из них может являться относительно большое количество эффлюксных помп на стволовых клетках, в частности на МСК, которые способствуют выбросу из клетки экзогенных соединений, в том числе и антибиотиков [9].

Тип клеточной гибели (апоптоз или некроз) является важным фактором в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции, определяющим прогрессирование заболевания или его сдерживание после первичного контакта патогена с клеткой. Показано, что апоптоз клеток способствует сдерживанию распространения МБТ, их последующему эффективному лизису макрофагами посредством эфероцитоза [6, 11]. При гибели клеток посредством некроза происходит выход патогена во внеклеточную среду с его последующей диссеминацией. Кроме того, выход в межклеточное пространство большого количества так называемых «молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением» приводит к потенцированию локального воспалительного ответа, иммуноопосредованной деструкции окружающих тканей и формированию полостей распада [1, 8].

***Таблица 3*. Количество клеток в состоянии некроза и апоптоза на 5-е сутки в культурах МСК и МФ без и при инфицировании МБТ (по отношению к общему количеству клеток, %)**

***Table 3*. The number of cells in a state of necrosis and apoptosis on Day 5 in MSC and MF cultures infected and not infected with tuberculous mycobacteria (as per the total number of cells, %)**

| Показатель | МСК | | МФ | |
|---|---|---|---|---|
| | МБТ (–) | МБТ (+) | МБТ (–) | МБТ (+) |
| Доля апоптотических клеток | 10,17±2,21 # | 2,59±1,09 | 9,13±2,71 | 7,82±1,62 |
| Доля некротических клеток | 1,37±0,76 # | 11,65±2,38 | 2,49±1,08 # | 6,63±2,54 |
| Доля погибающих клеток (апоптоз + некроз) | 11,17±2,08 | 14,24±1,12 | 11,62±3,15 | 14,94±0,97 |

*Примечание: $p < 0,05$. # – между МБТ (–) и МБТ (+).*
*Note: $p < 0.05$ # – between MTB – and MTB+*

При сравнении неинфицированных культур МСК и макрофагов доля клеток в состоянии апоптоза и некроза была сопоставима (табл. 3). В культуре макрофагов на 5-е сутки после инфицирования МБТ количество клеток в состоянии некроза было статистически значимо больше (в 2,7 раз), чем у неинфицированных макрофагов, но количество апоптотических клеток в этих группах различалось незначительно. В случае МСК отмечен значительный сдвиг в сторону некротической клеточной гибели (инфицированных МСК в состоянии некроза было в 8,5 раз больше, чем неинфицированных некротизированных МСК). Количество МСК в состоянии некроза на 5-е сутки после инфицирования статистически значимо превосходило число МСК с апоптозом (в 4,5 раза), тогда как в культуре инфицированных макрофагов число некротизированных клеток было таким же, как число апоптотических клеток.

## Заключение

Таким образом, МСК обладают способностью фагоцитировать микобактерии, но делают это менее активно, чем макрофаги. Динамика внутриклеточного количества микобактерий в МСК отражает их неспособность сдерживать размножение микобактерий туберкулеза в сравнении с макрофагами, которые за счет своих развитых бактериолитических механизмов эффективно подавляют внутриклеточную пролиферацию патогена. В МСК пролиферация микобактерий начиналась с первых суток и происходила более активно, чем в макрофагах.

Обработка изониазидом МСК, в отличие от макрофагов, не сдерживала внутриклеточную пролиферацию МБТ, что свидетельствует о наличии фенотипической лекарственной устойчивости микобактерий в МСК. Кроме того, при инфицировании микобактериями туберкулеза в МСК отмечался выраженный сдвиг типа клеточной гибели в сторону некроза, что может приводить к диссеминации патогена и развитию локальных деструктивных изменений. Но в то же время, как показано в ряде клинических исследований [12], на фоне активно текущего туберкулезного процесса и выраженной иммуноопосредованной альтерации тканей, противовоспалительное влияние МСК может оказывать положительный эффект, выражающийся в более быстром заживлении очагов туберкулезной альтерации и абациллировании.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adigun R., Basit H., Murray J. Necrosis. Cell (Liquefactive, Coagulative, Caseous, Fat, Fibrinoid, and Gangrenous). // StatPearls – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020. – P. 12.
2. Das B., Kashino S. S., Pulu I., Kalita D., Swami V., Yeger H., Felsher D. W., Campos-Neto A. CD271+ Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells May Provide a Niche for Dormant *Mycobacterium tuberculosis* // Science Translational Medicine. – 2013. – Vol. 5. – № 170. – P. 170.
3. Fatima S., Kamble S., Dwivedi V., Bhattacharya D., Kumar S., Ranganathan A., Kaer L., Mohanty S., Das G. *Mycobacterium Tuberculosis* Programs Mesenchymal Stem Cells to Establish Dormancy and Persistence. // The Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130, № 2. – P. 655–661.
4. Garhyan, J., Bhuyan S., Pulu I., Kalita D., Das B., Bhatnagar R. Preclinical and Clinical Evidence of *Mycobacterium tuberculosis* Persistence in the Hypoxic Niche of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells after Therapy. // The American Journal of Pathology. – 2015. – Vol. 185, № 7. – P. 1924–1934.
5. Jain N., Kalam H., Singh L., Sharma V., Kedia S., Das P., Ahuja V., Kumar D. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to *Mycobacterium tuberculosis.* // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 3062.
6. Karaji N., Sattentau Q.J. Efferocytosis of Pathogen-Infected Cells. // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1863.
7. Khan A., Mann L., Papanna R., Lyu M. A., Singh C. R., Olson S, Eissa N. T., Cirillo J., Das G., Hunter R. L., Jagannath C. Mesenchymal stem cells internalize *Mycobacterium tuberculosis* through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 15010.
8. Laskin D. L., Sunil V. R., Gardner C. R., Laskin J. D. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2011. – Vol. 51. – P. 267–288.
9. Neharika J., Haroon K., Lakshyaveer S., Sharma V., Kedia S., Das P., Ahuja V., Kumar D. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to Mycobacterium tuberculosis. // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 3062.
10. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Kaer L. V. Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. // Proceedings of the National Academy of Science of the USA. – 2010. – Vol. 107, № 50. – P. 21653–21658.
11. Shirato K., Kasuga K., Sato S., Ishii H. Physiological Role of Alveolar Macrophage in Acute Lower Respiratory Tract Infection: Phagocytosis and Aging // Phagocytosis – Main Key of Immune System [Working Title]. – IntechOpen. – 2023. – P. 23.
12. Skrahin A., Ahmed R. K., Ferrara G., Rane L., Poiret T., Isaikina Y., Skrahina A., Zumla A., Maeurer M. J. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial // Lancet Respir Med. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 108–122.
13. Stamm C. E., Collins A. C., Shiloh M. U. Sensing of *Mycobacterium tuberculosis* and consequences to both host and bacillus. // Immunological Reviews. – 2015. – Vol. 264, № 1. – P. 204–219.

## REFERENCES

1. Adigun R., Basit H., Murray J. Necrosis. Cell (Liquefactive, Coagulative, Caseous, Fat, Fibrinoid, and Gangrenous). StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. 2020, pp. 12.
2. Das B., Kashino S.S., Pulu I., Kalita D., Swami V., Yeger H., Felsher D.W., Campos-Neto A. CD271+ Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells May Provide a Niche for Dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science Translational Medicine,* 2013, vol. 5, no. 170, pp. 170.
3. Fatima S., Kamble S., Dwivedi V., Bhattacharya D., Kumar S., Ranganathan A., Kaer L., Mohanty S., Das G. *Mycobacterium Tuberculosis* Programs Mesenchymal Stem Cells to Establish Dormancy and Persistence. *The Journal of Clinical Investigation,* 2020, vol. 130, no. 2, pp. 655–661.
4. Garhyan, J., Bhuyan S., Pulu I., Kalita D., Das B., Bhatnagar R. Preclinical and Clinical Evidence of *Mycobacterium tuberculosis* Persistence in the Hypoxic Niche of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells after Therapy. *The American Journal of Pathology,* 2015, vol. 185, no. 7, pp. 1924–1934.
5. Jain N., Kalam H., Singh L., Sharma V., Kedia S., Das P., Ahuja V., Kumar D. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications,* 2020, vol. 11, no. 1, pp. 3062.
6. Karaji N., Sattentau Q.J. Efferocytosis of Pathogen-Infected Cells. *Front. Immunol.,* 2017, vol. 8, pp. 1863.
7. Khan A., Mann L., Papanna R., Lyu M.A., Singh C.R., Olson S, Eissa N.T., Cirillo J., Das G., Hunter R.L., Jagannath C. Mesenchymal stem cells internalize *Mycobacterium tuberculosis* through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Scientific Reports,* 2017, vol. 7, no. 1, pp. 15010.
8. Laskin D.L., Sunil V.R., Gardner C.R., Laskin J.D. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* 2011, vol. 51, pp. 267–288.
9. Neharika J., Haroon K., Lakshyaveer S.,Sharma V., Kedia S., Das P., Ahuja V., Kumar D. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications,* 2020, vol. 11, no. 1, pp. 3062.
10. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Kaer L.V., Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proceedings of the National Academy Science of The USA,* 2010, vol. 107, no. 50, pp. 21653–21658.
11. Shirato K., Kasuga K., Sato S., Ishii H. Physiological Role of Alveolar Macrophage in Acute Lower Respiratory Tract Infection: Phagocytosis and Aging. Phagocytosis – Main Key of Immune System (Working Title). *IntechOpen.,* 2023, pp. 23.
12. Skrahin A., Ahmed R.K., Ferrara G., Rane L., Poiret T., Isaikina Y., Skrahina A., Zumla A., Maeurer M.J. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir. Med.,* 2014, vol. 2, no. 2, pp. 108–122.
13. Stamm C.E., Collins A.C., Shiloh M.U. Sensing of *Mycobacterium tuberculosis* and consequences to both host and bacillus. *Immunological Reviews,* 2015, vol. 264, no. 1, pp. 204–219.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел: +7 (383) 203-83-58*

***Белогородцев Сергей Николаевич***
*К.м.н., ведущий научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела*
*E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3481-3793*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-83-58*

***Sergey N. Belogorodtsev***
*Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory Experimental Department*
*Email: s.belogorodtsev@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3481-3793*

***Лыков Александр Петрович***
*К.м.н., старший научный сотрудник*
*лабораторно-экспериментального отдела*
*E-mail: aplykov2@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-4897-8676*

***Немкова Елизавета Кирилловна***
*Младший научный сотрудник*
*лабораторно-экспериментального отдела*
*E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-2724-9546*

***Шварц Яков Шмульевич***
*Д.м.н., заместитель директора по научной работе*
*E-mail: yshschwartz@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3036-9795*

***Aleksandr P. Lykov***
*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher*
*of Laboratory Experimental Department*
*Email: aplykov2@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-4897-8676*

***Elizaveta K. Nemkova***
*Junior Researcher of Children*
*and Adolescents Department*
*Email: elizaveta.nemkova@mail.ru*
*ORCID: 0000-0003-2724-9546*

***Yakov Sh. Schwartz***
*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research*
*Email: yshschwartz@mail.ru*
*ORCID: 0000-0002-3036-9795*

Поступила 10.07.2023

Submitted as of 10.07.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.711-002:616-002.5:616.98

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-64-70

# Особенности течения туберкулезного спондилита на фоне ВИЧ-инфекции

*Ш. Н. РАХМАТИЛЛАЕВ, П. А. ГАВРИЛОВ, Н. В. ТУРСУНОВА, С. С. ЧЕРНОВ, Н. В. СТАВИЦКАЯ*

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

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай хирургического лечения туберкулезного спондилита и туберкулезного плеврита у пациентки с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным туберкулезом легких. Выраженный болевой синдром при туберкулезном спондилите был первым клиническим проявлением генерализованного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Хирургическая коррекция деформации позвоночника купировала болевой синдром, микробиологические результаты хирургической биопсии позвонков и плевры позволили назначить эффективное лечение генерализованного туберкулеза.

*Ключевые слова:* туберкулезный спондилит, туберкулезный плеврит, ВИЧ-инфекция, болевой синдром, хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Рахматиллаев Ш. Н., Гаврилов П. А., Турсунова Н. В., Чернов С. С., Ставицкая Н. В. Особенности течения туберкулезного спондилита на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 64–70. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-64-70

## A specific course of tuberculous spondylitis with concurrent HIV infection

*SH. N. RAKHMATILLAEV, P. A. GAVRILOV, N. V. TURSUNOVA, S. S. CHERNOV, N. V. STAVITSKAYA*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of surgical treatment of tuberculous spondylitis and tuberculous pleurisy in a HIV positive patient with disseminated pulmonary tuberculosis. A severe pain syndrome in tuberculous spondylitis was the first clinical manifestation of generalized multiple drug resistant tuberculosis.

Surgical treatment of spinal deformity relieved the pain syndrome, microbiological results of surgical biopsy of the vertebrae and pleura allowed prescribing the effective treatment for generalized tuberculosis.

*Key words:* tuberculous spondylitis, tuberculous pleurisy, HIV infection, pain syndrome, surgical treatment.

**For citation:** Rakhmatillaev Sh.N., Gavrilov P.A., Tursunova N.V., Chernov S.S., Stavitskaya N.V. A specific course of tuberculous spondylitis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 64–70. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-64-70

*Для корреспонденции:*
Рахматиллаев Шухрат Нумонжонович
E-mail: rshndoc@yandex.ru

*Correspondence:*
Shukhrat N. Rakhmatillaev
Email: rshndoc@yandex.ru

## Введение

Туберкулезный спондилит – хроническое тяжелое инфекционное заболевание позвоночника, вызванное Mycobacterium tuberculosis. В современных условиях туберкулезный спондилит характеризуется увеличением распространенных и множественно-деструктивных поражений позвоночника с болевым синдромом и выраженной деформацией позвоночного столба, осложнениями в виде контрактур, абсцессов, свищей, неврологических нарушений [3, 7, 9, 11, 13, 15]. Картину усугубляет рост числа больных с лекарственной устойчивостью возбудителя и с сочетанной патологией [4, 5, 10].

Туберкулезный спондилит обычно является вторичным по отношению к легочному туберкулезу, как следствие гематогенной диссеминации микобактерий туберкулеза из очага в легочной ткани в костные участки, имеющие хорошее кровоснабжение и содержащие миелоидную ткань. Однако у больных ВИЧ-инфекцией спондилиты могут быть и ранними признаками первичного туберкулеза без предшествующего легочного поражения [4, 14].

Туберкулез и ВИЧ-инфекция являются взаимно отягощающими заболеваниями: ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия повышает риск развития туберкулеза различных локализаций вследствие реактивации латентной инфекции и экзогенной реинфекции [1, 6]. Характерным для сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции считается разнообразие проявлений специфического процесса с тенденцией к генерализации [2, 12]. У пациентов с туберкулезом позвоночника и ВИЧ-инфекцией необходимо тщательное дообследование для выявления других возможных локализаций туберкулеза, сопоставление клинико-лучевых данных со степенью иммунодефицита.

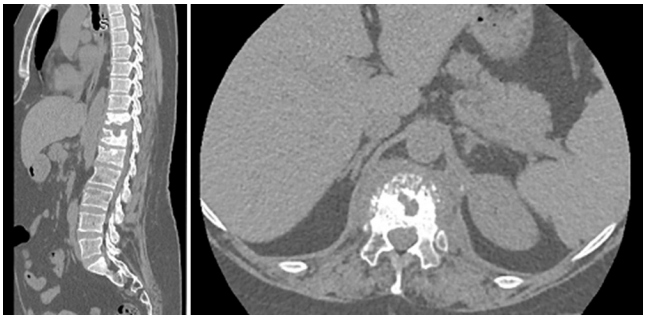


***Рис. 1.*** *КТ позвоночника больной С. при поступлении – картина наиболее соответствует туберкулезному спондилиту Th11-L1 позвонков с наличием паравертебральных натечных абсцессов (21.06.2022)*

***Fig. 1.*** *Spine CT scan of Patient S. at admission – the signs are the most consistent with tuberculous spondylitis of Th11-L1 vertebrae with paravertebral wandering abscesses (June 21, 2022)*

## Клинический случай

Приводим клинический случай туберкулезного спондилита у больной с ВИЧ-инфекцией как первого проявления генерализованного туберкулезного процесса, включающего диссеминированный туберкулез легких и туберкулезный плеврит.

Больная С. (53 года, ИМТ – 25,9, без вредных привычек, заразилась ВИЧ от инфицированного партнера) поступила в клиническое отделение ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России в июне 2022 г. Из анамнеза: в 2014 году диагностирована ВИЧ-инфекция (CD3+CD4+ Т-клетки – 317 клеток/мкл, вирусная нагрузка – 50 копий/мл). Боли в спине появились в декабре 2021 г. после физической нагрузки и переохлаждения. При МРТ-обследовании были выявлены признаки остеохондроза шейного и поясничного отделов позвоночника, деформирующий спондилоартроз (25.03.2022 г.). Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – легочные поля без очаговых и инфильтративных теней (от 28.03.2022 г.). Симптоматическое лечение результатов не дало: наблюдалось усиление болевого синдрома, выраженная слабость и потеря массы тела. В мае 2022 были получены положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (папула 35 × 35 мм). В связи с усилением болевого синдрома 24.05.2023 была проведена КТ органов брюшной полости и позвоночника, подтвердившая деструкции Th11-Th12 позвонков. По решению Центральной врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения региона проживания (КГБУЗ «Центральная городская больница», г. Заринск, Алтайский край) от 25.05.2022 г. поставлен предварительный диагноз: А18.0+ Туберкулез костей и суставов. Туберкулезный спондилит на уровне Th11-Th12 позвонков, спондилолитическая фаза. МБТ (–). 1 ГДН. В20. ВИЧ-инфекция 4В. АРВТ). Пациентка начала курс химиотерапии по 1 режиму: изониазид – 0,6 г, рифампицин – 0,6 г, пиразинамид – 2,0 г, этамбутол – 1,6 г в сутки. После проведения заочной консультации (08.06.2022 г.) в ФГБУ «ННИИТ» больная была госпитализирована в клинику института для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в клинику (15.06.2022 г.) оценка нарушения дееспособности по шкале Oswestry disability index (ODI) составила 90 баллов, болевой синдром по шкале ВАШ – 8 баллов, индекс коморбидности по Charlson – 6 баллов, спастика по Эшворту – 0 баллов.

КТ (21.06.2022 г.) грудного и поясничного отдела позвоночника показала деструкции позвонков на уровне каудальной части тела Th11 и краниальной части тела Th12, краниальной замыкательной пластины L1. Выявлены признаки наличия паравертебрального натечника (признаков эпидуральных натечников, как и компрессии содержимого позвоночного канала не обнаружено) (рис. 1).

На КТ ОГК наблюдалась диссеминация в легких (рис. 2).

В общем анализе крови обнаружено снижение гемоглобина, гематокрита и ускорение СОЭ до 75 мм/час. Среди биохимических показателей крови были высокие значения С-реактивного белка (до 74 мг/л), что характерно для системного воспалительного процесса. Наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и небольшая билирубинемия (табл. 1).

На ЭКГ у пациентки при поступлении в клинику (15.06.2022г.) был синусовый ритм с ЧСС 80 уд/мин, диффузные изменения миокарда. Перед операцией (29.06.2022г.) ЧСС увеличилась до 88 уд/мин, сохранялись диффузные изменения миокарда, отмечены умеренные метаболические изменения в передне-перегородочной области, вероятно смешанного (электролитно-метаболического) генеза, что коррелировало с умеренной гиперкалиемией. При ЭФГДС выявлена эритематозная гастропатия на фоне гастропротекторной терапии.

Двукратное микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия) – 15.06. и 20.06.2022 г. было отрицательным (КУМ–).

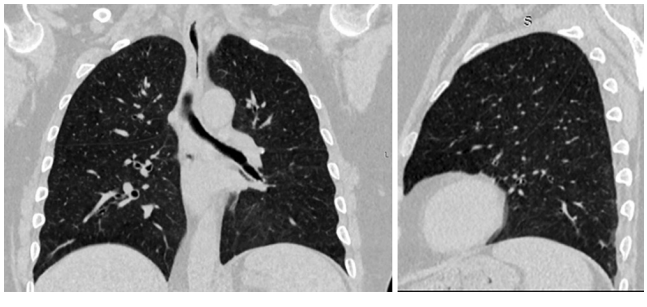


***Рис. 2.*** *МСКТ органов грудной клетки больной С. при поступлении – картина милиарной диссеминации (21.06.2022)*

***Fig. 2.*** *Chest MSCT of Patient S. at admission – signs typical of miliary dissemination (June 21, 2022)*

***Таблица 1.*** **Клинические и биохимические показатели крови больной С. в динамике**

***Table 1.*** **Changes in hematology and blood chemistry parameters of Patient S.**

| Показатели | Период | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | при поступлении (15.06.2022) | перед операцией (29.06.2022) | после операции (1.07.2022) | после гемотрансфузии (5.07.2022) | после ревизии (8.07.2022) | перед выпиской (31.08.2022) |
| **Клинические показатели** | | | | | | |
| Лейкоциты, $10^9$/л | 3,52 | 5,59 | 4,40 | 4,90 | 6,20 | 4,45 |
| Эритроциты $10^{12}$/л | 2,89 | 2,86 | 1,90 | 2,80 | 3,0 | 3,32 |
| Гемоглобин, г/л | 95 | 102 | 68 | 93 | 97 | 105 |
| Гематокрит, % | 28,8 | 29,8 | 20,8 | 27 | 28,5 | 29,7 |
| Тромбоциты, $10^9$/л | 218 | 291 | 195 | 191 | 264 | 211 |
| Лимфоциты, $10^9$/л | 13 | 9 | 8 | 7 | 8 | 18 |
| Моноциты, % | 5 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Нейтрофилы, %: палочкоядерные<br>сегментоядерные | 2<br>78 | 3<br>78 | 0<br>81 | 0<br>72 | 5<br>76 | 2<br>69 |
| СОЭ, мм/ч | 75 | 55 | 60 | 140 | 80 | 25 |
| **Биохимические показатели** | | | | | | |
| АЛТ, Ед/л | 43,9 | 30 | 20,9 | 22,7 | 8,6 | 56,3 |
| АСТ, Ед/л | 35,7 | 21 | 30,8 | 18,9 | 18,5 | 34,1 |
| Билирубин, мкмоль/л: общий<br>прямой | 9,3<br>2,7 | 38,7<br>22,4 | 27,3<br>16,1 | 12,3<br>4,1 | 10,3<br>3,6 | 12,5<br>3,9 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 96,8 | 102,3 | 120 | 139 | 162,9 | 91 |
| Общий белок, мг/л | 63,7 | 72,8 | 62,5 | 58,1 | 58,2 | 58,1 |
| Альбумин, мг/л | 35,3 | 34,1 | 28,9 | 26,4 | 30 | 34,1 |
| С-реактивный белок, мг/л | 99,3 | 203 | 297,7 | 218 | 24,6 | 4,9 |
| Фибриноген, мг/л | 3,85 | 3,45 | 10,4 | 10,7 | 7,2 | 2,13 |
| Калий, ммоль/л | 3,85 | 5,5 | 3,85 | 3,1 | 3,51 | 3,20 |
| Креатинин, мкмоль/л | 77 | 90 | 70 | 56 | 55 | 62 |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин | 74 | 65 | 90 | 98 | 100 | 92 |

При молекулярно-генетическом исследовании мокроты (15.06.2022 г.) ДНК МБТ не выявлена.

Учитывая выраженность болевого синдрома больной был рекомендован постельный режим, исключение физических нагрузок. Продолжена противотуберкулезная химиотерапия по схеме изониазид – 0,6 г, пиразинамид – 1,5 г, рифапентин 0,6 г 2 раза в неделю, этамбутол – 1,2 г. Назначена симптоматическая, антикоагулянтная и гастропротекторная терапия, продолжена антиретровирусная терапия: тивикай – 50 мг, зидолам – по 1 таб. 2 раза в сутки.

Несмотря на проводимую терапию, болевой синдром оставался выраженным, пациентке было сложно самостоятельно изменить положение в постели, требовалось частое обезболивание. Учитывая выраженную нестабильность в области повреждения и значительный болевой синдром, больной была проведена задняя инструментальная фиксация грудного отдела позвоночника на уровне Th8-Th9-Th12-L1 позвонков транспедикулярной системой Medtronic Essence для стабилизации поврежденного сегмента позвоночника (30.06.2022 г.) – первый этап хирургического лечения. В ходе операции выполнена интраоперационная открытая биопсия тел Th11, Th12 позвонков из заднего доступа, при этом получено гнойное жидкое содержимое, направленное на микробиологическое исследование. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. После операции больная находилась в реанимационном отделении для динамического наблюдения.

В раннем послеоперационном периоде (01.07.2022 г.) была выявлена панцитопения, анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, постцитотоксическая) тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения средней степени тяжести, гипоальбуминемия, повышенный С-реактивный белок (табл. 1), выраженная иммуносупрессия. На КТ ОГК двусторонний гидроторакс (больше слева), милиарная диссеминация (рис. 3).

В связи с выраженной иммуносупрессией и анемией второй этап оперативного лечения (Эрадика-

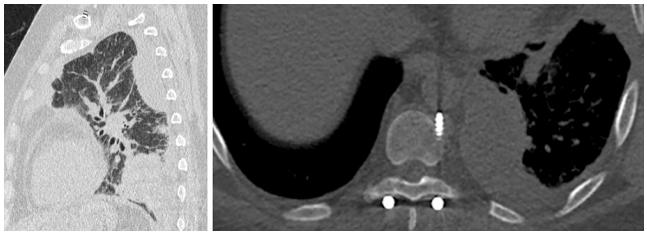


***Рис. 3.*** *КТ ОГК больной С. от 01.07.2022 г. (описание в тексте)*

***Fig. 3.*** *Chest CT of Patient S. as of July 01, 2022 (described in the text)*

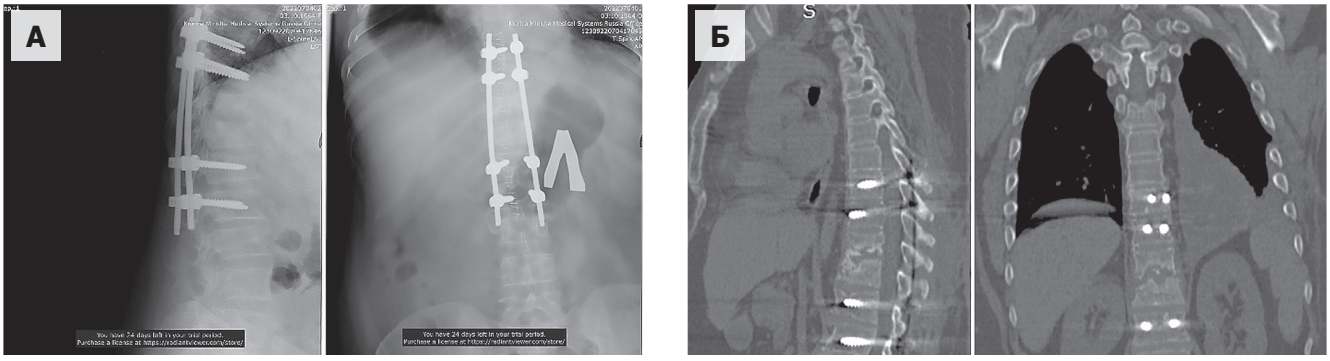



***Рис. 4.*** *Послеоперационные рентгенограммы (А) и КТ сканы грудопоясничного отдела позвоночника (Б) больной С. Видны транспедикулярные импланты, фиксирующие позвонки (19.08.2022)*

***Fig. 4.*** *Postoperative X-ray (A) and CT scans of the thoracolumbar spine (B) of Patient S. Transpedicular implants fixing the vertebrae are visualized (August 19, 2022)*

ция с восстановлением опороспособности позвоночного столба) был отложен. По поводу анемии тяжелой степени была проведена гемотрансфузия без выраженного положительного эффекта. Химиотерапия туберкулеза и АРВТ были отменены до улучшения клинико-биохимических показателей крови.

Произведена (07.07.2023) ревизия плевральной полости по поводу критического гидроторакса. Операция показала картину многокамерного плеврита. Было выполнено иссечение измененной париетальной плевры и резекция S4, S5 сегментов левого легкого, дренирование левой плевральной полости и послойное ушивание раны. Биопсийный материал был направлен на гистологическое и бактериологическое исследование. Ранний период после ревизии протекал без особенностей.

На контрольных рентгенограммах и КТ ОГК признаки нестабильности позвоночника отсутствовали, левосторонний гидроторакс купирован (рис. 4).

До получения результатов микробиологического исследования биоптата и фрагментов резицированной плевры проведена симптоматическая, гастропротекторная и антикоагулянтная терапия, продолжена противотуберкулезная терапия без изменений. Учитывая сохраняющуюся постгеморрагическую анемию, были назначены парентеральные высокодозные препараты железа и проведена нутритивная поддержка (энтеральное питание методом сипинга).

Результаты бактериологического и молекулярно-генетического исследования биопсийного материала позвонков (15.07.2022) показали наличие КУМ, рост МБТ на жидкой и плотной средах, присутствие ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*. Была выявлена множественная лекарственная устойчивость МБТ (табл. 2).

При гистологическом исследовании фрагмента плевры (костальная плевра) обнаружен крупный смешанно-клеточный воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из мононуклеаров с тенденцией к образованию гранулемоподобных скоплений вокруг мелких фокусов коагуляционного некроза. Между зонами некроза расположены гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса (рис.5). При окраске по Цилю-Нильсену КУМ не обнаружены. Таким образом, было получено морфологическое подтверждение туберкулеза плевры.

С учетом выявленной МЛУ МБТ был изменен режим химиотерапии: линезолид – 0,6 г, левофлоксацин – 1,0 г, пиразинамид – 2,0 г, циклосерин – 0,75 г, бедаквилин 0,4 г (в течение 14 дней), далее по 0,2 г (3 раза в неделю).

***Таблица 2.*** **Результаты бактериологического и молекулярно-генетического исследований мокроты и биопсийного материала больной С.**

***Table 2.*** **Results of bacteriological and molecular genetic tests of sputum and biopsy specimes of Patient S.**

| Материал | Данные бактериоскопии | МГМ | Посев Bactec / Устойчивость | Посев ППС / Устойчивость |
|---|---|---|---|---|
| Мокрота | КУМ не обнаружены | Mycobacterium tuberculosis complex не обнаружен | Роста нет | Роста нет |
| Биоптат из тел позвонков | 1+ (10-99 КУМ в препарате) | Обнаружен *M. tuberculosis complex* ($7{,}12 \times 10^2$ копий/мл), ЛУ к Fq (кроме левофлоксацина) | Обильный рост, ЛУ (S H R E) | Обильный рост, ЛУ (S H R E) |
| Фрагмент плевры | КУМ не обнаружены | $1{,}36 \times 10^2$ копий/мл *M. tuberculosis* ЛУ к Fq (кроме левофлоксацина) | Обильный рост, ЛУ (S H R E) | Обильный рост, ЛУ (S H R E) |

*Примечание. МГМ – молекулярно-генетический метод; ППС – посевы в плотных средах; КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; ЛУ – лекарственная устойчивость; S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Fq – фторхинолоны.*
*Explained in the table. MGM – molecular genetic method; CSM – culture on solid media; AFB-acid-fast mycobacteria; DR – drug resistance; S – streptomycin, H – isoniazid, R – rifampicin, E – ethambutol, Fq – fluoroquinolones*

При контрольном исследовании иммунного статуса у больной обнаружено прогрессирование иммуносупрессии: снижение количества CD3+CD4+ Т-клеток до 168 кл/мкл, увеличение вирусной нагрузки до 100 копий/мл, в связи с чем было предложено продолжение антиретровирусной терапии, однако пациентка от противовирусного лечения отказалась.

На фоне комплексного лечения и новой схемы противотуберкулезной терапии была достигнута положительная динамика течения туберкулезного процесса. Отмечалась нормализация лабораторных показателей крови. Рана заживала первичным натяжением, больной был назначен щадящий тренировочный режим для адаптации к вертикальным нагрузкам. Болевой синдром был купирован, послеоперационных осложнений не наблюдалось. Индекс нарушения дееспособности по шкале Oswestry disability index (ODI) составлял 40 баллов, болевой синдром по ВАШ – 3 балла, неврологический дефицит по шкале ASIA – E. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. В настоящее время пациентка готовится ко второму этапу лечения (резекция зоны деструкции, эрадикация инфекционного очага с восстановлением опороспособности позвоночного столба).

## Комментарий

Больные, страдающие болями в спине в сочетании с конституциональными симптомами и ВИЧ-инфекцией, должны быть обследованы для исключения туберкулеза позвоночного столба в ранние сроки после возникновения болевого синдрома. Обычная рентгенологическая визуализация не всегда является достаточной, и при выявлении косвенных признаков патологических изменений костей и суставов диагностические мероприятия должны быть дополнены КТ, МРТ. Для этиологической диагностики и лечения решающее значение имеет гистологическое и микробиологическое исследование материала из области деструкции костной ткани, полученное малоинвазивным или открытым операционным путем.

У больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезным спондилитом операция часто является радикальным и эффективным способом лечения, и число благоприятных исходов составляет 90% [8]. Описанный нами клинический случай служит тому подтверждением. Хирургическое лечение больной с выраженным болевым синдромом в первую очередь было направлено на стабилизацию поврежденного сегмента позвоночника и получение образцов пораженных тканей для микробиологического исследования с выявлением лекарственной чувствительности возбудителя. Особенностью данного случая является первичная локализация туберкулезного процесса в позвоночнике при отсутствии изменений в легких. У пациентки на фоне ВИЧ-инфекции с декабря 2021 г. появился болевой синдром в позвоночнике, вызванный нестабильностью вентральной колонны позвоночника на уровне деструкции, что позволило заподозрить костно-суставной туберкулез, и в июле 2022 г. диагноз туберкулезный спондилит был окончательно верифицирован. При этом 21.06.2022 г. был обнаружен диссеминированный туберкулез легких без бактериовыделения. Хирургическое вмешательство и коррекция деформации позвоночника способствовали стабилизации в области деструкции позвонков, купированию болевого синдрома, повышению активности пациента. При этом прогрессировал туберкулез плевры и понадобилось хирургическое вмешательство с резекцией легкого для купирования критического гидроторакса. Биопсия позвонков и фрагментов плевры позволили выявить возбудителя туберкулеза и его лекарственную устойчивость к препаратам, что дало возможность выбрать эффективный режим химиотерапии. Лечение генерализованного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью оказалось эффективным даже при низком иммунном статусе пациентки.

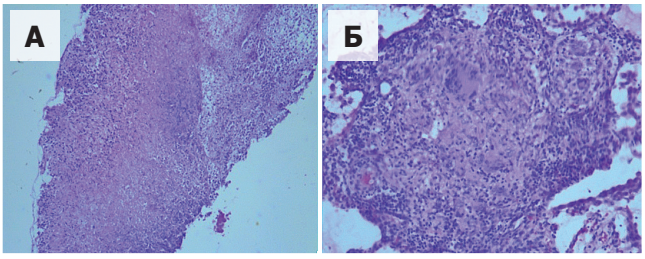



***Рис. 5.*** *Гистологическое исследование биопсийного материала (фрагмент плевры) больной С. А – париетальная плевра (описание в тексте). Б – классические эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками и формирующимся казеозным некрозом в висцеральной плевре. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×10*

***Fig. 5.*** *Histological tests of the biopsy specimens (fragment of the pleura) of Patient S. A – parietal pleura (described in the text). B – classic epithelioid cell granulomas with giant multinucleated cells and developing caseous necrosis in the visceral pleura. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification ×10*

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронова И. Н., Хокканен В. М., Санаева С. И. ВИЧ-инфекция и туберкулез глаз // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. – Т. 12, № 2. – С. 122–125.
2. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С. 5–8.
3. Ковешникова Е. Ю., Кульчавеня Е. В. Туберкулезный спондилит сегодня: клинико-эпидемиологические особенности // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – № 2. – С. 1–9.
4. Мамаева Л. А. Особенности выявления, течения, диагностики спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV, №1. – С. 67–72.
5. Назаров С. С., Решетнева Е. В., Соловьева Н. С., Вишневский А. А. Уровень лекарственной устойчивости возбудителя при распространенном туберкулезном спондилите у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 6. – С. 106–113.
6. 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. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53
7. Рахматиллаев Ш. Н., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В. Заболеваемость костно-суставным туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018–2020 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 37–43. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-37-43
8. Решетнева Е. В., Вишневский А. А. Клинико-иммунологические особенности туберкулезного спондилита у ВИЧ инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия, 2014. – Т. 6, № 1. – С. 46–51.
9. Решетнева Е. В., Мушкин А. Ю., Зимина В. Н. Анализ рисков послеоперационных сложнений у пациентов туберкулезным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 4. – С. 36–41.
10. Савинцева Е. В., Груздев А. В., Темеева М. А. Клинико-эпидемиологические особенности костно-суставного туберкулеза в Удмуртской республике // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 29. – С. 353–358.
11. Савинцева Е. В., Федорова Н. Н., Горынцева В. И., Бекмачева В. А. Клинический случай туберкулезного спондилита с формированием натечных абсцессов // Молодой ученый. – 2021. – № 6 (348). – С. 106–110.
12. Шувалова Е. В., Вишневский А. А. Туберкулезный спондилит у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов: анализ коморбидности и влияния преморбидного фона на формирование инфекционных послеоперационных осложнений // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 3. – С. 104–110. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-104-110
13. Biniyam A. Ayele, Abdinasir Wako, Jarso Tadesse, Hildana Gulelat, Riyad Ibrahim, Sisay Molla, Abdi Bati. Pott's paraplegia and role of neuroimaging in resource limited setting: A case report and brief review of the literatures // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2021. – № 25. – P. 100283. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100283
14. Gautam M. P., Karki P., Rijal S., Singh R. Pott'sdisease and paraplegia // J. Nepal. Med. Assoc. (JNMA). – 2005. – Vol. 44, 159. – P. 106–115.
15. Glassman I., Nguyen K. H., Giess J., Alcantara C., Booth M., Venketaraman V. // Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Risk Factors of Pott's Disease. ClinPract. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 155–165. https://doi.org/10.3390/clinpract13010014

## REFERENCES

1. Voronova I.N., Khokkanen V.M., Sanaeva S.I. HIV infection and ocular tuberculosis. *Meditsinsky Vestnik Bashkirostana,* 2017, vol. 12, no. 2, pp. 122–125. (In Russ.)
2. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A. Generalized tuberculosis in HIV-patients at the stage of secondary diseases. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni),* 2010, no. 3, pp. 5–8. (In Russ.)
3. Koveshnikova E.Yu., Kulchavenya E.V. Tuberculous spondylitis today: clinical and epidemiological features. *Journal of Siberian Medical Sciences,* 2012, no. 2, pp. 1–9. (In Russ.)
4. Mamaeva L.A. Features of detection, course, diagnosis of spondylitis in patients with HIV infection. *Permskiy Meditsinskiy Journal,* 2017, vol. XXXIV, no. 1, pp. 67–72. (In Russ.)
5. Nazarov S.S., Reshetneva E.V., Solovieva N.S., Vishnevskiy A.A. The level of drug resistance of the causative agent in disseminated tuberculous spondylitis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 6, pp. 106–113. (In Russ.)
6. Peretsmanas E.O., Orlova-Morozova E.A., Esin I.V., Kaminskiy G.D., Tyulkova T.E., Panova A.E., Lovacheva O.V. Human immunodeficiency virus is one of the factors of bone tissue inflammation in tuberculous spondylitis associated with HIV infection. Is it hypothesis or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2023, vol. 101, no. 2, pp. 47–53. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53
7. Rakhmatillaev Sh.N., Tursunova N.V., Stavitskaya N.V. The incidence of osteoarticular tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018–2020. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022, vol. 100, no. 10, pp. 37–43. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-37-43
8. Reshetneva E.V., Vishnevskiy A.A. Clinical and immunological specific features of tuberculous spondylitis in HIV-infected patients. *VICH-Infektsiya i Immunosupressiya,* 2014, vol. 6, no. 1, pp. 46–51. (In Russ.)
9. 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, no. 4, pp. 36–41. (In Russ.)
10. Savintseva E.V., Gruzdev A.V., Temeeva M.A. Clinical and epidemiological specific features of osteoarticular tuberculosis in the Udmurt Republic. *Innovatsii. Nauka.Obrazovaniye,* 2021, no. 29, pp. 353–358. (In Russ.)
11. Savintseva E.V., Fedorova N.N., Goryntseva V.I., Bekmacheva V.A. A clinical case of tuberculous spondylitis with development of wandering abscesses. *Molodoy Ucheny,* 2021, no. 6 (348), pp. 106–110. (In Russ.)
12. Shuvalova E.V., Vishnevskiy A.A. Tuberculous spondylitis in HIV-positive and HIV-negative patients: analysis of comorbidity and the influence of the premorbid background on development of infectious postoperative complications. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii,* 2020, no. 3, pp. 104–110. (In Russ.) https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-104-110
13. Biniyam A. Ayele, Abdinasir Wako, Jarso Tadesse, Hildana Gulelat, Riyad Ibrahim, Sisay Molla, Abdi Bati. Pott's paraplegia and role of neuroimaging in resource limited setting: A case report and brief review of the literatures. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobacter. Dis.,* 2021, no. 25, pp. 100283. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100283
14. Gautam M.P., Karki P., Rijal S., Singh R. Pott'sdisease and paraplegia. *J. Nepal. Med. Assoc. (JNMA),* 2005, vol. 44, 159, pp. 106–115.
15. Glassman I., Nguyen K.H., Giess J., Alcantara C., Booth M., Venketaraman V. Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Risk Factors of Pott's Disease. *Clin. Pract.,* 2023, vol. 13, no. 1, pp. 155–165. https://doi.org/10.3390/clinpract13010014

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А*
*Тел.: +7 (383) 203-78-25*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,*
*Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: +7 (383) 203-78-25*

***Рахматиллаев Шухрат Нумонжонович***
*Заведующий отделением внелегочных форм туберкулеза*
*Тел.: +7 (905) 939-30-00*
*E-mail: rshndoc@yandex.ru*

***Гаврилов Павел Андреевич***
*Врач фтизиоуролог отделения внелегочных форм туберкулеза*
*E-mail: info@nsk-niit.ru*

***Турсунова Наталья Владимировна***
*Ведущий научный сотрудник*
*E-mail: info@nsk-niit.ru*

***Чернов Станислав Станиславович***
*Врач фтизиоуролог отделения внелегочных форм туберкулеза*
*E-mail: info@nsk-niit.ru*

***Ставицкая Наталия Васильевна***
*Директор*
*E-mail: info@nsk-niit.ru*

***Shukhrat N. Rakhmatillaev***
*Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department*
*Phone: +7 (905) 939-30-00*
*Email: rshndoc@yandex.ru*

***Pavel V. Gavrilov***
*Phthisiologist Urologist*
*of Extrapulmonary Tuberculosis Department*
*Email: info@nsk-niit.ru*

***Natalia V. Tursunova***
*Leading Researcher*
*Email: info@nsk-niit.ru*

***Stanislav S. Chernov***
*Phthisiologist Urologist*
*of Extrapulmonary Tuberculosis Department*
*Email: info@nsk-niit.ru*

***Natalia V. Stavitskaya***
*Director*
*Email: info@nsk-niit.ru*

Поступила 27.06.2023

Submitted as of 27.06.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 101, No. 1S, 2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.94:616.06

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-71-79

# Диагностика нарушений в системе гемостаза у больной с сепсисом, вызванным тройной инфекцией *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*

*М. В. ЧИРЦОВА, А. А. ХВОРОСТОВ, Н. В. ТУРСУНОВА*

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

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай успешного лечения пациентки (37 лет) с очаговым туберкулезом левого единственного легкого в фазе уплотнения, эмпиемой правой плевральной полости, у которой развились синдром полиорганной недостаточности, гиперкоагуляция и сепсис, вызванный тройной коинфекцией *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*.

*Ключевые слова:* сепсис, коинфекция, полиорганная недостаточность, гемостаз, туберкулез.

**Для цитирования:** Чирцова М. В., Хворостов А. А., Турсунова Н. В. Диагностика нарушений в системе гемостаза у больной с сепсисом, вызванным тройной инфекцией *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 71–79. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-71-79

## Diagnosis of hemostatic disorders in patient with sepsis caused by a triple infection of *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*

*M. V. CHIRTSOVA, A. A. KHVOROSTOV, N. V. TURSUNOVA*

**Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of successful treatment of the patient (37 years old) with focal tuberculosis of the single left lung in the consolidation phase, empyema of the right pleural cavity, who developed multiple organ failure syndrome, hypercoagulation and sepsis, caused by a triple coinfection with *M. tuberculosis, P. aeruginosa,* and *Kl. pneumoniae*.

**For citation:** Chirtsova M.V., Khvorostov A.A., Tursunova N.V. Diagnosis of hemostatic disorders in patient with sepsis caused by a triple infection of *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. vol. 101, no. 1S, pp. 71–79. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-71-79

*Для корреспонденции:*
Турсунова Наталья Владимировна
E-mail: us-nniit@mail.ru

*Correspondence:*
Natalia V. Tursunova
Email: us-nniit@mail.ru

## Введение

Сепсис характеризуется системной воспалительной реакцией с развитием полиорганной недостаточности, которая возникает при инфекционном поражении организма, находящегося в состоянии ареактивности, чаще на фоне алиментарной дистрофии в комплексе с анемией при иммунодефицитах различной этиологии. В частности, у 5–30% больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией развивается тифобациллез Ландузи [2, 3]. Бактериемию при сепсисе могут вызывать грамотрицательные аэробные микроорганизмы *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Proteus spp*. и др. [8]. Частой причиной септического шока, особенно у пациентов с предшествующей длительной антибактериальной терапией, у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, является синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*) [5, 6, 7, 8, 9, 12].

Первичный очаг инфекционного воспаления, вызванный патогеном, запускает неконтролируемое распространение провоспалительных медиаторов с последующей активацией ими макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток. В случае неспособности регулирующих систем поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия, гиперактивации гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС (Тромбогеморрагический синдром)), формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. Синдром ДВС характеризуется избыточным образованием тромбина и фибрина в циркулирующей крови, увеличением агрегации тромбоцитов и потребления факторов свертывания крови. Поврежденный эндотелий также утрачивает

тромборезистентность. Медленно развивающийся синдром ДВС проявляется венозным тромбозом и эмболией, быстро развивающийся ДВС сопровождается тромбоцитопенией, увеличением показателей частичного тромбопластинового и протромбинового времени, повышением уровня плазменного D-димера и/или других продуктов распада фибрина [11].

Лечение сепсис-индуцированной коагулопатии включает в себя применение тромбоцитов, факторов свертывания крови (в свежезамороженной плазме) и в случае сильного кровотечения – фибриногена (в криопреципитате), а у больных с медленно развивающимся ДВС, у которых наблюдается тромбоэмболия или имеется риск ее развития – препараты гепарина [4]. С учетом индивидуальных особенностей метаболизма пациентов необходим индивидуальный подбор дозы препарата и регулярный контроль ее эффективности при помощи лабораторных методов, так как избыточная и недостаточная дозы препарата в равной мере могут привести к развитию осложнений. В настоящее время в лабораторной практике система гемостаза оценивается с помощью «локальных» тестов, которые позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции (активированное частично тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген и др.), «глобальных» коагулологических тестов (тромбоэластография, тромбодинамика), результаты которых позволяют оценить работу системы гемостаза в целом [10].

Нами рассматривается клинический случай лечения пациентки фтизиатрического отделения, у которой на фоне туберкулеза, осложненного бактериальной ко-инфекцией (*Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*), развился сепсис и синдром ДВС.

## Клинический случай

Пациентка К., 37 лет, состояла на учете по туберкулезу легких с 2017 года (Алтайский край, г. Барнаул). Противотуберкулезную терапию принимала нерегулярно, с перерывами. В ноябре 2021 года у нее после перенесенной ОРВИ развился спонтанный пневмоторакс справа. В декабре 2021 года ей была проведена резекция легкого, в апреле 2022 года выполнено дренирование плевральной полости по поводу остаточной полости и эмпиемы плевры. В октябре 2022 г. пациентка поступила на лечение в туберкулезное легочно-хирургическое отделение ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. С 7.10.2022 ранее назначенное лечение по IV режиму химиотерапии было продолжено в интенсивной фазе (Lzd 0.6; Mx 0.4; Pto 0.75; Trd 0.6; Z 1.5).

В структуре сопутствующих заболеваний у больной констатировали хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности и железодефицитную анемию легкой степени (нормоцитарная нормохромная анемия). При обследовании диагностировали множественные туберкулемы ранее оперированного правого легкого и в S3 левого легкого, находящиеся в фазе распада, без бактериовыделения. Была назначена двухэтапная плевропневмонэктомия справа: на первом этапе (10.11.2022) была выполнена трансстернальная трансперикардиальная окклюзия правого главного бронха и через 25 дней (06.12.2022) проведена заключительная пневмонэктомия справа. Послеоперационные периоды протекали без особенностей. Противотуберкулезная химиотерапия по IV режиму продолжилась с небольшой модификацией в интенсивной фазе (Lzd 0.6; Lfx 1.0; Pto 0.75; Am 1.0; Z 1.5; Bq 0.4/0.2).

На основании заключения врачебной комиссии поставлен основной диагноз: A15.2.1.1.2.2.2 Очаговый туберкулез левого единственного легкого в фазе уплотнения. МБТ (–). ЛУ (R). I ГДН. Состояние после заключительной пневмонэктомии справа по поводу множественных туберкулем справа в фазе распада, остаточной полости справа, бронхоплеврального свища справа. Состояние после транстернальной трансперикардиальной окклюзии правого главного бронха. Осложнение: J86.9, эмпиема плевры справа, вызванная *Ps. aeruginosae*. J96.1, ДН II степень. Сопутствующий диагноз: B18.2, хронический вирусный гепатит С минимальной степени тяжести. D63.8, хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная, анемия хронических заболеваний) средней степени тяжести E44.1, недостаточность питания, легкая белково-энергетическая недостаточность (индекс массы тела 18.0).

Через месяц (10.01.2023) после последней операции у пациентки было зафиксировано нарастание явлений интоксикации (лейкоцитоз до $19{,}3 \times 10^9$/л, рост белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка ) до 76,5 мг/л и фибриногена до 4,49 мг/л, появление гипертермии). Развился синдром полиорганной недостаточности: дыхательная недостаточность (нарастание одышки при физической нагрузке); белково-энергетическая недостаточность (снижение индекса массы тела, гипопротеинемия, гипоальбуминемия); почечная недостаточность (нарастание креатинина до 127 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 47 мл/мин, гипостенурия, белок 0,2 г/л, эритроциты – 3–7 в поле зрения); гастропатия; симптомы токсикодермии; прогрессирование анемии (гемоглобин – 71,0 г/л, эритроциты – $2{,}6 \times 10^{12}$/л, гематокрит – 22%, дефицит железа – 8,4 мкмоль/л) (рис. 1, 2). Имел место дефицит кальция (2,1 ммоль/л), хлоридов (96 ммоль/л).

Бактериологический посев биопсийного материала выявил присутствие штамма *Pseudomonas aeruginosae* в плевральной полости. Позднее высев промывных вод бронхов показал присутствие панрезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosae* и *Klebsiella pneumoniae* – 106 КОЕ/мл.

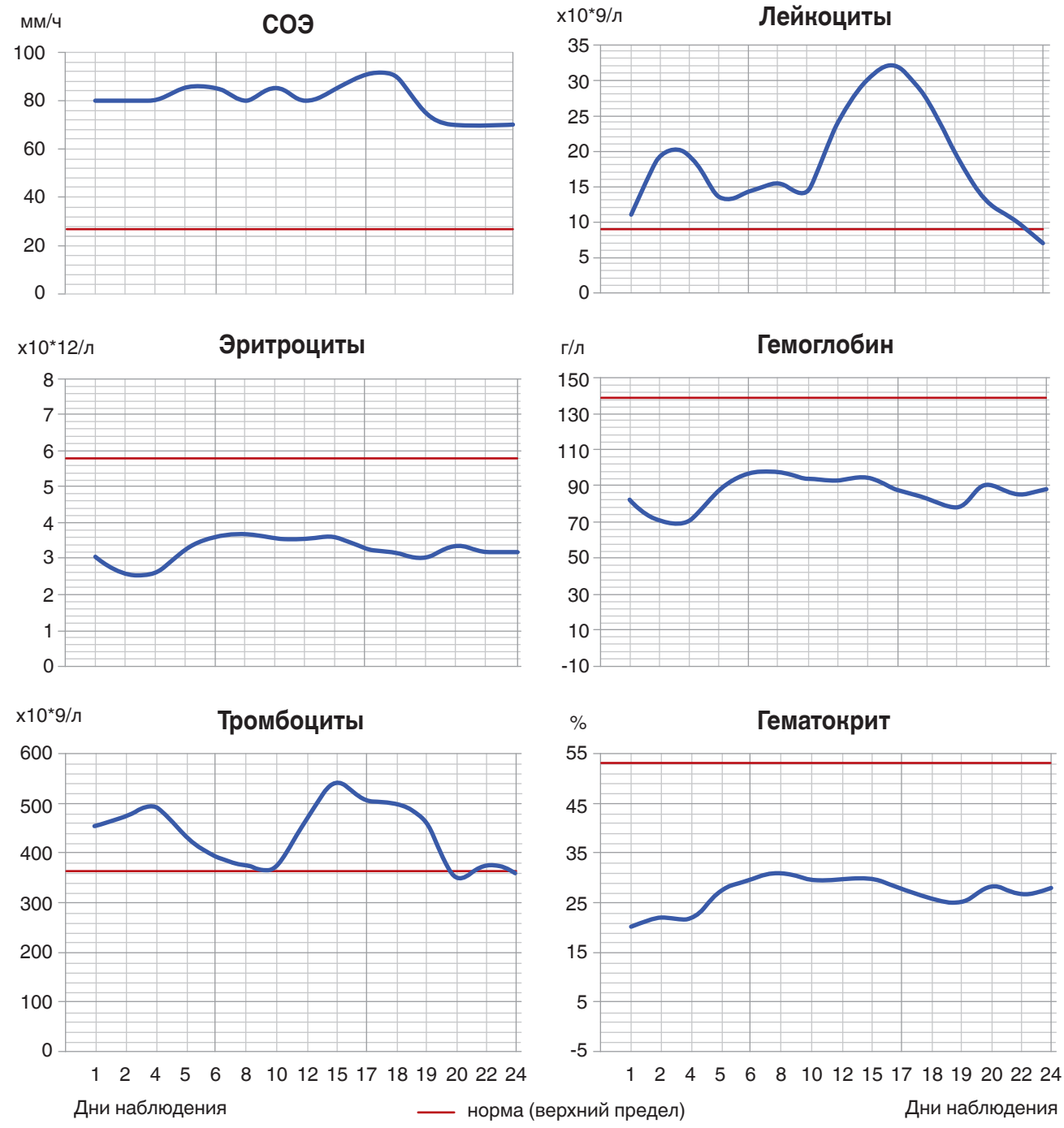



***Рис. 1.*** *Показатели клинического анализа крови пациентки К. в период развития септического состояния (9.01–1.02.2023 г.)*

***Fig. 1.*** *Clinical blood count of Patient K. during septic condition development (January 9 – February 01, 2023)*

Коагулограмма показала картину гиперфибриногенемии (4,49 мг/л) и тромбинемии (уровень растворимых фибрин–мономерных комплексов (РФМК) 28 мг/дл, D-димеров 2,2 мкг/мл) на фоне тромбоцитоза (478 × 10*9/л). Активированное частичное протромбиновое время несколько удлинилось (до 42 сек), в более поздних анализах, полученных через 2 дня – до 55,9 сек. Протромбиновое время было удлинено до 19,1 сек. Тромбиновое время было выше верхней границы нормальных значений на 5,2%. Антитромбин III был ниже нормы на 15,2%. Плазминоген (73,4) и агрегационная способность тромбоцитов (9,2 сек.) соответствовали физиологической норме (рис. 3).

Пациентке на фоне комплексной терапии (табл. 1) для уменьшения риска возникновения тромбоза был назначен эниксум (эноксапарин натрия) под контролем анализов системы гемостаза с добавлением «глобального» теста тромбодинамики и эластическая компрессия нижних конечностей.

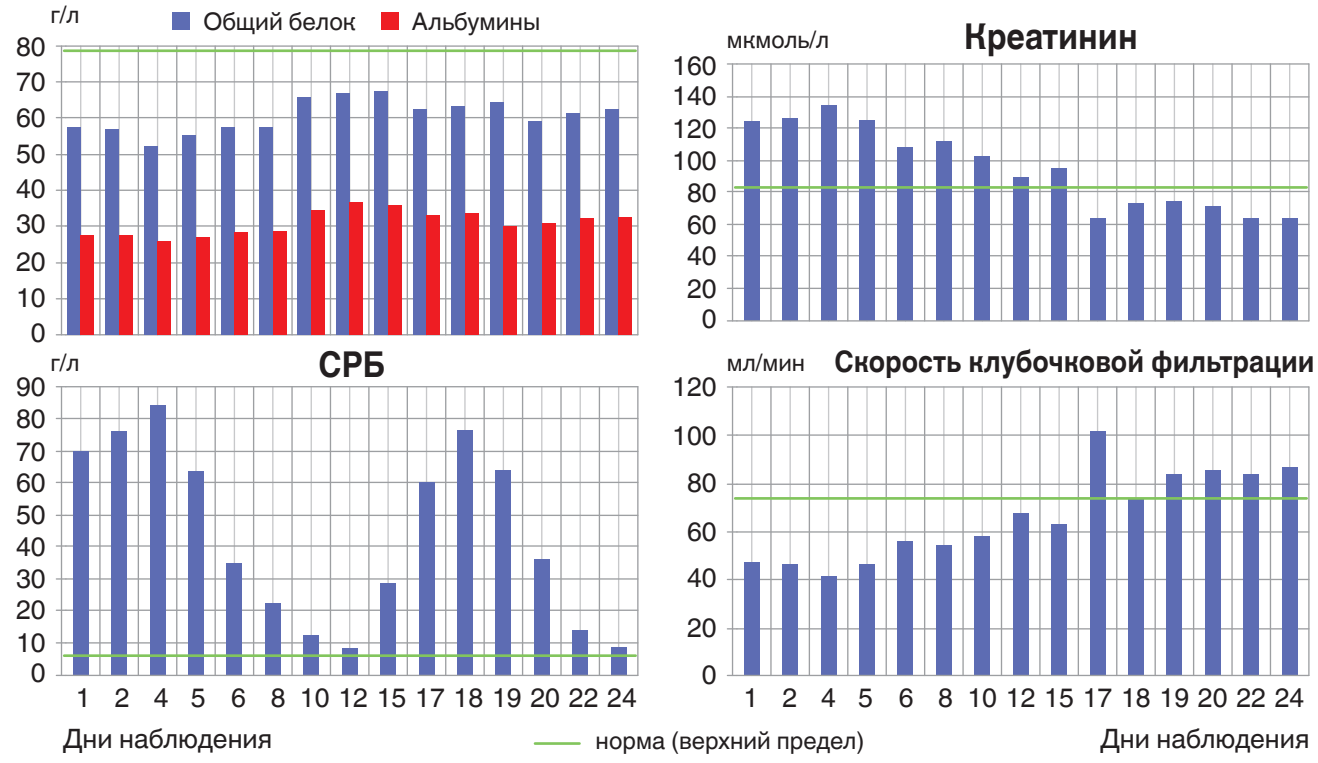



***Рис. 2.*** *Показатели биохимического анализа крови пациентки К. в период развития септического состояния (9.01–1.02.2023 г.)*

***Fig. 2.*** *Blood chemistry rates of Patient K. during septic condition development (January 9 – February 01, 2023)*

***Таблица 1.*** **Назначение лекарственных препаратов пациентке К.**

***Table 1.*** **Drugs administered to Patient K.**

| Вид назначения | Препараты |
|---|---|
| Противотуберкулезная терапия | По IV режиму в интенсивной фазе до 180 доз по схеме: Bq 0.2 г – 3 р/нед. (под контролем общего анализа крови и функции почек), Lsd 0.6 г, Lfx 0.75 г – 3 р/нед., Z 1.5 г – 3 р/нед.<br>Позже внесены дополнения: Lfx 1.0 г; Pto 0.75 г; Am 1.0 г; Bq 0.4/0.2 г, включен 5-й препарат (Cs; Tpp; Trd) |
| Антибактериальная терапия эмпиемы плевры | Бакперазон – 2.0 г – 2 р/день в/в, тампонада плевральной полости с р-м 3% борной кислоты ежедневно позже на основании результатов бак. посева, учитывая присутствие *Kl. pneumoniae*, назначен колистиметат натрия лиофизат для ингаляционного применений 2 млн. ЕД 3 раза в сутки (60 флаконов на курс лечения), цефтазидим/авибактам (завицефта) 2,5 г в/в капельно на 100 мл физ. раствора в течение 2 часов 3 раза в сутки в течение 10 дней и фаготерапия бактериофагом синегнойным (20 флаконов) |
| Бронхолитики | Ингаляции с бифрадуалом – 2 мл 2 раза в сутки, амброксолом по 2 мл 2 раза в сутки, будесонидом 0,5 мг по 2 мл 2 раза в сутки |
| Ферротерапия | Феррум-лек – 2.0 1 р/день 14 дней |
| Для уменьшения риска возникновения тромбоза | Эниксум (эноксапарин натрия) – 0,2 мл п/к 1 раз в сутки, эластическая компрессия нижних конечностей |
| Регидратационная, восстановление кислотно-щелочного баланса | Инфузионная терапия в общем объеме 1250 мл за сутки под контролем центрального венозного давления и диуреза |
| Поддержание функции легких | Инсуффляции увлажненного $O_2$ |
| Гастропротекция | Омепразол – 40 мг/сутки внутрь |
| Кардиометаболическая поддержка | Милдронат – 500 мг в/м № 10 в/в капельно в р-ре стерофундина Г5 500 мл |
| Антидепрессантная терапия | Амитриптилин – 12,5 мг/сут длительно |
| Аналгезия | Трамадол 5% – 2,0 в/м по требованию до 4 раз в сутки |
| Вазопрессорная поддержка | Норадреналин – 0,07–0,14 мкг/кг/минуту |
| Антиэметики, прокинетики | Метоклопрамид – 10 мг в/в 2 раза в сутки, ондансетрон – 16 мг/сут |
| Противопролежневые мероприятия | Противопролежневый матрас, обработка пролежней |
| Нутритивная поддержка | Нутризон – 500 мл + дополнительное питание через зонд («Изосурс стандартный», 1000 мл в сутки) |

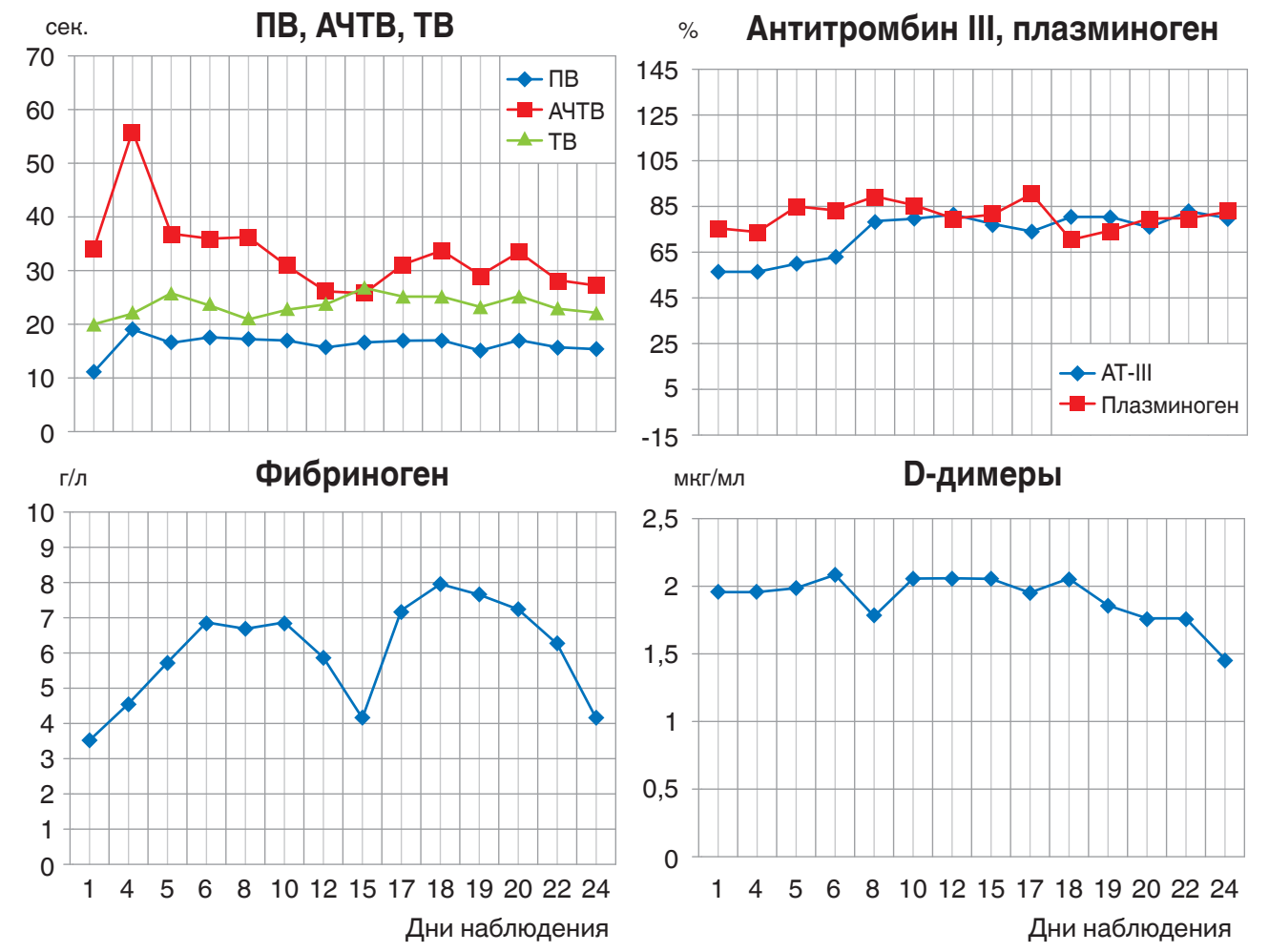



***Рис. 3.*** *Показатели системы гемостаза пациентки К. в период развития септического состояния (9.01–1.02.2023 г.)*
***Fig. 3.*** *Hemostatic rates of Patient K. during septic condition development (January 9 – February 01, 2023)*

В последующие дни (12.01–16.01.2023) наблюдалось ухудшение состояния и прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности на фоне сепсиса.

Исследование тромбодинамики показали изменение параметров образования фибринового сгустка: более низкие значения скорости роста (V) и стационарной скорости роста (Vst) – на 37,5% для обоих показателей, начальной скорости роста (Vi) – на 14,7%, размера сгустка через 30 мин (CS) – на 21,3% относительно нижних пределов соответствующих нормальных значений. Было отмечено удлинение времени задержки роста сгустка (Tlag) на 6,7%, что свидетельствовало о гипокоагуляции (на фоне приема антикоагулянта), увеличение плотности сгустка (D) – на 9,1%, связанного с гиперфибриногенемией (рис. 4А). Спонтанного тромбообразования не было обнаружено (табл. 2).

***Таблица 2.*** **Показатели тромбодинамики пациентки К. в период развития септического состояния (12.01–27.01.2023 г.)**
***Table 2.*** **Thrombodynamic rates of Patient K. during sepsis development (January 12–27, 2023)**

| Показатель | Ед. | Норма | 12.01 | 13.01 | 16.01 | 23.01 | 26.01 | 27.01 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Скорость роста сгустка, V | мкм/мин | 20–29 | 12,5 | 25,1 | 27,4 | 23,5 | 15,8 | 12,8 |
| Начальная скорость роста сгустка, Vi | мкм/мин | 38–56 | 32,4 | 48,2 | 55,4 | 48,1 | 43,6 | 40,2 |
| Стационарная скорость роста сгустка,Vst | мкм/мин | 20–29 | 12,5 | 25,1 | 27,4 | 23,5 | 15,8 | 12,8 |
| Задержка роста сгустка, Tlag | мин | 0,1–1,5 | 1,6 | 1,7 | 1,4 | 1,4 | 1,6 | 1,5 |
| Размер сгустка через 30 мин, CS | мкм | 800–1200 | 630 | 1023 | 1164 | 969 | 807 | 732 |
| Плотность сгустка, D | у.е. | 15 000–32 000 | 34 906 | 33 112 | 37 254 | 33 571 | 37 602 | 36 031 |
| Время появления спонтанных сгустков, Tsp | мин | отсут. | отсут. | отсут. | отсут. | отсут. | отсут. | отсут. |

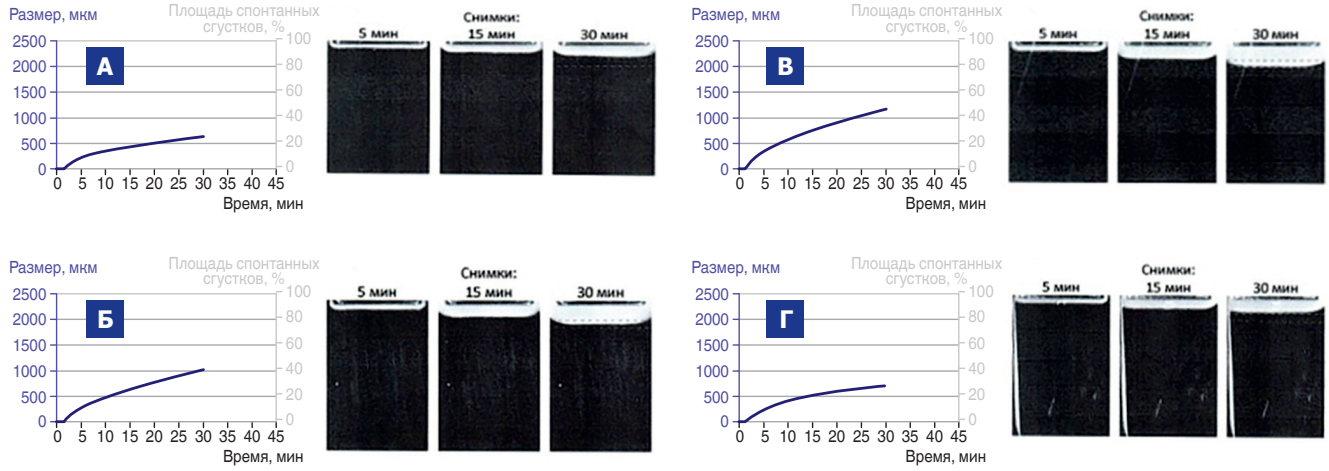



***Рис. 4.*** *Результаты исследования тромбодинамики пациентки. А – от 12.01.2023; Б – от 13.01.2023; В – от 16.01.2023; Г – от 27.01.2023*

***Fig. 4.*** *Results of thrombodynamic tests. A – as of January 12, 2023; B – as of January 13, 2023; C – as of January 16, 2023; D – as of January 27, 2023*

В целом констатировались гипокоагуляционное состояние, гиперфибриногенемия, тромбинемия, напряжение антикоагулянтного потенциала (табл. 2). Тромбоциты достигли 397 тыс. Таким образом, по итогам двух тестов, характеризующих состояние гемостаза на 12.01.2023 г., у пациентки в целом определялся высокий риск геморрагических событий.

Пациентке была проведена трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмой (в объеме 280 мл) и эритровзвеси с удаленным лейкотромбослоем (в объеме 293 мл) в течение 2 суток вследствие риска перегрузки малого круга кровообращения. На фоне проводимой плазмотрансфузии (13.01.2023 ) гипокоагуляция была купирована, скорости трободинамических показателей V, Vst, Vi находились в допустимых пределах, сохранялось удлинение Tlag. Констатировали умеренную гипокоагуляцию на начальном этапе формирования сгустка с сохранением гиперфибриногенемии, риск геморрагических и тромботических событий расценивался как минимальный (рис. 4Б). Коагулограмма больной демонстрировала тенденцию к гипокоагуляции, нарастание гиперфибриногенемии (6,7 г/л), тромбинемию, сохранялся высокий уровень маркеров фибринолиза (Д-димеры – 2,23 мкг/мл, РФМК – 28 мг/дл) (рис. 3).

В анализах крови от 14.01.2023 г. проявления анемии стали менее резкими: эритроциты повысились на 38,5% и составили 3,6 млн, гемоглобин достиг 97 г/л. Сохранялся лейкоцитоз (14,13 тыс. в мкл) с нейтрофильным сдвигом влево в сторону миелоцитоза, лимфоцитопенией (8%), моноцитозом (15%), СОЭ (40 мм/час). По-прежнему имела место гипопротеинемия (до 57 г/л), гипоальбуминемия (до 28 г/л), С-реактивный белок (34,9 мг/л), повышенный креатинин (109 мкмоль/л) и скорость клубочковой фильтрации (57 мл/мин/1,73 м$^2$), диагностирована хроническая болезнь почек С3а.

Тест тромбодинамики 16.01.2023 г. отражал истинное состояние системы гемостаза, так как был выполнен через 21 час после приема очередной дозы препарата эниксум (период полувыведения 7 часов после многократного введения): нормокоагуляция, гиперфибриногенемия (рис. 4В). Был сделан вывод, что для корректной оценки риска геморрагических проявлений необходимо проводить исследование через 3–4 часа после введения эниксума.

В последующие дни (18–23.01.2023 ) состояние пациентки оценивалось как среднетяжелое с положительной динамикой. Папулезная сыпь по телу почти исчезла, рвоты не было, присутствовал субфебрилитет. В анализах крови сохранялись тромбоцитоз (375–545 × 109/л), незначительная гипопротеинемия (65,7 г/л) и гипоальбуминемия (34,3 г/л). С-реактивный белок снизился в 6,6 раза (до 11,6–7,8 мг/л), креатинин достиг нормы (91–103 мкмоль/л), протеинурия составила 0,3 г/л. Присутствовал лейкоцитоз (14,59–23,94) со сдвигом влево (палочкоядерные – 6–9%, миелоциты – 2–3%, лимфоциты – 9% (лимфопения), ювенильные формы – 2%), анемия легкой степени (гемоглобин 93–94 г/л).

Содержание фибриногена имело тенденцию к снижению до 7,8–5,12 г/л, ПВ достигло почти нормальных значений (15,8-17 сек), АЧТВ – 25,7–30,9, по-прежнему высокими были значения D-димеров (2,3 мкг/мл) и РФМК (28 мг/дл).

В целом, анализируя состояние противосвертывающей системы крови пациентки в период от начала антисептической терапии, можно сделать следующие выводы:

- содержание фибриногена неуклонно возрастало (максимально до 8,9 г/л) в течение острого периода с небольшими эпизодами снижения (до 5,12–6,8 г/л) 18.01.2023 и 20.01.2023;
- уровень РФМК также стабильно сохранялся в пределах 28 мг/дл;

• активированное частичное протромбиновое время было высоким лишь в самом начале острого периода и в последующие дни снизилось до нормальных значений;

• протромбиновое время было несколько удлинено в течение первых 20 дней наблюдения (16,6–17,6 сек.), затем постепенно достигло нормы;

• тромбиновое время было выше верхней границы нормальных значений в динамике на 4,8–29,1% до конца острого периода;

• антитромбин III в течение первых четырех дней наблюдения за пациенткой был ниже нормы на 6,2–15,3%, после чего восстановился;

• плазминоген (83,0–89,0) и агрегационная способность тромбоцитов (8,1–12,9 сек.) соответствовали физиологической норме в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

По результатам оценки тромбодинамики сохранялось состояние медикаментозной гипокоагуляции, риски геморрагий и тромбозов были минимальными (рис. 4Г). Прием эниксума вызвал изменения, рекомендованные для целевых терапевтических диапазонов у пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений.

22.01.2023 г. и 25.01.2023 г. имели место эпизоды гипертермии до 38,1°С. Наложение торакостомы было выполнено 24.01.2023 г. под комбинированной анестезией с искусственной вентиляцией легких, после чего была начата открытая санация эмпиемы плевральной полости.

В ближайший период (27.01.2023) у пациентки наблюдалось кратковременное нарастание острой сердечной недостаточности. В этот момент было отмечено усиление проявлений анемии (эритроциты – $3{,}03 \times 10^{12}$/л, гемоглобин – 78 г/л). Пациентке повторно было проведено переливание эритроцитарной взвеси без лейкотромбослоя в общем объеме 546 мл. На фоне проводимых лечебных мероприятий 30.01–01.02.2023 г. отмечена положительная динамика: сознание больной ясное, явления астении уменьшились, нормотермия, физиологические отправления в норме, гемодинамика стабильная, пролежни уменьшились в размерах. В анализах крови: эритроциты (3,2 млн в мкл.), гемоглобин (85 г/л), гематокрит (26,9%) в динамике повышаются; лейкоцитоз достигает минимальных значений (6,8 тыс.); тромбоциты (377 тыс.) почти достигли верхнего предела нормы; общий белок (60,9 г/л), альбумин (32,4 г/л) в динамике увеличиваются; снижается острофазовая белковая реакция; фибриноген достиг минимальных значений (5,1 г/л) за весь период наблюдения и в динамике продолжал снижаться. В период 02–07.02.2023 г. положительная динамика сохранялась, пациентка переведена в туберкулезное лечебно-хирургическое отделение для продолжения терапии, 13.02.2023 в мокроте титр *Ps.aeruginosae* и *Kl.pneumoniae* составил 10*1 КОЕ/мл. По решению врачебной комиссии пациентке была продолжена противотуберкулезная терапия по схеме: Lzd 0.6; Lfx 0.75; Z 1.5; Bq 0.2 – 3 р/нед, ингаляции бифрадуалом и будесонидом, омепразол 20 мг.

Через 2 недели (04.03.2023) пациентка в удовлетворительном состоянии с рекомендациями была выписана из стационара.

## Заключение

Мониторинг индивидуальной реакции септических больных на развитие ДВС-синдрома и назначенную антикоагулянтную терапию предполагает использование «локальных» и «глобальных» тестов системы гемостаза для получения более точной информации и своевременного назначения адекватных доз лекарственных препаратов. В описанном клиническом случае результаты стандартной коагулограммы были дополнены показателями теста пространственной динамики роста фибринового сгустка (тромбодинамики). Темп образования сгустка характеризует процессы активации тромбоцитов и скорость образования фибрина. Удлинение времени роста сгустка (Tlag), соответствующее показателю ПВ, имеет место при тяжелом дефиците факторов внешнего и общего путей гемостаза и может быть использовано для контроля антикоагулянтной терапии. Уменьшение показателя V является наиболее чувствительным показателем дефицита факторов внутреннего и общего пути гемостаза и эффекта гепаринотерапии. Vst аналогична V, служит показателем выраженной гиперкоагуляции с множественным формированием спонтанных сгустков. На гиперкоагуляцию указывает уменьшение Tsp. Параметр D позволяет выявить нарушения в концентрации или функциональной активности фибриногена и коррелирует с изменением его концентрации [1]. Сообщалось, что тест тромбодинамики более чувствителен к терапии гепаринами, чем АЧТВ. Также описано, что у пациентов в состоянии сепсиса и септического шока параметр V в тесте тромбодинамики регистрирует гиперкоагуляцию на несколько дней раньше, чем происходит увеличение уровня D-димеров в крови [14]. В нашем случае содержание фибриногена в крови (гиперфибриногенемия) соответствовало увеличению плотности фибринового сгустка D. Результаты ПВ, АЧТВ, V и Tlag коррелировали в период развития септической реакции организма, но в момент вторичного ухудшения состояния пациентки – через 2 недели – ПВ и АЧТВ были близки к нормальным значениям, тогда как показатели V и Tlag указывали на риск геморрагии и позволили скорректировать дозу антикоагулянтного препарата. Отсутствие спонтанных сгустков (Tsp) в анализах пациентки свидетельствовало об умеренной гиперкоагуляции на фоне действия низкомолекулярных гепаринов.

Таким образом, регрессия явлений интоксикации, сепсиса, стабилизация соматического состояния

организма пациентки были достигнуты назначением эффективных лечебных мероприятий. Контроль системы гемостаза при включении в терапию гепаринов позволил избежать развития тромбоза и геморрагии, часто сопровождающих синдром полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, вызванного тройной коинфекцией *M. tuberculosis, P. aeruginosa, Kl. pneumoniae*.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баландина А. Н., Кольцова Е. М., Шибеко А. М., Купраш А. Д. , Атауллаханов Ф. И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 114–126.
2. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования врачей. – М.: Р. Валент, 2012, 656 с.
3. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Викторова И. Б., Кошечкин В. А. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-5824-2.
4. Зуховицкая Е. В., Якубцевич Р. Э. Диагностические аспекты и интенсивная терапия пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 49–57.
5. Корнетова Н. В., Крузе А. Н., Нестерова А. И., Ариэль Б. М. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы. Опыт клинической диагностики в Санкт-Петербурге на протяжении 50 лет // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 14–24.
6. Курмуков И. А., Кашия Ш. Р., Обухова О. А., Дмитриева Н. В. Ecthyma gangrenosum и септический шок, вызванные синегнойной палочкой у больной в состоянии цитотоксической нейтропении // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 134–138.
7. Лазарева А. В., Чеботарь И. В., Крыжановская О. А., Чеботарь В. И., Маянский Н. А. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 170–186.
8. Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Сытов А. В., Багирова Н. С., Агинова В. В., Кононец П. В. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями? // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 3s1. – С. 76–87.
9. Садеева З. З., Новикова И. Е., Алябьева Н. М., Лазарева А. В., Карасева О. В., Фисенко А. П. Характеристика Pseudomonas aeruginosa, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 309–321.
10. Серебрийский И. И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. – 2012. – № 12. – С. 27–34.
11. Синьков С. В., Ройтман Е. В., Заболотских И. Б. Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 3. – С. 52–57.
12. Хомякова Т. И., Хомяков Ю. Н., Макарова О. В. Роль микробиома в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса (научный обзор) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 167–182.
13. Soshitova N. P., Karamzin S. S., Balandina A. N., Fadeeva O. A., Kretchetova A. V., Galstian G. M. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2012, № 23. – С. 498–507.

## REFERENCES

1. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataullakhanov F.I. Thrombodynamics: a new approach to diagnostics of hemostatic disorders. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii,* 2018, vol. 17, no. 4, pp. 114–126. (In Russ.)
2. *Diagnostika i lechenie tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivostyu: Metodicheskue materialy k provedeniyu tsikla tematicheskogo usovershenstvovaniya vrachey.* [Diagnostics and treatment of multiple drug resistant tuberculosis. Training materials for training sessions for doctors' professional development]. Moscow, Valent Publ., 2012, 656 p.
3. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B., Koshechkin V.A. *Tuberkulez i VICH-infektsiya u vzroslykh.* [Tuberculosis and HIV infection in adults]. 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 256 p. ISBN 978-5-9704-5824-2.
4. Zukhovitskaya E.V., Yakubtsevich R.E. Diagnostic aspects and intensive care of patients with sepsis-associated dic syndrome. *Gematologiya. Transfuziologiya, Vostochnaya Evropa,* 2022, vol. 8, no. 1, pp. 49–57. (In Russ.)
5. Kornetova N.V., Kruze A.N., Nesterova A.I., Ariel B.M. Tuberculosis meningitis and tuberculosis of central nervous system. Experience of clinical diagnostics in St. Petersburg over 50 years. Meditsinsky Alyans, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 14-24. (In Russ.)
6. Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Dmitrieva N.V. Ecthyma gangrenosum and septic shock caused by pseudomonas aeruginosa in a cytotoxic neutropenic patient. *Journal Infektologii,* 2017, vol. 9, no. 3, pp. 134–138. (In Russ.)
7. Lazareva A.V., Chebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar V.I., Mayanskiy N.A. Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and pathology. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya,* 2015, vol. 17, no. 3, pp. 170–186. (In Russ.)
8. Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Sytov A.V., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Sepsis, septic shock. The causative agent of infection: is there a difference in approaches? What about carbapenem-resistant pathogens? *Zlokachestvennye Opukholi,* 2022, no. 3s1, pp. 76–87. (In Russ.)
9. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Karaseva O.V., Fisenko A.P. Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolated from positive samples of hemocultures and cerebrospinal fluid of children. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii,* 2022, vol. 99, no. 3, pp. 309–321. (In Russ.)
10. Serebriskiy I.I. Global and local tests of the hemostasis system in the diagnosis of hypercoagulable syndrome. *Spravochnik Zaveduyushchego Kliniko-Diagnosticheskoy Laboratoriyey,* 2012, no. 12, pp. 27–34. (In Russ.)
11. Sinkov S.V., Roytman E.V., Zabolotskikh I.B. New criteria for sepsis-induced coagulopathy. Vestnik Intensivnoy Terapii Imeni A.I. Saltanova, 2019, no. 3, pp. 52–57. (In Russ.)
12. Khomyakova T.I., Khomyakov Yu.N., Makarova O.V. Role of microbiome in development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis (review). *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni,* 2023, vol. 28, no. 3, pp. 167–182. (In Russ.)
13. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., Fadeeva O.A., Kretchetova A.V., Galstian G.M. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul. Fibrinolysis,* 2012, no. 23, pp. 498–507.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ*
*630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а*
*Тел.: + 7 (383) 203-62-00*

***Чирцова Марина Владимировна***
*Заведующая клинической лабораторной диагностикой*
*Тел.: +7 (913) 383-02-30*

***Хворостов Александр Анатольевич***
*Заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии*
*Тел.: +7 (962) 831-13-13*

***Турсунова Наталья Владимировна***
*Ведущий научный сотрудник*
*Тел.: +7 (383) 203-78-25*
*E-mail: us-nniit@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health*
*81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040*
*Phone: + 7 (383) 203-62-00*

***Marina V. Chirtsova***
*Head of Clinical Diagnostic Laboratory*
*Phone: +7 (913) 383-02-30*

***Aleksandr A. Khvorostov***
*Head of Anesthesiology and Intensive Care Department*
*Phone: +7 (962) 831-13-13*

***Natalia V. Tursunova***
*Leading Researcher*
*Phone: +7 (383) 203-78-25*
*Email: us-nniit@mail.ru*

Поступила 03.08.2023

Submitted as of 03.08.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 101, № 1S, 2023

© СТАВИЦКАЯ Н. В., 2023

УДК 61.09:616-002.5

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-80-84

# НОВОСИБИРСКОМУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ ИНСТИТУТУ ТУБЕРКУЛЕЗА – 80 ЛЕТ

*СТАВИЦКАЯ Н. В.*

# NOVOSIBIRSK TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE CELEBRATES ITS 80TH ANNIVERSARY

*STAVITSKAYA N. V.*

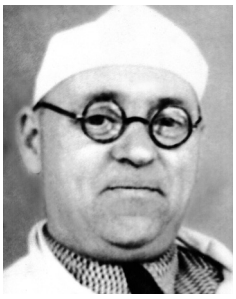
*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России*
*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia*

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза в 2023 г. отмечает свой 80-летний юбилей. За этот период он прошел долгий и трудный путь развития, занимаясь решением сложной медико-социальной проблемы борьбы с туберкулезной инфекцией, и из небольшого филиала эвакуированной клиники, основанной в годы Великой Отечественной войны, превратился в крупнейший федеральный центр, курирующий работу фтизиатрической службы регионов Сибири и Дальнего Востока.

В декабре 1941 года из Москвы в Новосибирск был эвакуирован Центральный институт туберкулёза (в настоящее время – ФГБУ ЦНИИТ), приехали ведущие фтизиатры страны: А. Е. Рябухин, Н. Г. Стойко, А. И. Каграманов, Т. П. Краснобаев, З. А. Лебедева и другие. В Новосибирске открыли новые территории для клиники и лабораторий, а также санаторий для детей при клинике для больных легочным и костно-суставным туберкулезом. С 1942 г. ЦНИИТ работал на двух базах – в Новосибирске и в Москве. После реэвакуации Центрального института туберкулёза в Москву на основании Распоряжения СНК СССР от 1 декабря 1943 г. № 19533 был образован Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза (ННИИТ) областного подчинения. Постановлением Совета Министров РСФСР от 25 сентября 1955 года институт стал одним из учреждений Министерства здравоохранения РСФСР. Первым директором учреждения была Александра Аполлоновна Летунова, возглавлявшая институт с 1943 по 1950 г. В 1950-1959 гг. институтом руководила Аминина Анна Георгиевна. С 1959 по 1960 гг. директором был Лозингер Рихард Карлович, в 1960

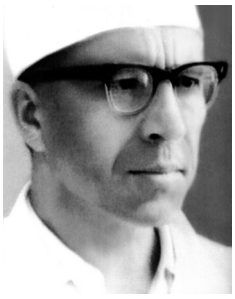
*А. А. Летунова*
*A. A. Letunova*

*А. Г. Аминина*
*A. G. Aminina*

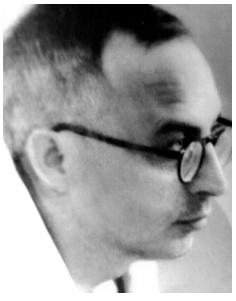


*Р. К. Лонзингер*
*R. K. Lonzinger*

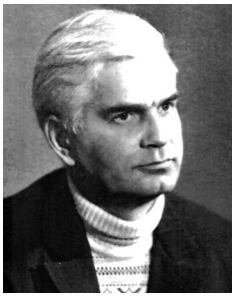
*С. Е. Рабинович*
*S. E. Rabinovich*



*М. В. Свирежев*
*M. V. Svirezhev*



*Б. Н. Присс*
*B. N. Priss*



*И. Г. Урсов*
*I. G. Ursov*

*А. С. Тарасов*
*A. S. Tarasov*

*В. А. Краснов*
*V. A. Krasnov*

*Н. В. Ставицкая*
*N. V. Stavitskaya*

– Рабинович Соломон Ефимович. С 1960 по 1966 – Свирежев Михаил Васильевич, с 1966 по 1968 – Присс Борис Николаевич. Урсов Игорь Григорьевич руководил институтом с 1968 по 1980 гг. С 1980 по 1989 гг. директором являлся Тарасов Алексей Севостьянович, с 1989 по 2019 гг. – Краснов Владимир Александрович. С 2019 г. по настоящее время директором института является Ставицкая Наталия Васильевна.

В начале деятельности научная работа учреждения была посвящена вопросам организации борьбы с туберкулезом у детей (А. А. Летунова), изучению взаимосвязи туберкулеза человека и сельскохозяйственных животных, туберкулинодиагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза, медицинской реабилитации больных туберкулезом, изучению побочного действия противотуберкулезных препаратов (Е. И. Шуцкая, Т. И. Дербикова, Н. И. Сереброва).

Внедрение фтизиохирургии в комплексное лечение больных туберкулезом легких было начато профессором Н. Г. Стойко и его преемником А. И. Боровинским. Были разработаны оригинальные способы разрушения плевральных сращений при неполноценном лечебном пневмотораксе, усовершенствованы операции экстраплеврального пневмолиза, декортикации легкого и плеврэктомии, разработаны метод экстраплевральной атипичной резекции легкого с ограниченной торакопластикой, экстраплевральный пневмолиз с открытой тампонадой и селективной торакопластикой, предложен новый метод открытого лечения каверн. Существенный вклад в хирургическое лечение больных распространенным деструктивным туберкулезом легких внесли И. С. Фомичев, В. Е. Белявский, В. С. Концевой, которые предложили остеопластическую торакопластику в качестве самостоятельного коллапсохирургического вмешательства и как предшествующую операцию перед резекцией легкого. Директор института профессор В. А. Краснов руководил научным направлением по разработке методов оперативного лечения наиболее тяжелой категории больных с отягощенным туберкулезом органов дыхания (деструктивным распространенным, с множественной лекарственной устойчивостью и сопутствующими заболеваниями).

По инициативе и под руководством выдающегося организатора борьбы с туберкулезом, директора института, заслуженного врача РСФСР И. Г. Урсова в 70-90-е годы сотрудниками ННИИТ и кафедр Новосибирского медицинского института разрабатывалось направление комплексной терапии больных туберкулезом, основанное на применении интермиттирующей внутривенной химиотерапии, дополняемой в показанных случаях краткосрочным пневмотораксом и пневмоперитонеумом или ранними хирургическими вмешательствами (В. Г. Кононенко, С. А. Савелов, Т. А. Боровинская, Е. Г. Роньжина, Ф. Н. Волокитин, Н. Н. Кожевников, В. А. Краснов, М. В. Федорова, А. А. Андренко, О. А. Фоминцева, Т. В. Зырянова, 1994; Н. Г. Грищенко). До конца 1990-х годов, когда множественная лекарственная устойчивость стала значимой проблемой здравоохранения, этот подход оставался крайне востребованным.

Значительное внимание в институте всегда уделялось изучению дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких, совершенствованию туберкулинодиагностики (исследования М. И. Кискевич, Т. Г. Теньковской, В. А. Поташовой, И. В. Омельченко, Е. В. Платовой, Л. П. Аксютиной, Т. В. Алексеевой, Н. М. Новиковой). Направления по информативности, безопасности использования биофизических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза развивались Т. А. Колпаковой, Ю. Г. Зелинским, В. Н. Пряхиной, А. Н. Шкуновым. Усовершенствованию диагностики посвящены работы Л. Г. Вохминовой, О. А. Серова, Я. Р. Батыршиной, М. М. Зориной, Ж. А. Лаушкиной.

В отделении внелегочных форм туберкулеза проводились исследования, направленные на развитие и совершенствование реконструктивно-восстановительных методов хирургического лечения костно-суставного туберкулеза (работы В. В. Кальниц, М. В. Свирежева). Изучены возможности рентгенолимфографии при некоторых формах абдоминального туберкулеза (Л. Н. Готман), биопсии почек при туберкулезе (Г. М. Курилович); биконтрастной гинекографии (Н. Г. Семыкина) – в повышения эффективности диагностики и лечения мочеполового туберкулеза (работы С. И. Шкуратова, Е. В. Кульчавеня, В. Т. Хомякова, Е. В. Брижатюк, А. В. Осадчего, С. Ю. Шевченко, Д. П. Холтобина), методов лазерной терапии (Е. В. Кульчавеня) – в урогенникологии. Методы лазерной терапии для лечения урогенитального туберкулеза активно внедрялись Е. В. Кульчавеня. Применение созданных ею методик лазерной терапии позволило вдвое сократить потребность в хирургическом вмешательстве у больных туберкулезом почек и повысить эффективность лечения.

Повышение эффективности лечения сложных случаев туберкулеза различных локализаций, решение проблемы токсичности противотуберкулезных препаратов в условиях коморбидности связаны с исследованиями В. В. Романова, Ю. М. Харламова, О. В. Колесникова, Т. И. Петренко, Е. М. Жуковой.

Экспериментальному обоснованию методов адресной доставки противотуберкулезных препаратов посвящены работы д.м.н. Ю. Н. Курунова и его учеников. Под руководством Ю. Н. Курунова созданы оригинальные лизосомотропные лекарственные формы изониазида и рифампицина, защищенные патентами РФ. На полученных в институте моделях хронического и остро прогрессирующего туберкулеза обоснован аддитивный эффект изониазида и пролонгирующей матрицы декстрана, разработаны патогенетически обоснованные режимы и схемы лимфотропной терапии, внедрение которых в практическое здравоохранение позволило в 2,5 раза повысить эффективность лечения некоторых форм туберкулеза легких. Были получены экспериментальные данные о таргетной доставке противотуберкулезных препаратов в зоны туберкулезного поражения и непосредственно в инфицированные макрофаги. Существенный вклад в эти исследования вслед за Ю. Н. Куруновым внесли Я. Ш. Шварц, Г. В. Плетнев, С. А. Медведев, П. Н. Филимонов, С. Н. Белогородцев.

Большой вклад в разработку проблем фтизиатрии внесли лабораторные подразделения и экспериментальный отдел, в которых проводились исследования по морфологии и гистохимии хронически текущего первичного туберкулеза (Г. И. Непомнящих), биохимии белкового обмена, окислительных процессов и кислотно-щелочного равновесия у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, подвергавшихся открытому лечению каверн (Н. Н. Седова). Были исследованы возможности термистографии в клинике туберкулеза (Э. М. Тананко), получены количественные критерии оценки физической работоспособности больных туберкулезом легких (Г. В. Воронкова), описаны морфологические особенности развития хронического диссеминированного туберкулезного воспаления в печени и легких (П. Н. Филимонов).

Значительный раздел научных исследований посвящен изучению роли макрофагальной системы в патогенезе заболеваний с внутриклеточной персистенцией возбудителя, определению условий применения противотуберкулезной вакцины БЦЖ при иммунотерапии злокачественных опухолей в эксперименте. Изучению роли молекулярно-клеточных механизмов функциональной поляризации макрофагов, Т-клеток и мезенхимальных стволовых клеток в развитии туберкулеза посвящены работы д.м.н. Я. Ш. Шварца.

Многолетняя научная и организаторская работа ННИИТ привела к созданию системы борьбы с туберкулезом в федеральных округах – управленческой конструкции для повышения эффективности и результативности противотуберкулезной деятельности в условиях дефицита ресурсов. Несмотря на длительное время и предпринимаемые усилия, эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в СФО и ДФО остается сложной из-за неблагоприятных

социально-экономических условий на этих территориях и дефицита кадровых и материальных ресурсов. Возникла необходимость перестройки работы противотуберкулезной службы и создания управленческой реконструкции, обеспечивающей повышение эффективности и результативности этой деятельности.

В настоящее время ННИИТ является ведущим научным, организационно-методическим и лечебно-консультативным центром противотуберкулезной службы на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, курирует 21 субъект Российской Федерации, то есть 66% территории страны. Многие научные направления сформировались в сотрудничестве со всеми научными центрами страны, занимающимися туберкулезом, а также с различными институтами Российской академии наук, в том числе и Новосибирского Академгородка. Сформировалась единая система координированной совместной деятельности коллектива ННИИТ, специалистов подразделений фтизиатрических служб регионов страны, профильных кафедр медицинских вузов, которая обеспечивает сбор информации, формирование прогноза и рекомендаций для улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке.

Благодаря активной работе открытого в 2010 г. в ННИИТ Сотрудничающего центра ВОЗ ежегодно проводится обучение практикующих врачей современным международным, принятым в России принципам и подходам к диагностике и лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также развиваются тесные контакты с научными и медицинскими организациями ближнего и дальнего зарубежья. В 2015 г. ВОЗ присвоила ННИИТ статус Центра передового опыта сети супранациональных референс-лабораторий, основной задачей которого является обучение и поддержка лабораторной службы противотуберкулезных учреждений территории курации Института в диагностике туберкулеза, а также организация и участие в эпидемиологическом надзоре за распространенностью лекарственной устойчивости микобактерий и выполнении внешнего контроля качества лабораторных исследований. Сегодня в клиниках Института проводятся диагностика и лечение легочных и внелегочных форм туберкулеза с использованием всего спектра современных медицинских технологий в области лабораторной и лучевой диагностики, фтизиатрии, урологии, хирургии, эндоскопии. Сотрудники института активно и успешно участвуют в проведении доклинических и клинических испытаний новых лекарственных средств и медицинских технологий.

С конца 2019 г. по настоящее время институтом руководит доктор медицинских наук Наталия Васильевна Ставицкая. За время своей деятельности она реорганизовала работу клиники и сформировала систему контроля качества оказания медицинской помощи во всех подразделениях института. Значительно увеличилось число хирургических операций, диагностических исследований: криобиопсия, эндоскопическая биопсия (пункционная биопсия под контролем эндо-УЗИ), видеоторако-ассистированные методики. Институтом получен доступ в Федеральный регистр больных туберкулезом в соответствии с государственным стандартом. Создано отделение по лечению больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, развивается направление исследований по костно-суставному туберкулезу, психоэмоциональным расстройствам при туберкулезе и сопутствующим инфекционным заболеваниям, офтальмологическим осложнениям и др. За последние три года в институте были образованы методический аккредитационно-симуляционный центр и учебно-методический отдел, которые занимаются дополнительным профессиональным образованием, обучением аспирантов и ординаторов в области фтизиатрии. Начато переформатирование кураторской деятельности с прикреплением к каждому субъекту специалистов ННИИТ. Сотрудники института оказывают всестороннюю помощь врачам, специалистам по организационно-методической работе, руководителям фтизиатрических служб курируемых регионов, для этого используют все современные возможности дистанционной связи, выезды в зоны курации, проведение многочисленных семинаров, рабочих совещаний и конференций.

В настоящее время в ННИИТ проводится работа по таким научным направлениям, как:

- эпидемиология лекарственно-устойчивого туберкулеза в Западной Сибири: генетическая и клиническая характеристика лекарственно-устойчивых изолятов B0/W148 M. tuberculosis, закономерности распространения и миграции лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза и влияние лечения на развитие вторичной лекарственной устойчивости на территориях Сибири;

• исследование распространения латентной туберкулезной инфекции у взрослого населения и ее роли в эпидемическом процессе;

• исследование механизмов локальной иммуносупрессии в зоне туберкулезного очага, в том числе потенциальной роли мезенхимальных стволовых клеток, аккумулирующихся в туберкулезных воспалительных инфильтратах;

• проблема сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ-инфекция/вирусный гепатит;

• разработка новых наиболее чувствительных молекулярно-генетических тест-систем для выявления и определения лекарственной чувствительности возбудителей туберкулеза, микобактериозов и сопутствующих инфекций;

• разработка методов преодоления лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза с использованием антимикробной фотодинамической терапии;

• разработка методов оперативного лечения больных туберкулезом, оригинальных методов хирургического лечения наиболее тяжелой категории больных туберкулезом органов дыхания (деструктивный распространенный, с множественной лекарственной устойчивостью);

• разработка новых лекарственных форм противотуберкулезных препаратов, представленных в виде наноаэрозолей, конъюгатов и липосомальных форм.

В структуре медицинской помощи, которую оказывает клиника Новосибирского НИИ туберкулеза, эксклюзивные технологии занимают 30%. Планируется, что к 2024 г. доля использования в ННИИТ уникальных медицинских технологий в лечении пациентов достигнет 40-50%. Богатая и яркая история института, высокопрофессиональный и дружный коллектив, который в нем работает, сложившаяся система наставничества при работе с молодыми специалистами, материальная база учреждения дают уверенность в том, что впереди у ННИИТ большие перспективы. Институт внес и продолжает вносить серьезный вклад в улучшение эпидемической ситуации в Сибири и на Дальнем Востоке, обеспечивает в этих регионах решение задач, которые ставит перед фтизиатрическим сообществом Министерство здравоохранения и руководство страны.

ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

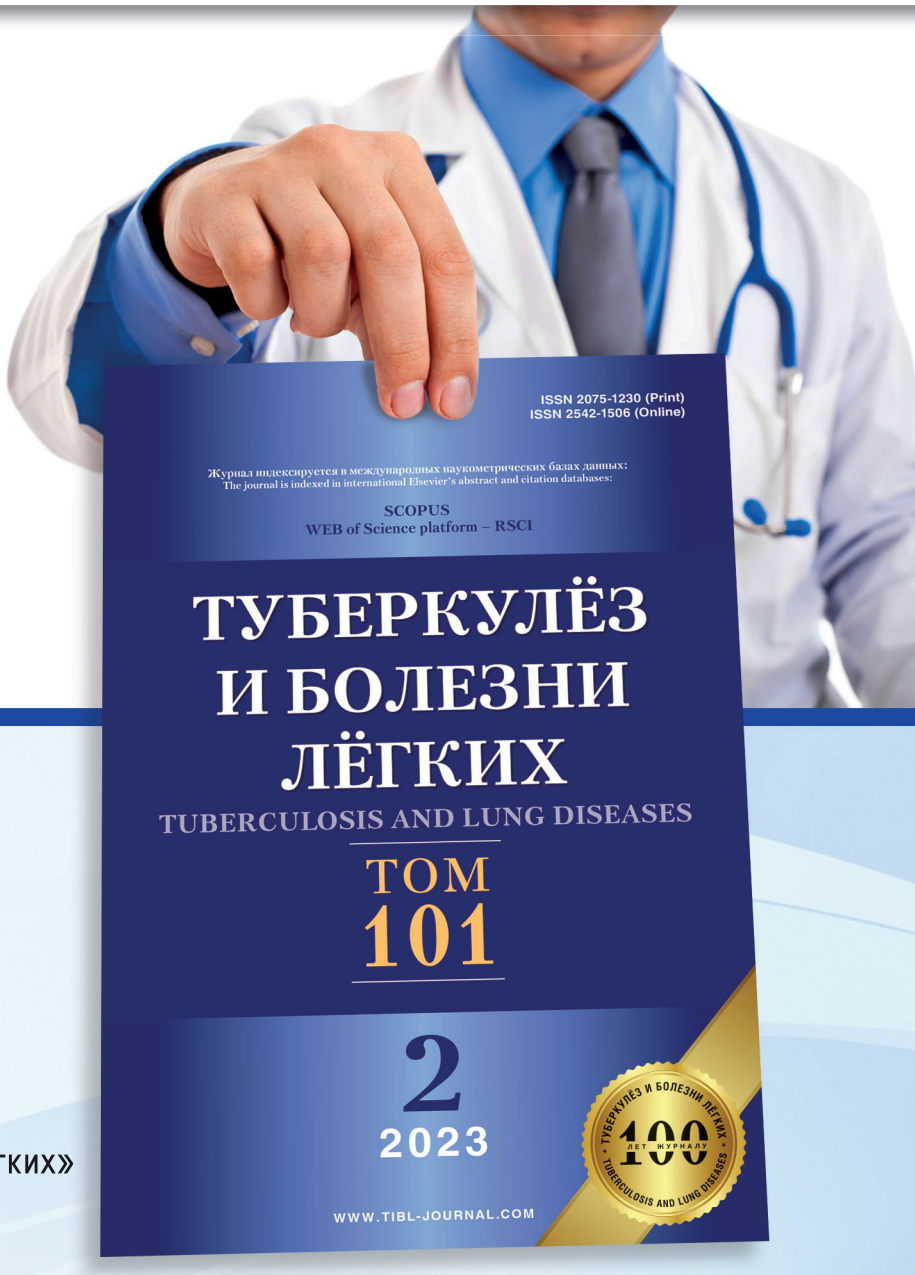
## TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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