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 102

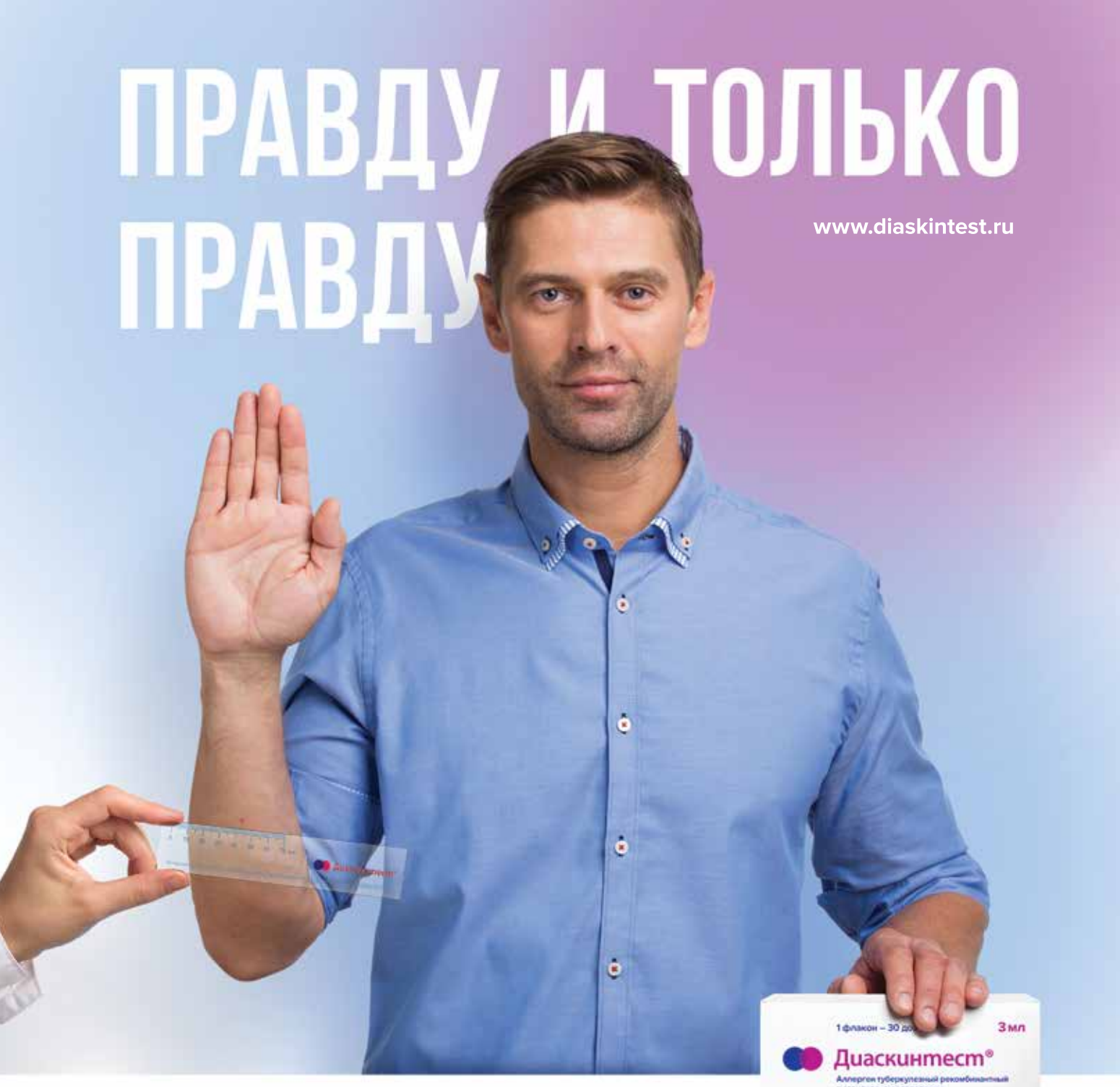
2

2024

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

Generium

1. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103. | 3. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 4. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Реклама

ЛАБОРАТОРНЫЙ ТЕСТ XXI ВЕКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т-СПОТ.ТБ®

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

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.

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

ФСЗ 2012/12648 от 06.06.2019

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

Oxford Immunotec

ФармЛайн ДИСТРИБЬЮЦИЯ ЗДОРОВЬЯ

Generium Pharmaceutical

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

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 102

2

2024

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

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, 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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

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

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

ООО «МЕДИЦИНСКИЕ ЗНАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ»

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 102

2

2024

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

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

Dmitry A. KUDLAY
Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Pharmacology Department of Pharmacy
Institute I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy,
Faculty of Fundamental Medicine,
Lomonosov Moscow State 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.

Том 102, № 2, 2024

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»
E-mail: event@mzit.org

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

Редактор, корректор
К. Ю. Федоренко

Оригинал-макет, компьютерная верстка
В. В. Былкова

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

Типография: «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
Подписано в печать: 15 апреля 2024 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru
Тел.: +7 (495) 212 15 35

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 102, no. 2, 2024

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
Email: event@mzit.org

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

Editor, corrector
K. Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design
V. V. Bylkova

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

Printed by Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
Signed to print: April 15, 2024

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru
Phone: +7 (495) 212 15 35

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

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы
Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Слогоцкая Л.В. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ)
Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. 20

Причины поздней диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
Фролова О.П., Шаркова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Агапова В.А., Зубова Е.Д. 30

Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории
Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., Штраух В.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. 36

Показания к экстраплевральной торакопластике у больных деструктивным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией
Яковлев Г.А., Ионов П.М., Алказ Д.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Елькин А.В. 44

Эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких (метаанализ)
Романова М.И., Гайда А.И., Абрамченко А.В., Можокина Г.Н., Ловачева О.В. 52

Психологическое сопровождение хирургического лечения детей с туберкулезом органов дыхания
Шелоумова О.С., Золотова Н.В. 62

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Комплексное лечение с использованием эндобронхиальных клапанов при генерализованном туберкулезе
Егоров Е.В., Наумова Т.А., Гайда А.И., Дадашева Х.Б., Ловачева О.В. 70

Эндоскопические изменения при мукормикозе трахеобронхиального дерева у больных новой коронавирусной инфекцией
Бут О.А., Телегина Л.В., Пирогов С.С., Водолеев А.С., Сухин Д.Г., Каприн А.Д. 78

ОБЗОР

Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы)
Юхименко Н.В., Стерликова С.С., Губкина М.Ф., Каюкова С.И. 86

TABLE OF CONTENTS

WORLD TUBERCULOSIS DAY

100 Years of Vaccination against Tuberculosis – Lessons Learnt and Prospects
Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Slogotskaya L.V. 6

ORIGINAL ARTICLES

Clinical Efficacy and Safety of Clofazimine in Treatment Regimens for Drug Resistant Tuberculosis (Meta-Analysis)
Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. 20

Causes of Late Diagnosis of Tuberculosis in HIV Patients
Frolova O.P., Sharkova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Agapova V.A., Zubova E.D. 30

Detection of *M. tuberculosis* Using Cartridge-Based Technology in Patients with Negative Sputum Microscopy Results in a Regional Laboratory
Eliseev P.I., Nikishova E.I., Krupskaya A.YU., Shtraukh V.I., Khimova E.S., Maryandyshev A.O. 36

Indications for Extrapleural Thoracoplasty in HIV-Positive Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis
Yakovlev G.A., Ionov P.M., Alkaz D.V., Basek T.S., Boyarkin G.M., Elkin A.V. 44

Effectiveness of Surgical Treatment of Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis (Meta-Analysis)
Romanova M.I., Gayda A.I., Abramchenko A.V., Mozhokina G.N., Lovacheva O.V. 52

Psychological Support during Surgical Treatment of Children Ill with Respiratory Tuberculosis
Sheloumova O.S., Zolotova N.V. 62

CLINICAL OBSERVATIONS

Comprehensive Treatment of Generalized Tuberculosis with Endobronchial Valves
Egorov E.V., Naumova T.A., Gayda A.I., Dadasheva KH.B., Lovacheva O.V. 70

Endoscopic Changes of Tracheobronchial Tree Caused by Mucormycosis in Patients with a Novel Coronavirus Infection
But O.A., Telegina L.V., Pirogov S.S., Vodoleev A.S., Sukhin D.G., Kaprin A.D. 78

REVIEW

Gut Microbiota and Pulmonary Tuberculosis (Literature Review)
Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Gubkina M.F., Kayukova S.I. 86

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 2, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5:615.371:61(091)
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19

100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы

Е. М. БОГОРОДСКАЯ[1,2], Д.А. КУДЛАЙ[3,4,5], Л.В. СЛОГОЦКАЯ[1,2]

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

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

[3] **ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ**

[4] **ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Москва, РФ**

[5] **ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы, посвященный 100-летию внедрения противотуберкулезной вакцины БЦЖ, основанный на анализе 83 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Дана оценка результатов применения вакцины БЦЖ в разных клинических исследованиях и реальной клинической практике. Приведены данные о создании новых вакцин-кандидатов, механизмы их воздействия на различные звенья иммунитета. Особый интерес представляют вакцины-кандидаты не только профилактические, применяемые до первого контакта с инфекцией у младенцев, но и терапевтические, которые направлены на лечебный эффект при туберкулезе и латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, вакцины, иммунитет, история медицины.

Для цитирования: Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Слогоцкая Л.В. 100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 6–19. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19

100 Years of Vaccination against Tuberculosis - Lessons Learnt and Prospects

E.M. BOGORODSKAYA[1,2], D.A. KUDLAY[3,4,5], L.V. SLOGOTSKAYA[1,2]

[1] **Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia**

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

[3] **I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[4] **Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia**

[5] **Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The article presents a literature review dedicated to the 100th anniversary of introduction of the BCG vaccine against tuberculosis; it analyzes of 83 publications by Russian and foreign authors. The results of the BCG vaccination used in various clinical studies and real clinical practice are assessed. The article presents data on development of new candidate vaccines and mechanisms of their effect on various parts of the immune system. Candidate vaccines are of particular interest, these candidate vaccines are used not only for prevention before infants are exposed to the infection for the first time, but also for therapy, the vaccines are aimed at therapeutic action against tuberculosis and latent tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, vaccines, immunity, history of medicine.

For citation: Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Slogotskaya L.V. 100 years of vaccination against tuberculosis – lessons learnt and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 6–19. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19

Для корреспонденции:
Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:
Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Введение

100-летие внедрения противотуберкулезной вакцины БЦЖ является поводом для осмысления ее применения, оценки подходов в разработке новых вакцин-кандидатов, существующих неудач на этом пути и надежд на будущие достижения.

В настоящее время существует только одна лицензированная вакцина против туберкулеза, а именно *Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), и это одна из наиболее широко используемых вакцин во всем мире – каждый год ею вакцинируют около 100 миллионов детей по всему миру [64]. Вакцинация БЦЖ предотвращает наиболее

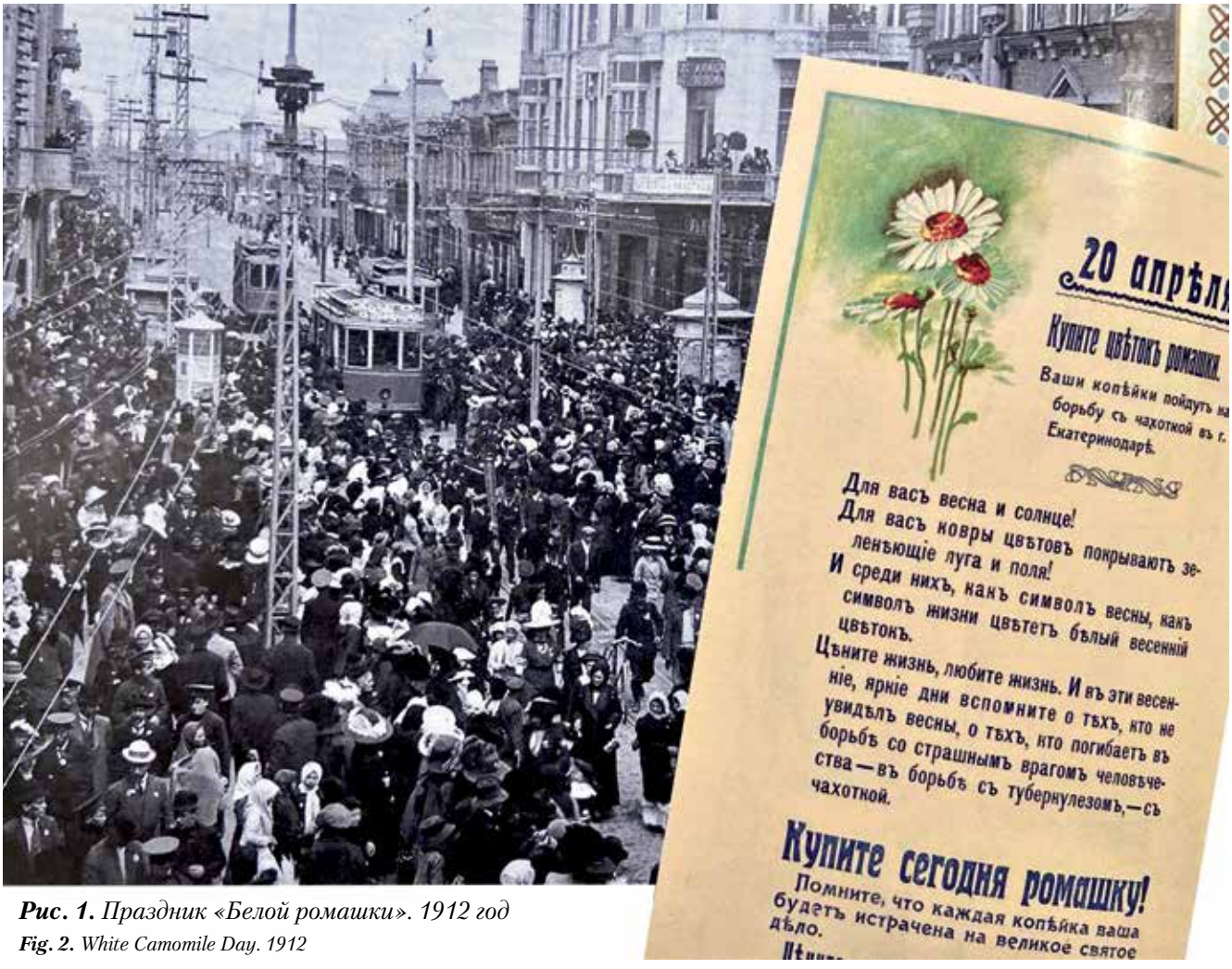


Рис. 1. *Праздник «Белой ромашки». 1912 год*
Fig. 2. *White Camomile Day. 1912*

тяжелые формы детского туберкулеза, риск менингеального и милиарного туберкулеза снижается на 85%, смертность от туберкулеза на 66% [43]. Вакцинация БЦЖ предотвращает 120 000 детских смертей в год [60].

Первым о создании средства для профилактики и лечения туберкулеза заявил Роберт Кох в 1890 г., однако результаты применения туберкулина были негативными, что заставило отказаться от него [39]. В дальнейшем безуспешно применялись различные подходы к созданию вакцин (низкие дозы *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, кратковременная аттенуация (ослабление) *Mtb* биофизическими методами, инактивированные цельноклеточные и расщепленные вакцины на основе *M. tuberculosis* или других микобактерий. Успех пришел только к вакцине, созданной французскими учеными Альбертом Кальметтом и Камилем Гереном, которые применили стратегию Луи Пастера, т. е. использование аттенуированных патогенов после длительного пассажа [70]. Вакцина была получена из патогенной *Mycobacterium bovis*. Чтобы ослабить ее патогенность, Кальметт и Герен культивировали *M. bovis* на искусственной среде в течение 13 лет (1908–1921 гг.) и сделали в общей сложности 231 пассаж. Полученный штамм не вызывал туберкулезных поражений на различных моделях животных, но был иммуногенным и защищал вакцинированных животных от туберкулеза [46].

Клиническая иммунизация вакциной БЦЖ началась еще в 1921 г., и ее использование было подтверждено ранними испытаниями, проведенными среди студентов – медсестер в Норвегии, где вакцинированные БЦЖ имели более низкие показатели заболеваемости туберкулезом по сравнению с непривитыми студентами [33]. В СССР штамм BCG был передан A. Calmette в 1925 г., и отечественные ученые занялись его всесторонним изучением. Было показано, что вакцина BCG обладает выраженными иммуногенными свойствами, не вызывает патологических изменений в организме экспериментальных животных [2, 3, 4, 5].

Поскольку заболеваемость туберкулезом увеличилась после Второй мировой войны, несколько международных организаций здравоохранения рекомендовали вакцинацию населения БЦЖ. В 1960-х годах ВОЗ разработала стратегии плановой вакцинации населения БЦЖ. В 1974 г. она была включена в календарь вакцинации младенцев Расширенной программой иммунизации (EPI) [41].

Вакцина БЦЖ, в первую очередь, защищает от внелегочного туберкулеза (ТБ), младенцев и детей

Рис. 2. *День «Белого Цветка». Участники благотворительной организации собирают пожертвования на борьбу с чахоткой. 1912 год*

Fig. 2. *White Flower Day. Members of a charity organization collecting donations to fight against consumption. 1912*

младшего возраста – от менингита и милиарного туберкулеза [27] и, по-видимому, действует в течение 10–15 лет [8], хотя небольшое количество исследований показывает более длительное сохранение защитного эффекта, до 40–50 лет после вакцинации [51], и имеет довольно низкую эффективность против легочного ТБ во всех возрастных группах [70]. У взрослого населения вакцинация БЦЖ обеспечивает защиту от легочного ТБ с высокой вариабельностью – от 0 до 80%, что, по-видимому, коррелирует с географической широтой (эффективность вакцинации ниже всего в регионах, ближайших к экватору), что может быть связано с сенсибилизацией нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), которые широко распространены в тропической зоне [11, 43]. Этот вопрос остается сложным для изучения, учитывая большое количество видов НТМБ в разных частях мира. Наличие хорошо отобранных и стандартизированных антигенных препаратов из различных микобактерий должно быть приоритетным для облегчения таких исследований [9].

Будущие противотуберкулезные вакцины должны быть безопаснее БЦЖ, поскольку она представляет опасность для людей с ослабленным иммунитетом [26, 44]. Люди с первичным иммунодефицитом склонны к развитию тяжелых осложнений вакцинного происхождения [26]. Кроме того, вакцинация БЦЖ младенцев, не инфицированных ВИЧ, но рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, показывала снижение пролиферации специфических для БЦЖ Т-клеток и продукцию более низких концентраций защитных цитокинов *IFN-γ* и *TNF-α* по сравнению со здоровыми младенцами, рожденными ВИЧ-негативными матерями [44]. Вакцинация БЦЖ младенцев и детей с ВИЧ-инфекцией может вызвать диссеминированное заболевание, подобное туберкулезу [46].

Иммунный ответ против *Mycobacterium tuberculosis* и подход к разработке вакцины

В настоящее время признано, что инфекция *Mtb* не представляет собой единообразного состояния и что историческое разделение на латентную туберкулезную инфекция (ЛТИ) и заболевание туберкулезом серьезно недооценивает сложный и динамичный характер взаимодействий хозяина и патогена. Прогрессирование от инфицирования *Mtb* к клиническому заболеванию туберкулезом, по-видимому, происходит через ряд непрерывных бессимптомных состояний, которые ранее собирательно классифицировались как ЛТИ. Недавно были предложены подразделения названные «начальным ТБ» и «субклиническим ТБ», которые предворяют клиническую форму ТБ [24].

Роль врожденного иммунитета, учитываемого при разработке противотуберкулезной вакцины.

Действие вакцин в основном направлено на стимуляцию адаптивного (приобретенного) иммунного ответа, который вызывает долговременную иммунную память против *Mtb*. Однако недавно было показано, что врожденный иммунитет также играет важную роль, главным образом, миелоидные и ЕК-клетки (естественные киллеры) претерпевают функциональную адаптацию путем метаболической перестройки и эпигенетического перепрограммирования, что формирует обученный (тренированный) врожденный иммунитет, который вызывает иммунную память при инфекции. Вакцина, которая нацелена как на тренированный врожденный, так и на приобретенный иммунитет, будет наиболее эффективна против *Mtb* [52].

Дыхательные пути и бронхоальвеолярные пространства представляют собой уникальный иммунологический аппарат, где врожденная иммунная система и респираторный эпителий выступают в качестве первого барьера, обеспечивая раннюю элиминацию возбудителя [15, 22]. После первоначального воздействия *Mtb* небольшой процент людей может быстро избавиться от инфекции. Как правило, врожденный иммунитет не может устранить инфекцию у большинства людей, и на начальной стадии инфекции *Mtb* доминируют, используя для своего распространения привлечение фагоцитов в очаги инфекции [21]. Бактерии могут выживать и размножаться в инфицированных клетках с помощью нескольких иммуносупрессивных механизмов, включая подавление

созревания фагосом, слияния фагосомы и лизосомы, продукцию активных форм кислорода, препятствие презентации антигена [37]. Кроме того, *Mtb* манипулирует управлением гибели инфицированных клеток, чтобы улучшить свое распространение от клетки к клетке [22]. Эти и другие факторы вирулентности способствуют подавлению врожденного иммунитета в легких и приводят к замедлению рекрутирования (привлечения) и переноса дендритных клеток (ДК) в дренажные лимфатические узлы. Эта особенность инфекции *Mtb* приводит к отсроченному началу адаптивного (приобретенного) иммунного ответа [36].

Одной из основных функций вакцинации является создание эффективной и долгоживущей иммунной памяти для сокращения интервала между заражением и началом адаптивного иммунного ответа в месте заражения. Это необходимо для быстрого контроля за инфекцией. У людей первое воздействие *Mtb* обычно происходит после того, как иммунный ответ уже был вызван контактами с другими микобактериями, либо в форме вакцинации БЦЖ, либо с нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) из окружающей среды. Поэтому стратегии вакцинации против ТБ должны учитывать предшествующую стимуляцию Т-клеток (и другие иммунные ответы) и влиять на функцию и длительность таких реакций [9]. В дополнение к задержке начала адаптивных иммунных ответов *Mtb* также развила ряд механизмов уклонения от иммунитета, направленных на ингибирование активации CD4 + Т-клеток на более поздних стадиях инфекционного процесса [58]. Результатом противостояния хозяина и патогена является выживание *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии латентной инфекции. Примечательно, что установленная ЛТИ, по-видимому, обеспечивает человеку значительную защиту от повторного заражения [32]. Отмечается, что иммунные механизмы, необходимые для защиты от повторного инфицирования *Mtb*, могут отличаться от тех, которые необходимы для успешного долгосрочного сдерживания уже имеющейся в организме инфекции *Mtb* от прогрессирования в заболевание туберкулезом [9].

Кандидаты на противотуберкулезные вакцины

Все вакцины можно разделить на группы, исходя из целей и возможностей их применения.

1. Профилактические доконтактные вакцины.

Эти вакцины вводят до первого контакта с *M. tuberculosis*, как правило, младенцам сразу после рождения. Это могут быть либо первичные вакцины, такие как *Mycobacterium bovis BCG*, либо бустерные (усиливающие) вакцины для последующего введения.

2. Профилактические постконтактные вакцины.

Эти вакцины предназначены для защиты иммунизированных БЦЖ подростков и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией. Они могут усилить естественные реакции, вызванные инфекцией.

3. Терапевтические вакцины.

Эти вакцины вводят уже больным ТБ людям в дополнение к противотуберкулезным препаратам для предотвращения рецидива заболевания после успешного лечения.

Одной из основных проблем при разработке новой противотуберкулезной вакцины является понимание того, кого и когда следует вакцинировать.

Вакцины до контакта с *Mtb* либо направлены на то, чтобы вызвать более сильный защитный иммунный ответ, чем БЦЖ, чтобы предотвратить заболевание, либо вызвать более быстрый ответ, чтобы инфекция не успела закрепиться. Стратегия постконтактной вакцинации направлена либо на то, чтобы вызвать сильный и продолжительный ответ для предотвращения реактивации заболевания, либо на ликвидацию латентной инфекции путем индукции стерилизующего иммунитета, чтобы бактерии не могли позже активироваться и вызвать ТБ [25, 56].

Выбор лучших антигенов

Два важнейших и до сих пор нерешенных вопроса в противотуберкулезной вакцинологии: как выбрать наилучшие антигены и сколько антигенов включить в вакцину. Изучение отдельных фракций *Mtb*, антигенов в значительной степени очищенных, проводили многие ученые, в том числе советские, в 1960-х годах XX века. Они изучали антигенные и иммуногенные свойства обработанной ультразвуком взвеси штаммов BCG и Ravenel-44. Авторы извлекали из *Mtb* комплексный антиген. Иммунные свойства его были менее выражены, чем у живой или убитой вакцины [4].

Классификация вакцин, учитывающая их биохимические формы, включает: живые аттенуированные; цельноклеточные инактивированные; белковые субъединичные с адъювантом; рекомбинантные. Некоторые вакцины были созданы для усиления действия БЦЖ [30], а в других использовались уникальные способы введения в попытке усилить иммунный ответ [57]. В настоящее время более 20 вакцин-кандидатов проходят клинические испытания на людях (табл. 1, 2). Последние разработки сосредоточены на живых аттенуированных, инактивированных, субъединичных и рекомбинантных типах вакцин; и в случае субъединичных вакцин тестируются различные комбинации антигенов и адъювантов.

Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины изначально разрабатывались как профилактические вакцины с целью замены первичной вакцинации БЦЖ у младенцев, но в настоящее время они

Таблица 1. **Живые аттенуированные, инактивированные и субъединичные/адъювантные вакцины в клинических испытаниях [78]**

Table 1. **Live attenuated, inactivated and subunit/adjuvanted vaccines being tested in clinical trials [78]**

Вакцина	Тип вакцины
MTBVAC	живая ослабленная
RUTI	инактивированная
M. vaccae	инактивированная
M. Indicus pranii (MIP)	инактивированная
M. smegmatis	инактивированная
DAR-901	инактивированная
M72/AS01E	субъединичная/адъювант
AERAS-404	субъединичная/адъювант
H4:IC31	субъединичная/адъювант
H56:IC31	субъединичная/адъювант
ID93 + GLA-SE,	субъединичная/адъювант
GamTBvac	субъединичная/адъювант
AEC/BCO2	субъединичная/адъювант
Mtb72F/AS02	субъединичная/адъювант

также оцениваются и как постконтактные вакцины для подростков и взрослых. Это рекомбинантная БЦЖ-вакцина (rBCG) (BCG Δ ureC::hly:) VPM1002 и живая аттенуированная *Mtb*-вакцина MTBVAC.

MTBVAC – предназначена как для замены БЦЖ, так и в качестве иммунотерапевтического средства [68]. Эта вакцина основана на одной из семи филогенетических ветвей (L1–L7) *M. tuberculosis comlex* (MTBC). MTBVAC получена из клинического изолята *M. tuberculosis Mt103* после делеции (удаления) двух генов, связанных с вирулентностью *phoP* и *fadD26*. Исследования безопасности на мышах с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) показали, что MTBVAC более ослаблена, чем БЦЖ. Доклинические исследования также были завершены с аттенуированным штаммом *M. tuberculosis*, относящимся к двум другим линиям MTBC: L2 (MTBVAC-L2) и L3 (MTBVAC-L3). Исследование показало, что вакцинация MTBVAC, MTBVAC-L2 и MTBVAC-L3 обеспечивала аналогичную или лучшую защиту, по сравнению с БЦЖ, у иммунокомпетентных мышей от глобально разнообразных штаммов MTBC [55].

MTBVAC также использовалась в качестве вектора для создания двойной вакцины против ТБ-ВИЧ, известной как MTBVAC.HIVA^{2auxo}. Рекомбинантный штамм был сконструирован путем встраивания иммуногена HIVA в родительский штамм MTBVAC. Исследование показало повышенный профиль безопасности MTBVAC.HIVA^{2auxo}, по сравнению с БЦЖ и MTBVAC [17], что обещает лечение лиц с ослабленным иммунитетом [76]. В настоящее время вакцины проходят клинические испытания. Они вызывают сложный и разнообразный иммунный ответ на многие антигены, что может иметь преимущество перед субъединичными вакцинами, которые имеют ответ, ограниченный несколькими антигенами. Однако такие живые вакцины, вероятно, будут подвергаться такому же иммунному ответу, вызванному предшествующей сенсибилизацией НТМБ, что и БЦЖ [9].

Дополнительные новые цели в использовании БЦЖ включают ее неспецифические врожденные эффекты, включающие создание врожденной памяти, способной защитить от несвязанных с ТБ инфекций [28]. Было показано, что это свойство распространяется на рекомбинантный штамм rBCG , который продемонстрировал повышенную способность стимулировать врожденную память как *in vitro*, в макрофагах, так и *in vivo* в ответ на различные инфекционные воздействия [38]. Помимо инфекций, БЦЖ также успешно используется для терапии неинвазивного рака мочевого пузыря. Недавно было показано, что рекомбинантная вакцина BCG (VPM1002) значительно продлевает время выживания у таких пациентов [62].

Цельноклеточные инактивированные вакцины

Инактивированные вакцины считаются более безопасными, чем живые вакцины, поскольку они не содержат инфекционных частиц. Однако их иммуногенность намного слабее, чем у живых вакцин, и может потребоваться многократное введение [1, 7, 76]. Эти вакцины использовались как для до-, так и для пост- контактной стратегии [56].

Среди инактивированных вакцин – RUTI, которая содержит детоксицированные и фрагментированные клетки *M. tuberculosis* в липосомах (табл.1). Она продемонстрировала значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ против антигенов, экспрессируемых активно растущими и латентными микобактериями, что позволит использовать ее в качестве терапевтической вакцины для сокращения продолжительности медикаментозного лечения пациентов с активным туберкулезом и при ЛТИ [18, 29, 53].

Стратегия стимуляции иммунного ответа и защиты инактивированными организмами, принадлежащими к непатогенным и экологическим видам микобактерий, также находится в клинических испытаниях, включая такие непатогенные микобактерии как *M. vaccae* (Vaccae ™), *M. Indicus pranii* (MIP) и *M. obuense* (DAR-901) (Табл. 1) [78].

Субъединичные белковые вакцины с адъювантом

По сравнению с цельноклеточными вакцинами, *субъединичные вакцины содержат отдельные части патогена*. Хотя это, как правило, более безопасный подход, он может вызвать менее сильный иммунный ответ [76]. Разработка эффективной

вакцины требует не только точного выбора антигенов, но и активации правильного соотношения разных звеньев иммунного ответа против выбранного возбудителя. В то время как *Mtb* представляет собой сложный микроорганизм, состоящий примерно из 4000 генов, выбор небольшого числа антигенов среди них затруднен из-за ограниченных знаний о функции нескольких антигенов и их дифференциальной экспрессии на разных стадиях жизненного цикла патогена [66]. Более того, механизмы ускользания *Mtb*, такие как подавление процессинга (расщепления) и презентации антигена, усложнили процедуру идентификации, что привело к отсутствию в настоящее время строгих иммунологических маркеров, коррелирующих с защитой [13]. В 90-х годах XX века геномные исследования *M. tuberculosis* показали, что удаление области RD1 генома имеет решающее значение для потери вирулентности BCG. RD1 обнаруживается у вирулентных штаммов *M. tuberculosis* и *M. bovis*. RD1 кодирует систему секреции, известную как ESX-1, которая кодирует два основных иммуногенных белка *Mtb* – ESAT-6 и CFP-10 [59]. RD1 потенциально может кодировать большое количество антигенных белков. Чтобы идентифицировать белки-кандидаты, подходящие для разработки вакцин, эти белки сначала тестировали на их способность индуцировать клеточные иммунные ответы *in vitro* с клетками естественно инфицированных животных и людей [47]. Тестирование антигенов PE35, PPE68, ESAT-6, CFP10, Rv3619c и Rv2346c на животных моделях ТБ показало, что они способны индуцировать ответы Th1 при использовании в сочетании с соответствующими адъювантами и системами доставки, такими как векторы ДНК-вакцин и непатогенные микобактерии, включая BCG [16, 65, 77].

Антигены *Mtb* экспрессируются на разных стадиях инфекции, например, ESAT-6 экспрессируется всегда, а Ag85B в основном экспрессируется на ранних стадиях инфекции [45]. Это создает проблему для создания вакцины, которая производит достаточную клеточную стимуляцию. Вакцина H56:CAF01 – это комбинация антигенов Ag85B, ESAT-6 и Rv660c с адьювантом. В доклиническом испытании она показала активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета у мышей [73].

Для повышения эффективности субъединичные вакцины часто вводят с адъювантом [25] (табл. 2), и комбинации часто обозначаются как антиген/адъювант. Общие секретируемые белки в субъединичных вакцинах включают ESAT6, MPT64, Ag85B и Ag85A, их из-за различных профилей экспрессии используют у лиц либо с активным ТБ, либо с ЛТИ [83]. Другие белки, обладающие высокой иммуногенностью, включают Rv1031, Rv1198, Rv2016, Rv3874, Rv3875, Rv2031c [81]. При анализе существующего набора вакцин против туберкулеза отмечается, что они сосредоточены на узком числе антигенов, характеризующихся субоптимальной активностью. Более того, данные клинических испытаний усложняют прояснение реальной эффективности подмножества этих антигенов и того, представляют ли их свойства преимущество для вакцины-кандидата против ТБ. Текущая стратегия предлагает расширить репертуар антигенов, чтобы улучшить результат. Вакцинный подход на основе пептидов стал привлекательной стратегией разработки вакцин, потому что их производство простое, быстрое, безопасное, воспроизводимое и экономически эффективное. Пептиды представляют собой химически хорошо определенные соединения с хорошей стабильностью, и они не требуют хранения в холодильнике. Кроме того, настраиваемый дизайн приводит к снижению риска вредных реакций и побочных эффектов [12].

Субъединичные вакцины включают H56:IC31, H4:IC31, ID93+GLA-SE, M72/AS01E и ID93+GLA-SE [25]. Эти вакцины также оцениваются на предмет их терапевтической ценности для предотвращения рецидива заболевания у лиц, успешно завершивших курс химиотерапии. Как правило, эти субъединичные вакцины вводят в качестве бустер-вакцин после первичной вакцины БЦЖ для улучшения защиты, опосредованной БЦЖ, или увеличения ее продолжительности.

Адъюванты на основе алюминия являются основными адъювантами, используемыми в вакцинах для стимулирования гуморального ответа. Считается, что гуморальный иммунитет не играет главной роли в защите от *Mtb*, так как это внутриклеточный патоген, поэтому новые адъюванты могут быть более полезны для стимуляции защитных Th1-ответов. Текущие адъюванты, используемые в вакцинах *Mtb*, включают IC31, GLA-SE, AS01E, QS21, CFA01 и DPC [83]. Так, вакцина M72/AS01E состоит из рекомбинантного слитого белка, полученного из двух антигенов *Mtb (M. tb32A и M. tb39A)* в сочетании с адъювантной системой AS01 на основе липидного комплекса и сапонина. Такой адъювант дополнительно стимулирует Т-клеточный иммунитет. Вакцина оказалась очень многообещающим кандидатом против ТБ легких у взрослых. Было показано, что она обеспечивает 54,0% защиту от туберкулеза легких без каких-либо проблем с безопасностью, вызывает иммунный ответ, опосредованный как Т-клетками, так и антителами, и доказала свою эффективность в течение 3 лет. При этом Т-клеточный ответ был наиболее ярко выражен через год после вакцинации и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. В настоящее время идет вторая фаза клинических исследований по оценке вакцины у ВИЧ-позитивных пациентов [71].

В последнее время самособирающиеся пептидные нановолокна вызвали интерес в качестве вакцин и иммунотерапевтических средств для заболеваний различной этиологии, включая инфекционные. Показано, что вакцины на основе пептидных нново-

локон в сочетании с БЦЖ снижают бактериальную нагрузку в легких мышей, инфицированных *Mtb*, и могут быть эффективной стратегией для бустер-иммунизации лиц, вакцинированных BCG [19].

Возрастает интерес к потенциальной роли донорских нерестриктированных Т-клеток (DURT) – это подмножество Т-клеток, которые взаимодействуют с человеческими антигенпрезентирующими клетками [67]. Эти нетрадиционные Т-клетки могут распознавать небелковые антигены, такие как липиды и гликолипиды, которые являются частью липидома *Mtb*, они могут быть иммуногенными для человека и могут действовать как усилитель иммунного ответа против патогена. Более того, мультиэпитопный подход привлекает внимание научного мира для борьбы с различными заболеваниями, от онкологии до инфекций, поскольку он может расширить спектр направленного действия [82]. Например, можно нацеливаться на несколько штаммов или даже на разные патогены, разные стадии их жизненного цикла, как на латентное, так и на активное состояние возбудителя.

Рекомбинантные вакцины (живые микобактериальные, бактериальные, вирусные)

Рекомбинантные вакцины производятся с использованием методов генной инженерии. При этом фрагмент ДНК, кодирующий антиген *Mtb*, встраивают в соответствующий вектор для трансформации клетки бактерии млекопитающего или дрожжей. В этих клетках рекомбинантный вектор продуцирует антиген *Mtb* в больших количествах [61]. Затем очищенный антиген можно использовать в качестве субъединичной вакцины для стимуляции иммунного ответа и избежать некоторых потенциальных проблем, связанных с цельноклеточными вакцинами. Рекомбинантные вакцины (табл. 2) можно разделить на группы в зависимости от типа организма, используемого для экспрессии антигенов *Mtb*: живые микобактериальные; живые бактериальные; живые вирусные вакцины. В живых микобактериальных вакцинах в качестве векторов использовались такие микобактерии, как *M. bovis BCG, M. vaccae и M. smegmatis. M. bovis BCG* обычно используется в качестве вектора экспрессии из-за его стабильности, экономической эффективности и неспецифической иммунной стимуляции [40].

Таблица 2. **Рекомбинантные вакцины в клинических испытаниях [78]**

Table 2. **Recombinant vaccines being tested in clinical trials [78]**

Вакцина	Тип рекомбинантного вектора
VPM1002	микобактериальный
AERAS-402	микобактериальный
rBCG30	микобактериальный
MVA85A/AERAS-485	живой вирусный
Ad35/AERAS-402	живой вирусный
Ad5Ag85A	живой вирусный
TB/FLU-04L	живой вирусный
ChAdOx1.85A	живой вирусный
ChAdOx1.85A + MVA85A	живой вирусный
ChAd3M72 + M72/AS01E	живой вирусный

Вакцины на основе *живых вирусных векторов* имеют преимущества в плане безопасности и простоты производства, но имеют недостаток в виде нестабильности экспрессии генов [76]. Из-за перекрестной реактивности с НТМБ окружающей среды эти вакцины-кандидаты могут столкнуться с проблемой маскировки или блокирования эффектов и могут быть непригодны в качестве бустерных вакцин для лиц, предварительно вакцинированных БЦЖ [10]. Согласно маскирующей гипотезе, ранняя сенсибилизация НТМБ обеспечивает некоторый уровень защиты от ТБ, который маскирует эффект вакцины, введенной в более позднем возрасте, из-за наличия перекрестно-реактивных антигенов. Блокирующая гипотеза постулирует, что предыдущие иммунные реакции на перекрестно-реактивные антигены из-за сенсибилизации микобактериями окружающей среды предотвращают действие новой вакцины за счет эффективного клиренса (удаления) антигенов новой вакцины [10]. Использование специфических антигенов *M. tuberculosis* в качестве новых противотуберкулезных вакцин может решить эти проблемы блокировки или маскировки [48].

На людях прошли испытания I и II фазы российской рекомбинантной субъединичной противотуберкулезной вакцины-кандидата – GamTBvac, которая содержит лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Состав на 1 полную дозу (1 мл): лиофилизированный белковый антиген Ag85a-DBD (микобактериальный белок Ag85a, слитый с декстран-связывающим доменом (dextran-binding domain- DBD) – 0,025 мг; лиофилизированный белковый антиген ESAT6-CFP10-DBD (микобактериальный белок ESAT6, слитый с микобактериальным белком CFP10 и с декстран-связывающим доменом) – 0,025 мг; вспомогательные вещества: декстран с молекулярной массой 500000 Да – 10,0 мг, ДЭАЭ-декстран с молекулярной массой 500000 Да – 0,5 мг; CPG олигонуклеотиды с последовательностью 5'-ggGGGACGA:TCGTCgggggg-3' – 0,15 мг. Вакцина вводится подкожно двукратно (в половинной дозе – по 0,5 мл) с интервалом 8 недель.

Безопасность и иммуногенность GamTBvac определяли на здоровых добровольцах, ранее вакцинированных БЦЖ [74, 75]. Наблюдения за участниками клинического исследования в обеих фазах не превышали 5 месяцев, что не позволяет оценить эффект пролонгированной защиты в результате вакцинации.

Рекомбинантной бактериальной вакциной, которая проходит испытания, основанной на антигене ESAT-6 с бактериями *L. lactis* в качестве системы доставки, является *L. lactis* FnBPA+ (pValac:ESAT-6). При приеме *per os* эта вакцина вызывала системный ответ клеток Th1 и значительное увеличение продукции специфического секреторного иммуноглобулина А, обнаруженного в ткани толстой кишки и фекальных экстрактах. В ревакцинированной модели мышей, предварительно иммунизированных БЦЖ, эта вакцина индуцировала значительное увеличение провоспалительных цитокинов IL-17, IFN- γ , IL-6 и TNF- α в селезенке иммунизированных мышей [54].

Живые векторные вакцины на основе рекомбинантных вирусных векторов являются одними из наиболее иммуногенных вакцин для индукции эффекторных Т-клеток, CD8+ и CD4+ Th1-типа иммунного ответа [71]. Их можно использовать в качестве бустерной вакцины для получения усиленных иммунных ответов. Вакцины на основе вирусов способствуют внутриклеточной продукции антигена, активирующего врожденную иммунную систему. Они не требуют адъювантов для создания высокого иммунного ответа. Вакцины с вирусным вектором разрабатываются как в качестве профилактических, так и постконтактных вакцин. Ограничением вакцин на основе вирусных векторов является выработка иммунитета против вектора, который может ограничивать последующие ревакцинации. Примером двух противотуберкулезных вакцин с вирусным вектором являются MVA85A и Ad5Ag85A (Rv3804).

MVA85A – содержит антиген Ag85A и рекомбинантный вирус оспа-вакцины. Она была первой бустерной вакциной-кандидатом, прошедшей оценку эффективности с момента появления БЦЖ [72]. Исследование фазы IIb у здоровых младенцев, ранее вакцинированных БЦЖ, закончилось с неудовлетворительными результатами, поскольку разница между группами вакцинированных и плацебо была незначительной, а интерпретация заключалась в отсутствии эффективности MVA85A. В предыдущих клинических испытаниях вакцина вызывала высокие уровни CD4+Т-клеток, но не дала устойчивого ответа в испытании фазы II [14]. Хотя CD4+Т-клетки играют преобладающую роль в защитном иммунитете против ТБ, стратегии, которые усиливают функцию CD8+ также повышают эффективность вакцины [14]. В модели заболевания туберкулезом на нечеловеческих приматах истощение CD8+Т-клеток у иммунизированных обезьян приводило к снижению защиты. Точно так же истощение CD8+ Т-клеток у обезьян, инфицированных *M. tuberculosis*, а затем получавших антибактериальное лечение, приводило к повышенной восприимчивости к повторному заражению, что указывает на важность этих клеток в обеспечении иммунитета в условиях вакцинации или естественного заражения. Учитывая, что более ранние исследования показали, что Ag85A (который содержится в вакцине) экспрессируется только во время хронической инфекции *Mtb* на моделях мышей на низких уровнях, возможно, что неутешительные результаты были связаны с плохим выбором антигена [9]. Некоторые из наиболее релевантных для вакцин Т-клеточных антигенов являются факторами вирулентности, такими как факторы, связанные с системой секреции белка ESX1, которая играет важную роль в выживании патогенов и экспрессируется на высоких уровнях *in vivo* как в острой, так и в хронической фазе инфекции [45]. Хотя можно предположить, что этот высокий уровень экспрессии может указывать на пригодность в качестве иммунной мишени, иммунные ответы на антигены с высокой экспрессией могут в конечном итоге истощиться во время хронической инфекции. Вопрос без ответа заключается в том, приводит ли повторное воздействие или повторное заражение у людей, живущих в условиях высокой передачи инфекции, к истощению Т-клеток. Интересно, что большинство иммунодоминантных антигенов консервативны с минимальными вариациями последовательности среди различных клинических штаммов *Mtb*, что указывает на то, что индукция истощения Т-клеток может быть неотъемлемой частью стратегии выживания *Mtb* [79].

Два крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследования были проведены в Бразилии и Малави для оценки потенциала ревакцинации БЦЖ против туберкулеза, но ни одно из них не оказалось эффективным, поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила против этой стратегии [49]. Эти и последующие исследования показали, что предшествующая сенсибилизация НТМБ является основным фактором, препятствующим эффективности ревакцинации БЦЖ. Напротив, клинические испытания (в Южной Африке) сравнения эффективности вакцинации субъединичной вакциной с адъювантом H4:IC31 (антигены Ag85B и TB10.4 с адъювантом IC31) и ревакцинации БЦЖ показали довольно высокую (45%) эффективность против латентной инфекции ревакцинации БЦЖ. Разумным обоснованием этого наблюдения было то, что в Кейптауне низкий уровень воздействия НТМБ [63]. Показано, что при отсутствии ЛТИ, предшествующего контакта с НТМБ, иммунитета после вакцинации БЦЖ – не происходит блокировка этих вакцин у взрослых. Этот успех оценивался предотвращением конверсии IGRA-тестов в течение 24-месячного периода наблюдения у здоровых подростков, получивших БЦЖ в младенчестве [50]. Предотвращение конверсии IGRA можно интерпретировать по-разному, но все указывает на защитный иммунитет: предотвращение первичной инфекции, ускоренный клиренс *Mtb*

после заражения, длительное сдерживание первичной инфекции ниже порогового уровеня IGRA, предотвращение повторного заражения в течение периода наблюдения. Независимо от механистической интерпретации этого показателя, ревакцинация БЦЖ привела к неожиданно высокому сигналу эффективности в этом исследовании. Даже несмотря на то, что ранее существовавшие Т-клеточные ответы, специфичные для микобактерий, были обнаружены у участников исследования ревакцинации H4:IC31-BCG, результаты показывают, что без постоянного высокого уровня воздействия микобактерий из окружающей среды или ЛТИ уровни иммунитета, которые сохраняются после неонатальной вакцинации БЦЖ, являются умеренными и не блокируют значительно эффективность ревакцинации БЦЖ у подростков. Субъединичные вакцины могут заметно усиливать иммунные реакции, вызванные БЦЖ [69]. Комбинированная стратегия ревакцинации БЦЖ и субъединичной вакцины, например, H4:IC31-BCG, может иметь большой потенциал для взрослых и/или подростков.

Возрождение БЦЖ путем изменения пути иммунизации

Вакцину БЦЖ вводят внутрикожно, при этом она вызывает сильный системный ответ, но слабый иммунный ответ слизистой [31]. У нее недостаточная эффективность против легочного ТБ [43]. В небольшом исследовании результаты показали, что пероральное введение БЦЖ вызывало более сильный ответ слизистой оболочки в клетках бронхоальвеолярного лаважа, в носовых смывах и слезах, хотя внутрикожное введение БЦЖ вызывало более сильный ответ в крови [34]. Исследования с использованием БЦЖ на модели макак показали огромный потенциал против туберкулеза при внутривенном введении [20, 25]. Внутривенная вакцинация БЦЖ привела к огромной инфильтрации Т-клеток в легких, по сравнению с внутрикожным и аэрозольным путем вакцинации. При заражении животных *Mtb* через шесть месяцев после вакцинации все еще наблюдалось присутствие долгоживущих Т-клеток, которые могли быстро активироваться при заражении, продуцируя множество эффекторных Т-клеток [23].

Дополнительные способы введения субъединичных вакцин включают подкожное и интраназальное введение [31] через слизистые оболочки. Стратегии, основанные на пищевых продуктах, используют антигены, экспрессированные в растениях, таких как морковь, картофель, табак и малая ряска для активации иммунного ответа, а стратегии наночастиц используют наночастицы, конъюгированные с антигенами, такими как Ag85B, для усиления ответов Th1 в лимфоидных органах против *Mtb* [80]. Однако оптимальный путь введения вакцины *Mtb* еще предстоит определить.

Заключение

Основная проблема подбора вакцин связана с тем, какой тип иммунного ответа следует индуцировать. Отмечается недостаток хороших биомаркеров защитного иммунитета от туберкулеза легких у взрослых [35]. Ученые столкнулись с разногласиями между моделями ТБ на животных и между различными исследованиями вакцин против ТБ на людях. Возможно, что защита может быть специфичной для каждой вакцинной платформы или может различаться для разных антигенов ТБ. В связи с этим стандартизация протоколов исследований вакцин и гармонизация исследований на животных и людях могут улучшить обнаружение коррелятов защиты [42].

Растущее число субъединичных вакцин в клинических исследованиях свидетельствует о подтверждении концепции, согласно которой антигены на основе белков, усиленные адекватным адъювантом, могут представлять собой многообещающую стратегию иммунизации против *Mtb*. При этом необходимы дальнейшие исследования для расширения репертуара антигенов, для диверсифицирования иммунного ответа и поиска подходящих адъювантных систем для разработки вакцины, предотвращающей заражение ТБ [12].

Спустя почти столетие после разработки вакцины БЦЖ мы имеем большое количество потенциальных вакцин-кандидатов, которые находятся уже на стадиях клинических испытаний. Недавние успешные клинические испытания являются важной вехой в усилиях по разработке новых эффективных противотуберкулезных вакцин с защитным ответом, как в неонатальном периоде, так и у взрослых. С успехом различных субъединичных вакцин и стратегий ревакцинации БЦЖ есть надежда на разработку вакцины, обеспечивающей защиту взрослых и обладающей долговременной иммунной памятью. Особый интерес представляют вакцины-кандидаты не только доконтактного действия, но и терапевтические – при туберкулезе, и стерилизующие – при латентной 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. Авербах А. А., Литвинов В. И. Иммунобиологические основы противотуберкулезной вакцинации, Москва: «Медицина». 1970; 222с.
2. Вейсфеллер Ю. К. Механизм иммунитета и аллергии при туберкулезе // Проблемы туберкулеза. – 1946. – № 2. – С. 3–15.
3. Любарский В. А. К вопросу о противотуберкулезной вакцинации // Вопросы туберкулеза. – 1926. – Т. 4, №3. – С. 14–15.
4. Тогунова А. И., Жулина Л. В., Хатеневер М. Л. Об антигенах и сырых экстрактах микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1962, № 4. – С. 71–76.
5. Тогунова А. И. К биологии штамма БЦЖ // Борьба с туберкулезом. – 1932. – № 7. – С. 591–599.
6. Тогунова А. И. Материалы к изучению штамма B. C. G. // Вопросы туберкулеза. – 1926.– Т. 4, №3.– С.1–13.
7. Тогунова А. И., Хатеневер М. Л. Иммунобиологические свойства некоторых так называемых атипичных микобактерий // Проблемы туберкулеза. – 1965. – № 3. – С. 56–60.
8. Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J. A. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis // Health Technol. Assess. – 2013. – Vol. 17, № 37. – P. 1–372. https://doi.org/10.3310/hta17370
9. Andersen P., Scriba T. J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice // Nature Reviews. – 2019. – № 19. – P.550–562.
10. Arregui S., Sanz J., Marinova D., Martín C., Moreno Y. On the impact of masking and blocking hypotheses for measuring the efficacy of new tuberculosis vaccines // Peer J. – 2016. – № 4. – P. e1513.
11. Barreto M. L., Pilger D., Pereira S. M., Genser B., Cruz A. A., Cunha S. S. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses // Vaccine. – 2014. – Vol.32, № 30. – P. 3759–3764. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042
12. Bellini C., Horváti K. Recent Advances in the Development of Protein- and Peptide-Based Subunit Vaccines against Tuberculosis // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 2673. https://doi.org/10.3390/cells9122673
13. Bettencourt P., Müller J., Nicastri A., Cantillon D., Madhavan M., Charles P. D., et al. Identification of antigens presented by MHC for vaccines against tuberculosis // NPJ Vaccines. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 2. https://doi.org/10.1038/s41541-019-0148-y
14. Bhatt K., Verma S., Ellner J. J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. – 2015. – № 22. – P. 258–266.
15. Brazier B., McShane H. Towards new TB vaccines. Semin // Immunopathol. – 2020. – № 42. – P. 315–331. https://doi.org/ 10.1007/s00281-020-00794-0
16. Brennan M. J. The enigmatic PE/PPE multigene family of mycobacteria and tuberculosis vaccination // Infect. Immun. – 2017. – № 85. – P. e00969–e01016. https://doi.org/10.1128/IAI.00969-16
17. Broset E., Saubi N., Guitart N., Aguilo N., Uranga S., Kilpeläinen A., et al. MTBVAC-Based TB-HIV Vaccine Is Safe, Elicits HIV-T Cell Responses, and Protects against Mycobacterium tuberculosis in Mice // Mol. Ther. Methods Clin. Dev. – 2019. – № 13. – P. 253–264.
18. Cardona P. J. The Progress of Therapeutic Vaccination with Regard to Tuberculosis // Front. Microbiol. – 2016. – № 7. – P. 1536.
19. Chesson C. B., Huante M., Nusbaum R. J., Walker A. G., Clover T. M., Chinnaswamy J., Endsley J. J., Rudra J. S. Nanoscale Peptide Self-assemblies Boost BCG-primed Cellular Immunity against Mycobacterium tuberculosis // Sci. Rep. – 2018. – № 8. – P. 12519. https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-31089-y
20. Darrah P. A., Zeppa J. J., Maiello P., Hackney J. A., Wadsworth M. H., Hughes T. K., et al. Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization // Nature. – 2020. – № 577. – P. 95–102.
21. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review // Front. Pediatr. – 2019. – № 7. – P. 350. https://doi.org/ 10.3389/fped.2019.00350
22. Delogu G., Provvedi R., Sali M., Manganelli R. Mycobacterium tuberculosis virulence: Insights and impact on vaccine development // Future Microbiol. – 2015. – № 10. – P. 1177–1194. https://doi.org/ 10.2217/fmb.15.26
23. Dijkman K., Sombroek C. C., Vervenne R. A. W., Hofman S. O., Boot C., Remarque E. J., et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques // Nature Med. – 2019. – № 25. – P. 255–262.

REFERENCES

1. Averbakh A.A., Litvinov V.I. *Immunologicheskie osnovy protivotuberkuleznoy vaktsinatsii.* [Immunological basics of anti-tuberculosis vaccination]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 222 p.
2. Weisfeller Yu.K. The mechanism of immunity and allergies in case of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*, 1946, no. 2, pp. 3-15. (In Russ.)
3. Lyubarsky V.A. On the issue of anti-tuberculosis vaccination. *Voprosy Tuberkuleza*, 1926, vol. 4, no. 3, pp. 14-15. (In Russ.)
4. Togunova A.I., Zhulina L.V., Khatenever M.L. About antigens and crude extracts of *Mycobacterium tuberculosis. Problemy Tuberkuleza*, 1962, no. 4, pp. 71-76. (In Russ.)
5. Togunova A.I. On the biology of the BCG strain. *Borba s Tuberkulezom*, 1932, no. 7, pp. 591-599. (In Russ.)
6. Togunova A.I. Materials for studying the BCG strain. *Voprosy Tuberkuleza*, no. 1926, vol. 4, no, 3, pp. 1–13. (In Russ.)
7. Togunova A.I., Khatenever M.L. Immunobiological properties of some so-called atypical mycobacteria. *Problemy Tuberkuleza*, 1965, no. 3, pp. 56-60. (In Russ.)
8. Abubakar I., Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P., Sterne J.A. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol. Assess.*, 2013, vol. 17, no. 37, pp. 1-372. https://doi.org/10.3310/hta17370
9. Andersen P., Scriba T.J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. *Nature Reviews*, 2019, no. 19, pp. 550-562.
10. Arregui S., Sanz J., Marinova D., Martín C., Moreno Y. On the impact of masking and blocking hypotheses for measuring the efficacy of new tuberculosis vaccines. *Peer J.*, 2016, no. 4, pp. e1513.
11. Barreto M.L., Pilger D., Pereira S.M., Genser B., Cruz A.A., Cunha S.S. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 30, pp. 3759-3764. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.042
12. Bellini C., Horváti K. Recent Advances in the development of protein- and peptide-based subunit vaccines against tuberculosis. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 12, pp. 2673. https://doi.org/10.3390/cells9122673
13. Bettencourt P., Müller J., Nicastri A., Cantillon D., Madhavan M., Charles P.D. et al. Identification of antigens presented by MHC for vaccines against tuberculosis. *NPJ Vaccines*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 2. https://doi.org/10.1038/s41541-019-0148-y
14. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, no. 22, pp. 258-266.
15. Brazier B., McShane H. Towards new TB vaccines. *Semin. Immunopathol.*, 2020, no. 42, pp. 315-331. https://doi.org/ 10.1007/s00281-020-00794-0
16. Brennan M.J. The enigmatic PE/PPE multigene family of mycobacteria and tuberculosis vaccination. *Infect. Immun.*, 2017, no. 85, pp. e00969-e01016. https://doi.org/10.1128/IAI.00969-16
17. Broset E., Saubi N., Guitart N., Aguilo N., Uranga S., Kilpeläinen A. et al. MTBVAC-Based TB-HIV vaccine is safe, elicits HIV-T cell responses, and protects against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2019, no. 13, pp. 253-264.
18. Cardona P.J. The progress of therapeutic vaccination with regard to tuberculosis. *Front. Microbiol.*, 2016, no. 7, pp. 1536.
19. Chesson C.B., Huante M., Nusbaum R.J., Walker A.G., Clover T.M., Chinnaswamy J., Endsley J.J., Rudra J.S. Nanoscale peptide self-assemblies boost BCG-primed cellular immunity against *Mycobacterium tuberculosis. Sci. Rep.*, 2018, no. 8, pp. 12519. https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-31089-y
20. Darrah P.A., Zeppa J.J., Maiello P., Hackney J.A., Wadsworth M.H., Hughes T.K. et al. Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization. *Nature*, 2020, no. 577, pp. 95-102.
21. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis:* a narrative review. *Front. Pediatr.*, 2019, no. 7, pp. 350. https://doi.org/ 10.3389/fped.2019.00350
22. Delogu G., Provvedi R., Sali M., Manganelli R. *Mycobacterium tuberculosis* virulence: insights and impact on vaccine development. *Future Microbiol.*, 2015, no. 10, pp. 1177-1194. https://doi.org/ 10.2217/fmb.15.26
23. Dijkman K., Sombroek C.C., Vervenne R.A.W., Hofman S.O., Boot C., Remarque E.J. et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nature Med.*, 2019, no. 25, pp. 255-262.

24. Drain P. K., Bajema K. L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S. G., et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – № 31. – P. e00021–e00018. https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18

25. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V. P. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present // Life Sci. – 2020. – № 252. – P. 117594.

26. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S. D., Condino-Neto A., et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2020. – № 8. – P. 1371–1386.

27. Fine P. E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity // Lancet. – 1995. – № 346. – P. 1339–1345.

28. Geckin B., Konstantin Föhse F., Domínguez-Andrés J., Netea M. G. Trained immunity: Implications for vaccination // Curr. Opin. Immunol. – 2022. – № 77. – P. 102190.

29. Gong W., Liang Y., Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines // Hum. Vaccines Immunother. – 2018. – № 14. – P. 1697–1716.

30. Gupta N., Garg S., Vedi S., Kunimoto D. Y., Kumar R., Agrawal B. Future Path Toward TB Vaccine Development: Boosting BCG or Re-educating by a New Subunit Vaccine // Front. Immunol. – 2018. – № 9. – P. 2371.

31. Gupta N., Vedi S., Kunimoto D. Y., Agrawal B., Kumar R. Novel lipopeptides of ESAT-6 induce strong protective immunity against Mycobacterium tuberculosis: Routes of immunization and TLR agonists critically impact vaccine's efficacy // Vaccine. – 2016. – № 34. – P. 5677–5688.

32. Heimbeck J. Incidence of tuberculosis in young adult women with special reference to employment // Br. J. Tuberculosis. – 1938. – № 32. – P. 154–166.

33. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses // Tubercle Br. J. Tuberculosis. – 1936. –№ 18. – P. 97–99.

34. Hoft D. F., Xia M., Zhang G. L., Blazevic A., Tennant J., Kaplan C., et al. PO and ID BCG vaccination in humans induce distinct mucosal and systemic immune responses and CD4+ T cell transcriptomal molecular signatures // Mucosal Immunol. – 2018. – № 11. – P. 486–495.

35. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccine development // Tuberculosis. – 2019. – № 116S. – P. 114–117. https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018

36. Jeyanathan M., McCormick S., Lai R., Afkhami S., Shaler C. R., Horvath C. N., et al. Pulmonary M. tuberculosis infection delays Th1 immunity via immunoadaptor DAP12-regulated IRAK-M and IL-10 expression in antigenpresenting cells. Mucosal Immunol. – 2014. – № 7. – P. 670–683. https://doi.org/10.1038/mi.2013.86

37. Jeyanathan M., Yao Y., Afkhami S., Smaill F., Xing Z. New Tuberculosis Vaccine Strategies: Taking Aim at Un-Natural Immunity // Trends Immunol. – 2018. – № 39. – P. 419–433. https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.006

38. Kanno A. I., Boraschi D., Leite L. C. C., Rodriguez D. Recombinant BCG expressing the subunit 1 of pertussis toxin induces innate immune memory and confers protection against non-related pathogens // Vaccines. – 2022. – № 10. – P. 234. https://doi.org/10.3390/vaccines10020234

39. Kaufmann S. H. E., Winau F. From bacteriology to immunology—The dualism of specificity // Nat. Immunol. – 2005. – № 6. – P. 1063–1066.

40. Kilpeläinen A., Saubi N., Guitart N., Olvera A., Hanke T., Brander C., Joseph J. Recombinant BCG Expressing HTI Prime and Recombinant ChAdOx1 Boost Is Safe and Elicits HIV-1-Specific T-Cell Responses in BALB/c Mice // Vaccines. – 2019. – № 7. – P. 8.

41. Lahariya C. A brief history of vaccines & vaccination in India // Indian J. Med. Res. –2014. – № 139. – P. 491–511.

42. Lewinsohn D. A., Lewinsohn D. M., Scriba T. J. Polyfunctional CD4+ T Cells as Targets for Tuberculosis Vaccination // Front. Immunol. – 2017. – № 8. – P. 1262. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01262

43. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P. E. M., et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – № 58. – P. 470–480.

44. Mazzola T. N., da Silva M. T., Abramczuk B. M., Moreno Y. M., Lima S. C., Zorzeto T. Q., et al. Impaired Bacillus Calmette-Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants // Aids. – 2011. – № 25. – P. 2079–2087.

45. Moguche A. O., Musvosvi M., Penn-Nicholson A., Plumlee C. R., Mearns H., Geldenhuys H., et al. Antigen Availability Shapes T Cell Differentiation and Function during Tuberculosis // Cell Host Microbe. – 2017. – № 21. – P. 695–706.

24. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol.* Rev., 2018, no. 31, pp. e00021-e00018. https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18

25. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V.P. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. *Life Sci.*, 2020, no. 252, pp. 117594.

26. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S.D., Condino-Neto A. et al. Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* Pract., 2020, no. 8, pp. 1371-1386.

27. Fine P.E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet*, 1995, no. 346, pp. 1339-1345.

28. Geckin B., Konstantin Föhse F., Domínguez-Andrés J., Netea M.G. Trained immunity: Implications for vaccination. *Curr. Opin. Immunol.*, 2022, no. 77, pp. 102190.

29. Gong W., Liang Y., Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.*, 2018, no. 14, pp. 1697-1716.

30. Gupta N., Garg S., Vedi S., Kunimoto D.Y., Kumar R., Agrawal B. Future path toward TB vaccine development: boosting BCG or re-educating by a new subunit vaccine. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2371.

31. Gupta N., Vedi S., Kunimoto D.Y., Agrawal B., Kumar R. Novel lipopeptides of ESAT-6 induce strong protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis:* routes of immunization and TLR agonists critically impact vaccine's efficacy. *Vaccine*, 2016, no. 34, pp. 5677-5688.

32. Heimbeck J. Incidence of tuberculosis in young adult women with special reference to employment. *Br. J. Tuberculosis*, 1938, no. 32, pp. 154-166.

33. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses. *Tubercle Br. J. Tuberculosis*, 1936, no. 18, pp. 97-99.

34. Hoft D.F., Xia M., Zhang G.L., Blazevic A., Tennant J., Kaplan C. et al. PO and ID BCG vaccination in humans induce distinct mucosal and systemic immune responses and CD4+ T cell transcriptomal molecular signatures. *Mucosal Immunol.*, 2018, no. 11, pp. 486-495.

35. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccine development. *Tuberculosis*, 2019, no. 116S, pp. 114-117. https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018

36. Jeyanathan M., McCormick S., Lai R., Afkhami S., Shaler C.R., Horvath C.N. et al. Pulmonary *M. tuberculosis* infection delays Th1 immunity via immunoadaptor DAP12-regulated IRAK-M and IL-10 expression in antigenpresenting cells. *Mucosal Immunol.*, 2014, no. 7, pp. 670-683. https://doi.org/10.1038/mi.2013.86

37. Jeyanathan M., Yao Y., Afkhami S., Smaill F., Xing Z. New tuberculosis vaccine strategies: taking aim at un-natural immunity. *Trends Immunol.*, 2018, no. 39, pp. 419-433. https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.006

38. Kanno A.I., Boraschi D., Leite L.C.C., Rodriguez D. Recombinant BCG expressing the subunit 1 of pertussis toxin induces innate immune memory and confers protection against non-related pathogens. *Vaccines*, 2022, no. 10, pp. 234. https://doi.org/10.3390/vaccines10020234

39. Kaufmann S.H.E., Winau F. From bacteriology to immunology—the dualism of specificity. *Nat. Immunol.*, 2005, no. 6, pp. 1063-1066.

40. Kilpeläinen A., Saubi N., Guitart N., Olvera A., Hanke T., Brander C., Joseph J. Recombinant BCG expressing HTI prime and recombinant ChAdOx1 boost is safe and elicits HIV-1-tpecific T-cell responses in BALB/c mice. *Vaccines*, 2019, no. 7, pp. 8.

41. Lahariya C. A brief history of vaccines & vaccination in India. *Indian J. Med. Res.*, 2014, no. 139, pp. 491-511.

42. Lewinsohn D.A., Lewinsohn D.M., Scriba T.J. Polyfunctional CD4+ T cells as targets for tuberculosis vaccination. *Front. Immunol.,* 2017, no. 8, pp. 1262. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01262

43. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M. et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, no. 58, pp. 470-480.

44. Mazzola T.N., da Silva M.T., Abramczuk B.M., Moreno Y.M., Lima S.C., Zorzeto T.Q. et al. Impaired Bacillus Calmette-Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS*, 2011, no. 25, pp. 2079-2087.

45. Moguche A.O., Musvosvi M., Penn-Nicholson A., Plumlee C.R., Mearns H., Geldenhuys H. et al. Antigen availability shapes T cell differentiation and function during tuberculosis. *Cell Host Microbe*, 2017, no. 21, pp. 695-706.

46. Mustafa A. S. BCG pros and cons and new/improved vaccines for tuberculosis (In Text Book of Biochemistry, Biotechnology, Allied and Molecular Medicine. Talwar G. P., Hasnain S. E., Sarin S. K., Hasnain S., eds.) // PHI Learning Private Limited (India). – 2016. – № 117. – P. 1347–1353.

47. Mustafa A. S. In silico analysis and experimental validation of Mycobacterium tuberculosis-specific proteins and peptides of Mycobacterium tuberculosis for immunological diagnosis and vaccine development // Med. Princ. Pract. – 2013. – № 22. – P. 43–51.

48. Mustafa A. S., Plasmid DNA and mycobacteria as antigen delivery systems for Mycobacterium tuberculosis-specific antigens. (In Chapter in Molecular Medicine: Bench to Bedside and Beyond; Gupta S. K., Lohiya N. K., eds.). Indian Society for the Study of Reproduction and Fertility, University of Rajasthan (India); 2018. p. 244–252.

49. Ndiaye B. P., Thienemann F., Ota M., Landry B. S., Camara M., Dièye S., et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial // Lancet. – 2015. – № 3. – P. 190–200.

50. Nemes E. H. Geldenhuys, Rozot V., Rutkowski K. T., Ratangee F. Bilek N., et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination // N. Engl. J. Med. – 2018. – P. 379. – P. 138–149. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714021

51. Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L. C., Abubakar I. & Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study // Lancet Infect. Dis. – 2016. – № 16. – P. 219–226.

52. Nieuwenhuizen N. E., Kulkarni P. S., Shaligram U., Cotton M. F., Rentsch C. A., Eisele B., Grode L., Kaufmann S. H. E. The recombinant Bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing // Front Immunol. – 2017. – № 8. – P. 1147.

53. Pennisi M., Russo G., Sgroi G., Bonaccorso A., Parasiliti Palumbo G. A., Fichera E., et al. Predicting the artificial immunity induced by RUTI® vaccine against tuberculosis using universal immune system simulator (UISS) // BMC Bioinform. – 2019. – № 20. – P. 504.

54. Pereira V. B., da Cunha V. P., Preisser T. M., Souza B. M., Turk M. Z., De Castro C.P., et al. Lactococcus lactis carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response // J. Appl. Microbiol. – 2017. – № 122. – P. 1657–1662.

55. Pérez I., Uranga S., Sayes F., Frigui W., Samper S., Arbués A., et al. Live attenuated TB vaccines representing the three modern Mycobacterium tuberculosis lineages reveal that the Euro-American genetic background confers optimal vaccine potential // EBioMedicine. – 2020. – № 55. – P. 102761.

56. Pipeline of Vaccines. Available at: https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/ [Accessed Aug 16, 2022].

57. Platteel A. C. M., Nieuwenhuizen N. E., Domaszewska T., Schürer S., Zedler U., Brinkmann V., Sijts A., Kaufmann S. H. E. Efficacy Testing of H56 cDNA Tattoo Immunization against Tuberculosis in a Mouse Model // Front. Immunol. – 2017. – № 8. – P. 1744.

58. Portal-Celhay C., Tufariello J., Srivastava S., Zahra A., Klevorn T., Grace P. S., et al. Mycobacterium tuberculosis EsxH inhibits ESCRT-dependent CD4+ T cell activation // Nat. Microbiol. – 2016. – № 2. – P. 16232.

59. Pym A. S., Brodin P., Majlessi L., Brosch R., Demangel C., Williams A., Griffiths K. E., Marchal G., Leclerc C., Cole S. T. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis // Nature Med. – 2003. – № 9. – P. 533–539.

60. Ragonnet R., Trauer J. M., Geard N., Scott N., McBryde E. S. Profiling Mycobacterium tuberculosis transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries // BMC Med. – 2019. – № 17. – P. 208.

61. Recombinant Vaccine. 2020. Available at: https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine [Accessed Jul 01, 2022].

62. Rentsch C. A., Thalmann G. N., Lucca I., Kwiatkowski M., Wirth G. J., Strebel R. T., et al. A phase 1/2 single-arm clinical trial of recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG)VPM1002BC immunotherapy in non–muscle-invasive bladder cancer recurrence after conventional BCG therapy: SAKK 06/14. Eur // Urol. Oncol. – 2022. – № 5. – P. 195–202. https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.12.006

63. Reyn C. F. V. BCG, latitude, and environmental mycobacteria // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 607–608.

64. Roy P., Vekemans J., Clark A., Sanderson C., Harris R. C., White R. G. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: A modelling study // Lancet Glob. Health. – 2019. – № 7. – P. e1655–e1663.

46. Mustafa A.S. BCG pros and cons and new/improved vaccines for tuberculosis. In Text Book of Biochemistry, Biotechnology, Allied and Molecular Medicine. Talwar G.P., Hasnain S.E., Sarin S.K., Hasnain S., eds., PHI Learning Private Limited, India, 2016, no. 117, pp. 1347-1353.

47. Mustafa A.S. In silico analysis and experimental validation of *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins and peptides of Mycobacterium tuberculosis for immunological diagnosis and vaccine development. *Med. Princ. Pract.*, 2013, no. 22, pp. 43-51.

48. Mustafa A.S. Plasmid DNA and mycobacteria as antigen delivery systems for *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. (In Chapter in Molecular Medicine: Bench to Bedside and Beyond; Gupta S.K., Lohiya N.K., eds.). Indian Society for the Study of Reproduction and Fertility, University of Rajasthan, India, 2018, pp. 244-252.

49. Ndiaye B.P., Thienemann F., Ota M., Landry B.S., Camara M., Dièye S. et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2015, no. 3, pp. 190-200.

50. Nemes E.H. Geldenhuys, Rozot V., Rutkowski K.T., Ratangee F. Bilek N. et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2018, pp. 379, pp. 138-149. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714021

51. Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I. & Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, no. 16, pp. 219-226.

52. Nieuwenhuizen N.E., Kulkarni P.S., Shaligram U., Cotton M.F., Rentsch C.A., Eisele B., Grode L., Kaufmann S.H.E. The recombinant Bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing. *Front Immunol.,* 2017, no. 8, pp. 1147.

53. Pennisi M., Russo G., Sgroi G., Bonaccorso A., Parasiliti Palumbo G.A., Fichera E. et al. Predicting the artificial immunity induced by RUTI® vaccine against tuberculosis using universal immune system simulator (UISS). *BMC Bioinform.*, 2019, no. 20, pp. 504.

54. Pereira V.B., da Cunha V.P., Preisser T.M., Souza B.M., Turk M.Z., De Castro C.P. et al. Lactococcus lactis carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response. *J. Appl. Microbiol.*, 2017, no. 122, pp. 1657-1662.

55. Pérez I., Uranga S., Sayes F., Frigui W., Samper S., Arbués A. et al. Live attenuated TB vaccines representing the three modern *Mycobacterium tuberculosis* lineages reveal that the Euro-American genetic background confers optimal vaccine potential. *EBioMedicine*, 2020, no. 55, pp. 102761.

56. Pipeline of Vaccines. Available: https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/ Accessed August 16, 2022

57. Platteel A.C.M., Nieuwenhuizen N.E., Domaszewska T., Schürer S., Zedler U., Brinkmann V., Sijts A., Kaufmann S.H.E. Efficacy Testing of H56 cDNA tattoo immunization against tuberculosis in a mouse model. *Front. Immunol.*, 2017, no. 8, pp. 1744.

58. Portal-Celhay C., Tufariello J., Srivastava S., Zahra A., Klevorn T., Grace P.S. et al. Mycobacterium tuberculosis EsxH inhibits ESCRT-dependent CD4+ T cell activation. *Nat. Microbiol.*, 2016, no. 2, pp. 16232.

59. Pym A.S., Brodin P., Majlessi L., Brosch R., Demangel C., Williams A., Griffiths K.E., Marchal G., Leclerc C., Cole S.T. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nature Med.*, 2003, no. 9, pp. 533-539.

60. Ragonnet R., Trauer J.M., Geard N., Scott N., McBryde E.S. Profiling *Mycobacterium tuberculosis* transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries. *BMC Med.*, 2019, no. 17, pp. 208.

61. Recombinant Vaccine. 2020. Available: https://www.nature.com/subjects/recombinant-vaccine Accessed July 01, 2022

62. Rentsch C.A., Thalmann G.N., Lucca I., Kwiatkowski M., Wirth G.J., Strebel R.T. et al. A phase 1/2 single-arm clinical trial of recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG)VPM1002BC immunotherapy in non–muscle-invasive bladder cancer recurrence after conventional BCG therapy: SAKK 06/14. *Eur. Urol. Oncol.*, 2022, no. 5, pp. 195-202. https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.12.006

63. Reyn C.F.V. BCG, latitude, and environmental mycobacteria. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 59, no. 4, 2014, pp. 607-608.

64. Roy P., Vekemans J., Clark A., Sanderson C., Harris R.C., White R.G. Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study. *Lancet Glob. Health*, 2019, no. 7, pp. e1655-e1663.

65. Safar H. A., Mustafa A. S., Amoudy H. A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins // PLoS ONE. – 2020. – № 15. – P. e0228381.

66. Schrager L. K., Harris R. C., Vekemans J. Research and development of new tuberculosis vaccines: Areview // F1000 Research. – 2019. – № 7. – P. 1732. https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2

67. Schrager L. K., Vekemens J., Drager N., Lewinsohn D. M., Olesen O. F. The status of tuberculosis vaccine development // Lancet Infect. – 2020. – № 20. – P. e28–e37. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5

68. Stockdale L., Fletcher H. The Future of Vaccines for Tuberculosis // Clin. Chest Med. – 2019. – № 40. – P. 849–856.

69. Suliman S., Luabeya A., Geldenhuys H., Tameris M., Hoff S. T. , Shi Z., et al. Dose optimization of H56:IC31 vaccine for TB endemic populations: a double-blind, placebo-controlled, dose-selection trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – № 199. – P. 220–231.

70. Tagliabue A., Boraschi D., Leite L. C. C., Kaufmann S. H. E. 100 Years of BCG Immunization: Past, Present and Future // Vaccines. – 2022. – № 10. – P. 1743. https://doi.org/10.3390/ vaccines10101743

71. Tait D. R., Hatherill M., Van Der Meeren O., Ginsberg A. M., Van Brakel E., Salaun B., et al. Final analysis of a trial of M72/AS01 vaccine to prevent tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2019. – № 381. – P. 2429–2439.

72. Tameris M. D., Hatherill M., Landry B. S., Scriba T. J., Snowden M. A., Lockhart S., et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial // Lancet. – 2013. – № 81. – P. 1021–1028. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4

73. Thakur A., Pinto F. E., Hansen H. S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i. pulmon.) Pull Immunization with the Tuberculosis Subunit Vaccine Candidate H56/CAF01 after Intramuscular (i. m.) Priming Elicits a Distinct Innate Myeloid Response and Activation of Antigen-Presenting Cells Than i. m. or i. pulmon. Prime Immunization Alone // Front. Immunol. – 2020. – № 11. – P. 803.

74. Tkachuk A. P., Bykonia E. N., Popova L. I., Kleymenov D. A, Semashko M. A., Chulanov V. P., et al. Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: A Phase II, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study // Vaccines. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 652. https://doi.org/10.3390/vaccines8040652

75. Vasina D. V., Kleymenov D. A., Manuylov V. A., Mazunina E. P., Koptev E. Y., Tukhovskaya E. A., et al. First-In-Human Trials of GamTBvac, a Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: Safety and Immunogenicity Assessment // Vaccines (Basel). – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 166. https://doi.org/10.3390/vaccines7040166

76. Vetter V., Denizer G., Friedland L. R., Krishnan J., Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: What you need to know // Ann. Med. – 2018. – № 50. – P. 110–120.

77. Wang C., Lu J., Du W., Wang G., Li X., Shen X., Su C., Yang L., Chen B., Wang J., et al. Ag85b/ESAT6-CFP10 adjuvanted with aluminum/poly-IC effectively protects guinea pigs from latent Mycobacterium tuberculosis infection // Vaccine. – 2019. – № 37. – P. 4477–4484.

78. Whitlow E., Mustafa A. S. , Hanif S. N. M. An Overview of the Development of New Vaccines for Tuberculosis // Vaccines. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 586.

79. Woodworth J. S., Andersen P. Reprogramming the T cell response to tuberculosis // Trends Immunol. – 2016. – № 37. – P. 81–83.

80. Yadav J., Verma S., Chaudhary D., Jaiwal P. K., Jaiwal R. Tuberculosis: Current Status, Diagnosis, Treatment and Development of Novel Vaccines // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2019. – № 20. – P. 446–458.

81. Yan Y. H., Li M. C., Liu H. C., Xiao T. Y., Li N., Lou Y. L., Wan K. L. Cellular immunity evaluation of five mycobacterium tuberculosis recombinant proteins and their compositions // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2020. – № 54. – P. 539–545. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20191119-00872

82. Zhang L. Multi-epitope vaccines: A promising strategy against tumors and viral infections // Cell. Mol. Immunol. – 2018. – № 15. – P. 182–184. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.92

83. Zhu B., Dockrell H. M., Ottenhoff T. H. M., Evans T. G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges // Respirology. – 2018. – № 23. – P. 359–368.

65. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins. *PLoS ONE*, 2020, no. 15, pp. e0228381.

66. Schrager L.K., Harris R.C., Vekemans J. Research and development of new tuberculosis vaccines: A review. *F1000 Research*, 2019, no. 7, pp. 1732. https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2

67. Schrager L.K., Vekemens J., Drager N., Lewinsohn D.M., Olesen O.F. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect.*, 2020, no. 20, pp. e28-e37. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5

68. Stockdale L., Fletcher H. The future of vaccines for tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 2019, no. 40, pp. 849-856.

69. Suliman S., Luabeya A., Geldenhuys H., Tameris M., Hoff S. T., Shi Z. et al. Dose optimization of H56:IC31 vaccine for TB endemic populations: a double-blind, placebo-controlled, dose-selection trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, no. 199, pp. 220-231.

70. Tagliabue A., Boraschi D., Leite L.C.C., Kaufmann S.H.E. 100 years of BCG immunization: past, present and future. *Vaccines*, 2022, no. 10, pp. 1743. https://doi.org/10.3390/ vaccines10101743

71. Tait D.R., Hatherill M., Van Der Meeren O., Ginsberg A.M., Van Brakel E., Salaun B. et al. Final analysis of a trial of M72/AS01 vaccine to prevent tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 381, pp. 2429-2439.

72. Tameris M.D., Hatherill M., Landry B.S., Scriba T.J., Snowden M.A., Lockhart S. et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2013, no. 81, pp. 1021-1028. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4

73. Thakur A., Pinto F.E., Hansen H.S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i. pulmon.) pull immunization with the tuberculosis subunit vaccine candidate h56/caf01 after intramuscular (i. m.) priming elicits a distinct innate myeloid response and activation of antigen-presenting cells than i. m. or i. pulmon. Prime Immunization Alone. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 803.

74. Tkachuk A.P., Bykonia E.N., Popova L.I., Kleymenov D.A, Semashko M.A., Chulanov V.P. et al. Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase ii, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Vaccines*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 652. https://doi.org/10.3390/vaccines8040652

75. Vasina D.V., Kleymenov D.A., Manuylov V.A., Mazunina E.P., Koptev E.Y., Tukhovskaya E.A. et al. First-in-human trials of GamTBvac, a recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: safety and immunogenicity assessment. *Vaccines (Basel)*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 166. https://doi.org/10.3390/vaccines7040166

76. Vetter V., Denizer G., Friedland L.R., Krishnan J., Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann. Med.*, 2018, no. 50, pp. 110-120.

77. Wang C., Lu J., Du W., Wang G., Li X., Shen X., Su C., Yang L., Chen B., Wang J. et al. Ag85b/ESAT6-CFP10 adjuvanted with aluminum/poly-IC effectively protects guinea pigs from latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Vaccine*, 2019, no. 37, pp. 4477-4484.

78. Whitlow E., Mustafa A.S. , Hanif S.N.M. An overview of the development of new vaccines for tuberculosis. *Vaccines*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 586.

79. Woodworth J.S., Andersen P. Reprogramming the T cell response to tuberculosis. *Trends Immunol.*, 2016, no. 37, pp. 81-83.

80. Yadav J., Verma S., Chaudhary D., Jaiwal P. K., Jaiwal R. Tuberculosis: current status, diagnosis, treatment and development of novel vaccines. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2019, no. 20, pp. 446-458.

81. Yan Y.H., Li M.C., Liu H.C., Xiao T.Y., Li N., Lou Y.L., Wan K.L. Cellular immunity evaluation of five *Mycobacterium tuberculosis* recombinant proteins and their compositions. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, no. 54, pp. 539-545. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20191119-00872

82. Zhang L. Multi-epitope vaccines: A promising strategy against tumors and viral infections. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, no. 15, pp. 182-184. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.92

83. Zhu B., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Evans T.G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology*, 2018, no. 23, pp. 359-368.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Богородская Елена Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

Слогоцкая Людмила Владимировна
Доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: lyu186@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-2385

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»
E-mail: d624254@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Поступила 20.02.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

Ludmila V. Slogotskaya
Doctor of Medical Sciences, Head of Research Clinical Department, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: lyu186@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-2385

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency
Email: d624254@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Submitted as of 20.02.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 2, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.28:616-08
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-20-29

Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ)

А.И. ГАЙДА[1], А.В. АБРАМЧЕНКО[1,2], М.И. РОМАНОВА[1], Г.Н. МОЖОКИНА[1], А.Г. САМОЙЛОВА[1], И.А. ВАСИЛЬЕВА[1,2]

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основе систематического обзора и метаанализа данных опубликованных клинических исследований, оценить клиническую эффективность и безопасность схем химиотерапии с включением клофазимина у больных с МЛУ- ТБ.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ публикаций по ключевым словам «клофазимин», «лечение туберкулеза», «лекарственная устойчивость микобактерий», «безопасность» в электронных библиотеках: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, medRvix. Для дальнейшего анализа отобраны 7 клинических исследований.

Результаты. Риск неэффективного лечения в основных группах с включением клофазимина в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольными группами (без клофазимина) (p=0,02; ОР=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92)). Риск конверсии мокроты к 12 неделям лечения в 7 раз выше в основных группах с клофазимином по сравнению с контрольными (p=0,01; ОР=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25)). Риск развития нежелательных явлений в основных группах с клофазимином сопоставим с контрольными группами (p=0,54; ОР=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71)).

Ключевые слова: клофазимин, лечение туберкулеза, лекарственная устойчивость микобактерий, рандомизированные клинические исследования, метаанализ, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 20–29. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-20-29

Clinical Efficacy and Safety of Clofazimine in Treatment Regimens for Drug Resistant Tuberculosis (Meta-Analysis)

A.I. GAYDA[1], A.V. ABRAMCHENKO[1,2], M.I. ROMANOVA[1], G.N. MOZHOKINA[1], A.G. SAMOYLOVA[1], I.A. VASILYEVA[1,2]

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

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

ABSTRACT

The objective: based on a systematic review and meta-analysis of data from published results of clinical studies, to evaluate clinical efficacy and safety of chemotherapy regimens containing clofazimine in MDR-TB patients.

Subjects and Methods. A systematic analysis of publications was performed using key words “clofazimine”, “tuberculosis treatment”, “mycobacteria drug resistance”, and “safety” in electronic libraries: PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, and medRvix. 7 clinical studies were selected for further analysis.

Results. The risk of treatment failure in main groups receiving regimens containing clofazimine was 1.7 times lower versus control groups (without clofazimine) (p = 0.02; RR = 0.6 (95% CI: 0.39 – 0.92)). The risk of sputum conversion by week 12 of treatment is 7 times higher in main groups receiving regimens containing clofazimine versus control groups (p = 0.01; RR = 0.14 (95% CI: 0.03 – 0.25)). The risk of adverse events in main groups receiving regimens containing clofazimine was comparable to control groups (p = 0.54; RR = 1.27 (95% CI: 0.59 – 2.71)).

Key words: clofazimine, tuberculosis treatment, mycobacteria drug resistance, randomized clinical studies, meta-analysis, efficacy, safety.

For citation: Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Clinical efficacy and safety of clofazimine in treatment regimens for drug resistant tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 20–29. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-20-29

Для корреспонденции:
Гайда Анастасия Игоревна
E-mail: nsovca@yandex.ru

Correspondence:
Anastasiya I. Gayda
Email: nsovca@yandex.ru

Введение

Проблема химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ/ШЛУ) является предметом повышенного внимания во всем мире. Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом (ТБ) индивидуализированными схемами химиотерапии в Российской Федерации не превышает 50% [5, 6, 7, 8]. Разработка режимов химиотерапии с использованием новых противотуберкулезных препаратов позволит повысить эффективность лечения, а также осуществить задачу в рамках стратегии по борьбе с туберкулезом – положить конец эпидемии туберкулеза [15]. В последние годы предпочтительным вариантом лечения МЛУ-ТБ являются полностью пероральные схемы химиотерапии, имеющие большой потенциал по сокращению сроков лечения.

Среди препаратов, рекомендованных ВОЗ для лечения МЛУ-ТБ, клофазимин занимает особое место [4]. Открытый в 50-х годах прошлого столетия, обладающий бактерицидной активностью в отношении патогенных микобактерий, клофазимин, как препарат для лечения туберкулеза, надолго исчез из поля зрения исследователей. Однако благодаря липофильности и противовоспалительной активности, клофазимин успешно используется для лечения лепрозной узловатой эритемы с 1962 г. по настоящее время. С резким ростом заболеваемости МЛУ/ШЛУ-ТБ возобновился интерес к клофазимину. Первые результаты его применения были опубликованы в 2010 г., а уже в 2016 г., согласно рекомендациям ВОЗ, препарат был отнесен в группу С и использовался в коротких схемах химиотерапии [22]. Эффективность клофазимина была продемонстрирована на экспериментальных моделях и в рандомизированных клинических исследованиях [11]. В опытах *in vitro* на изолятах МБТ с разной степенью лекарственной устойчивости обнаружен синергизм активности при сочетании клофазимина с капреомицином в отношении 70% культур и при сочетании клофазимина с моксифлоксацином – у 96,7% культур. Однако только при сочетании клофазимина с моксифлоксацином наблюдалась активность в отношении штаммов МБТ с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ [16]. В исследовании эффективности клофазимина на модели туберкулеза у мышей авторами [20] был сделан важный вывод, что, благодаря кумуляции и длительному нахождению в тканях, клофазимин сохраняет устойчивую антимикробную активность после прекращения его приема. По результатам метаанализа 2018 г., включающего 50 исследований, в которых пролечено 12030 пациентов с МЛУ-ТБ, показано, что успех лечения был положительно связан с использованием линезолида (скорректированная разница рисков – 0,15), левофлоксацина (0,15), карбапенемов (0,14), моксифлоксацина (0,11), бедаквилина (0,10) и клофазимина (0,06) [10]. С 2019 г. в связи с новым подходом к формированию групп препаратов и схем химиотерапии ВОЗ отнесла клофазимин в группу В (вместе с циклосерином/теризидоном), препараты которой должны входить в схемы лечения МЛУ-ТБ наряду с приоритетными препаратами группы А (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин) [21].

В отечественной фтизиатрии встречаются единичные наблюдения по применению клофазимина. В Архангельской области наблюдали 2 случая успешного лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ, когда клофазимин был назначен по жизненным показаниям [1]. В статье [3] обобщен первый опыт применения в Российской Федерации схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с включением клофазимина. Отсутствие регистрации в России клофазимина в качестве противотуберкулезного средства в настоящее время сдерживает его применение.

В последние годы отмечен рост числа клинических исследований (NCT04545788, NCT02589782 (TB PRACTECAL), NCT03828201 (DRAMATIC), NCT04062201 (BEAT-TB), NCT03867136 (TBTRUST) и публикаций [19] по применению клофазимина в схемах лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Цель исследования

На основе систематического обзора и метаанализа данных опубликованных клинических исследований оценить эффективность и безопасность схем химиотерапии с включением клофазимина у больных с МЛУ- ТБ.

Материалы и методы

Систематический поиск проводился в электронных библиографических базах данных, включая PubMed, Google Scholar, eLibrary, medRvix. Осуществлялся отбор рандомизированных контролируемых исследований за последние 5 лет, в которых

проводилась оценка эффективности и безопасности схем лечения больных МЛУ-ТБ с включением клофазимина, опубликованных с 01.01.2018 по 20.03.2023 гг. Для выявления дополнительных исследований, которые могут представлять интерес, был проведен ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях. Поиск проводился по ключевым словам «клофазимин», «лечение туберкулеза», «лекарственная устойчивость микобактерий», «безопасность». Обнаружено 23 публикации: PubMed – 8; Google Scholar – 7; eLIBRARY.RU – 4; medRvix – 4. Однако большинство из них представляли собой обзоры или не соответствовали полному набору ключевых слов. В результате были выбраны 7 публикаций, представленные в табл. 1, которые содержали информацию по всем ключевым словам. Характеристика пациентов и схем лечения представлены в табл. 2.

Таблица 1. **Общая характеристика клинических исследований по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием клофазимина, опубликованных за 2018-2022 гг.**

Table 1. **General characteristics of clinical studies of treatment of drug resistant tuberculosis using clofazimine published in 2018-2022**

Первый автор, год публикации, номер ссылки	Дизайн исследования	Годы наблюдений	Страна	Число пациентов всего	Число пациентов в группах основная/ контрольная
Жданова Е. В. 2018 [2]	Ретроспективное исследование	2017	Киргизская Республика	42	42/0
Riccardi N. 2019 [15]	Ретроспективное многоцентровое исследование	2000-2015	Италия	134	25/109
Duan H. 2019 [10]	Многоцентровое рандомизированное исследование	2009-2011	Китай	140	66/74
Du Y. 2020 [9]	Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование	2012-2016	Китай	125	67/68
Fu L. 2021 [11]	Проспективное нерандомизированное контролируемое исследование	2019-2020	Китай	103	103/0
Nyang'wa B-T. 2022 [14]	открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	2017-2022	Республика Беларусь, Южно-Африканская Республика, Узбекистан	124	64/60
Яцкевич Н.В. 2022 [6]	Проспективное когортное исследование	2019-2021	Республика Беларусь	537	537/0

Таблица 2. **Характеристика пациентов и схем лечения по 7 публикациям**

Table 2. **Characteristics of patients and treatment regimens presented in 7 publications**

Первый автор публикации	Группа	Средний возраст (лет)	ВИЧ+	Лекарственная устойчивость МБТ	Схема препаратов	Доза Cfz (мг)	Длительность лечения (мес.)
Жданова Е. В.	основная	18-62	0	МЛУ	4-6Cm Mfx Pto Cfz Z E H/ 5 Mfx Pto Cfz Z E	100	9-11
	нет	-	-	-	-	-	-
Riccardi N.	основная	33	-	8-МЛУ/17-пре-ШЛУ	Чаще всего Fq/Am/Lzd/Mpn/ Cfz	100	18
	контрольная	33	-	МЛУ/пре-ШЛУ	Чаще всего Fq/Am/Lzd/Mpn/ Cfz	100	18
Duan H.	основная	37	0	МЛУ	6Cfz Am E Lfx PAS (Pto) Z Amx 18 E Cfz Lfx Z PAS/Pto Amx	100	24
	контрольная	36	0	МЛУ	6 Am/Km E Lfx Z PAS/Pto Amx / 18 E Lfx Z PAS/Pto Amx	-	24
Du Y.	основная	38	0	МЛУ	6 ZCfz Cm Cs Lfx Pto /6 ZCfz Cs Lfx Pto	100	12
	контрольная	39	0	МЛУ	6 ZECfz Cm Cs Lfx Pto /12 EZCfz Cs Lfx Pto	-	18
Fu L.	основная	38	-	МЛУ/пре-ШЛУ	Z,Fq, Lzd, Cfz, Cs	100	9-12
	нет	-	-	-	-	-	-
Nyang'wa B-T.	основная	29	14	48 - МЛУ 16 - /пре-ШЛУ	Cfz Bq Pa Lzd	100	6
	контрольная	34	14	41- МЛУ -19 - пре-ШЛУ	Bq Pa Lzd	-	6
Яцкевич Н.В.	основная	47	30	МЛУ/РУ-ТБ	Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs или Dlm	100	9
	нет	-	-	-	-	-	-

Однако в 3 исследованиях [2, 14, 19] не было групп сравнения (контрольных, в которых пациенты не получали клофазимин). В публикации Riccardi N. [18] 134 пациента получали лечение по 110 схемам, из них у 25 пациентов в схемы был включен клофазимин, но только у 5 была приведена конкретная схема лечения *(Lzd+Mpn+ Cfz + ПАСК)*, что не позволило авторам сделать вывод об эффективности использования клофазимина из-за малой выборки. В результате для метаанализа клинической эффективности и безопасности клофазимина отобраны 3 многоцентровых рандомизированных исследования [12, 13, 17].

В многоцентровом рандомизированном исследовании «TB-PRACTECAL», проведенном с 2017 по 2022 гг., описанном Nyang'wa B-T. et al. [17], принимали участие 7 специализированных центров в Республике Беларусь, Южно-Африканской Республике, Узбекистане. Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента независимо от его ВИЧ-статуса подтвержденной устойчивости МБТ к рифампицину. Пациенты получали лечение: в контрольной группе (*n*=60) – бедаквилином (*B*), претоманидом (*Pa*) и линезолидом (*L*), в основной группе (*n*=64) – *BPaL* + клофазимин (*Cfz*). В каждой группе было по 14 ВИЧ-положительных участников. Средний возраст пациентов составил 34 и 29 лет соответственно (табл. 2). Длительность химиотерапии в основной и контрольной группах составила 6 месяцев.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае с 2012 по 2016 гг., описанном Du Y. et al. [12], приняли участие 135 пациентов с МЛУ ТБ, проходивших лечение в 11 специализированных больницах. Пациенты получали лечение: в группе контроля (*n*=67) – в течение 18 месяцев по схеме *Cm E Cs Lfx Pto Z/E Cs Lfx Pto Z*, в основной группе (*n*=68) – 12 месяцев по схеме *Cfz + Cm Cs Lfx Pto Z/ Cfz + Cs Lfx Pto Z*. Средний возраст участников составлял 39 и 38 лет соответственно, в обеих группах преобладали мужчины. Включение в исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией не предусматривалось.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, описанном Duan H. et al. [13], проведен анализ когорты пациентов с МЛУ ТБ из 17 профильных центров Китая, проходивших лечение с 2009 по 2011 гг. Лечение проводилось на протяжении 24 мес. в группе контроля (*n*=74) по схеме *6 Am/Km E Lfx Z PAS/Pto Amx / 18 E Lfx Z PAS/Pto Amx*, в основной группе (*n*=66) по схеме – *Cfz + Am E Lfx PAS (Pto) Z Cfz Amx*. Средний возраст в группах был 36 и 37 лет соответственно, преобладали мужчины. Доза клофазимина во всех исследованиях была одинаковой – 100 мг (табл. 2).

Для метааналитической оценки клинической эффективности клофазимина в лечении туберкулеза использовали следующие показатели: эффективное лечение; конверсия культуры мокроты к 12 неделям лечения; неэффективное лечение; досрочное прекращение лечения; смерть от туберкулеза в период наблюдения. Для оценки безопасности: количество нежелательных явлений (НЯ), виды токсических реакций. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ был проведен по моделям фиксированного и случайного эффектов с использованием метода Мантеля-Хензеля. Результаты метаанализа представлены в виде блобограммы (Forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и индекса гетерогенности (I2). Рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты

Для расчета метаанализа были использованы результаты трех исследований (табл. 3). Результаты метаанализа по показателям эффективности лечения представлены на рисунках 1-4.

При оценке относительного риска влияния клофазимина на эффективность лечения статистически значимых различий между основными и контрольными группами не установлено (p=0,25; ОР=1,13 (95% ДИ: 0,91 – 1,41)), что, вероятно, связано с гетерогенностью представленных исследований (рис. 1). К умеренной гетерогенности (I2=50%), но без статистической значимости (p=0,13), могла привести совокупность факторов, включающих различные комбинации препаратов, входящих в схемы лечения, их противотуберкулезная активность, длительность лечения, лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ

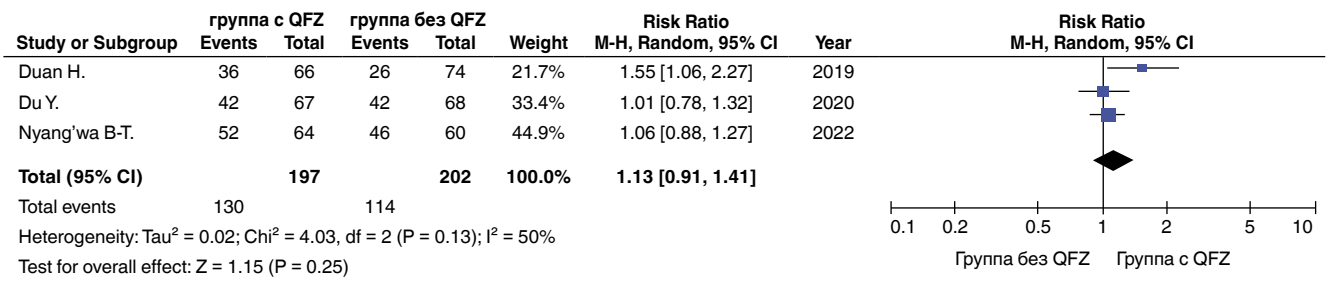


Рис. 1. *Метаанализ эффективного лечения с использованием в схемах Cfz*

Fig. 1. *The meta-analysis of effective treatment with regimens containing Cfz*

Study or Subgroup	группа с QFZ Events	Total	группа без QFZ Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Duan H.	41	66	30	74	28.2%	0.22 [0.05, 0.38]	2019
Du Y.	48	67	36	68	28.5%	0.19 [0.03, 0.35]	2020
Nyang'wa B-T.	84	97	73	90	43.3%	0.05 [-0.05, 0.16]	2022
Total (95% CI)		**230**		**232**	**100.0%**	**0.14 [0.03, 0.25]**	
Total events	173		139				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.73, df = 2 (P = 0.16); I² = 46%

Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)

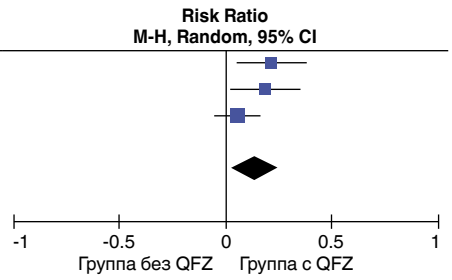


Рис. 2. *Метаанализ конверсии культуры к 12 неделе при использовании в лечении Cfz*

Fig. 2. *The meta-analysis of culture conversion by week 12 when Cfz is used in the treatment*

или пре-ШЛУ), неоднородный популяционный состав пациентов. Однако в исследовании Duan H. et al. [13] при сравнении показателя эффективности лечения основной (54,5%) и контрольной групп (35,1%) различия были статистически значимы (p=0,03). В этом исследовании пациенты получали одинаковую базовую схему лечения, основанную на применении фторхинолонов, резервных ПТП и инъекционных препаратов, одинаковой продолжительностью (24 мес.) и, соответственно, более высокая эффективность лечения была достигнута благодаря включению клофазимина. Наиболее высокий показатель эффективности лечения был в группе пациентов, получавших краткосрочное 6-месячное лечение по схеме *BPaL + Cfz (81,3%)*, что обусловлено сочетанием высокоэффективных препаратов [21]. Аналогичные результаты приводятся в исследованиях, не вошедших в метаанализ. В статье [9] показана эффективность лечения 90,7% при 9-11-месячных курсах химиотерапии с включением *Bdq, Lzd, Cfz, Lfx, Cs* или *Dlm*. В схемах лечения, основанных на применении *Cfz* в сочетании с фторхинолонами, резервными ПТП и инъекционными препаратами, эффективность составила 73,8% [2].

При оценке относительного риска в основных группах по сравнению с контрольными результат конверсии культуры мокроты был статистически значимым (p=0,01; ОР=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25)). Вероятность конверсии мокроты к 12 неделям лечения в 7 раз выше в основных группах по сравнению с контрольными (рис. 2). Наиболее высокий показатель конверсии культуры наблюдался в схемах *BPaL + Cfz* (86,6%) по сравнению с другими схемами основных групп (p=0,01) (табл. 3). Аналогичная ситуация отмечалась среди контрольных групп. Однако в 2 китайских исследованиях четко прослеживаются статистически значимые различия между основными и контрольными группами: 71,6% и 52,9% (p=0,04) (Du Y. et al.) и 62,1% и 40,5% (p=0,02) (Duan H. et al.).

При оценке относительного риска установлено статистически значимое (p=0,02; ОР=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92)) влияние клофазимина на показатель неэффективного лечения (рис. 3). Вероятность неэффективного лечения в основных группах с вклю-

Таблица 3. **Показатели эффективности лечения клофазимином и их значения, учтенные в метаанализе**

Table 3. **Efficacy rates of treatment with clofazimine and their values taken into account in the meta-analysis**

Первый автор публикации	Du Y.	Nyang'wa B-T.	Duan H.	p
Число пациентов в группах основная/контроль	67/68	64/60	66/74	
Номер столбца	1	2	3	
Эффективное лечение				
Основная группа	42 (62,7%)	52 (81,3%)	36 (54,5%)	$p_{1\text{-}2=0,01}$ $p_{2\text{-}3=0,001}$ $p_{1\text{-}3=0,25}$
Контрольная группа	42 (61,8%)	46 (76,6%)	26 (35,1%)	$p_{1\text{-}2=0,04}$ $p_{2\text{-}3<0,001}$ $p_{1\text{-}3=0,001}$
Конверсия культуры МБТ к 12 неделям				
Количество посевов в группах основная/контроль	67/68	97/90	66/74	
Основная группа	48 (71,6%)	84 (86,6%)	41 (62,1%)	$p_{1\text{-}2=0,01}$ $p_{2\text{-}3<0,001}$ $p_{1\text{-}3=0,33}$
Контрольная группа	36 (52,9%)	73 (81,1%)	30 (40,5%)	$p_{1\text{-}2<0,001}$ $p_{2\text{-}3<0,001}$ $p_{1\text{-}3=0,19}$
Неэффективное лечение				
Основная группа	7 (10,4%)	12 (18,7%)	9 (13,6%)	$p_{1\text{-}2=0,11}$ $p_{2\text{-}3=0,30}$ $p_{1\text{-}3=0,76}$
Контрольная группа	10 (15,0%)	14 (23,3%)	24 (32,4%)	$p_{1\text{-}2=0,14}$ $p_{2\text{-}3=0,32}$ $p_{1\text{-}3=0,16}$
Досрочное прекращение лечения				
Основная группа	12 (17,9%)	6 (9,4%)	10 (15,1%)	$p_{1\text{-}2=0,24}$ $p_{2\text{-}3=0,46}$ $p_{1\text{-}3=0,50}$
Контрольная группа	13 (19,1%)	8 (13,3%)	13 (17,6%)	$p_{1\text{-}2=0,52}$ $p_{2\text{-}3=0,66}$ $p_{1\text{-}3=0,65}$
Смерть от туберкулеза в период наблюдения				
Основная группа	2 (3,0 %)	1(1,6%)	4 (6,0%)	$p_{1\text{-}2=0,97}$ $p_{2\text{-}3=0,38}$ $p_{1\text{-}3=0,66}$
Контрольная группа	1 (1,5%)	2 (3,3%)	2 (2,7%)	$p_{1\text{-}2=0,20}$ $p_{2\text{-}3=0,47}$ $p_{1\text{-}3=0,94}$

Примечание: p – значимость различий между группами в исследованиях (1, 2, 3). Здесь и в табл. 4.
Note: p – significance of differences between groups in studies (1, 2, 3). Here and in the Table 4.

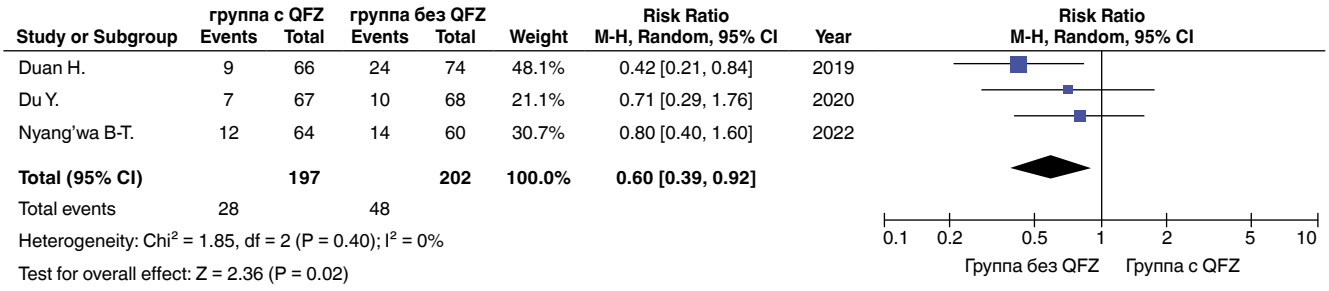


Рис. 3. *Метаанализ неэффективного лечения с использованием Cfz*

Fig. 3. *The meta-analysis of treatment failure with regimens containing Cfz*

чением клофазимина в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольными группами. Наиболее показательно влияние клофазимина, добавленного к базовой схеме лечения, продемонстрированное в исследованиях Duan H. et al.: показатель неэффективности в основной группе 13,6%, в контрольной – 32,4% (p=0,005).

При оценке относительного риска досрочного прекращения лечения в зависимости от применения клофазимина достоверных различий не установлено (p=0,49; ОР=0,85 (95% ДИ: 0,54 – 1,35)). Однако вероятность досрочного прекращения лечения в 1,2 раза ниже у пациентов основных групп, получавших клофазимин (рис. 4).

Что касается наступления смерти у больных туберкулезом во время лечения, то в каждом анализируемом исследовании в каждой группе были единичные случаи (табл. 3). Больше всего было умерших в основной группе в исследовании Duan H. et al. – 4 (6,0%) из 64 пациентов. Однако авторы не указывают конкретную причину смерти, поэтому данный показатель невозможно связать с применением клофазимина. Результаты метаанализа по показателям безопасности лечения представлены в табл. 4 и на рис. 5.

Выявлена высокая гетерогенность представленных исследований (I2=79%; p=0,01). При оценке относительного риска в группах с клофазимином по сравнению с контрольными группами различия были статистически незначимы (p=0,54; ОР=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71)). Меньшая частота НЯ наблюдалась у пациентов, получавших лечение по краткосрочной схеме *BPaL + Cfz* (31,2%) и *BPaL* (21,6%) (p=0,32) (табл. 4). Чаще всего встречались НЯ в исследовании Du Y. et al.: 52,5% в основной и 47,1% в контрольной группе (p=0,67). Только в исследовании Duan H. et al. частота НЯ в основной группе выше, чем в контрольной (45,4% и 18,9% соответственно, p=0,001), преимущественно за счет выраженности гепатотоксических реакций. Сходные данные представлены по результатам нерандомизированных исследований: частота НЯ (45,4%) преимущественно за счет диспепсических реакций (73,9%) на комбинацию клофазимина с фторхинолонами и инъекционными препаратами [2].

Спектр НЯ на химиотерапию туберкулеза довольно широк. Наиболее часто отмечались гепатотоксические реакции, но без достоверных различий между основной и контрольной группами, кроме исследований Duan H. et al. [13]. Поражение печени чаще наблюдалось у больных основной группы (12,1%) по сравнению с больными контрольной группы (2,7%), что, по мнению авторов, обусловлено малой выборкой наблюдений. Нефротоксические реакции описаны только в исследованиях [9]: 7,5% в основной группе против 4,4% в контрольной, p=0,70. В исследовании [13] не представлено данных по нефротоксичности. Диспепсические явления практически одинаково встречались в основных и контрольных группах всех 3 исследований, за исключением исследования Nyang'wa B-T. et al. [17], где в основной группе не было таких наблюдений. Кардиотоксические реакции наблюдались только в исследовании [17]: у 3 (4,7%) из 64 пациентов основной группы, получавших *BPaL + Cfz*, где было сочетание сразу 3 препаратов с кардиотоксическим

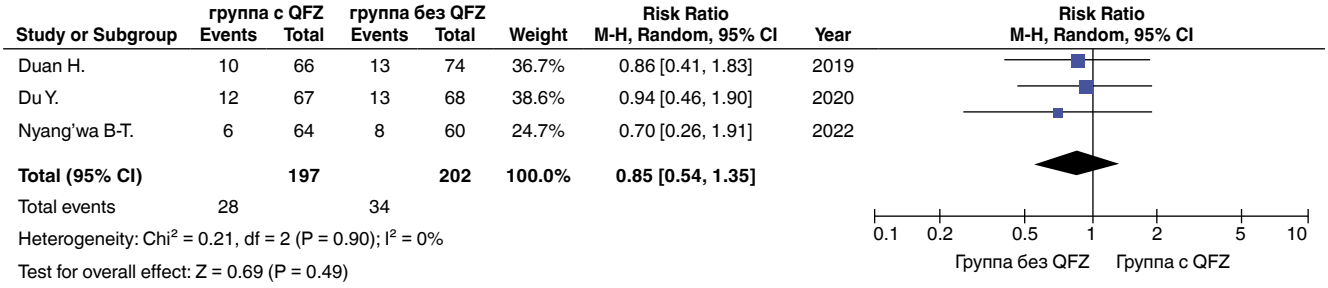


Рис. 4. *Метаанализ досрочного прекращения лечения при применении Cfz*

Fig. 4. *The meta-analysis of treatment interruption when Cfz is used*

Study or Subgroup	группа с QFZ Events	Total	группа без QFZ Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Duan H.	30	66	14	74	37.5%	2.40 [1.40, 4.13]	2019
Du Y.	32	67	35	68	42.3%	0.93 [0.66, 1.30]	2020
Nyang'wa B-T.	4	64	5	60	20.2%	0.75 [0.21, 2.66]	2022
Total (95% CI)		**197**		**202**	**100.0%**	**1.27 [0.59, 2.71]**	
Total events	66		54				

Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 9.31, df = 2 (P = 0.010); I² = 79%

Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)

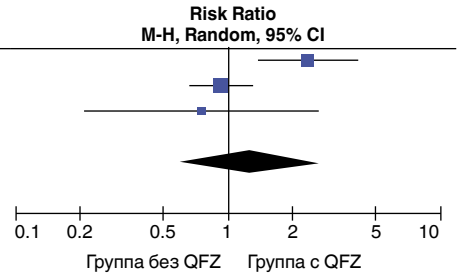


Рис. 5. *Метаанализ риска развития нежелательных явлений в схемах лечения с включением Cfz*

Fig. 5. *The meta-analysis of the risk of adverse events development when regimens containing Cfz are used*

Таблица 4. **Показатели безопасности лечения клофазимином и их значения, учтенные в метаанализе**

Table 4. **Safety rates of treatment with clofazimine and their values taken into account in the meta-analysis**

Первый автор публикации	Du Y.	Nyang'wa B-T.	Duan H.	p
Число пациентов в группах основная/контроль	67/68	64/60	66/74	
Номер столбца	1	2	3	
Нежелательные явления				
Основная группа	35 (52,2%)	20 (31,2%)	30 (45,4%)	$p_{1\text{-}2=0,02}$ $p_{2\text{-}3=0,21}$ $p_{1\text{-}3=0,33}$
Контрольная группа	32 (47,1%)	13 (21,6%)	14 (18,9%)	$p_{1\text{-}2<0,001}$ $p_{2\text{-}3=0,58}$ $p_{1\text{-}3<0,001}$
Гепатотоксическая реакция				
Основная группа	11(16,4 %)	5 (7,8%)	8 (12,1%)	$p_{1\text{-}2=0,22}$ $p_{2\text{-}3=0,60}$ $p_{1\text{-}3=0,34}$
Контрольная группа	13 (19,1%)	2 (5,0%)	2 (2,7%)	$p_{1\text{-}2=0,013}$ $p_{2\text{-}3=0,47}$ $p_{1\text{-}3=0,001}$
Нефротоксическая реакция				
Основная группа	5 (7,5%)	0	Нет данных	$p_{1\text{-}2=0,076}$
Контрольная группа	3 (4,4%)	2 (3,3%)	Нет данных	$p_{1\text{-}2=0,89}$
Диспепсические явления				
Основная группа	2 (3,0%)	0	3 (4,5%)	$p_{1\text{-}2=0,50}$ $p_{2\text{-}3=0,25}$ $p_{1\text{-}3=0,99}$
Контрольная группа	2 (2,9%)	2 (3,3%)	5 (6,7%)	$p_{1\text{-}2=0,52}$ $p_{2\text{-}3=0,62}$ $p_{1\text{-}3=0,51}$
Кардиотоксическая реакция				
Основная группа	0	3 (4,7%)	0	$p_{1\text{-}2=0,02}$ $p_{2\text{-}3=0,02}$
Контрольная группа	0	0	0	

потенциалом (бедаквилин, претоманид, клофазимин). Но только у 1 пациента наблюдали удлинение интервала *QTcF* более 500 мс, что привело к досрочному прекращению лечения.

Заключение

По результатам метаанализа 3 многоцентровых рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности схем химиотерапии с включением клофазимина у больных МЛУ-ТБ показано:

– риск конверсии мокроты к 12 неделям лечения в группах с клофазимином был в 7 раз выше по сравнению с контрольными (p=0,01; ОР=0,14 (95% ДИ: 0,03 – 0,25));

– наиболее высокий показатель конверсии культуры МБТ наблюдался в схемах лечения *BPaL + Cfz* (86,6%) по сравнению с другими схемами, включающими клофаземин (p=0,01), что обусловлено сочетанием высокоэффективных препаратов для лечения МЛУ ТБ;

– риск неэффективного лечения в группах, включающих клофазимин, в 1,7 раза ниже, чем в контрольных группах (p=0,02; ОР=0,6 (95% ДИ: 0,39 – 0,92));

– по показателю эффективного лечения группы с клофазимином сопоставимы с контрольными группами (p=0,25; ОР=1,13 (95% ДИ: 0,91 – 1,41));

– риск развития нежелательных явлений в группах с клофазимином сопоставим с контрольными группами (p=0,54; ОР=1,27 (95% ДИ: 0,59 – 2,71));

– кардиотоксические реакции в виде удлинения интервала QT наблюдались у 3 (4,7%) из 64 пациентов, получавших одновременно 3 препарата с кардиотоксическим потенциалом (бедаквилин, претоманид, клофазимин), но только у 1 из них (QTcF >500 мс) досрочно прекратили лечение.

Таким образом, несмотря на гетерогенность исследований, включенных в представленный метаанализ, получены доказательства эффективного и безопасного включения клофазимина в схемы химиотерапии больных МЛУ туберкулезом.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10.

2. Жданова Е. В., Турдумамбетова Г.К. Лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью краткосрочными схемами химиотерапии в Кыргызской Республике // Вестник Авиценны. – 2018. – №2-3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-tuberkulyoza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-kratkosrochnymi-shemami-himioterapii-v-kyrgyzskoy-respublike [Дата обращения: 24.03.2023г.]

3. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Гайда А.И., Привольнев В.В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации// Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №11. – С. 67-68.

4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70.

5. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Санникова Т.Е., Докторова Н.П. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16 (2): 162–175. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179.

6. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235–248. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089.

7. Профиль туберкулеза: Российская Федерация за 2021 г. ВОЗ : URL: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22] [Дата обращения: 14.03.2023г.]

8. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (7): 56-62.

9. Яцкевич Н. В., Гурбанова Э., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Ветушко Д. А., Скрягина Е. М. Предварительная оценка эффективности, а также прогностических факторов благоприятных и неблагоприятных исходов 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 141-171.

10. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P., Bang D., Barry P. M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet. - 2018. - № 392 (10150). - P. 821-834.

11. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease // International Union against Tubercul. and Lung Dis. – 2017. –Vol. 21, № 12. – P. 1211-1213.

12. Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Chen W., Liu Y., Li C., Xi X., Yin H., Zeng J., Zhang X., Xu T., Wang Q., Guo R., Wang J., Pang Y., Chu N. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized A Randomized Control Trial in China // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol.71, № 4. – P.1047-1054.

13. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Shi J., Qin Z., Yin H., Qiu C., Li C., Xia Y., Chen W., Ye Z., Li Z., Chen G., Wang S., Liu Y., Chu L., Zhu M., Xu T., Wang Q., Wang J., Du Y., Wang J., Chu N., Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial // Clin Microbiol Infect. –2019. – Vol.25, № 2. – P.190-195.

14. Fu L., Weng T., Sun F., Zhang P., Li H., Li Y., Yang Q., Cai Y., Zhang X., Liang H., Chen X., Wang Z., Liu L., Zhang W., Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis // Int J Infect Dis. – 2021. – №111. – P.138-147.

15. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

16. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li , Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against Mycobacterium tuberculosis in China // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2019. - Vol. 54, № 5. - P. 642-646.

REFERENCES

1. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.)

2. Zhdanova E.V., Turdumambetova G.K. Short-course chemotherapy regimen of multidrug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic. *Vestnik Avitsenny*, 2018, no. 2-3. (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-tuberkulyoza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-kratkosrochnymi-shemami-himioterapii-v-kyrgyzskoy-respublike Accessed March 24, 2023.

3. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.)

4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.)

5. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doctorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2023, no. 16(2), pp. 162-175. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179.

6. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doctorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2021, no. 14(2), pp. 235-248. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089.

7. Tuberculosis profile: Russian Federation, 2021. (In Russ.) WHO: Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22RU%22 Accessed 14.03.2023 г.]

8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2020, no. 98(7), pp. 56-62. (In Russ.)

9. Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Vetushko D.A., Skryagina E.M. Preliminary assessment of the effectiveness, as well as prognostic factors for favorable and unfavorable outcomes of 9-month treatment regimens for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Gepatologiya i Gastroenterologiya*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 141-171. (In Russ.)

10. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D., Barry P.M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834.

11. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: Should different standards be applied? *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, International Union against Tubercul. and Lung Dis., 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.

12. Du Y., Qiu C., Chen X., Wang J., Jing W., Pan H., Chen W., Liu Y., Li C., Xi X., Yin H., Zeng J., Zhang X., Xu T., Wang Q., Guo R., Wang J., Pang Y., Chu N. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized a randomized control trial in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 4, pp. 1047-1054.

13. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Shi J., Qin Z., Yin H., Qiu C., Li C., Xia Y., Chen W., Ye Z., Li Z., Chen G., Wang S., Liu Y., Chu L., Zhu M., Xu T., Wang Q., Wang J., Du Y., Wang J., Chu N., Xu S. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 190-195.

14. Fu L., Weng T., Sun F., Zhang P., Li H., Li Y., Yang Q., Cai Y., Zhang X., Liang H., Chen X., Wang Z., Liu L., Zhang W., Deng G. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 111, pp. 138-147.

15. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

16. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against Mycobacterium tuberculosis in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 54, no. 5, pp. 642-646.

17. Nyang'wa B-T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.AJ., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // N Engl J Med. –2022. – Vol. 387, № 25. – P. 2331-2343.

18. Riccardi N., Alagna R., Saderi L., Ferrarese M., Castellotti P., Mazzola E., De Lorenzo S., Viggiani P., Udwadia Z., Besozzi G., Cirillo D., Sotgiu G., Codecasa L.; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres // BMC Infect Dis. –2019. – Vol.19, №1. – P.564.

19. Stadler J.AM., Maartens G., Meintjes G., Wasserman SIO Clofazimine for the treatment of tuberculosis // Front. Pharmacol. – 2023. – № 14. – P.1100488.

20. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A., et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy // Antimicrob. Agents Chemother. - 2016. - Vol. 60, № 5. - P. 2864-2869.

21. World Health Organization et al. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – World Health Organization, 2019.

22. World Health Organization et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. – World Health Organization, 2016.

17. Nyang'wa B-T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.AJ., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2022, vol. 387, no. 25, pp. 2331-2343.

18. Riccardi N., Alagna R., Saderi L., Ferrarese M., Castellotti P., Mazzola E., De Lorenzo S., Viggiani P., Udwadia Z., Besozzi G., Cirillo D., Sotgiu G., Codecasa L.; for StopTB Italia Onlus Group. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres. *BMC Infect Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 564.

19. Stadler J.AM., Maartens G., Meintjes G., Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Front. Pharmacol.*, 2023, no. 14, pp. 1100488.

20. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2864-2869.

21. World Health Organization et al. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, 2019.

22. World Health Organization et al. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Гайда Анастасия Игоревна
К.м.н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (911) 557- 04-35
E-mail: nsovca@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Абрамченко Анна Валентиновна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, доцент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Тел.: +7(495) 544-90-17
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Романова Мария Игоревна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (903) 537- 01-36
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anastasiya I. Gayda
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (911) 557- 04-35
Email: nsovca@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Anna V. Abramchenko
Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections, Associate Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: +7(495) 544-90-17
Email: av.abramchenko@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Maria I. Romanova
Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (903) 537- 01-36
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

Можокина Галина Николаевна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
E-mail: mojokina@mail.ru
Тел.: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552

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

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

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
Phone: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552

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

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

Поступила 20.06.2023

Submitted as of 20.06.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:578.828.6:614.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-30-34

Причины поздней диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

О.П. ФРОЛОВА[1,2], Т.И. ШАРКОВА[2], О.В. БУТЫЛЬЧЕНКО[1], Л.П. СЕВЕРОВА[1], В.А. АГАПОВА[3], Е.Д. ЗУБОВА[2]

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить причины частого выявления распространенного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с учетом поведенческих особенностей пациентов; предложить дополнительные мероприятия по активизации выявления туберкулеза.

Материалы и методы. Изучено 108 анкет, заполненных больными туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в специализированных стационарах 3 регионов РФ. Первые 18 анкет мы заполняли сами, беседуя с больными, чтобы оценить, понятны ли вопросы пациентам. Анкета включала 28 вопросов с вариантами предполагаемых ответов, кроме того, предоставлялась возможность давать свои ответы. С помощью анкеты выясняли своевременность обращения пациентов за медицинской помощью, учреждения, в которые они обращались, информированность о туберкулезе до заболевания им, пребывание в очагах туберкулезной инфекции.

Результаты. Большинство опрошенных пациентов с ранее выявленной ВИЧ-инфекцией не проходили диспансеризацию в центре по профилактике и борьбе со СПИД (ЦСПИД). При появлении жалоб, обусловленных заболеванием туберкулезом, 57/108 (52,8%) респондентов обратились в поликлинику по месту жительства. От момента обращения до постановки диагноза и начала лечения туберкулеза у 56/108 (51,8%) пациентов прошло 2 и более месяцев. Ранее перенесенный туберкулез отметили 7/108 (6,5%) человек, на контакт с больным туберкулезом указали 4/108 (3,7%) респондента. После заболевания туберкулезом 20/108 (18,5%) респондентов имели контакты с другими больными ВИЧ-инфекцией. После выявления ВИЧ-инфекции 93 (86,1%) пациента указали, что не были информированы о туберкулезе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, анкетирование пациентов, выявление туберкулеза, информирование о туберкулезе больных ВИЧ-инфекцией.

Для цитирования: Фролова О.П., Шаркова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Агапова В.А., Зубова Е.Д. Причины поздней диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 30–34. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-30-34

Causes of Late Diagnosis of Tuberculosis in HIV Patients

O.P. FROLOVA[1,2], T.I. SHARKOVA[2], O.V. BUTYLCHENKO[1], L.P. SEVEROVA[1], V.A. AGAPOVA[3], E.D. ZUBOVA[2]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

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

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

ABSTRACT

The objective: to determine causes of frequent detection of disseminated tuberculosis in HIV-infected patients taking into account the behavioral characteristics of patients, to propose additional measures to enhance tuberculosis detection.

Subjects and Methods. 108 questionnaires filled out by TB/HIV co-infected patients staying in specialized hospitals in 3 regions of the Russian Federation were studied. We filled out the first 18 questionnaires ourselves while talking to patients, to assess whether the questions were clear to patients. The questionnaire included 28 questions with prompted answers; in addition, patients could give their own answers. Using the questionnaire, we found out whether the patients were seeking medical help in a timely manner, units to which they referred, awareness of tuberculosis before developing it, and exposure to tuberculous infection.

Results. The majority of interviewed patients with previously diagnosed HIV infection did not undergo medical examination at the Center for AIDS Prevention and Control (CAIDSPC). When complaints associated with tuberculosis appeared, 57/108 (52.8%) respondents referred to the clinic at their place of residence. In 56/108 (51.8%) patients, 2 or more months passed from the moment of referral for medical help to diagnosis and initiation of tuberculosis treatment. 7/108 (6.5%) respondents reported history of tuberculosis, and 4/108 (3.7%) respondents reported exposure to a tuberculosis patient. After developing tuberculosis,

20/108 (18.5%) respondents were exposed to other HIV-infected patients. After detection of HIV infection, 93 (86.1%) patients indicated that they had not been made aware of tuberculosis.

Key words: HIV infection, tuberculosis, questionnaire survey among patients, detection of tuberculosis, raising awareness of tuberculosis among HIV patients.

For citation: Frolova O.P., Sharkova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Agapova V.A., Zubova E.D. Causes of late diagnosis of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 30–34. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-30-34

Для корреспонденции:
Фролова Ольга Петровна
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Correspondence:
Olga P. Frolova
Email: opfrolova@yandex.ru

Введение

Территориальная заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации снижается. При этом среди отдельных групп риска ее уровень не уменьшается. Например, среди впервые выявленных больных туберкулезом растет доля пациентов с ВИЧ-инфекцией, в 2022 г. она составила 26,1% (в 2021 г. – 25,6%). У этих больных чаще регистрируется распространенный туберкулез легких с бактериовыделением [1,2,3].

Проведенный в 2021 г. анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции показал, что чаще (67,3%) туберкулезом заболевают лица, заразившиеся ВИЧ при парентеральном введении наркотиков, хотя среди всего контингента больных ВИЧ-инфекцией основным путем заражения в последние годы стал половой путь – 67,8% [4]. Эти пациенты часто имеют низкую социальную адаптацию. Среди них граждане трудоспособного возраста, не работающие и не имеющие инвалидность, составляют 78,2%, ранее находившиеся в исправительных учреждениях – 37,8% [4]. Как известно, лица, страдающие наркозависимостью, и без ВИЧ-инфекции относятся к группе повышенного риска заболевания туберкулезом.

Среди всего контингента больных туберкулезом заболевание чаще выявляют при профилактических осмотрах (74,2%) [1,2,3]. У больных ВИЧ-инфекцией туберкулез впервые выявляют в общей лечебной сети (64,4%), куда пациенты обращаются при появлении жалоб на здоровье [4]. Пациенты с ВИЧ-инфекций, имеющие низкую социальную адаптацию, часто отказываются посещать центр по профилактике и борьбе со СПИД (ЦСПИД). Именно быстрое прогрессирование туберкулеза среди социально неадаптированных пациентов и задержка выявления нетипично протекающего туберкулеза в общей лечебной сети приводят к повышению летальности таких больных [1].

Больной туберкулезом из семьи или из окружения больного ВИЧ-инфекцией становится источником распространения туберкулеза в контингенте лиц с ВИЧ-инфекцией. При этом среди больных ВИЧ-инфекцией в 1,5-2 раза чаще выявляется туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, чем в общем контингенте больных туберкулезом [1,2].

Таким образом, от своевременности обращения за медицинской помощью больных ВИЧ-инфекцией и выявления у них туберкулеза в общей лечебной сети зависит прогноз эпидемической ситуации по туберкулезу в стране в целом.

Цель исследования

Определить причины частого выявления распространенного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с учетом поведенческих особенностей пациентов; предложить дополнительные мероприятия по активизации выявления туберкулеза.

Материалы и методы

Изучено 108 анкет, заполненных больными с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в специализированных стационарах 3 регионов РФ. Первые 18 анкет мы заполняли сами, беседуя с больными, чтобы оценить, понятны ли вопросы пациентам.

Анкета включала 28 вопросов, содержащих варианты ответов, также предоставлялась возможность давать свои ответы. С помощью анкеты определяли: социально-демографические характеристики пациентов; пути заражения ВИЧ-инфекцией и длительность течения; наличие гепатита С; периоды времени от появления жалоб, связанных с туберкулезом, до обращения за медицинской помощью; периоды времени от обращения за медицинской помощью до постановки диагноза и начала лечения туберкулеза. Выясняли медицинские учреждения, в которые пациенты обращались за медицинской помощью при появлении жалоб, в каких проходили обследование и лечение до выявления туберкулеза и начала противотуберкулезной терапии. В анкете были вопросы по информированности пациентов о туберкулезе и ВИЧ-инфекции, в частности, откуда они получали информацию и хотели бы ее получать. Выясняли отношение пациентов к диспансеризации в ЦСПИД после выявления ВИЧ-инфекции, регулярность ее прохождения и причины отказа, отношение к при-

ему антиретровирусных препаратов. Были вопросы, касавшиеся анамнеза туберкулеза, контактов с больными туберкулезом, контактов с больными ВИЧ-инфекцией после заболевания туберкулезом, наличия в семье других больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

Результаты исследования

Средний возраст больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, составил 46 лет. Среди участвующих в опросе мужчины составили 82/108 (75,9%), жители городов 92/108 (85,2%). Инвалидность в связи с ВИЧ-инфекцией до заболевания туберкулезом имели 13/108 (12,0%) пациентов. Работали до заболевания туберкулезом 21,2% (23 чел.) пациентов. Сообщили в анкете, что ранее находились в пенитенциарных учреждениях 8 (7,4%) человек. О заражении ВИЧ при введении наркотиков указали 56/108 (51,2%) человек, остальные не могли однозначно указать путь заражения. Гепатит С установлен у 43 (39,8%) пациентов, из них он был выявлен ранее ВИЧ-инфекции в 27,9% (12 чел.). Длительность течения ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза у 52 (48,1%) пациентов составила 5 лет и более, из них у 7 (13,4%) человек – более 20 лет. В 23,1% (25 чел.) ВИЧ-инфекцию выявили в период обследования по поводу туберкулеза. Анкеты для заполнения не получали наиболее социально неадаптированные пациенты, с явлениями деменции, поэтому можно предположить, что социально-демографические показатели могут быть еще хуже.

Беседы с больными при заполнении анкет показали, что период времени от появления жалоб, обусловленных туберкулезом, до обращения за медицинской помощью зависел от выраженности клинических проявлений. У пациентов, не имеющих признаков тяжелой интоксикации, он составлял в среднем около двух месяцев. Пациенты, знавшие о наличии у них ВИЧ-инфекции, до выявления туберкулеза отмечали, что не были информированы о важности незамедлительного обращения за медицинской помощью в ЦСПИД.

При появлении жалоб, связанных с туберкулезом, в ЦСПИД обратились все пациенты, состоящие на учете, проходившие диспансеризацию и получающие АРТ – 25,9% (28/108 чел.). В поликлинику по месту жительства обратились 52,8% (57/108 чел.), все они не проходили диспансеризацию в ЦСПИД. Причина отказа от диспансеризации в ЦСПИД после выявления ВИЧ-инфекции распределилась следующим образом: 36/57 (63,2%) человек чувствовали себя хорошо, поэтому не видели в этом необходимости; 9/57 (15,8%) человек не знали, что это нужно; 8/57 (14,0%) человек не имели времени; 2 (3,5%) пациента боялись идти в ЦСПИД; 2 (3,5%) не верили, что у них ВИЧ-инфекция.

От обращения за медицинской помощью в общую лечебную сеть до диагностики и начала лечения туберкулеза у 56/108 (51,8%) пациентов проходило 2 и более месяцев. Задержка диагностики и начала лечения туберкулеза в условиях глубокого иммунодефицита приводит к быстрой генерализации туберкулезного процесса, что проявляется выявлением туберкулеза при аутопсии.

Около 33 чел., обратившихся в поликлиники по месту жительства с жалобами на здоровье, указали, что были госпитализированы в терапевтические, неврологические, инфекционные стационары. Большинство пациентов не смогли указать в какие конкретно стационары они были госпитализированы, но это были не противотуберкулезные учреждения. У дерматолога амбулаторно начинали лечиться 6 (5,5%) человек, что было связано с поражением кожи и слизистых оболочек другими вторичными заболеваниями при ВИЧ-инфекции. Это еще больше затягивало процесс выявления туберкулеза. В целом, 38/108 (35,2%) пациентов, заполнявших анкеты, указали, что после выявления ВИЧ-инфекции получали лечение по поводу вторичных заболеваний, но конкретно каких назвать не смогли. Для 19/108 (17,6%) пациентов это было первое обращение за медицинской помощью после выявления ВИЧ-инфекции.

На отсутствие информированности о туберкулезе, после выявления у них ВИЧ-инфекции, указали 93 (86,1%) человека. Независимо от диспансеризации в ЦСПИД 20 (18,5%) пациентов отметили, что информацию о туберкулезе получили в интернете. Один из пациентов сообщил, что в ЦСПИД ему только сказали: «Жди – заболеешь туберкулезом». Получать информацию о туберкулезе, 99/108 (91,6%) анкетируемых предпочли бы путем беседы с медицинским персоналом, при этом хотели бы получать информационный лист о туберкулезе и мерах его профилактики. В беседе пациенты предложили создать медицинский чат о туберкулезе и мерах его профилактики для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

На ранее перенесенный туберкулез указали 7 (6,5%) человек. Контакт с больным туберкулезом в семье отметили 4 (3,7%) пациента. После заболевания туберкулезом контакты с другими больными ВИЧ-инфекцией имели 20/108 (18,5%) человек. Очевидно, раннее выявление туберкулеза у одного из членов семьи или компании друзей будет способствовать снижению распространения туберкулезной инфекции в очаге.

Заключение

Одной из причин более частого выявления распространенного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является: отказ пациентов из-за социальной неадаптированности от диспансеризации в центре по профилактике и борьбе со СПИД; обращение с жалобами, связанными с туберкулезом, в учреждения общей лечебной сети; нетипичное течение туберкулеза при иммунодефиците, усложняющее его выявление.

Для активизации выявления туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети у больных ВИЧ-инфекцией, важно формирование программы подготовки врачей общей практики с учетом вышеперечисленных особенностей таких пациентов, требуется подготовка документа, регламентирующего порядок предоставления пациентам, находящимся в любом медицинском учреждении, информации о выявлении у них ВИЧ-инфекции лабораторным методом, и о проявлениях заболевания туберкулезом, требующих незамедлительного обращения за медицинской помощью.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100, №3. – С. 7-11.
2. Васильева И.А. Проблема туберкулеза в современных условиях. Нормирование труда во фтизиатрической службе. URL: https://mednet.ru/images/events/docs/dokladi-25-11-2021/Ba%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2% D0%B0%20%D0%98%D0%90%2025-11-2021.pdf [Дата обращения 21.06.2023].
3. Васильева И.А. Роль российской фтизиатрии в решении глобальной проблемы туберкулеза. XII съезд фтизиатров России. 25-27 апреля 2023 года. г. Грозный. URL: https://cloud.mail.ru/stock/3EHsq4SFEYB3jCMykPEL7JPY [Дата обращения 20 ноября 2023г.]
4. Фролова О.П., Шаркова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Абрамченко А.В. Определение дополнительных путей к снижению заболеваемости туберкулёзом больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 27. – №2. – С. 128-135. https://doi.org/ 10.17816/EID110796

REFERENCES

1. 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. 7-11. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A. *Problema tuberkuleza v sovremennykh usloviyakh. Normirovaniye truda vo ftiziatricheskoy sluzhbe.* [The contemporary problem of tuberculosis. Performance standards in Tuberculosis Control Service]. Available: https://mednet.ru/ images/events/docs/dokladi-25-11-2021/Ba%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2% D0%B0%20%D0%98%D0%90%2025-11-2021.pdf Accessed June 21, 2023
3. Vasilyeva I.A. The role of the Russian Federation in the solution of the global problem of tuberculosis. *XII s"yezd ftiziatrov Rossii.* [The XIth Conference of Phthisiologists of Russia].April 25-27, 2023, Grozny. (In Russ.) Available: https://cloud.mail.ru/stock/3EHsq4SFEYB3jCMykPEL7JPY Accessed November 20, 2023
4. Frolova O.P., Sharkova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Abramchenko A.V. Identification of additional ways to reduce the incidence of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2022, vol. 27, no. 2, pp. 128-135. (In Russ.) https://doi.org/ 10.17816/EID110796

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)»
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Фролова Ольга Петровна
Профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского,
профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Тел +7 (916) 651-45-23
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Бутыльченко Ольга Викторовна
Доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
Тел. +7 (926) 586-46-66
E-mail: olga16.53@list.ru

Северова Людмила Петровна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
Тел. +7(903) 739-43-49
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2 Trubetskaya St., Moscow 119048

Olga P. Frolova
Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department,
N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine,
Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: +7 (916) 651-45-23
Email: opfrolova@yandex.ru

Olga V. Butylchenko
Assistant of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department,
N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine
Phone: +7 (926) 586-46-66
Email: olga16.53@list.ru

Lyudmila P. Severova
Assistant of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine
Phone: +7(903) 739-43-49
Email: lyudmila.severova.1992@mail.ru

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

Шаркова Татьяна Ивановна
Доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета
Тел. +7 (916) 623-81-85
E-mail: tisharkova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4224-6060

Зубова Елена Дмитриевна
Ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета
Тел. +7 (906) 762-73-18
E-mail: zed_msk@mail.ru

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

Агапова Вероника Александровна
Врач-методист центра социально значимых инфекций
Тел. +7 (916) 417-59-02
E-mail: versovushka@mail.ru

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

Tatiana I. Sharkova
Associate Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty
Phone: +7 (916) 623-81-85
Email: tisharkova@mail.ru
ORCID: 0000 -0003-4224-6060

Elena D. Zubova
Assistant of Phthisiology Department, General Medicine Faculty
Phone: +7 (906) 762-73-18
Email: zed_msk@mail.ru

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

Veronika A. Agapova
Physician Responsible for Statistics and Reporting, Center of Socially Important Infections
Phone: +7 (916) 417-59-02
Email: versovushka@mail.ru

Поступила 16.11.2023

Submitted as of 16.11.2023

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗДОРОВЬЯ

Делаем эффективные методы лечения доступнее с 2001 года

Реклама АО «Р-Фарм» r-pharm.com

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24.-002.5:575.21
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42

Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории

П.И. ЕЛИСЕЕВ, Е.И. НИКИШОВА, А.Ю. КРУПСКАЯ, В.И. ШТРАУХ, Е.С. ХИМОВА, А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить результаты выявления *M. tuberculosis* и определения лекарственной чувствительности к рифампицину молекулярно-генетическими методами у больных туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты.

Материалы и методы. В исследование были включены больные ТБ легких, зарегистрированные в Архангельской области с 2016 по 2020 гг., с категориями случая «новый случай» и «рецидив» с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты до начала лечения и наличием результатов молекулярно-генетического метода (МГМ) (Xpert MTB/RIF MTB/RIF) и BACTEC MGIT 960.

Результаты. У 479 человек (40%) был зарегистрирован ТБ легких с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты. МГМ был выполнен у 327 (68%) человек. Положительный результат МГМ наблюдался у 120 (37%) человек, положительный результат метода BACTEC MGIT 960 – у 165 (50%) человек. Совпадение результатов отмечалось в 70% случаев. У 136 (41%) человек оба теста не выявили МБТ, у 95 (29%) оба теста показали положительный результат. Расхождения результатов двух тестов отмечались в 30% случаев. В 71 (22%) случае отмечался рост культуры в системе BACTEC MGIT 960 при отрицательном МГМ. В 8% случаев была обнаружена ДНК МБТ, однако отсутствовал рост культуры на питательной среде. Было обнаружено 43/120 (36%) случая устойчивости МБТ к рифампицину. Медианное время от забора мокроты до начала лечения МЛУ ТБ при использовании результатов МГМ из мокроты составило 18 (IQR 10–29) дней. МГМ позволяют в короткие сроки выявлять большинство больных ТБ при отрицательном результате мазка мокроты, а также сокращают время определения лекарственной чувствительности МБТ, что позволяет использовать их в качестве первого теста при обследовании на ТБ легких.

Ключевые слова: туберкулез, микроскопия мокроты, молекулярно-генетические методы.

Для цитирования: Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., Штраух В.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 36–42. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42

Detection of *M. tuberculosis* Using Cartridge-Based Technology in Patients with Negative Sputum Microscopy Results in a Regional Laboratory

P.I. ELISEEV, E.I. NIKISHOVA, A.YU. KRUPSKAYA, V.I. SHTRAUKH, E.S. KHIMOVA, A.O. MARYANDYSHEV

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate results of *M. tuberculosis* detection and testing drug susceptibility to rifampicin using molecular genetic methods in tuberculosis patients with a negative sputum smear microscopy result.

Subjects and Methods. Pulmonary tuberculosis patients registered in Arkhangelsk Region from 2016 to 2020 were enrolled in the study; those patients were notified as new cases and relapses with a negative sputum smear microscopy result before treatment and had results of molecular genetic testing (MGT) (Xpert MTB/RIF MTB/RIF) and BACTEC MGIT 960 available.

Results. 479 people (40%) were registered as pulmonary tuberculosis cases with a negative sputum smear microscopy result. MGT was performed in 327 (68%) patients. A positive result of MGT was received in 120 (37%) patients, a positive result of BACTEC MGIT 960 was received in 165 (50%) people. Concordance of results was observed in 70% of cases. In 136 (41%) people, both tests did not detect *Mycobacterium tuberculosis*, in 95 (29%) both tests showed a positive result. Discrepancies between the results of two tests were observed in 30% of cases. In 71 (22%) cases, culture growth was observed in BACTEC MGIT 960 with negative results of MGT. In 8% of cases, DNA of *Mycobacterium tuberculosis* was detected, but there was no culture growth on the nutrient medium. 43/120 (36%) cases of resistance to rifampicin were detected. The median time from sputum collection to initiation of MDR-TB treatment based on sputum MGT results made 18 (IQR 10–29) days. Molecular genetic testing makes it possible to promptly detect the majority of TB patients with a negative sputum smear result, and reduce the time for drug susceptibility testing, which allows this testing to be used as the first test when examining for pulmonary TB.

Key words: tuberculosis, sputum microscopy, molecular genetic testing.

For citation: Eliseev P.I., Nikishova E.I., Krupskaya A.Yu., Shtraukh V.I., Khimova E.S., Maryandyshev A.O. Detection of *M. tuberculosis* using cartridge-based technology in patients with negative sputum microscopy results in a regional laboratory. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 36–42. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42

Для корреспонденции:
Елисеев Платон Иванович
E-mail: pediatrics@yandex.ru

Correspondence:
Platon I. Eliseev
Email: pediatrics@yandex.ru

Введение

Доступность качественной и быстрой диагностики является одним из основных факторов эффективного выявления и лечения больных туберкулезом (ТБ) [23]. Только 63% случаев легочного ТБ, зарегистрированные во всем мире в 2021 г., были бактериологически подтверждены, а в ряде стран с высоким бременем ТБ этот показатель составлял 40% [23]. Низкий охват бактериологическими методами подтверждения ТБ может привести к ошибкам и задержкам при постановке диагноза, назначению неправильного лечения с последующим увеличением заболеваемости и смертности [2, 16, 23]. Всеобщий доступ к диагностике ТБ, излечимому и предотвратимому заболеванию, приведет к улучшению здоровья населения и снизит уровень смертности от ТБ [23]. В мире по-прежнему ТБ часто диагностируется с помощью микроскопии мазка мокроты, однако метод не обладает достаточной чувствительностью и не обнаруживает лекарственную устойчивость микобактерий ТБ (МБТ) [23]. В настоящее время Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) одобрены ускоренные методы диагностики ТБ и лекарственной устойчивости МБТ, к которым относятся молекулярно-генетические методы (МГМ) [23]. МГМ являются быстрыми, надежными и эффективными для диагностики ТБ, при этом только 25% учреждений в мире, выполняющих микроскопию, имеют доступ к быстрым молекулярным тестам [23]. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала 7 быстрых молекулярных тестов, которые могут быть выполнены в качестве первого теста диагностики ТБ: Xpert MTB/RIF & Ultra; Abbott RealTime MTB & MTB RIF/INH; BD MAX MDR-TB; cobas® MTB & MTB-RIF/INH; FluoroType MTB & MTBDR; Truenat MTB; MTB Plus &-RIF Dx; Loopamp™ MTBC detection [23]. Дополнительно к данной группе может быть отнесен немолекулярный тест обнаружения биомаркера ТБ – липорабиноманана, который ограничено рекомендован к применению только у людей, живущих с ВИЧ [23]. В Российской Федерации рекомендованы к применению и широко используются различные отечественные тест-системы, в том числе Амплитуб-РВ, ТБ-ТЕСТ и др. [3, 10, 11, 12].

Согласно опубликованному стандарту ВОЗ «Универсальный доступ к быстрой диагностике туберкулеза» все больные с подозрением на ТБ должны быть обследованы с помощью быстрых методов выявления МБТ [23]. Лица с подозрением на ТБ, проходящие обследование после пассивного или активного выявления ТБ, должны быть обследованы МГМ [3, 11]. Тестирование МГМ необходимо проводить при активном выявлении случаев ТБ, например, при обследовании контактных лиц, поскольку эти люди имеют более низкую бактериальную нагрузку, чем те больные, которые были обнаружены при обращении за медицинской помощью (пассивное выявление) [9], включая случаи с отрицательным результатом микроскопии мокроты [18]. Основными ограничениями применения МГМ являются стоимость оборудования и реагентов, обслуживание оборудования и обучение персонала [14, 23]. По данным ВОЗ, в Российской Федерации МГМ в качестве первого теста был проведен у 85% зарегистрированных случаев ТБ в 2021 г., в мире данный показатель составил только 38% [23].

У некоторых больных МГМ показывают отрицательный результат, несмотря на наличие заболевания [24]. В мире медианный показатель доли положительных результатов МГМ в качестве первого теста составляет 17% (IQR 9–26). Данный показатель варьирует в зависимости от территории, при этом низкий показатель может говорить о неточностях в определении случаев ТБ, а высокий показатель демонстрирует недостаточное выявление случаев заболевания [23]. Данный показатель также зависит от алгоритма обследования, например, в случаях, когда МГМ не используются в качестве первого теста выявления МБТ, а применяются только для определения лекарственной чувствительности МБТ у больных с положительной бактериоскопией мокроты [23]. Также необходимо отметить, что нет какого-то рекомендованного целевого значения данного показателя, который должен быть достигнут, но, тем не менее, рекомендуется вести ежегодный мониторинг и оценивать динамику данного показателя на выбранной территории, а также по возможности сравнивать данный показатель с показателям на сходных по характеристикам территориях [23].

Согласно ВОЗ, «диагностический каскад» выявления случаев ТБ состоит из 4 шагов: выявление лиц с подозрением на ТБ; наличие доступа к быстрому тестированию; непосредственно выполнение теста; получение результата теста с последующей постановкой диагноза [23]. Задержки на любом из этапов

могут негативно сказаться на результатах лечения больных ТБ [9]. Все лаборатории, выполняющие тестирование на ТБ, должны предоставлять в клинику ответы за 48 часов от момента сбора образца для ⩾ 80% проб, полученных для МГМ [23]. Данное время не должно превышать 7 дней при транспортировке материала в лабораторию из удаленных населенных пунктов [23].

Помимо бактериологического подтверждения ТБ, важным аспектом диагностики является тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ для назначения адекватной терапии и снижения риска передачи инфекции окружающим [23]. МГМ позволяют сократить время выявления больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, что приводит к своевременному началу адекватной химиотерапии и улучшению результатов лечения [9]. Стандартное тестирование на лекарственную устойчивость должно включать тестирование всех случаев ТБ с бактериовыделением на устойчивость к рифампицину [23]. По данным ВОЗ, в 2021 г. только 70% случаев бактериологически подтвержденного ТБ были обследованы на чувствительность хотя бы к рифампицину [22].

Цель исследования

Оценить результаты выявления МБТ и определения лекарственной устойчивости к рифампицину с использованием картриджной технологии у больных ТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты.

Материалы и методы

В Архангельской области все лица с подозрением на ТБ были обследованы микроскопическим, культуральным и МГ методами обнаружения МБТ. В исследование были включены больные ТБ легких, зарегистрированные на территории Архангельской области с 2016 по 2020 гг., с категориями «новый случай» и «рецидив» при отрицательном результате микроскопии мокроты до начала лечения и наличием результата МГМ (картриджная технология) и Bactec MGIT 960. В исследование не были включены больные, находящиеся в системе исполнения наказания, а также больные с внелегочным туберкулезом. МГМ (картриджная технология) и Bactec MGIT 960 выполнялись согласно инструкциям производителей [19, 24]. Данные по случаям ТБ, датам забора материала, выполненных тестов, результатам исследований были получены с 2016 по 2020 гг. из базы данных медицинской документации Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера.

Результаты

Всего с 2016 по 2020 гг. в Архангельской области было зарегистрировано 1187 случаев ТБ в гражданском секторе (1029 новых случаев и 158 рецидивов). Среди них у 479 (40%) человек был зарегистрирован ТБ легких с отрицательным результатом микроскопии мокроты. МГМ (картриджная технология) был выполнен у 327/479 (68%) человек. У данных лиц сравнили результаты МГМ и Bactec MGIT 960. Из 327 лиц, включенных в исследование, было 110 (34%) женщин и 217 (66%) мужчин. Средний возраст составил 40± 13 лет (стандартное отклонение). У 32% пациентов МГМ из мокроты не был выполнен по разным причинам, и у них тестирование было выполнено при получении культуры.

Всего положительный результат МГМ был получен у 120 (37%) человек, положительный результат метода BACTEC MGIT 960 – у 165 человек (50%). Данные по годам приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Количество и доля положительных результатов тестов за 2016–2020 гг. у больных ТБ с отрицательной микроскопией мокроты**

Table 1. **Number and proportion of positive tests in 2016–2020 in TB patients with negative sputum microscopy results**

Год	Число случаев ТБ, МСК-	Вид исследования	Положительные результаты тестов абс (%)
2016	88	МГМ	34 (39%)
		Bactec MGIT	40 (45%)
2017	37	МГМ	13 (35%)
		Bactec MGIT	17 (46)
2018	71	МГМ	22 (31)
		Bactec MGIT	39 (55)
2019	71	МГМ	29 (41)
		Bactec MGIT	33 (46)
2020	60	МГМ	22 (37)
		Bactec MGIT	36 (60)
Всего	327	МГМ	120 (37)
		Bactec MGIT	165 (50)

Примечание: МСК – микроскопия.
Note: MCS – microscopy.

Таблица 2. **Суммарные данные результатов системы МГМ (картриджная технология) и культурального метода BACTEC MGIT в 2016–2020 гг.**

Table 2. **Summary of results received by molecular genetic tests (cartridge-based technology) and BACTEC MGIT in 2016-2020**

Результат	BACTEC MGIT "+"		BACTEC MGIT "-"		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	
МГМ "+"	95	29%	25	8%	120
МГМ "-"	71	22%	136	41%	207
всего	166		161		327

Среди 327 случаев совпадение результатов отмечалось в 70% случаев (табл. 2). У 136 (41%) человек оба теста не выявили МБТ, у 95 (29%) оба теста показали положительный результат. Расхождения результатов двух тестов отмечались в 30% случаев.

***Таблица 3*. Оценка точности МГМ по сравнению с Bactec MGIT 960**

***Table 3*. Accuracy assessment of molecular genetic tests compared to BACTEC MGIT 960**

Показатель	Значение	95% ДИ
Чувствительность	57,23%	49,33–64,87%
Специфичность	84,47%	77,94–89,69%
Отношение правдоподобия положительного результата (Positive Likelihood Ratio)	3,69	2,51–5,41
Отношение правдоподобия отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio)	0,51	0,42–0,61
Прогностическая ценность положительного результата (Positive Predictive Value)	79,17%	72,14–84,79%
Прогностическая ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value)	65,70%	61,35–69,80%
Точность (совпадение двух тестов)	70,64%	65,38–75,52%

В 71 (22%) случае отмечался рост культуры в системе Bactec MGIT 960 при отрицательном результате ДНК МБТ. В 8% случаев была обнаружена ДНК МБТ, однако отсутствовал рост культуры на питательной среде. Основываясь на этих данных, можно определить показатели точности и значимости результатов МГМ по сравнению с результатами Bactec MGIT 960 для больных ТБ легких с отрицательной МСК мокроты [17] (табл.3).

Непосредственно лабораторное время после поступления образца до выполнения МГМ составило 1 день, для BACTEC MGIT 960 медианное время выполнения теста 21 (IQR 16–28) день. Медианное время получения положительного результата теста МГМ от даты забора образца до выдачи ответа составило 3 (IQR 1,5–6) дня, данный показатель для Bactec MGIT составил 23 (IQR 18–33) дня.

МГМ, в отличие от Bactec MGIT 960, при обнаружении МБТ предоставляет одновременно информацию о наличии/отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину. Нами дополнительно были проанализированы случаи, когда МГМ выявил устойчивость к рифампицину, таких случаев было 43/120 (36%). Медианное время от забора мокроты до начала лечения МЛУ-ТБ при использовании результатов МГМ составило 18 (IQR 10–29) дней, при этом время от получения результата в лаборатории до начала лечения МЛУ составило 12 дней (IQR 8–23).

Заключение

Благодаря низкой стоимости, простоте выполнения, в том числе, в лабораториях общей лечебной сети, микроскопия мокроты для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) до сих является первым диагностическим тестом, проводимым при подозрении на туберкулез как в Архангельской области, так и в целом в Российской Федерации [2, 3]. Как правило, обнаружение КУМ говорит о наличии ТБ или микобактериоза, за исключением редких случаев получения ложноположительных результатов. Отрицательный же результат микроскопии, который отмечается в среднем у 50% больных туберкулезом [3], не позволяет исключить диагноз и требует проведения дополнительных исследований.

Применение МГМ, обладающих высокой диагностической чувствительностью, позволяет чаще обнаруживать МБТ, в том числе и в случаях ТБ с отрицательной МСК мокроты при обращении в медицинские учреждения общей лечебной сети, куда первоначально обращаются до 80% таких больных [2, 4, 10, 23]. МГМ являются неотъемлемой частью диагностического алгоритма для выявления МБТ в Архангельской области [7]. В нашем исследовании результат МГМ был положительным в 37% случаев у больных с отрицательной микроскопией мокроты. Положительный результат был получен в среднем на 3 день забора материала, а время выполнения самого теста было менее 48 часов. Методом посева BACTEC MGIT 960 (время получения положительного результата – 23 дня) положительных результатов было получено больше (50%), что было показано и в других публикациях [8]. Совпадение двух методов отмечалось в 70% случаев. Чувствительность МГМ при сравнении с Bactec MGIT 960 составила 57,23% (95% ДИ 49,33–64,87%), специфичность – 84,47% (95% ДИ 77,94–89,69%). Прогностическая ценность положительного результата (Positive Predictive Value) составила 79,17% (95% ДИ 72,14–84,79%), Прогностическая ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value) 65,70% (95% ДИ 61,35–69,80%). Снижение уровней специфичности и прогностической ценности положительного результата обусловлено тем, что дополнительно МГМ позволил обнаружить ДНК МБТ в 25 случаях (8%), когда не отмечалось роста культуры на питательной среде, что было отмечено другими авторами [1, 13, 18, 20]. В других исследованиях этот показатель варьировал от 6% [8] до 14% [20]. Данные случаи представляют особый интерес, так как отсутствие роста при обнаружении ДНК МБТ может свидетельствовать не о получении ложноположительного результата, а о получении ложноотрицательного результата методом Bactec MGIT, который был взят за стандарт. Наблюдаемые случаи могут быть объяснены снижением жизнеспособности МБТ, например, в результате повышения концентрации NalC-NaOH и/или увеличения времени его экспозиции во время пробоподготовки мокроты [19], либо в результате ранее полученного лечения [20],

что приводит к отсутствию регистрируемого роста в течение стандартного 42-дневного протокола культивирования МБТ, либо обнаружением ДНК мертвых микобактерий [20, 24]. Низкое качество мокроты, например, большое содержание слюны в образце, может приводить к отрицательным результатам посева на питательную среду [13, 20]. В нашем исследовании уровень чувствительности МГМ оказался 57%, что ниже 75%, приведенных в рекомендациях ВОЗ для больных с отрицательной микроскопией мокроты [24] и ниже процентного показателя у других исследователей [18, 21]. Показатели чувствительности и прогностическая ценность отрицательного результата могут быть объяснены ограничениями выбранного МГМ и невозможностью обнаружить МБТ при низких концентрациях МБТ в материале, но которые при культивировании в системе Bactec MGIT давали регистрируемый рост [15]. Также чувствительность повышается с увеличением числа тестируемых проб [24], в нашем же исследовании каждый больной был тестирован однократно. По данным авторов, использование нативной необработанной мокроты по сравнению с обработанной может незначительно увеличивать чувствительность теста при использовании [21]. Показатель отношения правдоподобия отрицательного результата (0,51; 95% ДИ 0,42–0,61) в нашем исследовании может говорить о том, что при отрицательном результате МГМ снижается вероятность обнаружения МБТ (ориентировочно на 15%), показатель отношения правдоподобия положительного результата (3,69; 95% ДИ 2,51–5,41) – при положительном результате повышается вероятность обнаружения МБТ (ориентировочно на 20%) [17]. В 41% случаев МБТ не были обнаружены ни МГМ, ни методом посева, что говорит об ограниченности существующих методов и необходимости поиска новых способов обнаружения МБТ и верификации диагноза [23]. Комбинированное применение как МГМ, так и посевов в алгоритме позволит в течение нескольких дней обнаружить МБТ у большинства пациентов, а у максимального числа пациентов – в течение последующих нескольких недель.

В нашем исследовании мутации ДНК МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, обнаружены по результатам МГМ у 36% больных с отрицательным результатом микроскопии. В предыдущих исследованиях нами было выявлено положительное влияние МГМ на сроки и результаты лечения больных с МЛУ в Архангельской области, тогда при использовании МГМ из выделенной культуры в сумме требовалось более 40 дней для начала лечения МЛУ-ТБ [5, 6]. В представленной нами работе при непосредственном выполнении МГМ из мокроты для выявления МЛУ МБТ требовалось всего 18 дней (IQR 10–29) от даты забора материала.

Повышение доступности МГМ может быть достигнуто за счет транспортировки образцов в централизованную региональную лабораторию, но это может приводить и к увеличению сроков получения результатов теста [23]. В нашем исследовании медианное время получения результата МГМ составило 3 дня (IQR 2–7). Временной промежуток от получения результата до начала лечения составил 12 (IQR 8–23) дней. Основные задержки в начале лечения МЛУ ТБ в нашем исследовании были связаны с постаналитическим этапом, когда уже был известен результат теста, что также было продемонстрировано в других исследованиях [14, 23].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., и др. Сравнение картриджной технологии XPERT MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013, № 2. – С. 25–29.
2. Бородулина Е. А., Шубина А. Т., Герасимов А. Н., и др. Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети //Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, №. 1. – С. 7–16.
3. Васильева И. А., Баласанянц Г. С., Борисов С. Е., и др. Туберкулез у взрослых // Федеральные клинические рекомендации М. – 2022. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 [Дата обращения: 23 декабря 2023 г.]
4. Гусейналиева Н. В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №. 10. – С. 41–46.

REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E. et al. Comparison of XPERT MTB/RIF cartridge technology with microbiological methods for the detection of Mycobacterium tuberculosis and drug susceptibility testing. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 2, pp. 25-29. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Shubina A.T., Gerasimov A.N. et al. GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis in general healthcare network. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2022, vol. 15, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E. et al. *Tuberkulez u vzroslykh. Federal klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults. Federal guidelines]. Moscow, 2022. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 Accessed December 23, 2023.
4. Guseynalieva N.V. Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 41-46. (In Russ.)

5. Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., и др. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 95, №. 12. – С. 10–17.

6. Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., и др. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, №. 8. – С. 21–26.

7. Елисеев П. И., Никишова Е. И., Горина Г. П., и др. Результаты применения методов Genotype MTBDRPLUS и Bactec MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, №. 6. – С. 31–34.

8. Лаптева Е. А., Коваленко И. В., Буракевич О. И. и др. Диагностическая значимость молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF MTB/RIF для диагностики туберкулеза в сравнении с традиционными методами // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, №. 2. – С. 118–123.

9. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., и др. Влияние экспресс-детекции резистентности M. tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, №. 9. – С. 18–23.

10. Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №. 7. – С. 11–17.

11. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – 2015. URL:https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/rec8.pdf [Дата обращения: 11 ноября 2023 г.]

12. Эргешов А. Э., Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, №. 6. – С. 413–422.

13. Acuña-Villaorduña C., Orikiriza P., Nyehangane D., et al. Effect of previous treatment and sputum quality on diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2017. – Vol. 21, №. 4. – P. 389–397.

14. Albert H., Nathavitharana R. R., Isaacs C., et al. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48, №. 2. – P. 516–525.

15. Blakemore R., Story E., Helb D., et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay // Journal of clinical microbiology. – 2010. – Vol. 48, №. 7. – P. 2495–2501.

16. Floyd S., Klinkenberg E., de Haas P., et al. Optimising Xpert-Ultra and culture testing to reliably measure tuberculosis prevalence in the community: findings from surveys in Zambia and South Africa // BMJ open. – 2022. – Vol. 12, №. 6. – P. e058195.

17. Grimes D. A., Schulz K. F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios // The Lancet. – 2005. – Vol. 365, №. 9469. – P. 1500–1505.

18. Reechaipichitkul W., Phetsuriyawong A., Chaimanee P., Ananta P. Diagnostic test of sputum Xpert MTB/RIF MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis // Southeast Asian J Trop Med Public Health. – 2016. – Vol. 47, №. 3. – P. 457–466.

19. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System; 2006.

20. Shi J., Dong W., Ma Y., et al. Xpert MTB/RIF MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum // BioMed research international. – 2018. – № 2018. – P.1514381.

21. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – №. 1. – P. CD009593.

22. World Health Organization/ Global TB report. Geneva: World Health Organization; 2021 Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387 [Accessed 10 May 2022].

23. World Health Organization et al. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. – 2023.

24. World Health Organization. Updated: Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational "how-to": practical considerations. Geneva, World Health Organization. – 2014.

5. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R. et al. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 95, no. 12, pp. 10-17. (In Russ.)

6. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R. et al. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 21-26. (In Russ.)

7. Eliseev P.I., Nikishova E.I., Gorina G.P. et al. Results of Genotype MTBDRPLUS and Bactec MGIT to test drug susceptibility of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 31-34. (In Russ.)

8. Lapteva E.A., Kovalenko I.V., Burakevich O.I. et al. Diagnostic value of genexpert MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis compared to traditional methods. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2023, vol. 21, no. 2, pp. 118-123. (In Russ.)

9. Samoylova A.G., Burakova M.V., Vasilyeva I.A. et al. The impact of express rifampicin susceptibility testing on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 18-23. (In Russ.)

10. Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 11-17. (In Russ.)

11. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. 2015. Available: https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/rec8.pdf Accessed November 11, 2023.

12. Ergeshov A.E., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N. New technologies for diagnosing drug-resistant tuberculosis. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2019, vol. 74, no. 6, pp. 413-422. (In Russ.)

13. Acuña-Villaorduña C., Orikiriza P., Nyehangane D. et al. Effect of previous treatment and sputum quality on diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 389-397.

14. Albert H., Nathavitharana R.R., Isaacs C. et al. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 2, pp. 516-525.

15. Blakemore R., Story E., Helb D. et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, vol. 48, no. 7, pp. 2495-2501.

16. Floyd S., Klinkenberg E., de Haas P. et al. Optimising Xpert-Ultra and culture testing to reliably measure tuberculosis prevalence in the community: findings from surveys in Zambia and South Africa. *BMJ Open*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. e058195.

17. Grimes D.A., Schulz K.F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *The Lancet*, 2005, vol. 365, no. 9469, pp. 1500-1505.

18. Reechaipichitkul W., Phetsuriyawong A., Chaimanee P., Ananta P. Diagnostic test of sputum Xpert MTB/RIF MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health,* 2016, vol. 47, no. 3, pp. 457-466.

19. Salman H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.

20. Shi J., Dong W., Ma Y. et al. Xpert MTB/RIF MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum. *BioMed Research International*, 2018, no. 2018, pp. 1514381.

21. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2014, no. 1, pp. CD009593.

22. World Health Organization. Global TB report. Geneva, World Health Organization, 2021. Available: https://apps.who.int/iris/ handle/10665/346387 Accessed 10 May 2022

23. World Health Organization et al. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. 2023.

24. World Health Organization. Updated: Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational "how-to": practical considerations. Geneva, World Health Organization, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ
163069, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51
Тел.: + 7 (8182) 21-11-63

Елисеев Платон Иванович
Доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: pediatrics@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична
Профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Крупская Анастасия Юрьевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: anastasiich@mail.ru

Штраух Валерия Игоревна
Ординатор по специальности клиническая лабораторная диагностика кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики
E-mail: valeriashtraukh@mail.ru

Химова Елена Сергеевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
Член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: maryandyshev@mail.ru

Поступила 02.11.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State Medical University,
Russian Ministry of Health
51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia
Phone: + 7 (8182) 21-11-63

Platon I. Eliseev
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: pediatrics@yandex.ru

Elena I. Nikishova
Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Anastasia Yu. Krupskaya
Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: anastasiich@mail.ru

Valeria I. Shtraukh
Resident Physician of Clinical Diagnostic Laboratory, Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics
Email: valeriashtraukh@mail.ru

Elena S. Khimova
Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshev
Correspondent Member of RAS, Professor, Head of Phthisiopulmonology Department
Email: maryandyshev@mail.ru

Submitted as of 02.11.2023

ADVANCED
ЭДВАНСД

РЕКЛАМА

WWW.ATCL.RU

РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012

ФТИЗАМАКС®

Диспергируемые таблетки

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.24-089:578.828.6 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-44-51

Показания к экстраплевральной торакопластике у больных деструктивным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией

Г.А. ЯКОВЛЕВ, П.М. ИОНОВ, Д.В. АЛКАЗ, Т.С. БАСЕК, Г.М. БОЯРКИН, А.В. ЕЛЬКИН

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: уточнение показаний для выполнения экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Изучение результатов хирургического лечения 78 больных деструктивным туберкулезом легких, которым была выполнена экстраплевральная торакопластика в отделении хирургии туберкулеза легких городской туберкулезной больницы № 2 города Санкт-Петербург в период с 2009 по 2022 гг.

Результаты. В статье уточнены показания для выполнения экстраплевральной торакопластики больным деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, у которых были выявлены противопоказания к резекциям легких. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации 78 пациентов с деструктивным туберкулезом, которые разделены на две группы по ВИЧ-статусу. Установлено, что при совокупности адекватной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения, рациональной противотуберкулезной химиотерапией и АРВТ выполнение экстраплевральной торакопластики для больных с ВИЧ возможно на общих основаниях.

Ключевые слова: хирургическое лечение, экстраплевральная торакопластика, туберкулёз лёгких, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Яковлев Г.А., Ионов П.М., Алказ Д.В., Басек Т.С., Бояркин Г.М., Елькин А.В. Показания к экстраплевральной торакопластике у больных деструктивным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 44–51. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-44-51

Indications for Extrapleural Thoracoplasty in HIV-Positive Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis

G.A. YAKOVLEV, P.M. IONOV, D.V. ALKAZ, T.S. BASEK, G.M. BOYARKIN, A.V. ELKIN

I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to specify indications for extrapleural thoracoplasty in patients with destructive pulmonary tuberculosis and comorbid HIV infection.

Subjects and Methods. Results of surgical treatment of 78 destructive pulmonary tuberculosis patients were studied. Those patients underwent extrapleural thoracoplasty in Pulmonary Tuberculosis Surgery Unit of City Tuberculosis Hospital No. 2 in St. Petersburg from 2009 to 2022.

Results. The article clarifies the indications for extrapleural thoracoplasty in patients with destructive pulmonary tuberculosis and comorbid HIV infection, in whom contraindications to pulmonary resections have been identified. Medical records of 78 patients with destructive tuberculosis were retrospectively analyzed, the patients were divided into two groups according to their HIV status. It has been established that with combination of adequate preoperative preparation and postoperative management, rational anti-tuberculosis chemotherapy and ART, extrapleural thoracoplasty for HIV-positive patients can be performed in accordance with general practice.

Key words: surgical treatment, extrapleural thoracoplasty, pulmonary tuberculosis, HIV infection.

For citation: Yakovlev G.A., Ionov P.M., Alkaz D.V., Basek T.S., Boyarkin G.M., Elkin A.V. Indications for extrapleural thoracoplasty in HIV-positive patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 44–51. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-44-51

Для корреспонденции:
Яковлев Глеб Анатольевич
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com

Correspondence:
Gleb A. Yakovlev
Email: goodyakovlev@yahoo.com

Введение

Эффективность консервативного лечения деструктивного туберкулеза легких в мире и Российской Федерации остается недостаточно высокой [2, 6]. Последнее десятилетие характеризуется высокой распространенностью ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, что определяет необходимость изучения особенностей течения и разработки рекомендаций по лечению таких пациентов, в том числе и хирургическому [3, 5, 8]. С середины 20 века основными операциями по поводу туберкулеза легких

являются резекции легких различного объема, обеспечивающие наилучшие непосредственные и отдаленные результаты в совокупности с рациональной противотуберкулезной полихимиотерапией [7, 12]. Однако у некоторых больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией резекции легких становятся невозможными вследствие выраженных вентиляционных нарушений, которые являются прямым противопоказанием к данным хирургическим операциям [1, 4, 10]. Резекции становятся нецелесообразными также в связи со значительной распространенностью деструктивного поражения и очагов отсева, создающих предпосылки для специфических послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза на фоне имеющихся иммунных дисфункций [9, 10]. В подобных случаях альтернативой резекции легких являются коллапсохирургические операции и, в частности, экстраплевральная торакопластика [4, 11, 12]. Следует отметить, что показания к этой операции у больных деструктивным туберкулезом в совокупности с ВИЧ- инфекцией и ее эффективность практически не изучены [11].

Цель исследования

Уточнение показаний для выполнения экстраплевральной торакопластики у больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Изучены результаты хирургического лечения 78 больных деструктивным туберкулезом легких, которым была выполнена экстраплевральная торакопластика в отделении хирургии туберкулеза легких городской туберкулезной больницы № 2 города Санкт-Петербурга в период с 2009 по 2022 гг. В группу «ВИЧ+» вошли 35 больных с ВИЧ-положительным статусом, в группу «ВИЧ-» – 43 ВИЧ-негативных пациента. Анализировались следующие данные: длительность заболевания туберкулезом; клинические формы туберкулеза на момент выявления и его осложнения; характеристики бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ; распространенность деструктивных поражения и очаговой диссеминации в легких. Оценивались субъективные ощущения одышки по шкале одышки Британского Совета по Медицинским Исследованиям mMRC (Modified Medical Research Council). Вентиляционные нарушения оценивались по результатам спирометрии, с регистраций показателей поток-объем и формированием кривой тяжести по программе ЗАО «Диамант» электронного спирографа «Валента» с трактовкой результатов по классификациям ATS, 1986; ATS, 1991; AMA, 1995; GOLD, 2001, Pellegrino R, 2005. Учтены сопутствующие заболевания.

Определены стадии ВИЧ-инфекции (в соответствии с Российской классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной Минздравсоцразвития России в 2006 г.), изучены данные приема антиретровирусной терапии (АРТ). Учитывались также социальные особенности пациентов и их вредные привычки. Всем больным произведена экстраплевральная торакопластика (ЭПТ) протяженностью от трех до шести ребер. Пациенты разделены на две группы на основании наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Оценка эффективности операции выполнялась на 28 сутки после операции и через 6 месяцев после выписки из стационара, учитывалось уменьшение/закрытие полостей распада, рассасывание перикавитарной инфильтрации и прекращение бактериовыделения. Влияние выполненной ЭПТ на течение ВИЧ-инфекции оценивалось по динамике уровня *CD4*-лимфоцитов и вирусной нагрузки. Приверженность к противотуберкулезной терапии оценивалась на момент завершения интенсивной фазы лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили по программе SPSS Statistics 21 for Windows. Для сравнения средних числовых значений двух независимых выборок, выявления статистически значимых различий в группах использовали непараметрический критерий U-Манна-Уитни (*U*), который применяли только при равенстве дисперсий распределения параметров в группах. Различия считали значимыми при $p<0,05$. Таблицы и графики расчетов выполнены на основе программы «Microsoft Excel 2019».

Общая характеристика исследуемых групп: по возрасту и гендерному составу больные группы «ВИЧ+» и «ВИЧ-» значимо не отличались. Средний возраст составил 39 (±5,4) лет и 42,1 (±12,5) года соответственно ($p>0,05$). В обеих группах преобладали лица мужского пола – 27 (77,1%) и 36 (83,7%) ($p>0,05$). В группе «ВИЧ-» частота лиц, состоящих в браке, была значимо выше, чем в группе «ВИЧ+» – 9 (25,7%) и 21 (48,8%) ($p<0,05$). Наркотическая зависимость значимо чаще встречалась в группе «ВИЧ+» по сравнению с группой «ВИЧ-» – 25 (71,4%) и 5 (11,6%) пациентов соответственно ($p<0,05$). В группе «ВИЧ+» дефицит массы тела отмечался значимо чаще, чем в группе «ВИЧ-» – у 25 (71,4%) и у 14 (32,5%) пациентов ($p<0,05$). Средняя длительность заболевания туберкулезом в группах статистически значимо не отличалась: в группе «ВИЧ+» она составила 7,0±5,3 лет (от 1 года до 17 лет) и группе «ВИЧ-» – «4,9±4,9 лет (от 1 года 19 лет) ($p>0,05$). Информация о клинических формах туберкулеза, бактериовыделении, лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ представлена в табл.1.

Преобладающей формой туберкулеза в обеих группах «ВИЧ+» и «ВИЧ-» был фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 27 (77,1%) и 28 (65,1%) соответственно ($p>0,05$). Бактериовыделение

Таблица 1. **Клинические формы туберкулеза, бактериовыделение и ЛУ МБТ (*n*=78)**

Table 1. **Clinical forms of tuberculosis, result of the sputum test and drug susceptibility of tuberculous mycobacteria (*n*=78)**

Клинические формы туберкулеза	Всего больных; абс %	МБТ +		МЛУ МБТ		ШЛУ МБТ	
		ВИЧ+ (*n*=35); абс (%)	ВИЧ- (*n*=43); абс (%)	ВИЧ+ (*n*=35); абс (%)	ВИЧ- (*n*=43); абс (%)	ВИЧ+ (*n*=35); абс (%)	ВИЧ- (*n*=43); абс (%)
ФКТ	60 (76,9%)	21 (60,0%)	23 (53,5%)	9 (25,7%)	13 (30,2%)	16 (45,7%)	13 (30,2%)
Диссеминированный туберкулез	18 (23,1%)	5 (14,3%)	9 (20,9%)	3 (8,6%)	1 (2,3%)	7 (20%)	1 (2,3%)
Всего	78 (100%)	26(74,3%)	32 (74,4%)	12 (34,3%)	14 (32,6%)	23 (65,7%)*	14 (32,5%)

* *Статистически значимые отличия (p<0,05)*
* *Statistically significant differences (p<0.05)*

на момент операции продолжалось у 26 (74,3%) пациентов и у 32 (74,4%) групп «ВИЧ+» и «ВИЧ-» (p>0,05). У больных группы «ВИЧ+» по сравнению с группой «ВИЧ-» чаще фиксировалась широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) (дефиниции до 2020 г.) – 23 (65,7%) и 14 (32,56%) пациентов соответственно (p<0,05). У больных группы «ВИЧ-» чувствительность МБТ к противотуберкулезным препарата была сохранена в 25,6% случаев (11 пациентов), в группе «ВИЧ+» такие случаи отсутствовали (p<0,05). Это определило особенности химиотерапии в предоперационном периоде. Статистически значимо чаще получали V режим противотуберкулезной химиотерапии больные группы «ВИЧ+» – 20 (57,1%) человек, в группе «ВИЧ-» – 13 (30, 2%) человек (p<0,05). Протяженность деструктивного поражения и очагового обсеменения отображена в табл. 2.

Таблица 2. **Протяженность деструктивного поражения и обсеменения (*n*=78)**

Table 2. **The extent of destructive lesions and dissemination**

Параметры	Группа	
	ВИЧ+ (*n*=35)	ВИЧ- (*n*=43)
Деструкция		
Только левое легкое	12 (34,3%)	14 (32,6%)
Только правое легкое	17 (48,6%)	24 (55,8%)
Двустороннее поражение	6 (17,1%)	5 (11.6%)
До трех сегментов (3 сегмента)	17 (48,6%)	20 (46,5%)
До пяти сегментов (5 сегментов)	13 (37,1%)	10 (23,3%)
До семи сегментов (7 сегментов)	5 (14,3%)	13 (30,2%)
До десяти сегментов (10 сегментов)	0	0
Более десяти сегментов (11 и более сегментов)	0	0
Очаговое обсеменение		
Только левое легкое	2 (5,7%)	9 (20,9%)
Только правое легкое	11 (31,4%)	8 (18,6%)
Двустороннее поражение	22 (62,9%)	26 (60,5%)
До трех сегментов (3 сегмента)	3 (8,6%)	9 (20,9%)
До пяти сегментов (5 сегментов)	23 (65,7%)	22 (51,2%)
До семи сегментов (7 сегментов)	3 (8,6%)	5 (11,6%)
До десяти сегментов (10 сегментов)	4 (11,4%)	6 (14,0%)
Более десяти сегментов (11 и более сегментов)	2 (5,7%)	1 (2,3%)

В обеих группах она оказалось практически одинаковой, преобладали больные с двухсторонним поражением. У большинства больных протяженность деструктивного процесса была в пределах 3 сегментов (одной доли легкого), а обсеменение имело полисегментарное распространение, захватывая 5 и более сегментов. Двухстороннее очаговое обсеменение отмечалось в группах «ВИЧ+» и «ВИЧ-» у 22 (62,9%) и 26 (60,5%) соответственно (p>0,05). Значительная распространенность деструктивного поражения и обсеменения, двухсторонний процесс предопределили нецелесообразность резекционной операции. Значительная частота сопутствующих заболеваний у пациентов группы «ВИЧ+» – 31 (88,6%) пациента, в группе «ВИЧ-» – 27 (62,7%) пациентов, являлась фактором, повышающим риск осложнений при резекционных операциях.

Хронические вирусные гепатиты диагностированы в группе «ВИЧ+» у 28 (80%) пациентов: хронический вирусный гепатит «С» – в 60% (21 пациент); сочетание хронических вирусных гепатитов «В» и «С» – 20% (7 пациентов). У больных группы «ВИЧ-» хронические вирусные гепатиты выявлены в два раза реже – в 27,9% (12 больных): хронический вирусный гепатит «С» был в 21,0% (9 пациентов), хронический вирусный гепатит «В» – в 4,6% (2 пациентов), сочетание хронических вирусных гепатитов «В» и «С» в 2,3% (1 пациента). Частота выявления хронических вирусных гепатитов в группе «ВИЧ+» была статистически значимо чаще, чем в группе «ВИЧ-» (p<0,05). Наиболее частым сопутствующим заболеванием в обеих группах был хронический бронхит, отмеченный у 34 (97,1%) больных в группе «ВИЧ+ » и у 40 (93,0%) пациентов группы «ВИЧ-» (p>0,05). Также часто у пациентов обеих групп диагностирован хронический гастрит: в группе «ВИЧ+» у 28 (80%) пациентов, в группе «ВИЧ-» у 28 (65,1%) (p>0,05). Хронический панкреатит в стадии ремиссии выявлен у 26 (74,3%) пациентов в группе «ВИЧ+» и у 28 (65,1%) больных группы «ВИЧ-» (p>0,05). В группе «ВИЧ-» имели место сопутствующие заболевания, отсутствовав-

шие у пациентов в группе «ВИЧ+», такие как: ИБС; атеросклеротический кардиосклероз у 8 (18,6%) больных (p<0,05); сахарный диабет у 3 (7,0%) больных (p>0,05).

Несмотря на значительный срок заболевания туберкулезом и высокую частоту сопутствующего хронического бронхита, пациенты обеих групп не имели жалоб на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке. Субъективные ощущения одышки оценивались по шкале mMRC, данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. **Распределение пациентов по шкале одышки mMRC (*n*=78)**

Table 3. **Distribution of patients according to mMRC Dyspnea Scale (*n*=78)**

Степень	Тяжесть	Группа ВИЧ+ (*n*=35) абс (%)	Группа ВИЧ- (*n*=43) абс(%)
0	Нет	9 (25,7%)	14 (32,5%)
1	Легкая	13 (37,1%)	17 (39,5%)
2	Средняя	10 (28,6%)	10 (23,3%)
3	Тяжелая	3 (8,6%)	2 (4,7%)
4	Очень тяжелая	0	0

Результаты спирометрии выявили большую частоту вентиляционных нарушений у пациентов обеих групп. Из табл. 4 следует, что характер вентиляционных нарушений у больных обеих групп был практически одинаков. Доминировали больные со среднетяжелой (умеренной) и тяжелой степенью вентиляционных нарушений, в группе «ВИЧ+» – 94,3% в группе «ВИЧ-» – 97,7% (p>0,05)).

Выраженность вентиляционных нарушений явилась противопоказанием для резекции легких даже при ограниченной распространенности туберкулезного процесса. Вентиляционные нарушения очень тяжелой степени выявлены в обеих группах с низкой частотой – 2 (5,7%) и 1 (2,3%) случаев соответственно (p>0,05). Сопоставление данных о распространенности деструктивного поражения и обсеменения легких с результатами спирометрии позволило сделать заключение, что у подавляющего большинства пациентов с вентиляционными нарушениями тяжелой и очень тяжелой степени имелось двухстороннее субтотальное поражение легких. Только у 2 (5,7%) пациентов группы «ВИЧ+» и у 1 (2,3%) пациента группы «ВИЧ-» (p>0,05) при вентиляционных нарушениях очень тяжелой степени имел место ограниченный легочный процесс (в пределах доли легкого), что при отсутствии повышенного функционального риска могло не быть противопоказанием для резекции легкого.

Давность заболевания ВИЧ-инфекцией в среднем составила 9,67±5,8 лет (от 1 года до 19 лет). У подавляющего большинства пациентов ВИЧ-инфекция выявлена до заболевания туберкулезом – у 24 (68,6%), лишь у 7 (20%) пациентов туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции, и у 4 (11,4%) пациентов оба заболевания диагностированы одновременно. На момент выполнения операции распределение по стадиям ВИЧ-инфекции было следующим: «4 В» – стадия у 19 (54,3%) и «4 Б» – стадия у 16 (45,7%) пациентов.

АРТ получали 26 (74,3%) пациентов, а 6 (17,1%) отказались от приема вследствие плохой переносимости препаратов. У 3 (8,6%) больных АРТ не назначалась в связи с высоким уровнем *CD4* - лимфоцитов (более 570 клеток/мкл или более 31%) и низким

Таблица 4. **Данные спирометрии. Распределение по степени респираторных нарушений (*n*=78)**

Table 4. **Spirometry data. Distribution by degree of respiratory disorders (*n*=78)**

Параметры данных спирометрии	Степень вентиляционных нарушений	Группа ВИЧ+ (*n*=35) абс (%)	Группа ВИЧ- (*n*=43) абс (%)
ЖЕЛ (%)	Легкая (mild) больше 70% дв	0	0
	Умеренная (moderate) 60-69% дв	0	0
	Умеренно тяжелая (moderately severe) 50-59% дв	5 (14,3%)	2 (4,7%)
	Тяжелая (severe) 35-49% дв	28 (80,0%)	40 (39,0%)
	Очень тяжелая (very severe) менее 35% дв	2 (5,7%)	1 (2,3%)
ОФВ1(%)	Легкая (mild) больше 70% дв	0	0
	Умеренная (moderate) 60-69% дв	0	0
	Умеренно тяжелая (moderately severe) 50-59% дв	0	1 (2,3%)
	Тяжелая (severe) 35-49% дв	35 (100%)	41 (95,3%)
	Очень тяжелая (very severe) менее 35% дв	0	1 (2,3%)
Индекс Тиффно	Легкая (mild) больше 70% дв	0	0
	Умеренная (moderate) 60-69% дв	0	0
	Умеренно тяжелая (moderately severe) 50-59% дв	0	0
	Тяжелая (severe) 35-49% дв	35 (100%)	43 (100%)
	Очень тяжелая (very severe) менее 35% дв	0	0

уровнем вирусной нагрузки (менее 1000 копий/мл), согласно действовавшим в тот период клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что показанием для выполнения операции экстраплевральной торакопластики при деструктивном туберкулезе легких у больных ВИЧ-инфекцией явилась совокупность ряда факторов: сохранение деструкции легких на фоне правильно подобранной химиотерапии туберкулеза в сочетании с обсеменением обоих легких; сохраняющееся бактериовыделение; высокая частота сопутствующей патологии и выраженные вентиляционные нарушения.

Результаты

Оценка эффективности операции экстраплевральной торакопластики производилась с учетом прекращения бактериовыделения, закрытия (уменьшения) полостей деструкции, рассасывания перикавитарной инфильтрации через 6 недель и 6 месяцев после операции, а также с учетом специфических и неспецифических послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности. Средняя продолжительность операций составила 117 минут и 107 минут в группах «ВИЧ+» и «ВИЧ-» соответственно (p>0,05). Средняя интраоперационная кровопотеря у пациентов «ВИЧ+» составила 356±33,8 граммов, в группе «ВИЧ-» – 288,3±29,7 граммов (p>0,05). У некоторого больных в группе «ВИЧ+» и группе «ВИЧ-» отмечены особенности течения интраоперационного периода: диффузная кровоточивость тканей, которая привела к кровопотере более 500 граммов у 5 (14,3%) и 2 (4,7%) больных соответственно (p>0,05). Интраоперационные осложнения в группах «ВИЧ+» и «ВИЧ-» развились в относительно малом проценте случаев: вскрытие плевральной полости у 3 (8,6%) и у 6 (14,0%) больных (p>0,05) соответственно, вскрытие полости каверны у 1 (2,9%) и у 0 (0%) (p>0,05). Удаление дренажей осуществлялось на первые сутки после операции, сроки в обеих группах существенно не отличались (p>0,05). В группе «ВИЧ+» отмечена большая интенсивность и длительность болевого синдрома после операции (более трех суток), по сравнению с группой «ВИЧ-» – у 23 (65,7%) и у 5 (11,6%) пациентов (p<0,05).

Ранний послеоперационный период характеризовался незначительным числом временных, нетяжелых, неспецифических осложнений: обострение хронического бронхита – у 1 (2,85%) пациента в группе «ВИЧ+» и у 2 (4,6%) – в группе «ВИЧ-». Прогрессирование имевшейся до операции дыхательной недостаточности произошло у 2 (5,7%) больных группы «ВИЧ+» и у 1 (2,3%) в группе «ВИЧ-» (p>0,05). Данные осложнения были купированы в течение 3-5 дней после операции. Уменьшение полостей деструкции более чем в 2 раза через 6 месяцев после операции зафиксировано у 20 (57,0%) пациентов группы «ВИЧ+» и у 27 (62,7%) пациентов группы «ВИЧ-» (p>0,05). Полное закрытие полостей деструкции в эти же сроки произошло у 2 (5,7%) пациентов группы «ВИЧ+» и у 4 (9,3%) больных группы «ВИЧ-» (p>0,05).

Схожие результаты получены по прекращению бактериовыделения (посев на жидкие среды) в сроки от 3 до 6 месяцев после операции ЭТП у 11 (31,4%) пациентов в группе «ВИЧ+» и у 19 (44,1%) в группе «ВИЧ-» (p>0,05). Экстраплевральная торакопластика и адекватная химиотерапия привели к выраженному рассасыванию перикавитарных изменений у пациентов обеих групп. Летальность в послеоперационном периоде отсутствовала.

Статистически значимых различий в динамике вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией в ранние сроки после операции не выявлено: на 3 сутки после операции средний показатель составил 22764±1212 копии/мл, в то время как до операции составлял 86279±2273 копий/мл (p>0,05). Однако в конце третьей недели послеоперационного периода, на фоне положительной рентгенологической динамики и уменьшения числа бактериовыделителей, средняя вирусная нагрузка значительно уменьшилась и составила 937±198 копии/мл (p<0,05). До операции количество *CD4*+-лимфоцитов у 27 пациентов (77,1%) превышало 350 (392±42) клеток/мкл. В конце третьей недели после операции у 29 (82,9%) количество *CD4*+-лимфоцитов превышало 370 (383±13) клеток/мкл. Связь уровня вирусной нагрузки и количества CD4+-лимфоцитов с интраоперационными и послеоперационными осложнениями не выявлена (p>0,05).

Завершили интенсивную фазу противотуберкулезной терапии в стационаре 30 (85,7%) больных группы «ВИЧ+» и 41 (95,3%) группы «ВИЧ-», что свидетельствует о меньшей приверженности лечению больных с ВИЧ-инфекцией (p>0,05). Прогрессирования туберкулеза в сроки от 6 недель до 6 месяцев после операции не зафиксировано.

Иллюстрирует адекватность избранной лечебной тактики следующий клинический пример.

Больной Д., 49 лет. Болен туберкулезом более 10 лет. Туберкулез легких выявлен в местах лишения свободы (МЛС), там же одновременно выявлена и ВИЧ-инфекция. Активно употребляет наркотики, злоупотребляет алкоголем, курит, индекс курения 43,75 пачка/лет, не женат, не работает. Периодически прерывал лечение. К 2021 г. сформировался двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких с очагами отсевов по всем легочным полям МБТ (+) МЛУ, лечение по IV режиму противотуберкулезной химиотерапии, рис.1.

АРТ возобновлена в 2021 г., на фоне лечения уровень *CD4*+-лимфоцитов более 300 клеток/мкл с низкой вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ <1000 копий/мл). В ноябре 2021 г. больному выполнена левосторонняя пятиреберная экстраплевральная

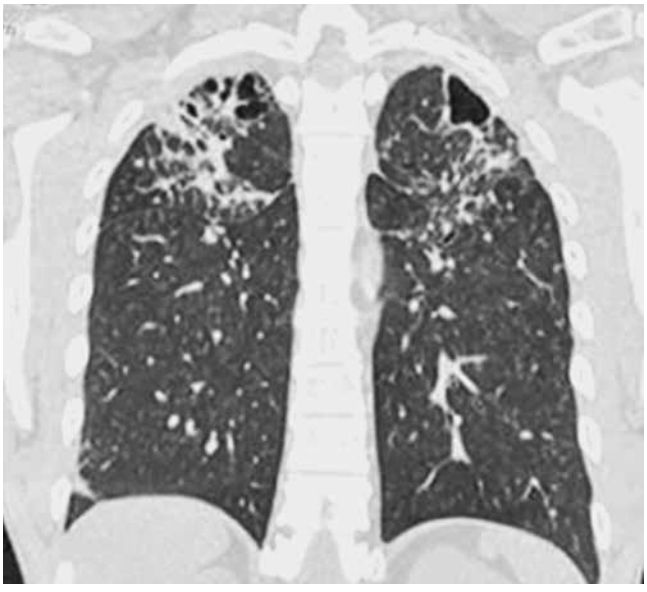


Рис. 1. *Больной Д. 49 лет. Сканы компьютерной томографии во фронтальной проекции до операции.*

Fig. 1. *Patient D. 49 years old. Computed tomography scans in frontal view before surgery.*

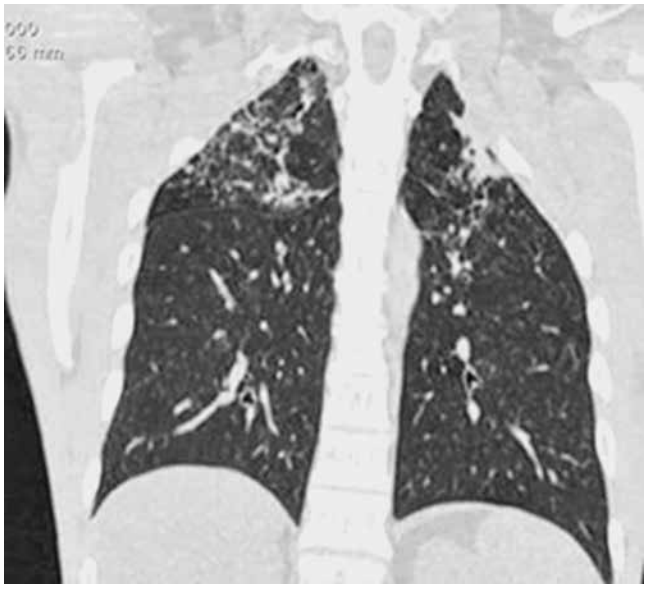


Рис. 2. *Больной Д. 49 лет. Скан компьютерной томографии во фронтальной проекции через 6 месяцев после второго этапа.*

Fig. 2. *Patient D. 49 years old. Computed tomography scan in frontal view 6 months after the second stage.*

торакопластика. Длительность операции 116 минут. Кровопотеря 500 граммов. После операции осложнений не было. Через 28 суток выполнена правосторонняя четырехреберная экстраплевральная торакопластика. Длительность операции 105 минут. Кровопотеря 350 граммов. Послеоперационный период без особенностей. Через 4 недели после второй операции, согласно данным посева на жидкие среды, прекратилось бактериовыделение. Полости распада закрылись через полгода после выполнения второй операции (по данным КТ ОГК от марта 2022 г.), рис. 2.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует, что у больных деструктивным (односторонним или двухсторонним) туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией показанием для экстраплевральной торакопластики является распространенный процесс с деструкцией в пределах трех сегментов и обсеменением на 5 и более сегментов, в том числе и у пациентов при низких и крайне низких показателях спирометрии (ЖЕЛ менее 37%), что практически исключает возможность выполнения резекции легкого. Не отмечено негативного влияния операции экстраплевральной торакопластики на уровень *CD4*+-лимфоцитов на третьи сутки и в конце третьей недели после операции. Непосредственные результаты операции экстра-плевральной торакопластики по поводу деструктивного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией свидетельствуют, что по эффективности и частоте послеоперационных осложнений они не отличается от больных туберкулезом с ВИЧ-негативным 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. Алказ Д.В., Басек Т.С., Джамшедов Д.Ш., Елькин А.В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №2. – С. 11-15.
2. Алказ Д.В., Басек Т.С., Пашина Ю.И., Джамшедов Д.Ш., Пантелеев А.М., Елькин А.В. Частота и характер осложнений после резекций легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т.177, №5. – С. 74-79.

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshedov D.Sh., Elkin A.V. The impact of medical and social factors on outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 11-15. (In Russ.)
2. Alkaz D.V., Basek T.S., Pashina Yu.I., Dzhamshedov D.Sh., Panteleev A.M., Elkin A.V. Frequency and nature of complications after lung resections for tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.)

3. Гиллер Д.Б., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Ениленис И.И., Щербакова Г.В., Роменко М.А., Добрин Р.Р., Фролова О.П. Результаты хирургического лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – №2. – С. 49-59.

4. Иванов А.В., Малов А.А., Кичигин В.А., Кичигина О.В. Торакопластика в лечении деструктивного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №1. – С. 59-60.

5. Калиберда Р.С., Харитонов П.Ю. К вопросу о показаниях к различным видам торакопластики при деструктивном туберкулезе легких // Дальневосточный медицинский журнал. – 2001. – №2. – С. 92-94.

6. Медяков А.С., Горбунов Н.Ю., Гатаутов Д.М., Гиллер Г.В., Графов А.А., Винницкая Л.П. Отсроченная экстраплевральная торакопластика как этап комплексного лечения больных с высоким риском пострезекционных рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – №3. – С. 59-60.

7. Пантелеев А.М., Басек Т.С., Никулина О.В. Безопасность хирургических методов лечения туберкулеза органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – №1-2. – С. 18-20.

8. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Радикальные резекции легких в лечении туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский альянс. – 2018. – №4. – С. 57-61.

9. Ситникова С.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 128-129.

10. Яковлев А.А., Дьячков А.Г., Мусатов В.Б., Айзсилниекс О.В., Стреляная Е.В., Авдошина Д.Д. Оценка приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих алкоголь // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, №1. – С. 29-35.

11. Яковлев Г.А. Торакопластика в лечении деструктивных форм туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных. Краткий обзор лекарственной устойчивости МБТ и режимов противотуберкулезной химиотерапии // Трансляционная медицина: от теории к практике сборник научных трудов 9-й всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов. – СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2021. с. 273–279.

12. Яковлев Г.А., Улюкин И.М., Орлова Е.С., Рассохин В.В., Горичный В.А. Лечение больных на фоне поражений легких в условиях коморбидности при позднем выявлении ВИЧ-инфекции и отсутствии АРВТ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10, №4. – С. 76-82.

3. Giller D.B., Koroev V.V., Kesaev O.Sh., Enilenis I.I., Scherbakova G.V., Romenko M.A., Dobrin R.R., Frolova O.P. Results of surgical treatment of fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Vestnik Tsentralnogo Nauchno-Issledovatelskogo Instituta Tuberkuleza,* 2021, no. 2, pp. 49-59. (In Russ.)

4. Ivanov A.V., Malov A.A., Kichigin V.A., Kichigina O.V. Thoracoplasty in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2019, vol. 97, no. 1, pp. 59-60. (In Russ.)

5. Kaliberda R.S., Kharitonov P.Yu. On the question of indications for various types of thoracoplasty for destructive pulmonary tuberculosis. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2001, no. 2, pp. 92-94. (In Russ.)

6. Medyakov A.S., Gorbunov N.Yu., Gatautov D.M., Giller G.V., Grafov A.A., Vinnitskaya L.P. Delayed extrapleural thoracoplasty as a stage of comprehensive treatment of patients facing a high risk of post-resection relapses of pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 59-60. (In Russ.)

7. Panteleev A.M., Basek T.S., Nikulina O.V. Safety of surgical method of chest tuberculosis treatment in HIV patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 18-20. (In Russ.)

8. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. Radical pulmonary resections in the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients. *Meditsinsky Alyans*, 2018, no. 4, pp. 57-61. (In Russ.)

9. Sitnikova S.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G. Impact of HIV infection on the outcomes of in-patient treatment of patients with HIV associated tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 128-129. (In Russ.)

10. Yakovlev A.A., Dyachkov A.G., Musatov V.B., Ayzsilnieks O.V., Strelyanaya E.V., Avdoshina D.D. Assessment of adherence to ARVT in HIV-positive patients with alcohol abuse. *Journal Infektologii*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.)

11. Yakovlev G.A. Thoracoplasty in treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients. A brief overview of drug resistance of tubercuous mycobacteria and anti-tuberculosis chemotherapy regimens. *Translyatsionnaya meditsina: ot teorii k praktike sbornik nauchnykh trudov 9-y vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov, aspirantov, molodykh uchenykh i spetsialistov.* [Translational medicine: from theory to practice, Abst. Book of the 9th All-Russian Scientific and Practical Conference of Students, Post Graduate Students, Young Scientists and Specialists]. St. Peterburg, SZGMU Im. I.I. Mechnikova Publ., 2021, pp. 273-279. (In Russ.)

12. Yakovlev G.A., Ulyukin I.M., Orlova E.S., Rassokhin V.V., Gorichny V.A. Treatment of patients against the pulmonary involvement in the conditions of comorbidity at late detection of HIV infection and without ART. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 76-82. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России»
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Яковлев Глеб Анатольевич
Аспирант кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (921) 936-29-98
E-mail: goodyakovlev@yahoo.com

Ионов Павел Михайлович
Аспирант кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (812) 322-02-11
E-mail: ionovpm@rambler.ru

Алказ Денис Васильевич
Аспирант кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (812) 303-50-00
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University, Russian Ministry of Health
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015

Gleb A. Yakovlev
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (921) 936-29-98
Email: goodyakovlev@yahoo.com

Pavel M. Ionov
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (812) 322-02-11
Email: ionovpm@rambler.ru

Denis V. Alkaz
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (812) 303-50-00
Email: denis.alkaz@gmail.com

Басек Тауфик Седыкович
К.м.н., ассистент кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (812) 303-50-00
E-mail: basekts@mail.com

Бояркин Григорий Михайлович
К.м.н., ассистент кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (812) 303-50-00
E-mail: greg_boyarkin@yahoo.com

Елькин Алексей Владимирович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
Тел.: +7 (812) 303-50-00
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

Taufik S. Basek
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (812) 303-50-00
Email: basekts@mail.com

Grigory M. Boyarkin
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (812) 303-50-00
Email: greg_boyarkin@yahoo.com

Aleksey V. Elkin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (812) 303-50-00
Email: aleksei.elkin@szgmu.ru

Поступила 24.05.2023

Submitted as of 24.05.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:616.24-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61

Эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких (метаанализ)

М.И. РОМАНОВА, А.И. ГАЙДА, А.В. АБРАМЧЕНКО, Г.Н. МОЖОКИНА, О.В. ЛОВАЧЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность хирургических методов лечения при разных формах туберкулеза легких с наличием деструкций (метаанализ).

Материалы и методы. Систематический поиск проводился в электронных библиографических базах данных, включая PubMed, Google Scholar. Осуществляли отбор когортных исследований, опубликованных с 01.01.2019 по 20.06.2023 гг., в которых проводилась оценка эффективности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом при использовании резекций различного объема. Для метаанализа было выбрано 9 исследований, опубликованных в 2019-2023 гг.

Результаты. Эффективность комплексного лечения с применением резекций различного объема у пациентов с деструктивными процессами в легких составила 85,3%. Успех хирургического лечения у больных ФКТЛ несколько меньше – 80,3%. При этом частота послеоперационных осложнений у больных ФКТЛ встречается чаще и может достигать 42,5%, тогда как в группе деструктивного туберкулеза составляет 27,3%. Часть послеоперационных осложнений потребовала повторные операции. Соотношение операций и пациентов составило: 3263 вмешательств на 1564 пациента (в среднем – 2,08 операций на пациента). Госпитальная летальность среди больных ФКТЛ после хирургического лечения составила 2,6%, а летальность от туберкулеза в течении 5 лет после операции – 4,8%. Частота рецидивов среди больных ФКТЛ после хирургического лечения составила 7,1%.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, фтизиохирургия, хирургическое лечение.

Для цитирования: Романова М.И., Гайда А.И., Абрамченко А.В., Можокина Г.Н., Ловачева О.В. Эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких (метаанализ) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 52–61. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61

Effectiveness of Surgical Treatment of Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis (Meta-Analysis)

M.I. ROMANOVA, A.I. GAYDA, A.V. ABRAMCHENKO, G.N. MOZHOKINA, O.V. LOVACHEVA

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

ABSTRACT

The objective: to study effectiveness of surgical methods for treatment of various forms of destructive pulmonary tuberculosis (meta-analysis).

Subjects and Methods. A systematic search was performed in electronic bibliographic databases, including PubMed and Google Scholar. Cohort studies published from January 1, 2019 to June 20, 2023 were selected, those studies were aimed to assess effectiveness of surgical treatment in patients with destructive tuberculosis using resections of various volume. For meta-analysis, 9 studies published in 2019 - 2023 were selected.

Results. The effectiveness of comprehensive treatment with resections of various volume in destructive pulmonary tuberculosis patients made 85.3%. The success of surgical treatment in patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis was somewhat less – 80.3%. At the same time, the incidence of postoperative complications in patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis was higher and could reach 42.5%, while in the group patients with destructive tuberculosis, it was 27.3%. Some postoperative complications required repeated operations. The ratio of surgeries to patients was the following: 3263 surgical interventions per 1564 patients (average 2.08 surgeries per patient). Hospital lethality among patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis after surgical treatment was 2.6%, and tuberculosis mortality within 5 years after surgery was 4.8%. The relapse rate among patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis after surgical treatment was 7.1%.

Key words: destructive tuberculosis, phthisiosurgery, surgical treatment.

For citation: Romanova M.I., Gayda A.I., Abramchenko A.V., Mozhokina G.N., Lovacheva O.V. Effectiveness of surgical treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 52–61. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61

Для корреспонденции:
Романова Мария Игоревна
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru

Correspondence:
Maria I. Romanova
Email: RomanovaMI@nmrc.ru

Введение

Одной из составляющих комплексного лечения деструктивного ТБ легких являются хирургические методы [5]. При этом анализ отечественной и мировой литературы свидетельствует, что нет единого мнения относительно необходимости хирургического вмешательства при туберкулезе легких [17]. Также разнятся приемы оценки эффективности лечения туберкулеза. В европейских странах учитывается эпидемическая опасность пациента для окружающих при назначении хирургических операций, при этом ориентируются на бактериоскопию мокроты, которая, как правило, отрицательна к моменту завершения курса химиотерапии [18]. Критерии эффективности химиотерапии в Российской Федерации учитывают «прекращение» бактериовыделения по культуральным методам и закрытие полостей распада в легких. Показания к хирургическому лечению туберкулеза и основные хирургические методы разработаны и внедрены в 60-х гг. XX века [13]. Прямым показанием к хирургическому лечению, по мнению большинства российских фтизиохирургов, является сохранение деструкции легочной ткани [1,12], которая при выявлении туберкулеза регистрируется у 40% больных [15]. На фоне современной ХТ большинство пациентов излечиваются от туберкулеза и полости деструкции заживают. Но при этом имеются пациенты с хроническим течением процесса, в основном поздно выявленные и не приверженные к лечению, у которых возможности химиотерапии не позволяют достичь абациллирования и/или заживления каверн. При этом достаточно часто в Российской Федерации оперируются пациенты с туберкулемами [2], а доля фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) среди оперированных достигает лишь 16,2% [16]. По другим данным, среди оперированных было 68% ФКТЛ; 14,2% – туберкулема с распадом; 10,7% – кавернозный туберкулез; 7,1% – казеозная пневмония [7]. Наиболее сложным контингентом являются больные ФКТЛ, при этом именно они в основном составляют резервуар туберкулезной инфекции [10].

На исход хирургического лечения влияет много факторов. У пациентов с обширными операциями, такими как лобэктомия, комбинированные резекции и пневмонэктомия, чаще наблюдается прогрессирование туберкулезного процесса в послеоперационном периоде, неэффективное лечение и рецидивы [6,12]. У пациентов с ФКТЛ и множественной лекарственной устойчивостью послеоперационные осложнения регистрировались в 22,7% случаев, летальность вследствие прогрессирования туберкулеза достигала 11% [4]. Для получения обобщающих данных был проведен метаанализ.

Цель исследования

Изучить эффективность хирургических методов лечения при разных формах туберкулеза легких с наличием деструкций (метаанализ).

Материалы и методы

Систематический поиск проводился в электронных библиографических базах данных, включая PubMed, Google Scholar. Осуществляли отбор когортных исследований за последние 4 года, опубликованные с 01.01.2019 по 20.06.2023 гг., в которых проводилась оценка эффективности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких при использовании резекций различного объема. Поиск в электронной библиографической базе Google Scholar проводился по ключевым словам «хирургическое лечение туберкулеза легких», «деструктивный туберкулез», «туберкулез легких с деструкцией». Обнаружено 50 публикаций, включая абстракты. Также был проведен поиск в электронной библиографической базе PubMed по ключевым словам «surgical treatment for tuberculosis». Включались только бесплатные полнотекстные статьи (Free full text), клинические исследования (Clinical Trial) и рандомизированные исследования (Randomized Controlled Trial), обнаружено еще 26 публикаций. Анализ отобранных статей показал, что 67 публикаций не соответствовали критериям включения – туберкулез легких и хирургическое лечение, поэтому не были включены в метаанализ (рис. 1). Не включались в анализ клинические примеры, обзоры и статьи, не содержащие конкретного материала по пациентам. В результате для метаанализа было отобрано лишь 9 исследований, опубликованных в 2019-2023 гг., включающих в общей сложности информацию о 3263 пациентах (табл. 1).

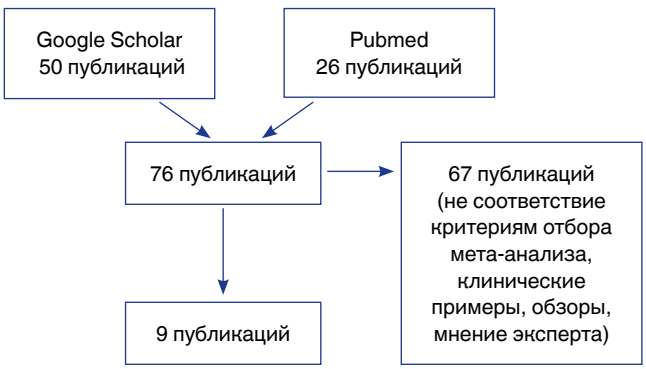


Рис.1. Схема набора материала
Fig. 1. *The chart for data collection*

Таблица 1. **Общая характеристика включенных в метаанализ исследований**

Table 1. **General characteristics of the patients included in the meta-analysis of studies**

№	Первый автор	Название статьи, год публикации, номер в списке литературы	Годы наблюдений	Страна	Показания к оперативному лечению	Вид оперативного вмешательства
1	Рейхруд М. В	Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких. 2019. [11]	2004-2014 гг.	Россия	Туберкулема, фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Резекции различного объема
2	Короев В.В.	Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. 2021. [7]	2011-2017 гг.	Россия	Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Сегментарные резекции, комбинированные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии
3	Yang Y.	Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis. 2021. [23]	2012-2018 гг.	Китай	Деструктивный туберкулез легких	Сегментарные, клиновидные резекции
4	Riskiyev A.	Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Tuberculosis Receiving Adjunctive Surgery in Uzbekistan. 2021. [21]	2017 г.	Узбекистан	Туберкулема с распадом, кавернозный туберкулез, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, цирротический туберкулез, казеозная пневмония	Сегментарные, комбинированные резекции, клиновидные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии
5	Vashakidze S.A.	Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis. 2021. [22]	2008-2012 гг.	Грузия	Кавернозный туберкулез, фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Сегментарные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии
6	Омельчук Д. Е.	Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции. 2022. [9]	1990-2015 гг.	Россия	Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Сегментарные резекции, комбинированные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии
7	Серезвин И. С.	Эффективность и безопасность пневмонэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. 2022. [15].	2012-2019 гг.	Россия	Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Пневмонэктомии
8	Пехтусов В.А.	Возможности хирургического метода в уменьшении резервуара туберкулезной инфекции в Тамбовской области.2022. [10]	2013-2020 гг.	Россия	Кавернозный туберкулез, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, казеозная пневмония	Сегментарные резекции, комбинированные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии
9	Омельчук Д. Е.	Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза. 2023. [8]	–	Россия	Фиброзно-кавернозный туберкулез	Сегментарные резекции, комбинированные резекции, лобэктомии, пневмонэктомии

В табл. 1 размещены статьи, включенные в метаанализ согласно дате публикации.

Краткая характеристика пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу деструктивного туберкулеза легких (ДТЛ), включенных в метаанализ, представлена в табл. 2.

В публикациях, включенных в метаанализ, показаны когорты пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу ДТЛ с 1990 по 2020 гг. (табл. 1). Во всех исследованиях преобладали пациенты молодого и среднего возраста. Все пациенты прошли курс химиотерапии в соответствии с актуальными

Таблица 2. **Характеристика пациентов на момент хирургического лечения по публикациям, включенных в метаанализ**

Table 2. **Characteristics of patients at the time of surgical treatment as per publications included in the meta-analysis**

Первый автор	Общее число пациентов	На момент хирургического лечения					Длительность наблюдения после операции
		МЛУ МБТ	МБТ(+)	2-стороннее поражение легких	Наличие осложнений специфического процесса	Сопутствующие заболевания	
	абс	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Рейхруд М. В.	111	57/49,5	43/38,7	н/д	н/д	н/д	3-9 лет
Короев В.В.	872	652/74,4	809/92,8	276/31,6	769/88,2	783/89,8	1-10 лет
Yang Y.	203	12/5,9	18/8,9	0	н/д	н/д	13,3+ 11,9 мес.
Riskiyev A.	81	33/40,7	70/86,4	7/8,6	23/28,4	н/д	3 года
Vashakidze S.A.	109	109/100	21/19,2	39/35,8	26/23,8	39/35,8	2-6 лет
Омельчук Д. Е. (2022)	847	н/д	483/57,0	н/д	2/0,2	20/2,3	3-6 мес
Серезвин И. С.	198	169/85,3	139/70,2	175/88,4	н/д	н/д	до 10 лет
Пехтусов В.А.	316	157/49,7	н/д	102/32,3	52/16,4	107/33,8	1-5 лет
Омельчук Д. Е. (2023)	526	216/41,1	200/38,0	н/д	21/4,0	205/39,0	н/д

Примечание: н/д – нет данных.
Note: n/a – data are not available.

руководствами (рекомендациями, инструкциями), действующими в их странах на тот период времени. Бактериовыделение на момент проведения хирургического лечения сохранялось у 1783/2947 (60,5%) пациентов, у 1450/2416 (60,0%) пациентов имелась множественная лекарственная устойчивость возбудителя. Двухстороннее поражение легких было отмечено у 599/1779 (33,7%) пациентов, включенных в 6 исследований. Сопутствующие заболевания имели 1154/ 1576 (73,2%) пациентов. Осложнения специфического процесса до операции были отмечены у 893/1779 (50,2%) пациентов (табл. 2). В исследованиях сообщалось, что у пациентов, направленных на хирургическое лечение, имелись следующие осложнения туберкулезного процесса или их исходы, а также сочетанные туберкулезные поражения: кровохарканье, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, плеврит, эмпиема плевры, дыхательная недостаточность, аспергиллема, стеноз бронха, туберкулезный спондилит, амилоидоз внутренних органов, легочно-сердечная недостаточность, туберкулезный отит, кахексия. Длительность наблюдения пациентов после операции в публикациях колебалась от 3 месяцев до 10 лет.

Для метааналитической оценки клинической эффективности резекций различного объема при ДТЛ использовали показатели: эффективное лечение; неэффективное лечение; рецидив туберкулеза после операции; послеоперационные осложнения; госпитальная летальность. В исследовании Yang Y. и Riskiyev A. эффективное лечение фиксировалось при получении отрицательных результатов бактериологического анализа мокроты. Во всех остальных исследованиях эффективное лечение отмечалось при отрицательных результатах бактериологического анализа мокроты и ликвидации полостей деструкции в легких.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе OpenMeta (Analyst). Метаанализ рассчитан по модели случайных эффектов методом DerSimonian-Larid. Результаты метаанализа представлялись в Видефорест-плот. Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2. Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты исследования.

Для расчета метаанализа показателей эффективности хирургического лечения ДТЛ были использованы девять исследований (табл. 3, 4).

На рис. 2 представлен форест-плот эффективности лечения ДТЛ. Метаанализ рассчитан по модели случайных эффектов методом DerSimonian-Larid для расчета доли пациентов, закончивших лечение эффективно. Была выявлена статистически значимая высокая гетерогенность представленных данных (P-value<0,001, I^2= 97,59%). Эффективное лечение среди пациентов составило 85,3% случаев (p<0,001; ОР=3,1 (95% ДИ: 79,3 – 91,3)).

Как видно на рис. 2, наибольшая эффективность лечения ДТЛ (более 95%) показана в исследованиях

Таблица 3. **Результаты хирургического лечения ДТЛ**

Table 3. **Results of surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis**

Источники	Общее число пациентов	Эффективное лечение	Неэффективное лечение	Послеоперационные осложнения	Повторные операции
	абс	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Рейхруд М.В	111	86/77,5	4/3,6	н/д	10/9,0
Короев В.В.	872	787/90,2	85/9,7	77/8,8	756/86,7
Yang Y.	203	200/98,5	3/1,5	26/12,8	0
Riskiyev A.	81	76/93,8	3/3,7	10/12,3	17/20,1
Vashakidze S.A.	109	82/75,3	26/23,8	9/8,26	н/д
Омельчук Д.Е. (2022)	847	н/д	н/д	305/36,0	337/39,8
Серезвин И.С.	198	129/65,1	9/4,5	94/47,5	29/14,6
Пехтусов В.А.	320	307/95,4	9/2,8	27/8,4	57/17,8
Омельчук Д.Е. (2023)	526	425/80,8	101/19,2	90/17,1	229/43,5

Примечание: н/д – нет данных.
Note: n/a – data are not available.

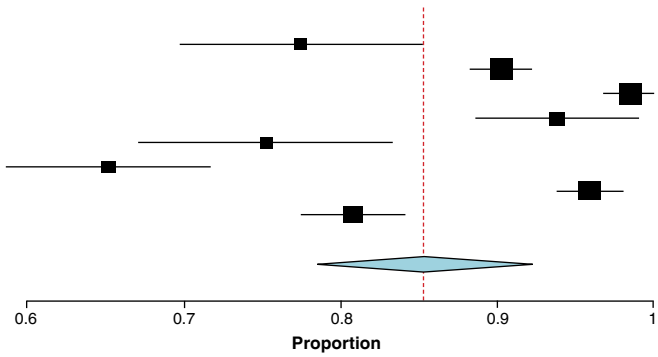


Рис. 2. *Эффективное лечение деструктивного туберкулеза*

Fig. 2. *Treatment efficiency of tuberculosis destructive*

Примечание: —■— вес исследования, здесь и на рис. 3, 4.

Note: —■— study weight, here and in Fig. 3, 4.

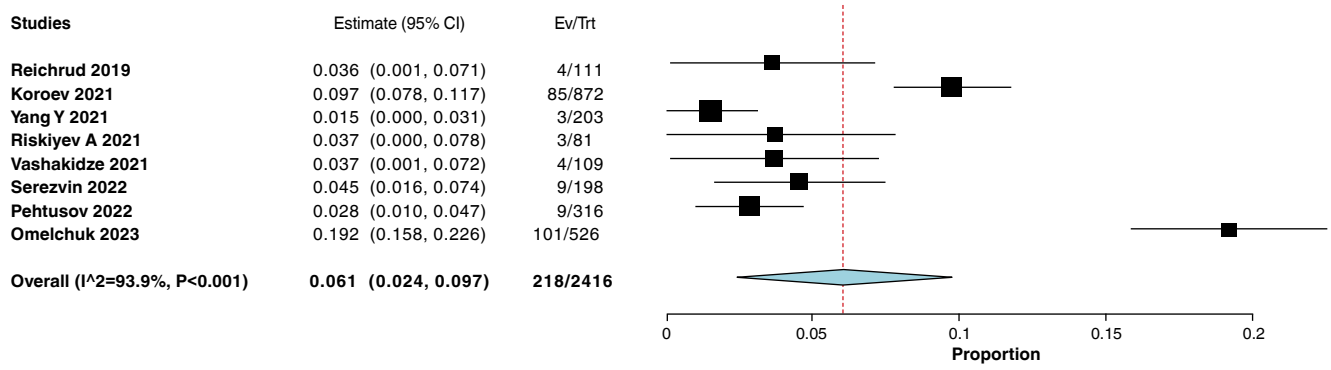


Рис. 3. *Неэффективное лечение ДТЛ*

Fig. 3. *Treatment failure of destructive pulmonary tuberculosis*

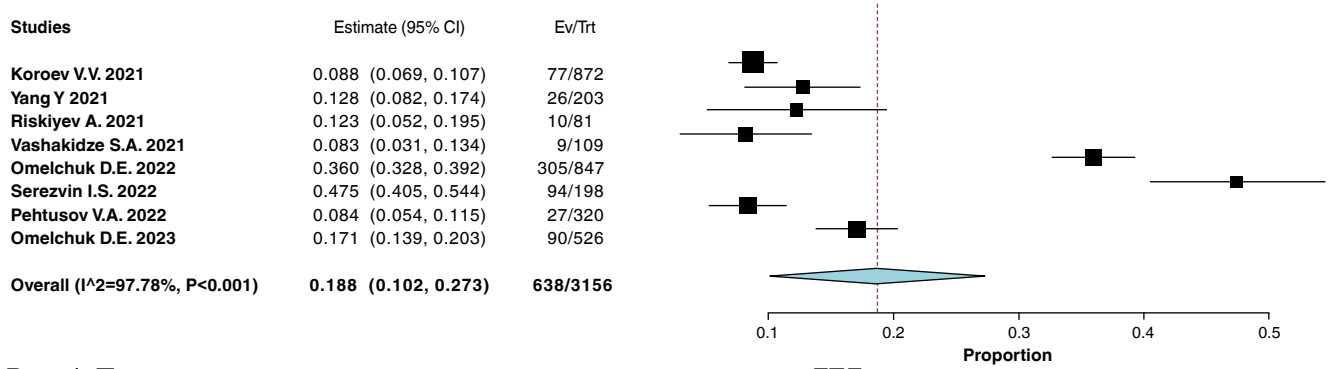


Рис. 4. *Послеоперационные осложнения при хирургическом лечении ДТЛ*

Fig. 4. *Post-operative complications of surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis*

Yang Y. и Пехтусова В.А. В исследовании Yang Y. выполнялись ограниченные резекции и только 5,9% пациентов имели МЛУ возбудителя. В исследовании Пехтусова В.А. кроме ограниченных резекций применялись и объемные хирургические вмешательства. Около половины пациентов имели МЛУ возбудителя, а у 32% пациентов было двухстороннее поражение легких.

На рис. 3 представлен форест-плот неэффективного лечения ДТЛ. Неэффективное лечение среди пациентов в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 6,1% случаев (p<0,001; ОР=2,1 (95% ДИ: 2,4– 9,7)).

Наибольшая частота неэффективного лечения отмечена в исследовании Омельчука Д.Е. (2023 г.) – 19,2%. При этом автор указал на высокую активность туберкулезного процесса на момент операции у ряда пациентов.

На рис. 4 представлен форест-плот послеоперационных осложнений при хирургическом лечении при ДТЛ. По данным метаанализа послеоперационные осложнения среди пациентов в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 18,8% случаев (p<0,001; ОР=4,4 (95% ДИ: 10,2 – 27,3)).

В своих исследованиях авторы сообщали о следующих послеоперационных осложнениях: остаточная плевральная полость; бронхиальный свищ; бронхоплевральный свищ; пневмоторакс; гемоторакс; легочное кровотечение; эмпиема плевральной полости; прогрессирование туберкулезного процесса; ателектаз части или всего оперированного легкого; нагноение послеоперационных ран; первичная несостоятельность культи бронха; послеоперационная пневмония; отек головного мозга; отек легких. Реже всего послеоперационные осложнения (менее 9%) были в исследованиях Короева В.В., Пехтусова В.А. и Vashakidze S.A. В исследовании Серезвина И.С. отмечена самая высокая доля послеоперационных осложнений (47%), что объясняется выполнением пневмонэктомий у всех пациентов. Для ликвидации послеоперационных осложнений ряду пациентов потребовались повторные операции. Соотношение операций и пациентов составило: 3263 вмешательства на 1564 пациента (в среднем – 2,08 операций на пациента), при этом у некоторых пациентов могло быть выполнено по 2, 3, 4 и более операций (в исследованиях сведений нет). Таким образом, для достижения указанных показателей эффективности понадобилось проведение повторных операций и соответственно значительные дополнительные затраты, что необходимо учитывать при планировании средств на лечение одного пациента. Наиболее часто повторные операции встречались в исследовании Короева В.В., так, у 872 оперированных пациентов выполнено 756 повторных операций.

Для расчета метаанализа по эффективности хирургического лечения пациентов с ФКТЛ были использованы результаты шести исследований

Таблица 4. **Результаты метаанализа эффективности хирургического лечения деструктивного туберкулеза**

Table 4. **Results of the meta-analysis of effectiveness of destructive tuberculosis surgical treatment**

Показатели	Результат
Эффективное лечение	85,3% (95% ДИ: 79,3 – 91,3)
Неэффективное лечение	6,1% (95% ДИ: 2,4 – 9,7)
Послеоперационные осложнения	18,8% (95% ДИ: 10,2 – 27,3)

(табл. 5, 6), в которых представлены данные 2464 пациентов. Отдаленные результаты лечения в виде оценки рецидивов (10 лет) и летальности (от 1 до 5 лет) оценены только в двух исследованиях: Короев В.В. (2021 г.) и Серезвин И.С. В исследовании Омельчук Д.Е. (2022 г.) оценена только безопасность хирургического лечения у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

На рис. 5 представлен форест-плот эффективности лечения ФКТЛ. Эффективное лечение среди пациентов в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 80,3% случаев (p<0,001; ОР=5,2 (95% ДИ: 70,2 – 90,5)).

Самый высокий показатель эффективности хирургического лечения больных ФКТЛ наблюдается в исследовании Короева В.В. – 90,3%, при этом у 872 пациентов было выполнено 1628 операций, то есть 756 повторных. На рис. 6 представлен форест-плот неэффективного лечения ФКТЛ. Неэффективное лечение среди пациентов с ФКТЛ в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 10,9% случаев (p<0,001; ОР=3,3 (95% ДИ: 4,4 – 17,3)).

Самая высокая доля пациентов, окончивших курс неэффективно, отмечено в исследовании Омельчука (2023 г.) – 19,2%. При этом автор указал на высокую активность туберкулезного процесса у ряда пациентов взятых на операцию.

Таблица 5. **Результаты хирургического лечения ФКТЛ легких**

Table 5. **Results of surgical treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis**

Показатели	Рейхруд М. В. *n*=21 абс/%	Короев В.В. *n*=872 абс/%	Омельчук Д. Е. (2022) *n*= 847 абс/%	Серезвин И. С. *n*=198 абс/%	Омельчук Д. Е. (2023) *n*=526 абс/%
Эффективное лечение	18/85,7	787/90,2	н/д	129/64,1	425/80,8
Неэффективное лечение	2/9,5	85/9,7	н/д	9/4,5	101/19,2
Послеоперационные осложнения	н/д	77/8,8	305/36,0	94/47,5	90/17,1
Госпитальная летальность	н/д	10/1,1	28/3,3	4/2,0	22/4,2
Летальность в срок до 5 лет	0	31/3,5	57/6,7	8/4,0	н/д
Рецидивы ТБ	н/д	77/8,8	н/д	10/5,0	н/д

Примечание: н/д – нет данных.
Note: n/a – data are not available.

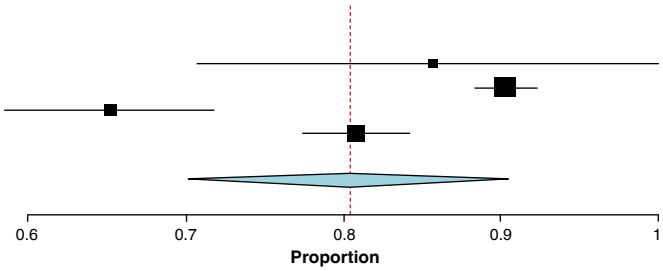


Рис. 5. *Эффективное лечение ФКТЛ*

Fig. 5. *Effective treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*
Примечание: —■— вес исследования, здесь и на рис. 6, 7, 8, 9, 10.
Note: —■— study weight, here and in Fig. 6, 7, 8, 9, and 10.

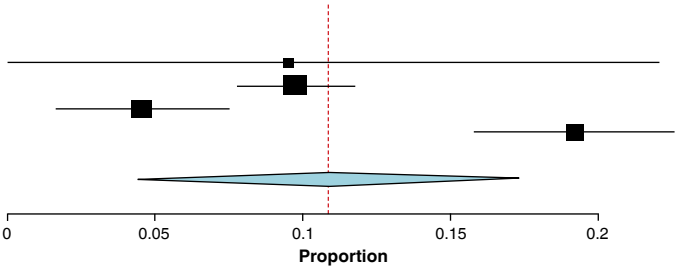


Рис. 6. *Неэффективное лечение ФКТЛ*

Fig. 6. *Treatment failure of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*

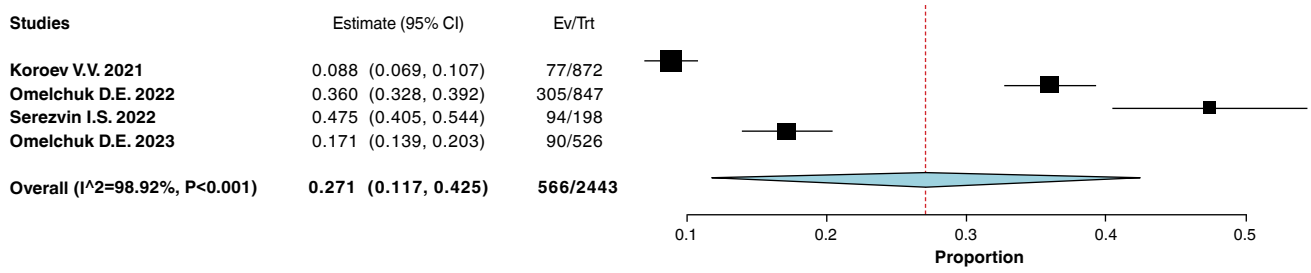


Рис. 7. *Послеоперационные осложнения при хирургическом лечении ФКТЛ*

Fig. 7. *Post-operative complications of surgical treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*

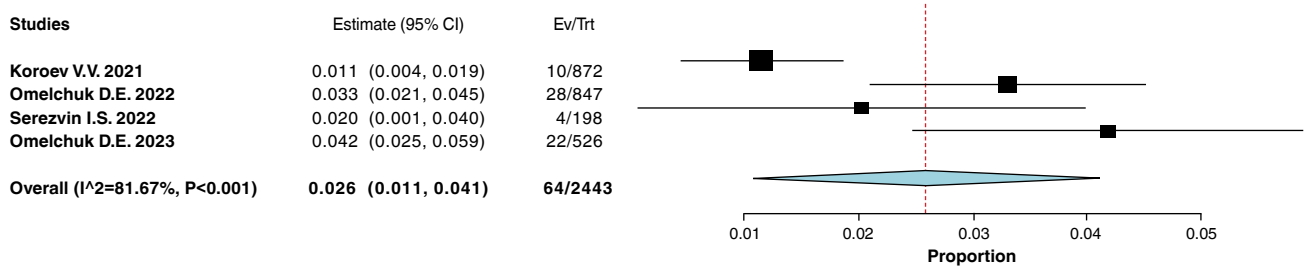


Рис. 8. *Госпитальная летальность при хирургическом лечении ФКТЛ*

Fig. 8. *Hospital lethality of surgical treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*

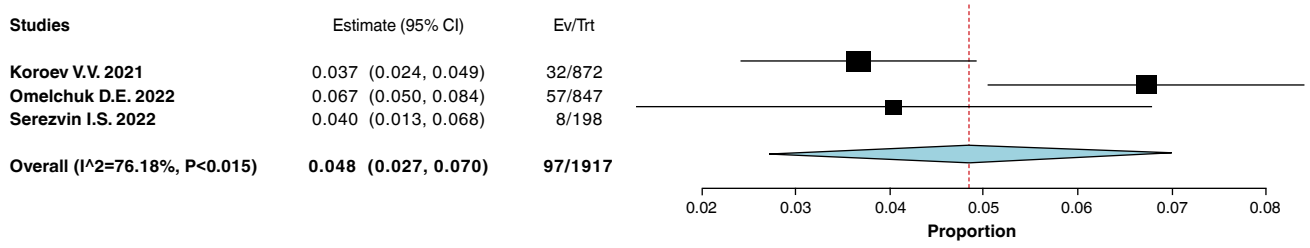


Рис. 9. *Летальность после хирургического лечения ФКТЛ*

Fig. 9. *Lethality after surgical treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*

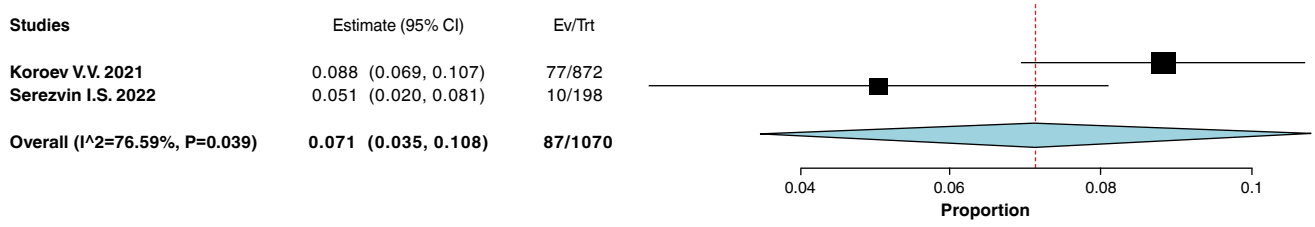


Рис. 10. *Рецидивы ТБ после хирургического лечения ФКТЛ*

Fig. 10. *Tuberculosis relapses after surgical treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis*

На рис. 7 представлен форест-плот послеоперационных осложнений при хирургическом лечении ФКТЛ. Послеоперационные осложнения среди пациентов с ФКТЛ в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 27,1% случаев (p<0,001; ОР=7,9 (95% ДИ: 11,7 – 42,5)).

В исследовании Серезвина И. С. отмечена самая высокая доля пациентов с послеоперационными осложнениями, достигающими 47,5%, что объясняется выполнением пневмонэктомий у всех пациентов.

На рис. 8 представлен форест-плот госпитальной летальности у прооперированных больных ФКТЛ, которая составила 2,6% случаев (p<0,001; ОР=0,8 (95% ДИ: 1,1 – 4,1)).

Наибольшая госпитальная летальность отмечалась в исследовании Омельчука (2022 г.), частота госпитальной смертности в его исследовании составила 4,2%. При этом автор указал на высокую активность туберкулезного процесса у ряда пациентов, взятых на операцию. На рис. 9 представлен

***Таблица 6*. Результаты метаанализа эффективности хирургического лечения ФКТЛ**

***Table 6*. Results of meta-analysis of effectiveness of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis surgical treatment**

Показатели	Результат
Эффективное лечение	80,3% (95% ДИ: 70,2 – 90,5)
Неэффективное лечение	10,9% (95% ДИ: 4,4 – 17,3)
Послеоперационные осложнения	27,1% (95% ДИ: 11,7 – 42,5)
Госпитальная летальность	2,6% (95% ДИ: 1,1 – 4,1)
Летальность в течение 1-5 лет	4,8% (95% ДИ: 2,7 – 7,0)
Рецидивы	7,1% (95% ДИ: 3,5 – 10,8)

форест-плот сроков летального исхода после хирургического лечения ФКТЛ. Летальность в течение 1-5 лет среди пациентов с ФКТЛ в оцениваемых исследованиях наблюдалось в 4,8% случаев (p<0,001; ОР=1,1 (95% ДИ: 2,7 – 7,0)).

На рис. 10 представлен форест-плот рецидивов туберкулеза после хирургического лечения ФКТЛ, которые составили 7,1% случаев (p<0,001; ОР=1,9 (95% ДИ: 3,5 – 10,8)).

Наибольшая летальность отмечалась в исследовании Омельчука (2022 г.) – 6,7%. При этом автор указал на высокую активность туберкулезного процесса у ряда прооперированных пациентов.

Рецидивы оценены в двух исследованиях: Короев В.В. (2021 г.) и Серезвин И.С. Длительность наблюдения в данных исследованиях достигала 10 лет (табл.6).

Заключение

Проведенный метаанализ показал высокую гетерогенность в представленных исследованиях по эффективности лечения, неэффективности лечения, послеоперационным осложнениям, госпитальной летальности, летальности сроком до 5 лет и рецидивам туберкулеза после операций. Этот момент не позволяет получить результат с высоким уровнем доказательности. По данным метаанализа эффективность комплексного лечения с применением резекций различного объема у пациентов с деструктивными процессами в легких составила 85,3%. Успех хирургического лечения у больных ФКТЛ несколько меньше – 80,3%. При этом частота послеоперационных осложнений у больных ФКТЛ встречается часто, и их доля может достигать 42,5%, тогда как в группе деструктивного туберкулеза, куда наряду с ФКТЛ входят и другие формы туберкулеза (в основном туберкулемы), доля послеоперационных осложнений значительно ниже – 27,3%. Часть послеоперационных осложнений потребовала повторные операции. Соотношение операций и пациентов составило: 3263 вмешательств на 1564 пациента (в среднем 2,08 операций на пациента). То есть достижение указанных показателей эффективности требует значительного повышения затрат, что необходимо учитывать при планировании и при принятии решения о необходимости операции или использовании альтернативных методов. Госпитальная летальность и летальность в срок 1-5 лет у больных ФКТЛ после хирургического лечения составила 2,6% и 4,8% соответственно, общая – 7,4%. Частота рецидивов среди больных ФКТЛ, которым наряду с консервативной терапией проведено хирургическое лечение при сроке наблюдения 1-10 лет, составила 7,1%. При этом, по данным исследований, проведенных в разных частях мира, частота рецидивов туберкулеза после консервативного лечения варьируется от 5,4% до 35% [2]. Поэтому на данный момент нет данных, свидетельствующих, что хирургическое лечение уменьшает частоту рецидивов у больных туберкулезом. Имеется лишь одно исследование в РФ, которое доказало отсутствие разницы в частоте рецидивов в Татарстане у больных с туберкулемами в двух группах – оперированные и неоперированные. При этом группа неоперированных пациентов была сложнее из-за сопутствующей патологии, а рецидивы туберкулеза протекали тяжелее в группе оперированных больных и часто требовали дальнейшего использования операций [2].

Ограничениями проведенного нами метаализа являются: ограничение возможности дифференцировки операций по объему резекций; различные сроки регистрации результатов лечения; различные критерии эффективности лечения в представленных исследованиях. Все это привело к высокой гетерогенности представленных данных, что снизило уровень доказательности.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян А. О., Баласанянц Г.С., Васильев И. В., Гиллер Д. Б., Казенный Б. Я., Краснов В. А., Краснов Д.В., Соколов Е.Г., Яблонский П. К. Клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Москва: МЗ РФ; 2013.
2. Валиев Р. Ш., Валиев Н.Р., Иксанов И.Я., Филатова М.С. Эпидемическое значение туберкулем легких, результаты их хирургического и нехирургического лечения, по данным Республики Татарстан // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 18-21.

REFERENCES

1. Avetisyan A. O., Balasanyants G.S., Vasiliev I.V., Giller D.B., Kazenny B.Ya., Krasnov V.A., Krasnov D.V., Sokolov E.G., Yablonskiy P.K. *Klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh*. [Guidelines on the use of surgery in pulmonary tuberculosis treatment]. Moscow, MZ RF Publ, 2013.
2. Valiev R.Sh., Valiev N.R., Iksanov I.Ya., Filatova M.S. Epidemic value of pulmonary tuberculomas, results of their surgical and conservative treatment as per the data of Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 4, pp. 18-21. (In Russ.)

3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17

4. Гаипов Г.Р. Хирургическое лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микробактерий туберкулеза // Здравоохранение Кыргызстана. – 2013. – №1. – С. 23-25.

5. Зетов А.Ш., Еримбетов К. Д. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (обзор) // Наука о жизни и здоровье. – 2016. – №. 3. – С. 6-12.

6. Короев В. В., Мартель И. И., Глотов А. А., Ениленис И. И., Бижанов А. Б., Имагожев Я. Г., Гиллер Д. Б. Обширные комбинированные резекции в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких // Сеченовский вестник. – 2012. – Т 2, № 8. – Р. 24-28.

7. Короев В.В. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: дис. … док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия /ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва. 2022. 186 с.

8. Омельчук Д Е., Краснов Д. В., Петренко Т. И., Большакова И. А., Дюрлюкова А. А. Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т.101, №1. – С. 41-47.

9. 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. – Т. 100, №. 4. – С. 33-40.

10. Пехтусов В.А. Возможности хирургического метода в уменьшении резервуара туберкулезной инфекции в Тамбовской области: дис. ... канд. мед. наук : 3.1.9 ; 3.1.26 / ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Москва. 2022. - 145 с.

11. Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко В.Г. Отдаленные результаты резекционных и коллапсо-хирургических вмешательств при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, № 12. – С.34-40.

12. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Радикальная резекция легких в лечении туберкулеза легких //Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2. – С. 56-59.

13. Рогожкин П.В., Колсанов А.В., Бородулина Е. А. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких в XXI веке // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №. 6. – С. 104-108.

14. Савинцева Е.В., Битнева А.М., Микина М.В., Инюшев Д.В. Медико-социальный портрет лиц, больных туберкулезом легких с множественной лекарственной. Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования // Форум молодых ученых. – 2019. – Т. 4, № 32. – С. 922-927.

15. Серезвин И.С., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность пневмонэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких // Медицинский Альянс. – 2022. – Т.10, № 1. – С. 47-57.

16. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Воробьев А. А., Борисов С. Е., Матвеева М. В. (2020). Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом на стационарном этапе ведения пациентов в городе Москве // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С.39-43.

17. Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. (2014). Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.

18. Dewan R.K. The challenge of pulmonary tuberculosis and the thoracic surgeon // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 111–115.

19. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851 [Accessed Dec 01, 2023].

20. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D., Amaral E.P., Barber D.L, Gonzales J., et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk // Nature. – 2014. – № 511. – P. 99 -103.

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.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17

4. Gaipov G.R. Surgical treatment of patients with multiple drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*, 2013, no. 1, pp. 23-25. (In Russ.)

5. Zetov A.Sh., Erimbetov K.D. Surgical treatment of drug resistant pulmonary tuberculosis (review). *Nauka o Zhizni i Zdorovye*, 2016, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)

6. Koroev V.V., Martel I.I., Glotov A.A., Enilenis I.I., Bizhanov A.B., Imagozhev Ya.G., Giller D.B. Large combined resections in the treatment of common destructive pulmonary tuberculosis. *Sechenovskiy Vestnik,* 2012, vol. 2, no. 8, pp. 24-28. (In Russ.)

7. Koroev V.V. *Khirurgicheskoye lecheniye fibrozno-kavernoznogo tuberkuleza legkikh. Diss. dokt. med. nauk.* [Surgery treatment of fibrous cavernous tuberculosis lungs. Doct. Diss.]. Moscow, 2022, 186 p.

8. Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A., Dyurlyukova A.A. Impact of multiple drug resistant tuberculous mycobacteria on the outcomes of lung resection for fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 41-47. (In Russ.)

9. 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.)

10. Pekhtusov V.A. *Vozmozhnosti khirurgicheskogo metoda v umenshenii rezervuara tuberkuleznoy infektsii v Tambovskoy oblasti. Diss. kand. med. nauk.* [Possibilities of the surgical method in reducing the reservoir of tuberculosis infection in Tambov Region. Cand. Diss.]. Moscow, 2022, 145 p.

11. Reykhrud M.V., Krasnov D.V., Avdienko K.A., Grischenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko V.G. Postpones outcomes of resection and collapse surgical interventions for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 34-40. (In Russ.)

12. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. Радикальная резекция легких в лечении туберкулеза легких. *Nauka i Innovatsii v Meditsine*, 2017, no. 2, pp. 56-59. (In Russ.)

13. Rogozhkin P.V., Kolsanov A.V., Borodulina E.A. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis patients in the XXIth century. *Khirurgiya. Journal im. N.I. Pirogova*, 2020, no. 6, pp. 104-108. (In Russ.)

14. Savintseva E.V., Bitneva A.M., Mikina M.V., Inyushev D.V. Medical and social characteristics of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Innovatsionnoye Razvitiye: Potentsial Nauki i Sovremennogo Obrazovaniya. Forum Molodykh Uchenykh*, 2019, vol. 4, no. 32, pp. 922-927. (In Russ.)

15. Serezvin I.S., Avetisyan A.O., Kudryashov G.G., Yablonskiy P.K. Efficacy and safety of pneumonectomy in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Meditsinsky Alyans*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 47-57. (In Russ.)

16. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Vorobyov A.A., Borisov S.E., Matveeva M.V. (2020). 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.)

17. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasiliev I.V. (2014). 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.)

18. Dewan R.K. The challenge of pulmonary tuberculosis and the thoracic surgeon. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2006, vol. 22, no. 2, pp. 111-115.

19. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851 Accessed December 01, 2023

20. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D., Amaral E.P., Barber D.L, Gonzales J. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature*, 2014, no. 511, pp. 99-103.

21. Riskiyev A., Ciobanu A., Hovhannesyan A., Akopyan K., Gadoev J,. Parpieva N. Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Tuberculosis Receiving Adjunctive Surgery in Uzbekistan // Int J Environ Res Public Health. –2021. – Vol.18, № 12. – P.6541. https://doi.org/10.3390/ijerph18126541

22. Vashakidze S.A., Gogishvili S.G., Nikolaishvili K.G., Avaliani Z.R., Chandrakumaran A., Gogishvili G.S., Magee M., Blumberg H.M., Kempker R.R. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis // Eur J Cardiothorac Surg. – 2021. – Vol.60, № 6. – P.1279-1285. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab337

23. Yang Y., Zhang S., Dong Z., Xu Y., Hu X., Jiang G., Fan L., Duan L. Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis // J Cardiothorac Surg. – 2021. – Vol.16, №1. – P. 22. https://doi.org/10.1186/s13019-021-01401-5

21. Riskiyev A., Ciobanu A., Hovhannesyan A., Akopyan K., Gadoev J,. Parpieva N. Characteristics and treatment outcomes of patients with tuberculosis receiving adjunctive surgery in Uzbekistan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 12, pp. 6541. https://doi.org/10.3390/ijerph18126541

22. Vashakidze S.A., Gogishvili S.G., Nikolaishvili K.G., Avaliani Z.R., Chandrakumaran A., Gogishvili G.S., Magee M., Blumberg H.M., Kempker R.R. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2021, vol. 60, no. 6, pp. 1279-1285. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab337

23. Yang Y., Zhang S., Dong Z., Xu Y., Hu X., Jiang G., Fan L., Duan L. Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 22. https://doi.org/10.1186/s13019-021-01401-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Романова Мария Игоревна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
Тел.: +7 (903) 537- 01-36

Гайда Анастасия Игоревна
К.м.н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: nsovca@yandex.ru
Тел.: +7 (911) 557- 04-35
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Абрамченко Анна Валентиновна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
Тел.: +7(495) 544-90-17
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Можокина Галина Николаевна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: mojokina@mail.ru
Тел.: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552

Ловачева Ольга Викторовна
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID:0000-0002-3091-4677

Поступила 20.04.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Maria I. Romanova
Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
Phone: +7 (903) 537- 01-36

Anastasiya I. Gayda
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: nsovca@yandex.ru
Phone: +7 (911) 557- 04-35
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Anna V. Abramchenko
Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: av.abramchenko@mail.ru
Phone: +7 (495) 544-90-17
ORCID: 0000-0002-9621-9271

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
Phone: + 7 (495) 688-41-85
ORCID: 0000-0002-5396-7552

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Submitted as of 20.04.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:159.9.072:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-62-67

Психологическое сопровождение хирургического лечения детей с туберкулезом органов дыхания

О.С. ШЕЛОУМОВА, Н.В. ЗОЛОТОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать динамику показателей психоэмоционального статуса детей с туберкулезом органов дыхания (ТОД) в периоперационном периоде на фоне психологического сопровождения.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов с ТОД в возрасте 7–12 лет с психологическим сопровождением хирургического лечения. Представлены данные психологического обследования в предоперационном, в раннем послеоперационном и позднем послеоперационном периодах.

Результаты. В предоперационном периоде у подавляющего большинства детей с ТОД выявлялся повышенный уровень нервно-психической напряженности (86,7% пациентов) и тревоги (73,3% пациентов). На фоне психологического сопровождения хирургического лечения, программа которого основана на применении психотерапевтического подхода EMDR и майндфулнесс, в раннем послеоперационном периоде наблюдалось достоверное снижение числа детей с повышенным уровнем нервно-психической напряженности – с 86,7% до 46,7% ($p<0,01$). В начале позднего послеоперационного периода показатели психоэмоционального статуса у подавляющего числа детей находились в диапазоне нормативных значений.

Ключевые слова: тревога, нервно-психическая напряженность, психологическое сопровождение, EMDR терапия, майндфулнесс, хирургическое лечение, туберкулез органов дыхания, дети.

Для цитирования: Шелоумова О.С., Золотова Н.В. Психологическое сопровождение хирургического лечения детей с туберкулезом органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 62–67. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-62-67

Psychological Support during Surgical Treatment of Children Ill with Respiratory Tuberculosis

O.S. SHELOUMOVA, N.V. ZOLOTOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze changes in psycho-emotional status of children ill with respiratory tuberculosis (RTB) in the perioperative period while the children were provided with psychological support.

Subjects and Methods. 15 respiratory tuberculosis patients aged 7–12 years who received psychological support during surgical treatment were enrolled in the study. The data of psychological examination in the preoperative, early postoperative and late postoperative periods are presented.

Results. In the preoperative period, the vast majority of children with respiratory tuberculosis showed a higher level of neuropsychic tension (86.7% of patients) and anxiety (73.3% of patients). When psychological support was provided during surgical treatment, the program of which was based on EMDR approach and mindfulness, in the early postoperative period, there was a significant decrease in the number of children with a high level of neuropsychic tension – from 86.7% to 46.7% ($p<0.01$). At the beginning of the late postoperative period, parameters of psychoemotional status in the overwhelming majority of children were within the range of normal values.

Key words: anxiety, neuropsychic tension, psychological support, EMDR therapy, mindfulness, surgical treatment, respiratory tuberculosis, children.

For citation: Sheloumova O.S., Zolotova N.V. Psychological support during surgical treatment of children ill with respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 62–67. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-62-67

Для корреспонденции:
Шелоумова Оксана Сергеевна
E-mail: oksanasheloumova@yandex.ru

Correspondence:
Oksana S. Sheloumova
Email: oksanasheloumova@yandex.ru

Введение

В последние годы психологическое сопровождение становится важным элементом комплексного подхода к лечению туберкулеза органов дыхания (ТОД) у детей и подростков. Психологическое сопровождение лечебного процесса позволяет смягчить стрессовую для ребенка ситуацию, связанную с отрывом от семейной обстановки, нарушением привычного образа жизни, ограничением непосредственного общения с прежними друзьями. В качестве отдельного направления в системе психологического сопровождения противотуберкулезного лечения детей и подростков в условиях стационара необходимо выделять оказание психологической помощи пациентам на этапе хирургического лечения.

По литературным данным, доля пациентов, испытывающих тревогу перед плановой операцией, даже малоинвазивной, оценивается в 50–70%. Торакальные же операции вызывают значительную предоперационную тревогу, особенно у детей [19]. Отмечается, что наличие более высокого уровня пред- и послеоперационной тревоги у детей коррелирует с более высоким уровнем послеоперационной боли [10]. Выявлена повышенная вероятность раневых осложнений и увеличение продолжительности пребывания в стационаре у пациентов с повышенной тревожностью или депрессией [9]. Показано, что психоэмоциональные и поведенческие нарушения сохраняются у определенного числа пациентов и в отдаленном периоде после операции [11].

Актуальность проблемы, связанной со стрессовым воздействием хирургического лечения, обусловила поиск исследователями различных методов оптимизации психоэмоционального состояния пациентов с использованием как фармакологических, так и немедикаментозных подходов. Ввиду наличия у фармакологических методов лечения ряда побочных эффектов, например, проблем с дыханием, сонливостью, взаимодействию с препаратами для анестезии, приоритетными становятся немедикаментозные вмешательства [21]. В имеющихся немногочисленных исследованиях подчеркивается значение психологических подходов для снижения предоперационной тревоги у детей [15]. В частности, приводятся данные, свидетельствующие об эффективности когнитивно-поведенческой терапии, музыкальной терапии, ароматерапии, просмотра видео перед операцией, гипноза [21], релаксационной терапии с управляемыми образами [6]. Также показано, что психологическая подготовка, включающая в себя информирование с помощью брошюры об анестезии и объяснения анестезиолога, по эффективности снижения предоперационной тревожности у детей не уступает премедикации мидазоламом [16].

Особую актуальность в настоящее время приобретает разработка и внедрение программ психологического сопровождения хирургического лечения на основе новейших высокоэффективных психотерапевтических подходов, одним из которых является EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) или ДПДГ (десенсибилизация и переработка движениями глаз). Еще в 2013 г. EMDR был рекомендован ВОЗ в качестве передового метода лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [22]. Результаты исследований указывают на высокую эффективность данного метода в терапии ПТСР у детей и подростков [12], а также в коррекции поведенческих проблем [20]. Наряду с этим показана эффективность EMDR в уменьшении симптомов фобии, проблем со сном, снижения уровня тревоги и депрессии у детей после ряда медицинских манипуляций и госпитализации [14].

В нашей стране целесообразность применения EMDR (ДПДГ) как метода с доказанной эффективностью отражена в опубликованных в 2023 г. Клинических рекомендациях «Посттравматическое стрессовое расстройство (взрослые)» (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) [1]. Наряду с терапией EMDR эффективными являются программы, включающие майндфулнесс или техники осознанности. Результаты исследований демонстрируют эффективность применения указанных методов для снижения уровня стресса и тревоги у детей с различными соматическими заболеваниями [12, 17], а также в улучшении регуляторных навыков, в том числе поведенческой саморегуляции [18].

Цель исследования

Анализ динамики показателей психоэмоционального статуса детей с ТОД на фоне психологического сопровождения хирургического лечения с применением методов EMDR и майндфулнесс.

Материалы и методы

Проведено проспективное нерандомизированное исследование, в которое были включены 15 пациентов ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») в возрасте 7–12 лет с ТОД, из них – 9 (60%) девочек и 6 (40%) мальчиков, в комплексном лечении которых применялись хирургические методы.

Для изучения психоэмоционального статуса использовали Цветовой тест Люшера (ЦТЛ) с последующим математическим анализом цветовых выборов в соответствии с расчетными формулами [2], а также Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [3]. Преимуществом данных методик является простота выполнения и быстрота проведения, что позволяет использовать их для экспресс-диагностики, в том числе в ОАРиИТ. Уровень нервно-психической напряженности оценивали с помощью

ЦТЛ. Наличие нервно-психической напряженности диагностировали в случаях, когда показатель суммарного отклонения от аутогенной нормы ЦТЛ был равен или превышал 4 балла. Наличие тревоги и депрессии регистрировали в случаях, когда показатели соответствующих шкал HADS превышали 7 баллов. Дополнительно проводилась клиническая беседа, направленная на выявление наличия страхов у ребенка, связанных с предстоящей операцией.

Оценка показателей психоэмоционального статуса проводилась в следующие сроки: в предоперационном периоде (после сообщения ребенку информации о предстоящей операции), в раннем послеоперационном периоде (на 2 сутки после операции) и в начале позднего послеоперационного периода (после перевода пациента в детское отделение). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью φ* критерия Фишера (углового преобразования Фишера). Статистически значимым считались различия при $p<0,05$. Алгоритм определения траектории психологического сопровождения на различных сроках хирургического лечения основывался на совокупной оценке показателей психоэмоционального статуса (рис. 1)

Предоперационный период

1) Наличие нормативного уровня нервно-психической напряженности, отсутствие тревоги, депрессии и страхов являлось показанием для проведения психологической подготовки к операции, предваряющейся оценкой информированности ребенка по вопросам предстоящего хирургического лечения. На основании указанных данных строилась беседа, проводимая совместно психологом и лечащим врачом, в процессе которой ребенку в доступной форме, с учетом его возрастных и индивидуальных психологических особенностей, объяснялась суть предстоящего хирургического лечения. В научной литературе отмечено, что понимание содержания и последовательности медицинских манипуляций дает ребенку ощущение контроля над ситуацией, что, в свою очередь, приводит к снижению тревоги и стресса [13].

Наряду с этим в предоперационном периоде осуществлялось обучение техникам эмоциональной регуляции. Использовалась техника майндфулнесс «Осознанное дыхание», способствующая снижению тревоги и улучшению засыпания, и техника EMDR

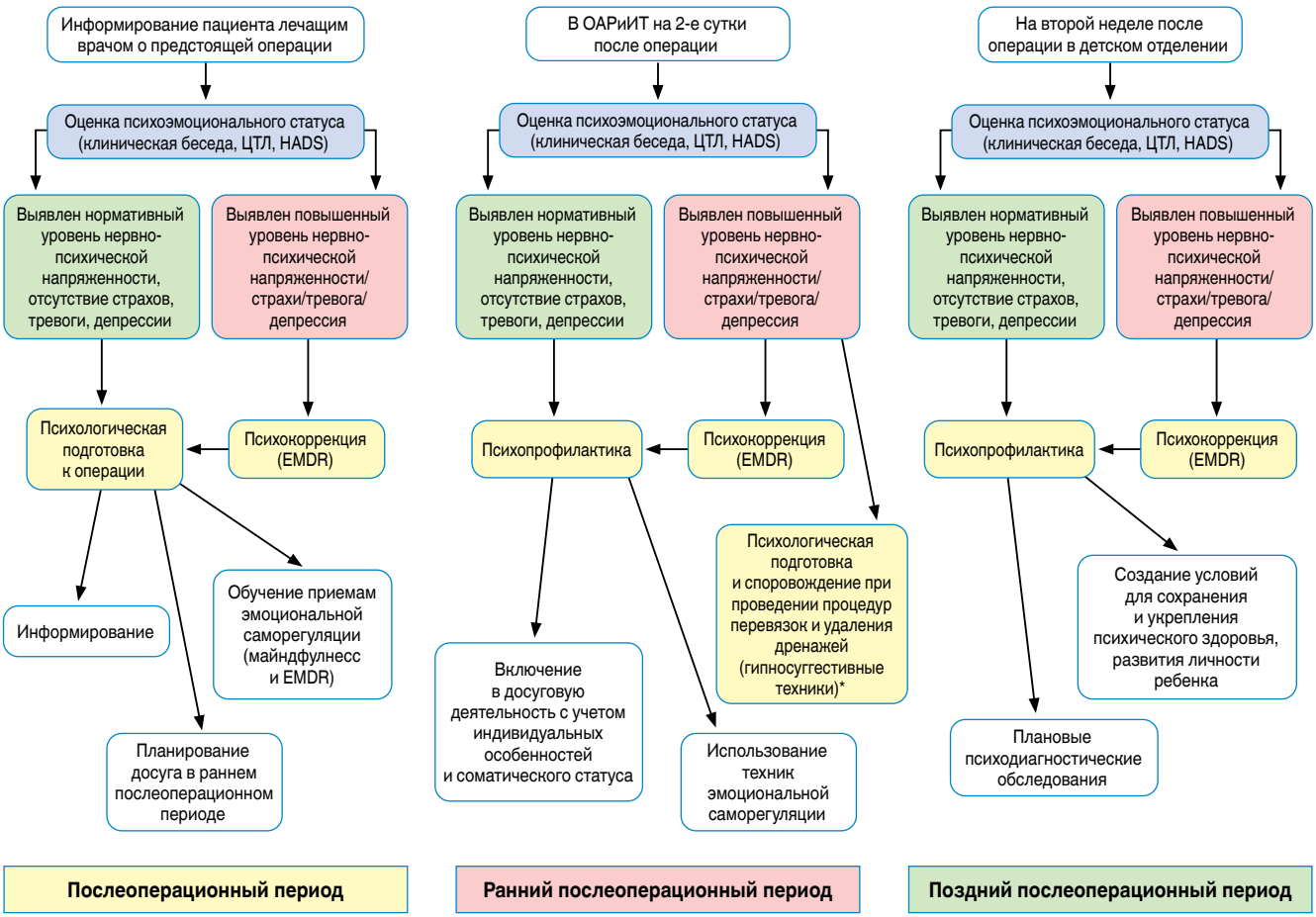


Рис. 1. *Алгоритм психологического сопровождения хирургического лечения детей с ТОД в ФГБНУ «ЦНИИТ»; * при выявлении страхов по поводу процедур перевязок и удаления дренажей*

Fig. *1 Procedure for psychological support during surgical treatment of children ill with respiratory tuberculosis at Central Tuberculosis Research Institute; * when identifying fears regarding changing bandages and drainage removal*

«Спокойное место», с помощью которой можно быстро восстановить эмоциональную стабильность в случае беспокойства [4]. При выполнении техники «Осознанное дыхание» после предварительного достижения состояния расслабления осуществлялась фокусировка внимания ребенка на процессе вдыхания и выдыхания воздуха через нос, на движениях грудной клетки и живота при вдохе и выдохе. Техника «Спокойное место», заключающаяся в актуализации воспоминания о месте, в котором ребенок чувствует себя спокойно и комфортно, сопровождалась тактильной билатеральной стимуляцией (БЛС) – поочередными постукиваниями ладонями скрещенных на груди рук по плечам/ладонями по коленям. Результаты нейробиологических исследований указывают на то, что тактильная БЛС улучшает доступ к наиболее репрезентативным приятным воспоминаниям, усиливая комфортные ощущения и чувство расслабления [7]. Также с пациентами проводилось психообразование по вопросу важности досуговой деятельности, как источника положительных эмоций для поддержания благоприятного эмоционального состояния в раннем послеоперационном периоде, выяснялись интересы и предпочтения ребенка.

2) Наличие повышенного уровня нервно-психической напряженности/тревоги/депрессии/страхов являлось показанием для проведения психокоррекции эмоционального состояния в подходе EMDR с использованием протокола EMD (eye movement desensitization – десенсибилизации движением глаз), предшествующего проведению психологической подготовки к операции [4]. Данный протокол предусматривает снижение уровня беспокойства до минимума, возможного для пациента, или до экологичного уровня, учитывающего текущие обстоятельства. Оценка производится с помощью SUD (scale of subjective units of distress) – 10-бальной шкалы субъективного беспокойства, измеряющей субъективную интенсивность беспокойства или дистресса, испытываемого ребенком в данный момент [8].

Ранний послеоперационный период

1) Наличие нормативного уровня нервно-психической напряженности, отсутствие тревоги, депрессии и страхов являлось показанием для проведения психопрофилактической работы, заключающейся в вовлечении ребенка в посильную досуговую деятельность с учетом выявленных в предоперационном периоде интересов, а также использовании техник эмоциональной регуляции.

2) Наличие повышенного уровня нервно-психической напряженности/тревоги/депрессии/страхов предусматривало проведение психокоррекции эмоционального состояния. При выявлении страха перед перевязками и удалением дренажей осуществлялась подготовка пациента к данным процедурам с использованием гипносуггестивных техник с последующим сопровождением психологом ребенка при проведении вышеуказанных манипуляций для поддержания благоприятного психоэмоционального состояния.

Критерии выбора траектории психологического сопровождения в позднем послеоперационном периоде после перевода пациента в детское отделение не отличались от предыдущих этапов (рис. 1). Психопрофилактическая работа на данном этапе была направлена на создание условий для сохранения и укрепления психического здоровья, развития личности ребенка.

Результаты исследования

Показатели психоэмоционального статуса детей в периоперационном периоде представлены в табл.1 Как видно из таблицы, у 13 (86,7%) детей в предоперационном периоде выявлялось наличие повышенного уровня нервно-психической напряженности, а также наличие тревоги – у 11 (73,3%) детей. На фоне психологического сопровождения наблюдалась положительная динамика характеристик психоэмоционального статуса: уже в раннем

Таблица 1. **Показатели психоэмоционального статуса пациентов в периоперационном периоде**

Table 1. **Parameters of the psycho-emotional status of patients in the perioperative period**

Характеристики	В предоперационном периоде, абс. (%)	В раннем послеоперационном периоде, абс. (%)	В начале позднего послеоперационного периода, абс. (%)
Уровень нервно-психической напряженности			
Повышенный	13 (86,7)	7 (46,7) a**	1 (6,7) b**c***
Незначительный (нормативный)	2 (13,3)	8 (53,3) a**	14 (93,3) b**c***
Тревога			
Наличие тревоги	11 (73,3)	9 (60,0)	2 (8,3) b***c***
Отсутствие тревоги	4 (26,7)	6 (40,0)	13 (86,7) b***c***
Депрессия			
Наличие депрессии	2 (13,3)	0 a*	0 c*
Отсутствие депрессии	13 (86,7)	15 (100,0) a*	15 (100,0) c*
Страхи			
Наличие страхов	7 (46,7)	3 (20,0)	0 c**
Отсутствие страхов	8 (53,3)	12 (80,0)	15 (100,0) c**

*Примечание: статистическая значимость по угловому преобразованию Фишера: a – между показателями в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, b – между показателями в раннем и позднем послеоперационном периоде, c – между показателями в предоперационном и позднем послеоперационном периоде; * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.*

*Note: statistical significance according to Fisher's angular transformation: a – between parameters in the preoperative and early postoperative period, b – between parameters in the early and late postoperative period, c – between between in the preoperative and late postoperative period; * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.*

послеоперационном периоде достоверно снизилось количество пациентов с повышенным уровнем нервно-психической напряженности – с 86,7% до 46,7% детей. К началу позднего послеоперационного периода абсолютное большинство (93,3%) детей имели нормативный уровень нервно-психической напряженности. Также к началу позднего послеоперационного периода, по сравнению с первичной оценкой, достоверно снизилось число детей с повышенным уровнем тревоги – с 73,3% до 13,0% детей.

Наличие страхов по поводу предстоящего оперативного вмешательства выявлялось в предоперационном периоде у 7 (46,7%) пациентов. Выявляемые в клинической беседе страхи были связаны в основном с анестезией и возможными болевыми ощущениями («боюсь, что не проснусь после операции», «боюсь, что будет очень больно»). В раннем послеоперационном периоде лишь у 3 (20%) пациентов обнаруживались переживания страха, которые ассоциировались с процедурами перевязок и удаления дренажей.

Заключение

1) В предоперационном периоде абсолютное большинство детей с ТОД характеризуются неблагоприятным психоэмоциональным статусом.

2) Положительная динамика показателей психоэмоционального статуса пациентов на фоне психологического сопровождения хирургического лечения с использованием подхода EMDR и майндфулнесс свидетельствует об эффективности применения данных методов для снижения стрессогенного воздействия хирургического лечения у детей с ТОД.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков» (рег. № 122041100210-4).
This study was carried out as a part of research topic “Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents” (Reg. No. 122041100210-4).
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Посттравматическое стрессовое расстройство»; 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/753_1 [Дата обращения 23 ноября 2023 г.]
2. Прохоров А. О. Методики диагностики и измерения психических состояний личности. – М.: ПЕР СЭ; 2004. – 176 с.
3. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство; 2007. – 256 с.
4. Шапиро Ф. Психотерапия эмоциональных травм с помощью движений глаз (EMDR): основные принципы, протоколы и процедуры: пер. с англ. – СПб.: ООО «Диалектика»; 2021. – 832 с.
5. Ahmad A., Larsson B., Sundelin-Wahlsten V. EMDR treatment for children with PTSD: Results of a randomized controlled trial // Nord J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 61. – P. 349–354.
6. Álvarez-García C., Yaban Z. Ş. The effects of preoperative guided imagery interventions on preoperative anxiety and postoperative pain: A meta-analysis // Complement Ther. Clin. Pract. – 2020. – № 38. – P. 101077. https//doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101077
7. Amano T., Toichi M. The Role of Alternating Bilateral Stimulation in Establishing Positive Cognition in EMDR Therapy: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study // PLoS One. – 2016. –Vol. 11, №10. – P.e0162735. https//doi.org/10.1371/journal.pone.0162735
8. Benjamin C. L., O'Neil K. A., Crawley S. A., Beidas R. S., Coles M., Kendall P. C. Patterns and predictors of subjective units of distress in anxious youth // Behav. Cogn. Psychother. – 2010. – Vol. 38, №4. – P. 497–504. https//doi.org/10.1017/S1352465810000287
9. Britteon P., Cullum N., Sutton M. Association between psychological health and wound complications after surgery // Br. J. Surg. – 2017. – Vol. 104, №6. – P. 769–776. https//doi.org/10.1002/bjs.10474
10. Jia Shermin C. Y., Sally C. W., Hong-Gu H. Anxiety and pain in children undergoing elective surgical procedures: a systematic review // JBI Libr. Syst. Rev. – 2012. – Vol.29, №10. – P. 1688–1737. https//doi.org/10.11124/01938924-201210290-00001
11. Kain Z. N., Mayes L. C., O'Connor T. Z., Cicchetti D. V. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1996. – Vol. 150, №12. – P. 1238–1245. https//doi.org/10.1001/archpedi.1996.02170370016002

REFERENCES

1. *Klinicheskiye rekomendatsii Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo.* [Guidelines for post-traumatic stress disorder]. 2023. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/753_1 Accessed November 23, 2023
2. Prokhorov A.O. *Metodiki diagnostiki i izmereniya psikhicheskikh sostoyaniy lichnosti.* [Methods for diagnosing and measuring the mental states of a person]. Moscow, PER SE Publ., 2004, 176 p.
3. Smulevich A.B. *Depressii v obschey meditsine. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Depression in general medicine. Guide for doctors]. Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2007, 256 p.
4. Shapiro F. *Psikhoterapiya emotsionalnykh travm s pomoshchyu dvizheniy glaz (EMDR): osnovnyye printsipy, protokoly i protsedury* (Russ. ed.: Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing: basic principles, protocols, and procedures). St. Petersburg, OOO Dialektika Publ., 2021, 832 p.
5. Ahmad A., Larsson B., Sundelin-Wahlsten V. EMDR treatment for children with PTSD: Results of a randomized controlled trial. *Nord. J. Psychiatry*, 2007, vol. 61, pp. 349-354.
6. Álvarez-García C., Yaban Z.Ş. The effects of preoperative guided imagery interventions on preoperative anxiety and postoperative pain: A meta-analysis. *Complement Ther. Clin. Pract.*, 2020, no. 38, pp. 101077. https//doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101077
7. Amano T., Toichi M. The Role of alternating bilateral stimulation in establishing positive cognition in EMDR therapy: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 10, pp. e0162735. https//doi.org/10.1371/journal.pone.0162735
8. Benjamin C.L., O'Neil K.A., Crawley S.A., Beidas R.S., Coles M., Kendall P.C. Patterns and predictors of subjective units of distress in anxious youth. *Behav. Cogn. Psychother.*, 2010, vol. 38, no. 4, pp. 497-504. https//doi.org/10.1017/S1352465810000287
9. Britteon P., Cullum N., Sutton M. Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br. J. Surg.*, 2017, vol. 104, no. 6, pp. 769-776. https//doi.org/10.1002/bjs.10474
10. Jia Shermin C.Y., Sally C.W., Hong-Gu H. Anxiety and pain in children undergoing elective surgical procedures: a systematic review. *JBI Libr. Syst. Rev.*, 2012, vol. 29, no. 10, pp. 1688-1737. https//doi.org/10.11124/01938924-201210290-00001
11. Kain Z.N., Mayes L.C., O'Connor T.Z., Cicchetti D.V. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1996, vol. 150, no. 12, pp. 1238-1245. https//doi.org/10.1001/archpedi.1996.02170370016002

12. Lack S., Brown R., Kinser P.A. An Integrative Review of Yoga and Mindfulness-Based Approaches for Children and Adolescents with Asthma // J. Pediatr. Nurs. – 2020. – № 52. – P. 76–81. https//doi.org/10.1016/j.pedn.2020.03.006

13. Lööf G., Andersson-Papadogiannakis N., Silén C. Children's own perspectives demonstrate the need to improve paediatric perioperative care // Nursing Open. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 1363–1371.

14. Meentken M. G., van der Mheen M., van Beynum I. M., et al. EMDR for children with medically related subthreshold PTSD: short-term effects on PTSD, blood-injection-injury phobia, depression and sleep. Eur. J. Psychotraumatol. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1705598. https//doi.org/10.1080/20008198.2019.1705598

15. Meletti D. P., Meletti J. F. A., Camargo R. P. S., Silva L. M., Módolo N. S.P. Psychological preparation reduces preoperative anxiety in children. Randomized and double-blind trial // J. Pediatr. – 2019. – Vol. 95, №5. – P. 545–551. https//doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.009

16. Seyedhejazi M., Sharabiani B.A., Davari A., Taghizadieh N. A comparison of preoperative psychological preparation with midazolam premedication to reduce anxiety in children undergoing adenotonsillectomy // Afr. J. Paediatr. Surg. – 2020. – Vol. 17, №1. – P. 10–14. https//doi.org/10.4103/ajps.AJPS_62_17

17. Stritter W., Everding J., Luchte J., Eggert A., Seifert G. Yoga, Meditation and Mindfulness in pediatric oncology – A review of literature // Complement Ther. Med. – 2021. – № 63. – P. 102791. https//doi.org/ 10.1016/j.ctim.2021.102791

18. Sun Y., Lamoreau R., O'Connell S., Horlick R., Bazzano A. N. Yoga and Mindfulness Interventions for Preschool-Aged Children in Educational Settings: A Systematic Review // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 11. – P. 6091. https//doi.org/10.3390/ijerph18116091

19. Tomaszek L., Cepuch G., Fenikowski D. Influence of preoperative information support on anxiety, pain and satisfaction with postoperative analgesia in children and adolescents after thoracic surgery: A randomized double blind study // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2019. – Vol. 163, № 2. – P.172–178. https//doi.org/10.5507/bp.2018.060

20. Wanders F., Serra M., & de Jongh A. EMDR Versus CBT for children with self-esteem and behavioral problems: A randomized controlled trial // Journal of EMDR Practice and Research. – 2008. – № 2. – P. 180–189.

21. Wang R., Huang X., Wang Y., Akbari M. Non-pharmacologic Approaches in Preoperative Anxiety, a Comprehensive Review // Front Public Health. – 2022. – Vol. 11, №10. – P. 854673. https//doi.org/ 10.3389/fpubh.2022.854673

22. WHO releases guidance on mental health care after trauma. Available at: https://www.who.int/news/item/06-08-2013-who-releases-guidance-on-mental-health-care-after-trauma [Accessed Dec 01, 2023]

12. Lack S., Brown R., Kinser P.A. An integrative review of yoga and mindfulness-based approaches for children and adolescents with asthma. *J. Pediatr. Nurs.*, 2020, no. 52, pp. 76-81. https//doi.org/10.1016/j.pedn.2020.03.006

13. Lööf G., Andersson-Papadogiannakis N., Silén C. Children's own perspectives demonstrate the need to improve paediatric perioperative care. *Nursing Open*, 2019, vol. 6, no. 4, pp. 1363-1371.

14. Meentken M.G., van der Mheen M., van Beynum I.M. et al. EMDR for children with medically related subthreshold PTSD: short-term effects on PTSD, blood-injection-injury phobia, depression and sleep. *Eur. J. Psychotraumatol.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 1705598. https//doi.org/10.1080/20008198.2019.1705598

15. Meletti D.P., Meletti J.F.A., Camargo R.P.S., Silva L.M., Módolo N.S.P. Psychological preparation reduces preoperative anxiety in children. Randomized and double-blind trial. *J. Pediatr.*, 2019, vol. 95, no. 5, pp. 545-551. https//doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.009

16. Seyedhejazi M., Sharabiani B.A., Davari A., Taghizadieh N. A comparison of preoperative psychological preparation with midazolam premedication to reduce anxiety in children undergoing adenotonsillectomy. *Afr. J. Paediatr. Surg.*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 10-14. https//doi.org/10.4103/ajps.AJPS_62_17

17. Stritter W., Everding J., Luchte J., Eggert A., Seifert G. Yoga, meditation and mindfulness in pediatric oncology – a review of literature. *Complement Ther. Med.*, 2021, no. 63, pp. 102791. https//doi.org/ 10.1016/j.ctim.2021.102791

18. Sun Y., Lamoreau R., O'Connell S., Horlick R., Bazzano A.N. Yoga and mindfulness interventions for preschool-aged children in educational settings: a systematic review. *Int. J. Environ Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 11, pp. 6091. https//doi.org/10.3390/ijerph18116091

19. Tomaszek L., Cepuch G., Fenikowski D. Influence of preoperative information support on anxiety, pain and satisfaction with postoperative analgesia in children and adolescents after thoracic surgery: A randomized double blind study. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2019, vol. 163, no. 2, pp. 172-178. https//doi.org/10.5507/bp.2018.060

20. Wanders F., Serra M., & de Jongh A. EMDR Versus CBT for children with self-esteem and behavioral problems: a randomized controlled trial. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2008, no. 2, pp. 180-189.

21. Wang R., Huang X., Wang Y., Akbari M. Non-pharmacologic approaches in preoperative anxiety, a comprehensive review. *Front Public Health*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 854673. https//doi.org/ 10.3389/fpubh.2022.854673

22. WHO releases guidance on mental health care after trauma. Available: https://www.who.int/news/item/06-08-2013-who-releases-guidance-on-mental-health-care-after-trauma Accessed December 01, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Шелоумова Оксана Сергеевна
Научный сотрудник лаборатории изучения психологических проблем туберкулеза
Тел. +7 (985)119-02-38
E-mail: oksanasheloumova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2323-2253

Золотова Наталья Владимировна
Старший научный сотрудник, заведующая лабораторией изучения психологических проблем туберкулеза
Тел. +7 (499) 785-91-54
E-mail: zolotova_n@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0048-4394

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Oksana S. Sheloumova
Researcher of Laboratory for Study of Psychological Problems Associated with Tuberculosis
Phone: +7 (985) 119-02-38
Email: oksanasheloumova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2323-2253

Natalya V. Zolotova
Senior Researcher, Head of Laboratory for Study of Psychological Problems Associated with Tuberculosis
Phone: +7 (499) 785-91-54
Email: zolotova_n@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0048-4394

Поступила 13.06.2023

Submitted as of 13.06.2023

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

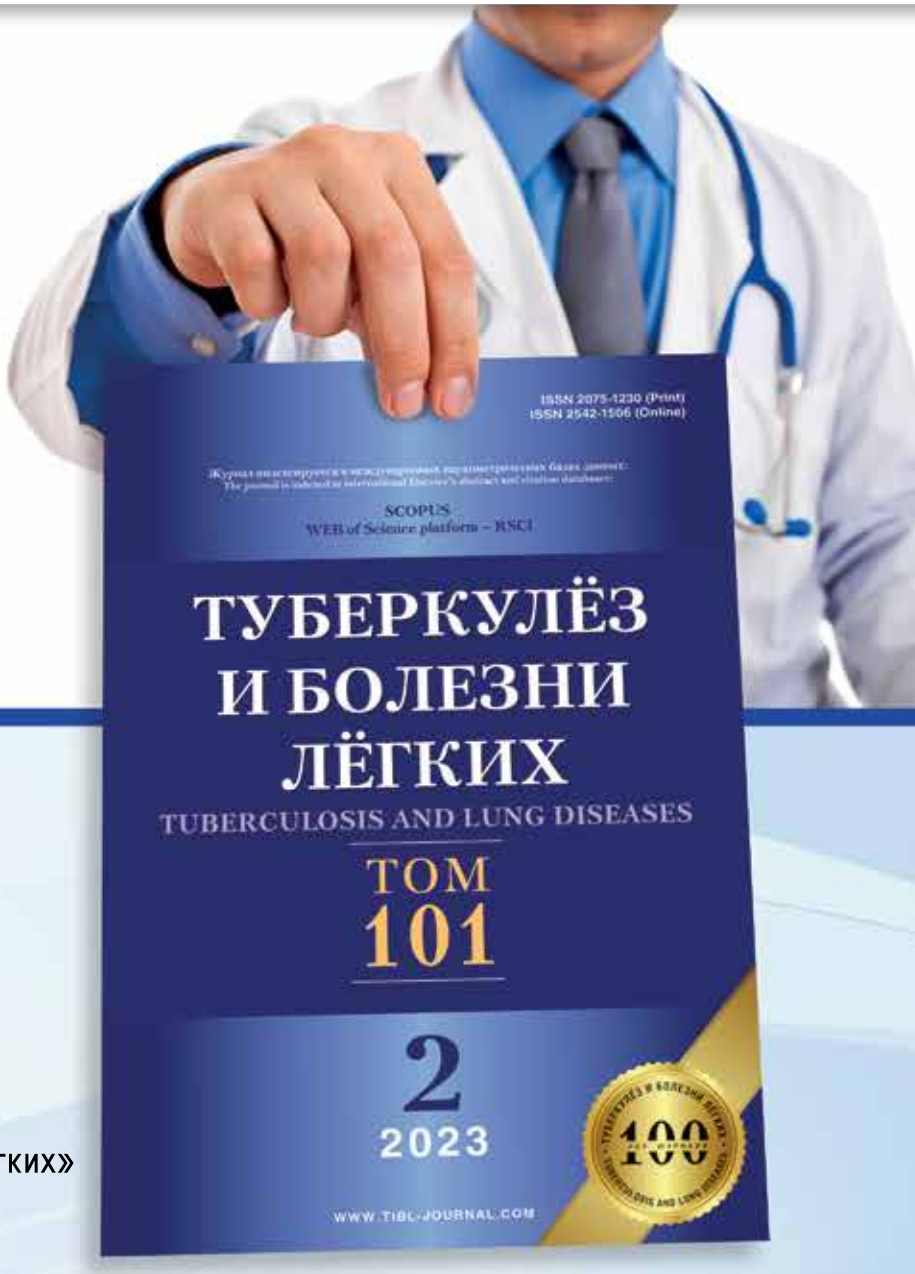
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ

Scopus

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.
«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.
«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.
«Проблемы туберкулёза»

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

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

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

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

В ПЕРЕЧНЕ ЖНВЛП

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МЛУ[1]

- **Малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем[1]**
- **Купирует симптомы интоксикации через 3 месяца у 80% пациентов[2]**
- **Закрывает полости распада в лёгких в 100% случаев через 6 месяцев[2,3]**
- **Прекращает бактериовыделение у 96% пациентов через 6 месяцев[2]**
- **Включён в клинические рекомендации МЗ РФ «Тубёркулез у взрослых» для лечения МЛУ –ТБ; Пре-ШЛУ-ТБ; ШЛУ-ТБ[4]**

Реклама. РУ ЛП-№(002816)-(РГ-RU)

Список литературы:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перхлозон® (РУ ЛП – 002816 от 20.07.2023).
2. Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К., Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с МЛУ возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. -- С. 61–67.
3. Айзиков Д. Л., Антонова Н. В., Сергиенко О. Б., Лазебный С.В., Лапырева И. А. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016 - С. 7–12.
4. Клинические рекомендации. Туберкулёз у взрослых. (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2).

ФАРМАСИНТЕЗ

pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 2, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-05:617-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-70-76

Комплексное лечение с использованием эндобронхиальных клапанов при генерализованном туберкулезе

Е.В. ЕГОРОВ, Т.А. НАУМОВА, А.И. ГАЙДА, Х.Б. ДАДАШЕВА, О.В. ЛОВАЧЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Приведен клинический случай генерализованного туберкулеза, проявлявшегося туберкулезным спондилодисцитом и диссеминированным туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью и двухсторонним множественным распадом. Химиотерапия, подобранная по лекарственной чувствительности возбудителя, последовательная установка двух эндобронхиальных клапанов и их длительное (18 мес.) совместное воздействие позволили излечить туберкулез легких с заживлением всех множественных двусторонних деструкций. Эти же схемы химиотерапии обеспечили излечение туберкулезного спондилодисцита. Наличие гепатита С не оказало негативного влияния на процесс лечения.

Ключевые слова: генерализованный туберкулез, лекарственная устойчивость МБТ, деструкция легких, эндобронхиальный клапан, клапанная бронхоблокация, спондилодисцит, гепатит С.

Для цитирования: Егоров Е.В., Наумова Т.А., Гайда А.И., Дадашева Х.Б., Ловачева О.В. Комплексное лечение с использованием эндобронхиальных клапанов при генерализованном туберкулезе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 70–76. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-70-76

Comprehensive Treatment of Generalized Tuberculosis with Endobronchial Valves

E.V. EGOROV, T.A. NAUMOVA, A.I. GAYDA, KH.B. DADASHEVA, O.V. LOVACHEVA

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

ABSTRACT

The article describes a clinical case of generalized tuberculosis manifested by tuberculous spondylodiscitis and disseminated pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance and bilateral multiple destruction. The chemotherapy regimen compiled according to the sensitivity pattern of the pathogen, sequential implantation of two endobronchial valves and their long-term (18 months) synergic effect made it possible to cure pulmonary tuberculosis with healing of all multiple bilateral destruction. The same chemotherapy regimens allowed achieving cure of tuberculous spondylodiscitis. Co-infection of hepatitis C provided no negative impact on the treatment course.

Key words: generalized tuberculosis, drug resistance of *M. tuberculosis*, lung destruction, endobronchial valve, valve bronchial block, spondylodiscitis, hepatitis C.

For citation: Egorov E.V., Naumova T.A., Gayda A.I., Dadasheva Kh.B., Lovacheva O.V. Comprehensive treatment of generalized tuberculosis with endobronchial valves. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 70–76. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-70-76

Для корреспонденции:
Егоров Егор Витальевич
E-mail: Egorovegor1705@gmail.com

Correspondence:
Egor V. Egorov
Email: Egorovegor1705@gmail.com

Введение

В структуре диссеминированных заболеваний легких туберкулез составляет от 3% до 35%, а в структуре впервые выявленного туберкулеза на диссеминированную форму приходится от 8% до 34,5% [7].

Диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) может представлять вариант первичного туберкулеза (милиарный туберкулез) или быть проявлением вторичного туберкулеза (подострый или хронически текущий диссеминированный туберкулез легких) [11]. В случае генерализованного туберкулеза наиболее часто сочетание ДТЛ с поражением мочеполовой системы или опорно-двигательного аппарата [10]. Характеризуется ДТЛ развитием множественных туберкулезных очагов по ходу кровеносных сосудов легких. Экссудативно-некротические реакции часто приводят к формированию деструкций, обычно двусторонних. Под воздействи-

ем лечения эти реакции переходят в продуктивное воспаление, что даже при излечении может повлечь развитие интерстициального склероза, фиброза, эмфиземы и деформации бронхиального дерева [11]. Лечение данной категории больных из-за перечисленных особенностей делает нежелательным или невозможным использование хирургических методов для ликвидации каверн [2,6]. Одним из методов в комплексной терапии деструктивного туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью, является технология установки эндобронхиального клапана (клапанная бронхоблокация), основанная на создании гиповентиляции в пораженном участке легкого [12]. Опубликованные исследования доказывают, что применение эндобронхиального клапана (ЭК) у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с полостями распада повышает эффективность из заживления до 70% [3]. Данный метод широко используется во фтизиатрии в основном при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких [1, 8, 5], есть сообщение о лечении ДТЛ [4], по лечению ДТЛ при генерализованном туберкулезе публикаций не обнаружено.

Мы располагаем значительным опытом комбинированного лечения таких пациентов. Схемы лечения, последовательности использования методов, их длительность и исходы нагляднее всего представить на конкретном клиническом примере генерализованного туберкулеза.

Больная В., 27 лет. Фтизиатрический анамнез: туберкулезом ранее не болела, туберкулезный контакт отрицает. Пациентка обратилась к участковому терапевту в апреле 2021 г. с жалобами на повышение температуры до 38,5°С., кашель с мокротой светлого цвета, боли в пояснице. При проведении компьютерной томограммы органов грудной клетки (КТ ОГК) и поясничной области позвоночника 14 мая 2021 г. выявлены изменения в легких в виде диссеминации от мелких очагов до зон консолидации. В сегментах легких *S2-3* правого и *S 1-2*, 6 левого легких визуализируются полости распада, наиболее крупные 30х20 мм и 24х21 мм. Имеется перелом тела позвонка *L2* неизвестной давности с очагом деструкции (рис. 1).

Пациентка была направлена на консультацию в противотуберкулезный диспансер (ПТД), где 04.06.2021 г. в мокроте методом микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Госпитализирована в стационар ПТД с клиническим диагнозом – Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+) 1 ГДН. Туберкулезный спондилодисцит. По результатам молекулярно-генетического исследования мокроты получена устойчивость ДНК МБТ к *HRESZ*. На врачебной комиссии 17.06.2021г. зарегистрирован туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Схема химиотерапии по режиму

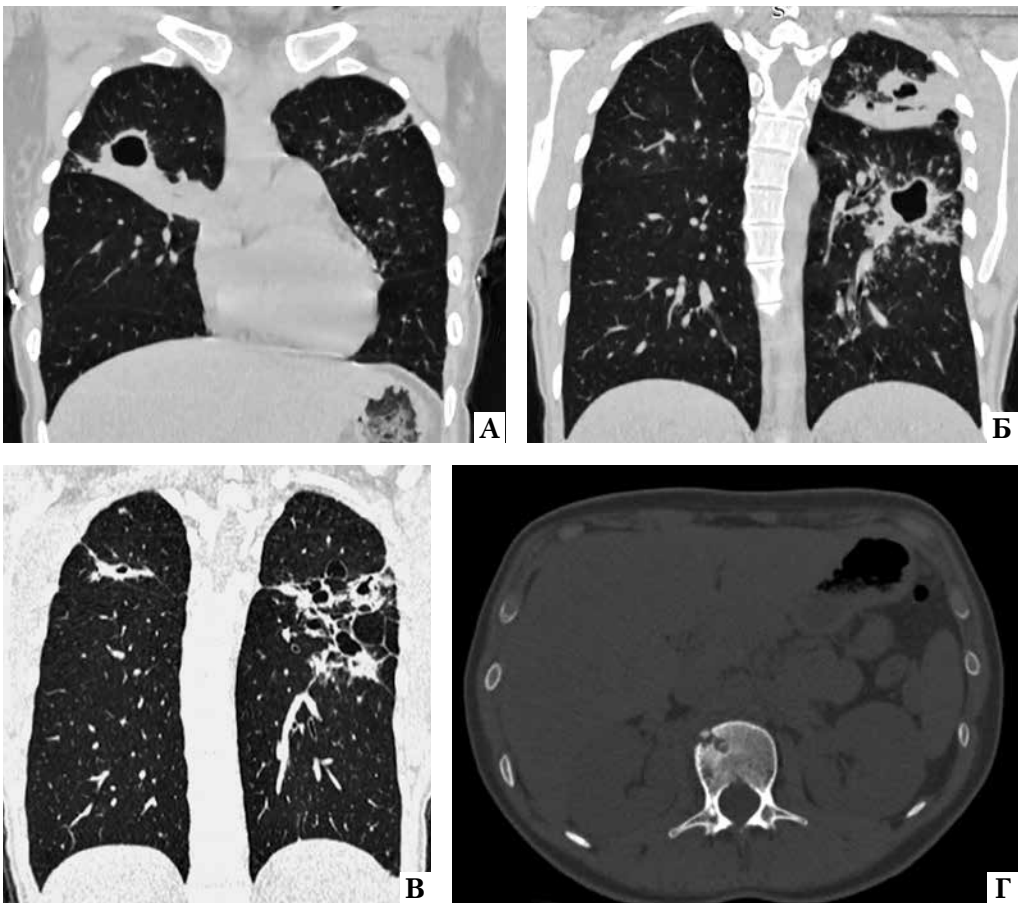


Рис. 1. *Больная В. КТ ОГК (реконструкция) и поясничной области позвоночника от 14.05.2021 г.: Диссеминированный процесс в легких: А – каверна S3 правого легкого; Б, В – каверны S1 – 2, S6 левого легкого. Г – участок деструкции в L2*

Fig. 1. *Patient V. CT scan (reconstruction) of the chest and lumbar spine as of May 14, 2021: Disseminated lesions in the lungs: A – a cavity in S3 of the right lung.; B, C – cavities in S1 – 2, S6 of the left lung. D – destruction in L2*

МЛУ-ТБ была начата 17.06.2021 г. в сутки: *Z 1.5 г, E 1.6 г, Trd 0.75 г, Pto 0.75 г, Cm 0.75 г, Lfx 0.75 г* (масса тела пациентки = 54 кг). При получении результатов посева мокроты с плотных питательных сред от 06.07.2021 г. выявлена дополнительная лекарственная устойчивость к *KmOfxLfxMfxEtoPAS* и 09.07.2021 г. зарегистрирован туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ). Для определения дальнейшей тактики ведения пациентка представлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ ФПИ», где было рекомендовано продолжить с 9.07.2021 г. лечение по схеме: *Bq (по схеме), Trd 0.75 г, Lzd 0.6 г, Cm 0.75 г, Imp 2.0 г + Amx 2.0 г /Pto 0.75 г.* При дообследовании поясничной области позвоночника по КТ 23.11.2021 г. отмечено появление натечника в области тела *L2* по сравнению с КТ от 14.05.2021, что было расценено как прогрессирование туберкулезного процесса (рис. 2).

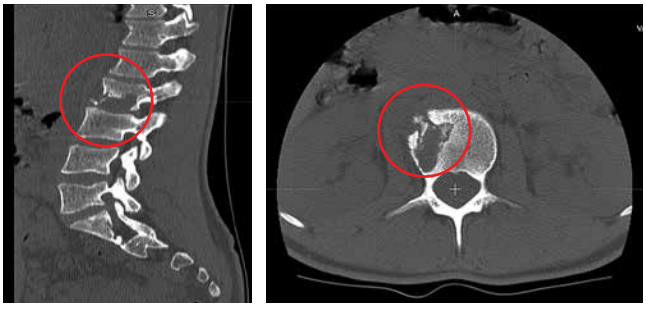


Рис. 2. *Больная В. КТ поясничной области позвоночника от 23.11.2021 г.*

Fig. 2. *Patient V. CT scan of the lumbar spine as of November 23, 2021*

На фоне лечения у пациентки появилось ощущение шума в ушах, что было расценено как нежелательное явление на Cm, и с 24.01.2022 г. препарат отменен. Учитывая патологию позвоночника и сложности в подборе схемы лечения, пациентке при повторной телемедицинской консультации рекомендована госпитализация в ФГБУ «НМИЦ ФПИ». При поступлении 04.02.2022 г. и дообследовании установлен клинически диагноз – Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада МБТ (+), пре-ШЛУ *(HRZESKmOfxLfxMfxEtoPAS)*, туберкулезный спондилодисцит тела *L2* позвонка (спондилитическая фаза), осложненный псоитом без неврологических нарушений, 1 ГДН. Сопутствующее заболевание: гепатит С. На момент поступления у пациентки наблюдались жалобы на слабость, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. В анализе крови: лейкоциты – 7,6 x 10^9/л, эритроциты – 3,88 x 10^{12}/л, гемоглобин – 114 г/л, лимфоциты – 25%. В мокроте КУМ и ДНК МБТ не выявлены. При контрольном КТ ОГК и поясничной области позвоночника 16.02.2022 г. – изменения *L2* без динамики, в легких положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации и очагов в обоих легких, истончения стенок полостей деструкции; размеры деструкции незначительно уменьшились, справа в *S3* до 30x20 мм, слева в *S1-2* до13x10 мм, в *S6* до 23x22 мм (рис. 3). Для усиления репаративных процессов в легких было решено применить установку эндобронхиальных клапанов ЭК [9]. Химиотерапию продолжить по прежней схеме (табл. 1).

Учитывая двусторонний деструктивный процесс, было решено первым этапом установить ЭК в верхнюю долю левого легкого, где были более обширные изменения. При этом учитывали, что ЭК положительно влияет на деструкции, расположенные в незаблокированных участках этого легкого и в другом легком [9]. Установка ЭК в верхнедолевой части бронха левого легкого была выполнена 18.03.2022 г. К этому моменту по режиму пре-ШЛУ-ТБ пациентка получила 274 дозы противотуберкулезных препаратов, достигнута положительная динамика туберкулезного процесса в виде улучшения общего состояния, уменьшения кашля, прекращения бактериовыделения (по всем методам). По заключению

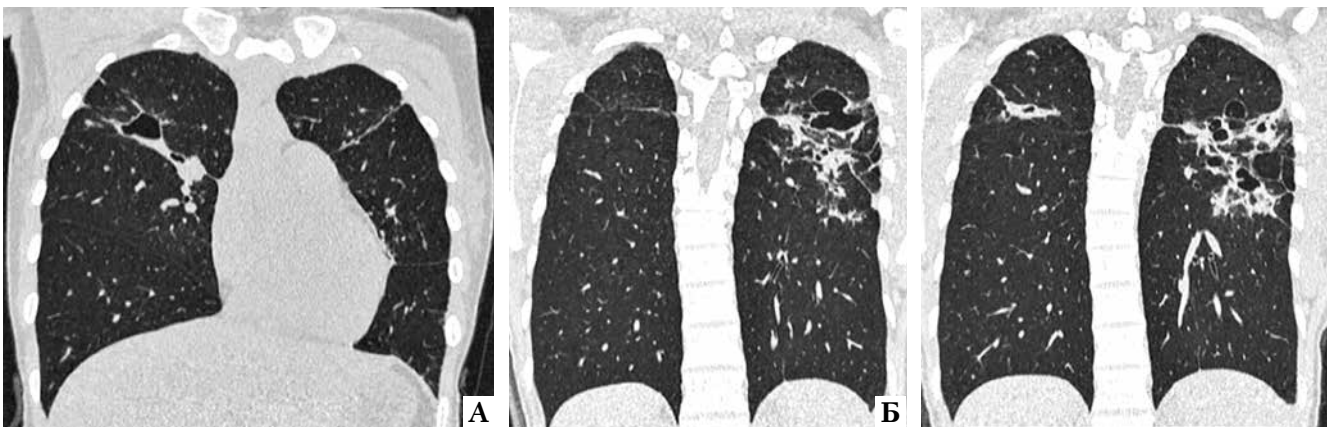


Рис. 3. *Больная В. КТ ОГК от 16.02.2022 г. (до установки ЭК) реконструкция: А – верхняя доля правого легкого; Б – верхняя доля левого легкого*

Fig. 3. *Patient V. Chest CT scan dated February 16, 2022 (before implantation of the endobronchial valve) reconstruction: A – upper lobe of the right lung; B – upper lobe of the left lung*

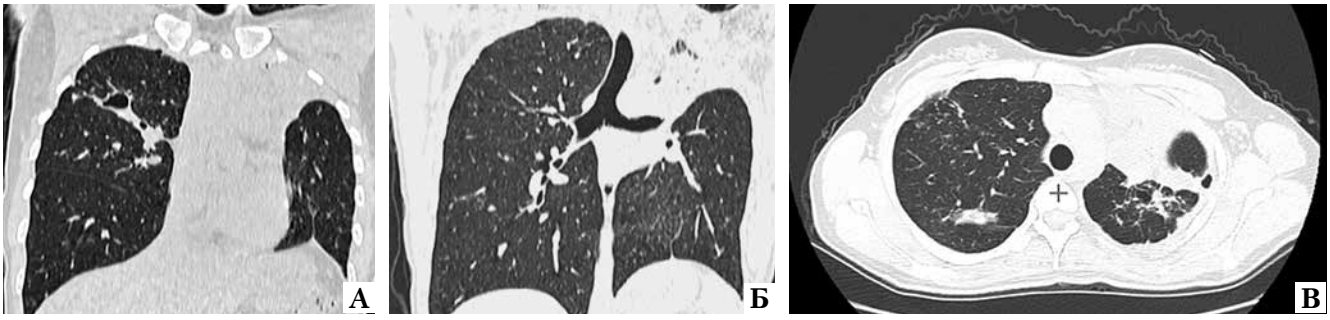


Рис. 4. *Больная В. КТ ОГК от 12.05.2022 (через 2 месяца после установки ЭК слева): А – каверна S3 правого легкого без изменений (реконструкция); Б (реконструкция), В – ателектаз верхней доли левого легкого*

Fig. 4. *Patient V. Chest CT scan dated May 12, 2022 (2 months after implantation of the endobronchial valve on the left): A – cavity in S3 of the right lung without changes (reconstruction); B (reconstruction), C – atelectasis of the upper lobe of the left lung*

специалиста фтизио-ортопеда, процесс в области L2 без отрицательной динамики, оперативное лечение не показано. Пациентка выписана по месту жительства для продолжения лечения амбулаторно по схеме: *Bq (по схеме), Cs 0.75 г, Lzd 0.6 г, Imp 2.0 г + Amx 2.0 г* под наблюдением противотуберкулезного диспансера и ФГБУ «НМИЦ ФПИ» дистанционно (табл. 1, 2).

Контрольная КТ ОГК – 12.05.2022 г. (через 2 мес. после установки ЭК), зарегистрирована следующая динамика: верхняя доля слева уменьшена в объеме и уплотнена (ателектаз – следствие КББ), полость в *S6* слева уменьшилась до 10х6 мм, нижняя доля подтянута кверху за счет ателектаза верхней доли. В правом легком в *S3* определяется участок негомогенного уплотнения легочной ткани и полость деструкции 20х10 мм (рис. 4).

Пациентка вызвана на краткосрочную госпитализацию в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» для установки второго ЭК в верхнедолевой бронх правого легкого. После установки ЭК 22.06.2022 г. в течение 5 дней проводилось наблюдение за состоянием пациентки, так как у нее в общей сложности из дыхания было выключено 8 (42%) из 19 сегментов легких. Убедившись, что таких объемов ей достаточно для обычного образа жизни (без выполнения физических нагрузок и упражнений), она была выписана для продолжения амбулаторного лечения по месту жительства. (табл. 1).

На фоне продолжающегося лечения по режиму пре-ШЛУ-ТБ и коллапсотерапии от воздействия двух ЭК у пациентки отмечалась положительная динамика. По данным КТ ОГК 05.08.2022 г., в верхней доле правого легкого полость деструкции уменьшилась до 16х8 мм, в верхней доле слева сохранялся ателектаз, полость в *S6* слева не определяется (рис. 5). Для коррекции дальнейшего ведения пациентки 19.08.2022 г. проведена телемедицинская консультация, на которой принято решение о продлении клапанной бронхоблокации до мая 2023 г. и химиотерапии. При контрольном КТ органов грудной клетки от 17.05.2023 г. перестала определяться полость в верхней доле правого

Таблица 1. **Режимы химиотерапии**

Table 1. **Chemotherapy regimens**

Период лечения		Схема ХТ	Количество доз ПТП
ДНК МБТ (+) ЛУ к H R E S Z			
Интенсивная фаза			
МЛУ-ТБ	Период лечения с 17.06.2021 г. по 09.07.2021 г.	Z 1.5г, E 1.6г, Trd 0.75г, Pto 0.75г, Cm 0.75г, Lfx 0.75г	22
Посев МБТ+ ЛУ H R E S Z Km Ofx Lfx Mfx Eto PAS			
Пре-ШЛУ- ТБ	с 09.07.2021 г. по 24.01.2022 г.,	Bq по схеме, Trd 0.75г, Lzd 0.6г, Cm 0.75г, Imp 2.0г +Amx 2.0г / Pto 0.75г	181
	Развитие НЯ – снижение слуха		
	с 24.01.2022 г. по 12.04.2022 г.	Bq по схеме, Trd 0.5г, Lzd 0.6г, + Imp 2.0г +Amx 2.0г/ Pto 0.75г	93
	Фаза продолжения		
	с 13.04.2022 г. по 28.06.2023 г.	Bq 0.2, Cs0.5, Lzd 0.6, Amx 2.0 +Imp2.0	359
Завершение лечения. Результат – клиническое излечение. Всего получено 655 доз			

Примечание: ЛУ – лекарственная устойчивость, НЯ – нежелательные явления; Z – пиразинамид, E – этамбутол, Lfx – левофлоксацин, Bq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Trd – теризидон, Pto – протионамид, Imp – имипенем, Amx – амоксиклав, Cm – капреомицин.

Note: DR – drug resistance, AEs - adverse events; Z – pyrazinamide, E – ethambutol, Lfx – levofloxacin, Bq – bedaquiline, Lzd – linezolid, Trd – terizidone, Pto – prothionamide, Imp – imipenem, Amx – amoxiclav, Cm – capreomycin.

Таблица 2. **События и динамика бактериовыделения на фоне лечения**

Table 2. **Events and changes in results of sputum tests during treatment**

Период госпитализации в ФГБУ НМИЦ ФПИ	Событие	Мокрота			
		Дата исследования	МГМ	ЛЮМ	ПОСЕВ
	17.06.2021 г. Лечения по МЛУ-ТБ	04.06.2021 г.	ДНК МБТ (+) ЛУ H, R, E, S, Z	3+	–
	с 09.07.2021 г. Лечения по пре-ШЛУ-ТБ	06.07.2021 г.		2+	3+
		09.08.2021 г.		1+	1+
		07.09.2021 г.		1+	1+
		02.10.2021 г.		1+	–
		11.11.2021 г.		-	–
		10.01.2022 г		2+	–
04.02.2022 – 25.03.2022	18.03.2022 г. Установка ЭК в верхнедолевой бронх левого легкого	05.02.2022 г.	ДНК МБТ (-)	–	–
		13.03.2023 г.		–	–
20.06.2022 – 30.06.2022	22.06.2022 г. Установка ЭК в верхнедолевой бронх правого легкого	15.06.2023 г.		–	–
20.06.2023 – 28.06.2023	21.06.2023 г. Удаление обоих ЭК	16.06.2023 г.		–	–

Примечание: МГМ – Молекулярно-генетический метод, ЛЮМ – Люминесцентная микроскопия, Посев – посевы на питательных средах.
Note: MGM – molecular genetic method, LUM – fluorescent microscopy, Culture – cultures on nutrient media.

легкого, сохранялся ателектаз в верхней доле левого легкого, полость в S6 не определялась (рис. 6).

На телемедицинской консультации в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» от 26.05.2023 г. рекомендовано удаление эндобронхиальных клапанов. Пациентка госпитализирована в НМИЦ ФПИ, где 21.06.2023 г. выполнено под наркозом удаление ЭК из левого верхнедолевого бронха (установленного 18.03.2022 г.) и ЭК из верхнедолевого бронха правого легкого (установленного 22.06.2022 г.). При этом особое внимание уделено восстановлению вентиляции верхней доли левого легкого, так как она находилась в состоянии ателектаза длительное время. Тщательное удаление грануляций и лечебный лаваж бронхов, расположенных дистальнее ЭК, позволили обеспечить свободную их вентиляцию и успешно разрешить ателектаз. Самочувствие пациентки после удаления ЭК – удовлетворительное, отмечает улучшение дыхания, особенно в верхних отделах слева, кашля нет. Выполнено контрольное КТ ОГК –

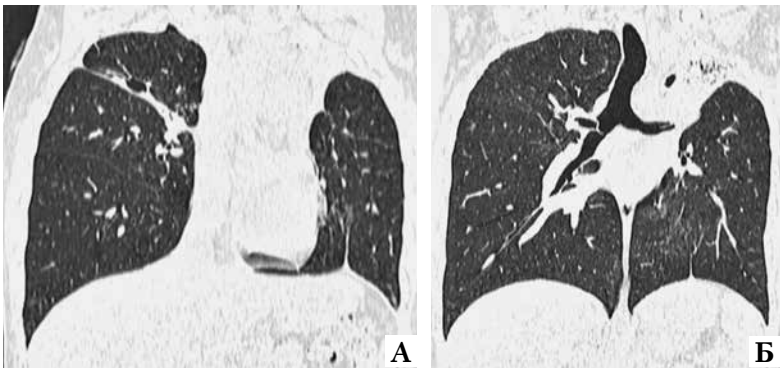


Рис. 5. *Больная В. Контрольное КТ ОГК от 05.08.2022 г. А – каверна в правом легком с положительной динамикой, верхняя доля левого легкого в ателектазе; Б – в дыхательных путях находятся два ЭК в ВДБ справа и в ВДБ слева*

Fig. 5. *Patient V. Chest CT scan made for follow-up purposes dated August 05, 2022. A – positive changes in cavity healing in the right lung, atelectasis is visualized in the upper lobe of the left lung; B – in the respiratory tract there are two endobronchial valves in the upper lobar bronchus on the right and in the upper lobar bronchus on the left*

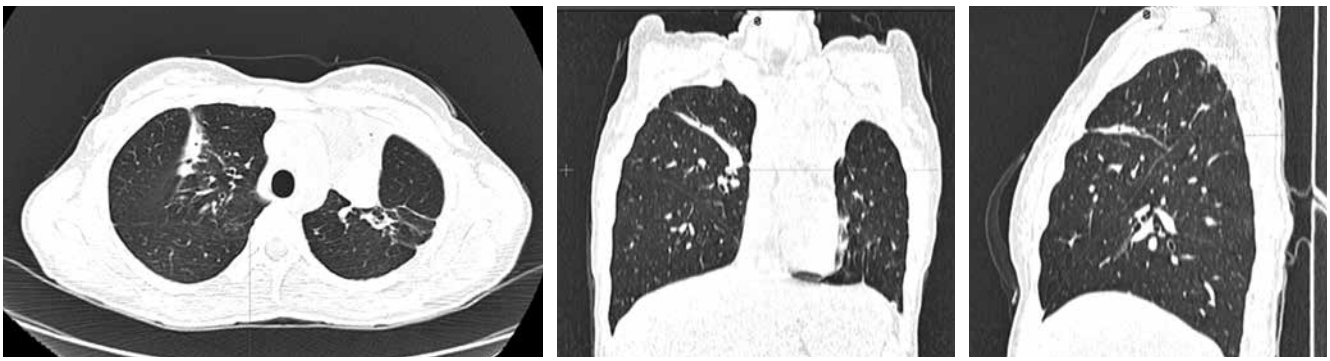


Рис. 6. *Больная В. КТ ОГП (реконструкция) перед удалением эндобронхиальных клапанов от 17.05.2023 г.*

Fig. 6. *Patient V. CT scan of thoracic organs (reconstruction) before removal of endobronchial valves dated May 17, 2023*

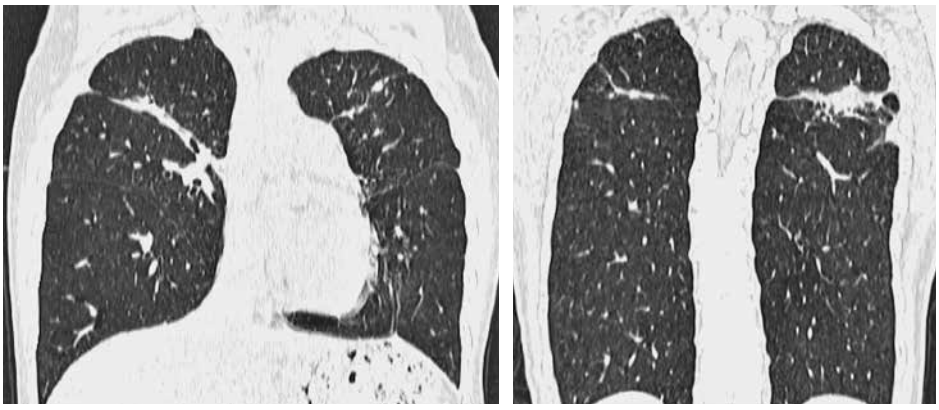


Рис. 7. *Больная В. КТ ОГК от 28.06.2023 г. (реконструкция) после удаления эндобронхиальных клапанов. Полостных образований в легких нет. Верхняя доля левого легкого расправлена*

Fig. 7. *Patient V. Chest CT scan as of June 28, 2023. (reconstruction) after removal of endobronchial valves. No cavities are visualized in the lungs. The upper lobe of the left lung is expanded*

ателектаз верхней доли левого легкого разрешился, полостных образований в легких нет (рис. 7).

На месте полостей распада сформировались ограниченные рубцовые изменения. В мокроте КУМ, ДНК МБТ, МБТ (посев) не обнаружены. Лабораторные анализы крови и мочи – в норме. Пациентка за период лечения приняла 655 доз противотуберкулезных препаратов. По решению врачебной комиссией ФГБУ «НМИЦ ФПИ» курс химиотерапии завершен с результатом «излечение».

Диагноз при выписке – генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе уплотнения МБТ (-), пре-ШЛУ *(HRZESKmOfxLfxMfxEtoPAS)*. Состояние после удаления ЭК из верхнедолевого бронха правого легкого и верхнедолевого бронха левого легкого (21.06.2023г.). Туберкулезный спондилодисцит тела *L2* позвонка (постспондилитическая фаза), осложненный псоитом без неврологических нарушений. 1 ГДН. Сопутствующее заболевание – гепатит С.

Комментарий

У пациентки с генерализованным туберкулезом (диссеминированный процесс в легких и поражение второго поясничного позвонка) благодаря химиотерапии, подобранной с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, прекращено бактериовыделение, начались процессы рассасывания очаговых изменений в легочной ткани, прекратился туберкулезный процесс в позвоночнике. Для усиления репаративных процессов в легких, необходимых для заживления множественных каверн, последовательно были установлены: ЭК в верхнедолевой бронх левого легкого, а затем, после формирования ателектаза верхней доли слева, ЭК в верхнедолевой бронх справа. Нахождение двух ЭК в бронхиальном дереве обеспечивало постоянный эффект коллапсотерапии в течении 1,5 лет, благодаря которому множественные каверны зажили без образования эмфиземы, выраженных зон фиброза. По излечению ЭК были удалены, при этом приняты меры по восстановлению просвета бронхов, в которых находились ЭК, что привело к разрешению ателектаза в верхней доле левого легкого и включению ее в дыхательный процесс. Так удалось сохранить функционирующим весь объем легочной ткани. Использование таких технологий, как телемедицинские консультации, позволило уменьшить время стационарного лечения пациентов при высокой интенсивности лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И.А., Ежова Е.В., Дадашева Х.Б., Ваниев Э.В., Ловачева О.В., Васильева И.А. Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. анализ ошибок при выборе режима химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. –2021. – Т. 99, № 11. – С. 66-71 https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71
2. Елипашев А.А., Никольский В.О., Шпрыков А.С., Елькин А.В. Анализ осложнений и рецидивов хирургического лечения больных с ограниченным легочным туберкулезом при разной морфологической активности специфического воспаления // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. - С. 20-23.
3. Еримбетов, К. Д., Бектурсинов, Б. У., Егизеков, А. Л. Клапанная бронхоблокация в лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. –№ 2, С. 265-268. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-51

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Ezhova E.V., Dadasheva Kh.B., Vaniev E.V., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Clinical case of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis using an endobronchial valve. Analysis of errors in the choice of chemotherapy regimen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 66-71. (In Russ.)https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71
2. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S., Elkin A.V. Analysis of complications and relapses of surgical treatment of the patients with limited pulmonary lesions and morphological activity of specific inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
3. Erimbetov K.D., Bektursinov B.U., Egizekov A.L. Efficiency of valve bronchial block within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Vestnik Kazakhskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2020, no. 2, pp. 265-268. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-51

4. Ждакаев М.С., Ловачева О.В., Перминова И.В., Рейхардт В.В. Клинический случай излечения больного деструктивным диссеминированным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации // Туберкулёз и болезни лёгких. –2016. –Т. 94, № 5. – С. 74-78. https://doi.org/10.21292/ 075 -1230-2016 -94-5-74-78

5. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. и др. Применение эндобронхиальных клапанов в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких//Проблемы клинической медицины. –2013. – Т.31, № 2. –С. 60-64.

6. Мотус И. Я., Голубев Д. П. Баженов А. В., Вахрушева Д.В., Неретин А.В. Хирургия туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – Т. 89 № 6. – С. 14-20.

7. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Ландфанг С.В., Рощина, А.А. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких // Клиническая медицина. – 2013. –Т. 91, № 7. – С 61-64.

8. Склюев С.В., Краснов Д.В. Опыт использования клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Том: 101, № S1 – С. 21-25. https://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2023-101-1S-21-25

9. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений (Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю.). -М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. – 24 с.

10. Фтизиатрия: национальное руководство //М.: Гэотар-медиа. – 2007. – с. 512 .

11. Хоменко А.Г. Туберкулез. Руководство по внутренним болезням. – Москва 1996 г.

12. Levin A., Sklyuev S., Felker I., Krasnov D., Tceymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug resistant tuberculosis // Int. J. Tub. Lung Disease. - 2016. - Vol. 20,№ 11. - P. 1539-1545. https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0033.

4. Zhdakaev M.S., Lovacheva O.V., Perminova I.V., Reykhardt V.V. Clinical case of cure of the patient suffering from destructive disseminated pulmonary tuberculosis with the use of valve bronchial block. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, vol. 94, no. 5, pp. 74-78. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/ 075 -1230-2016 -94-5-74-78

5. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. et al. Use of endobronchial valve in the complex treatment of the patients suffering from limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Problemy Klinicheskoy Meditsiny*, 2013, vol. 31, no. 2, pp. 60-64. (In Russ.)

6. Motus I.Ya., Golubev D.P., Bazhenov A.V., Vakhrusheva D.V., Neretin A.V. Pulmonary tuberculosis surgery. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 14-20. (In Russ.)

7. Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P., Landfang S.V., Roschina A.A. Difficulties of differential diagnostics of disseminated pulmonary diseases. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, vol. 91, no. 7, pp. 61-64. (In Russ.)

8. 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. S1, pp. 21-25. (In Russ.) https://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2023-101-1S-21-25

9. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skornyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy.* [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, 24 p.

10. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Phthisiology. National Guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, pp. 512.

11. Khomenko A.G. *Tuberkulyoz. Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam.* [Tuberculosis. Guidelines on internal diseases]. Moscow, 1996.

12. Levin A., Sklyuev S., Felker I., Krasnov D., Tceymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug resistant tuberculosis. *Int. J. Tub. Lung Disease*, 2016, vol. 20, no. 11, pp. 1539-1545. https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0033.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Егоров Егор Витальевич
Младший научный сотрудник
E-mail: Egorovegor1705@gmail.com

Наумова Татьяна Александровна
Врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Гайда Анастасия Игоревна
К.м.н., старший научный сотрудник
E-mail: GaidaAI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Дадашева Хава Бексултановна
К.м.н, зав. 3 отделением фтизиатрии
E-mail: tlto-4@bk.ru

Ловачева Ольга Викторовна
Д.м.н., профессор,
главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Поступила 31.01.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Egor V. Egorov
Junior Researcher
Email: Egorovegor1705@gmail.com

Tatiana A. Naumova
Endoscopist of Endoscopy Department

Anastasiya I. Gayda
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
Email: GaidaAI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-3138-6538

Khava B. Dadasheva
Candidate of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department no. 3
Email: tlto-4@bk.ru

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Submitted as of 31.01.2024

ООО «ФармКонцепт»
Производство лекарственных средств

КЛОФАЗИМИН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ, ДОКАЗАННАЯ ВРЕМЕНЕМ!

Рекомендован в сочетании с другими ПТП в схемах лечения ШЛУ и МЛУ форм туберкулеза

Более высокая скорость конверсии посева

Низкий уровень риска развития нежелательных явлений, безопасный и хорошо переносимый препарат

Реклама

Инструкция по медицинскому применению Клофазимин таблетки Рег. № ЛП-008734 от 24.01.2023

Информация предназначена для специалистов

www.pharmconcept.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 582.281.21:616.23:578.834.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-78-85

Эндоскопические изменения при мукормикозе трахеобронхиального дерева у больных новой коронавирусной инфекцией

О.А. БУТ[1], Л.В. ТЕЛЕГИНА[2], С.С. ПИРОГОВ[2], А.С. ВОДОЛЕЕВ[2], Д. Г. СУХИН[2], А.Д. КАПРИН[2]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

[2] МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Наиболее тяжелым проявлением COVID-19 является двухсторонняя пневмония с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, сопровождающегося «цитокиновым штормом», отеком легкого и гибелью пациента. У ряда пациентов этапом развития трагического финала являлось появление мукормикоза слизистых оболочек. Представлен клинический случай мукормикоза трахеобронхиального дерева, обнаруженный при бронхоскопии за несколько дней до летального исхода у пациента с COVID-19, находящегося на искусственной вентиляции легких. Описана эндоскопическая картина (эндофото).

Ключевые слова: бронхоскопия, мукормикоз, COVID-19.

Для цитирования: Бут О.А., Телегина Л.В., Пирогов С.С., Водолеев А.С., Сухин Д. Г., Каприн А.Д. Эндоскопические изменения при мукормикозе трахеобронхиального дерева у больных новой коронавирусной инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 78–85. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-78-85

Endoscopic Changes of Tracheobronchial Tree Caused by Mucormycosis in Patients with a Novel Coronavirus Infection

O.A. BUT[1], L.V. TELEGINA[2], S.S. PIROGOV[2], A.S. VODOLEEV[2], D.G. SUKHIN[2], A.D. KAPRIN[2]

[1] City Clinical Hospital no. 24, Moscow Health Department, Moscow, Russia

[2] P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, the Branch of National Medical Research Radiological Centre, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The most severe manifestation of COVID-19 is bilateral pneumonia with development of acute respiratory distress syndrome accompanied by cytokine storm, pulmonary edema and death of the patient. In a number of patients, occurrence of mucormycosis of mucous membranes was one of the stages of the lethal outcome development. The arctile presents a clinical case of mucormycosis of the tracheobronchial tree detected by bronchoscopy several days before death in a patient with COVID-19 who was on mechanical ventilation. The endoscopic signs (endoscopic image) are described.

Key words: bronchoscopy, mucormycosis, COVID-19.

For citation: But O.A., Telegina L.V., Pirogov S.S., Vodoleev A.S., Sukhin D.G., Kaprin A.D. Endoscopic changes of tracheobronchial tree caused by mucormycosis in patients with a novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 78–85. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-78-85

Для корреспонденции:
Телегина Лариса Валентиновна
E-mail: telarissa@mail.ru

Correspondence:
Larisa V. Telegina
Email: telarissa@mail.ru

Введение

С конца 2019 – начала 2020 года мир столкнулся с ранее неизвестным заболеванием – новой коронавирусной инфекцией, которая 11.02.2020 г. официально получила название COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) в соответствии с названием возбудителя – вируса *SARS-CoV-2* [16]. Быстрое распространение по всему миру и большое количество осложнений на фоне и после COVID-19, в том числе приводящих к летальному исходу, явилось серьезным вызовом для здравоохранения всех стран [13, 16].

До настоящего времени данные о профилактике, эпидемиологии и клинических особенностях течения данного вида патологии остаются ограниченными. При этом у 3-4% пациентов на фоне пневмонии отмечено развитие острого респира-

торного дистресс-синдрома, сопровождающегося так называемым «цитокиновым штормом», отеком легкого и гибелью пациента [13]. Входными воротами для *SARS-CoV-2* является эпителий верхних дыхательных путей, а также эпителиоциты слизистой оболочки желудка и кишечника. Вирус проникает в клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [1]. Эти клетки расположены преимущественно в клетках покровного эпителия полости носа, носо- и ротоглотки, а также в альвеолоцитах II типа (AT2) паренхимы легкого, что и приводит к развитию пневмонии. Системное распространение вируса по кровотоку может также привести к поражению ЦНС, почек и сердечной мышцы. Однако полностью патогенез данного заболевания пока не изучен [9]. Основным методом диагностики является исследование полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие РНК *SARS-CoV-2* в слизистой оболочке верхних дыхательных путей независимо от клинических проявлений заболевания [14]. По клинической картине различают легкую, среднюю и тяжелую формы COVID-19. У большинства пациентов (80%) заболевание протекает легко и по симптоматике не отличается от ОРВИ. В тяжелой (15%) или крайне тяжелой (5%) формах COVID-19 протекает, как правило, при наличии сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания, при этом наблюдают быстрое вовлечение в процесс нижних дыхательных путей, развитие пневмонии, острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), сепсиса и септического (инфекционно-токсического) шока [10,15,17]. Могут присоединяться и другие заболевания, связанные с дисбалансом иммунной системы. Так, в литературе описаны случаи развития мукормикоза, который ранее встречался крайне редко. Мукормикоз – редкое поражение, вызываемое нитевидными грибами семейства *Mucorales* и ассоциирующееся с высокими показателями летальности. Основными триггерами развития мукормикоза у пациентов с COVID-19 являются: сахарный диабет и диабетический кетоацидоз, неконтролируемая гипергликемия на фоне приема кортикостероидов, поражение сосудов, тромбоз, лимфопения. В литературе [5] представлен клинический случай мукормикоза у пациентки 21 года с COVID-19-ассоциированной пневмонией тяжелой степени течения и сопутствующим сахарным диабетом 1 типа. Больная во время стационарного лечения получала стандартную терапию, включая глюкокортикостероиды. На 12-й день пребывания в стационаре состояние пациентки значительно ухудшилось, появились видимые изменения кожного покрова и мягких тканей лица, характерные для мукормикоза. Несмотря на коррекцию проводимой терапии, пациентка скончалась от острой респираторной недостаточности в сочетании с септическим грибковым поражением ствола головного мозга. Другая группа авторов [4] наблюдала риноорбитальный мукормикоз тяжелого течения, который был поздним осложнением у пациентов, перенесших COVID-19. Все пациенты имели синусит и офтальмологические симптомы. Последовательность появления анатомических поражений – полости носа, верхнечелюстной пазухи, орбиты глаз и клеток решетчатой пазухи наблюдалась у всех пациентов. Степень распространения мукормикоза при таких локализациях можно определять с помощью компьютерной томографии или магнитнорезонансной томографии по деструкции кости, инфильтрации и инвазии окружающих тканей [2]. В обзоре [3] представлены факторы, влияющие на коинфекцию COVID-19 и мукормикоз. К ним относятся факторы организма человека, внешней среды и этиологических агентов. Споры *Mucorales* распространены по всему миру, однако их количество выше в тропических странах, таких, как Индия. В Индии описано более 47000 случаев мукормикоза. Перед пандемией COVID-19 пациенты с сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями крови, трансплантацией органов, кортикостероидной терапией и нейтропенией были наиболее уязвимы к развитию мукормикоза. Также у пациентов с COVID-19 повышается риск приобретения мукормикоза вследствие индуцированных вирусом эндотелиальной дисфункции, гипергликемии и иммунных нарушений после использования кортикостероидов. Инфекция COVID-19 может сама вызывать гипергликемию путем разрушения бета-клеток поджелудочной железы или при лечении кортикостероидами. Кроме того, кортикостероидная терапия снижает функцию врожденного иммунитета фагоцитирующих клеток. Усвоение свободного железа из организма также является важным фактором вирулентности *Mucorales*.

В обзоре [7] приведен анализ молекулярно-генетических методов, используемых для прямой диагностики в биологическом материале и видовой идентификации грибов порядка *Mucorales* в соответствии с Глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза, созданными под эгидой Европейской конфедерации медицинской микологии. Дана оценка современного состояния и перспектив развития. Рентгенологические изменения при мукормикозе сходны с таковыми при инвазивном аспергиллезе легких. В связи с этим диагностика данной формы грибковой инфекции основана в большей степени на морфологической идентификации грибов при биопсии [6].

Для диагностики мукормикоза дыхательных путей важны данные бронхоскопии, позволяющие визуализировать процесс. Возможно, первым таким сообщением в РФ была распространенная врачами

Рис. 1. *Мукормикоз трахеи и левого главного бронха. (эндофотограммы из видеозаписи бронхоскопии, выполненной сотрудниками отделения эндоскопии Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»): а – мукормикоз трахеи; б – мукормикоз левого главного бронха*

Fig. 1. *Mucormycosis of the trachea and left main bronchus. (endoscopic images from a video recording of bronchoscopy performed by specialists of Endoscopy Department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"): a – tracheal mucormycosis; b – mucormycosis of the left main bronchus*

по сети видеосъемка (рис.1 а, б), которая в последующем позволила врачам-эндоскопистам легко визуализировать мукормикоз дыхательных путей. Как правило, мукормикоз развивается в предлетальном периоде, дополнительно усугубляя и без того тяжелое состояние пациента [15,16].

Мы имеем клиническое наблюдение пациента с COVID-19, у которого развился мукормикоз трахеобронхиального дерева, подробное описание которого приводим.

Клиническое наблюдение

Пациент Ч. 70 лет, пенсионер, житель г. Москвы, поступил в реанимационное отделение 03.10.21г. временного госпиталя для пациентов с COVID-19 «Спасение», организованного на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». При поступлении регистрировались: одышка в покое, слабость, повышение температуры до 38,4°С, приступообразный кашель.

Из анамнеза: считал себя больным с 26.09.21 г., когда впервые отметил повышение температуры до 39,0°С, которая затем сохранялась на протяжении 7 дней. Принимал арбидол, парацетамол, без эффекта. Мазки из носоглотки и ротоглотки, взятые 26.09.21 г., 30.09.21 г, и 02.10.21 г., дали положительную ПЦР на *SARS-CoV-2*.

Пациент 03.10.21 г. отметил появление одышки в покое и ухудшение общего состояния и вызвал скорую медицинскую помощь, которая доставила его в специализированный госпиталь «Спасение», где он был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. У пациента имелись сопутствующие патологии: артериальная гипертония, хронический простатит, сахарный диабет 2 типа. В 2015 г. перенес острый инфаркт миокарда, была выполнена чрезкожная коронарная имплантация стента. Вакцинирован от COVID-19: вакцина Гам Ковид Вак (1 компонент введен 23.01.2021 г., 2 компонент – 14.02.2021 г). Постоянно принимал азилсартана медоксомил калия и бисопролола фумарат.

Объективный статус в реанимации (03.10.21 г. в 18.30 ч.): общее состояние тяжелое. Ориентация в пространстве, времени и собственной личности сохранена. Динамика состояния отрицательная. Сознание ясное. Положение: прон-позиция.

Конституция: рост 170 см, масса тела – 95 кг; тип нормостенический, питание удовлетворительное. Оценка состояния по международным шкалам тяжести заболевания: ШКГ: 15; APACHE II: 20; SOFA: 3; NEWS2: 8; SMART-COP: 6 баллов; GENEVA: 5 баллов; Padua 6 баллов (высокий риск летальности). Кожные покровы бледно-розовые, влажность кожи пониженная, тургор снижен, цианоз губ, пастозность отсутствует.

Система органов дыхания: дыхание самостоятельное, FIO_2 60%, ингаляций не проводилось, SPO_2 94%. Дыхание через маску для неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме CPAP (*«Continuous Positive Airway Pressure»* – постоянное положительное давление в дыхательных путях) с параметрами давления на вдохе: PEEP + 7 см водн. ст.; Psupp +12 см водн. ст.; FiO_2 – 60% в сочетании с прон-позицией. Ритм дыхания регулярный, ЧДД 26/мин.

Состояние сердечно-сосудистой системы: гемодинамика со склонностью к гипертензии; систолическое давление: 145 мм рт.ст.; диастолическое – 90 мм рт.ст.; ЧСС 90/мин; пульс 90/мин; дефицит пульса: 0,1 уд/мин; ритм сердца не нарушен.

Состояние органов желудочно-кишечного тракта: язык розового цвета, налет на языке отсутствует; живот не увеличен, округлый, симметричный, вздутия нет, при пальпации мягкий безболезненный, участвует в акте дыхания. Симптомов раздражения брюшины нет. Для контроля диуреза установлен уретральный катетер, который фиксировал суточный диурез в пределах физиологической нормы – 1,5-2,0 литра мочи в сутки.

При УЗИ вен нижних конечностей признаков тромбоза не выявлено.

КТ органов грудной клетки (03.10.21 г): грудная клетка правильной формы, межреберные промежутки с обеих сторон равномерной ширины. В легочной ткани с обеих сторон диффузно визуализируются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с ретикулярным компонентом. Объем поражения правого легкого до 75%, левого до 80%. Легочная ткань верхних долей правого и левого легких воздушна, без признаков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 2а, б). Трахеобронхиальное дерево развито правильно, просветы бронхов свободны. Средостение не смещено, не расширено. Увеличенных ЛУ не выявлено. Сердце в размерах увеличено, перикард не утолщен. В плевральных полостях свободной жидкости нет. Заключение: КТ признаки вирусно-бактериальной пневмонии (в т.ч. COVID-19). КТ4 – критической степени. Кардиомегалия.

Пациенту был поставлен диагноз: новая коронавирусная инфекция – COVID-19, тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии и сопутствующей патологии.

После катетеризации подключичной вены проводили медикаментозное лечение: натрия хлорид раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид) – 500,0 мл (1 конт) – в/в 1 раз в сутки вечером – 1000,0 мл (2 конт); кандесартан табл. – 16 мг (1 табл.) – внутрь 1 раз в сутки вечером (1 день); дексаметазон 4 мг/мл (ампулы по 1 мл), доза на прием 10 мг (2,5 мл) – в/в 2 раза в сутки днем, ночью (1 день); омепразол капс. по 20 мг – внутрь 20 мг (1 капс) 1 раз в сутки днем (1 день); эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ (шприц по 0,4 мл) – подкожно 10000 на прием (2,5 шприца) х 2 раза в сутки (1 день); парацетамол 10 мг/мл бут. по 100 мл – в/в 1000 мг (1 бут) однократно 18.00 ч. (1день); бисопролол (таб. по 5 мг) – *per os* по 1 таб. – 1 раз в сутки вечером (1 день); инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) 100 МЕ/мл, флаконы по 10 мл – подкожно по 10 МЕ (0,01 фл.) (1 день).

Пациенту была выполнена трехмерная эхокардиография (05.10.21 г): акустический доступ ограничен, ЧСС – 62 уд/мин. Глобальная систолическая

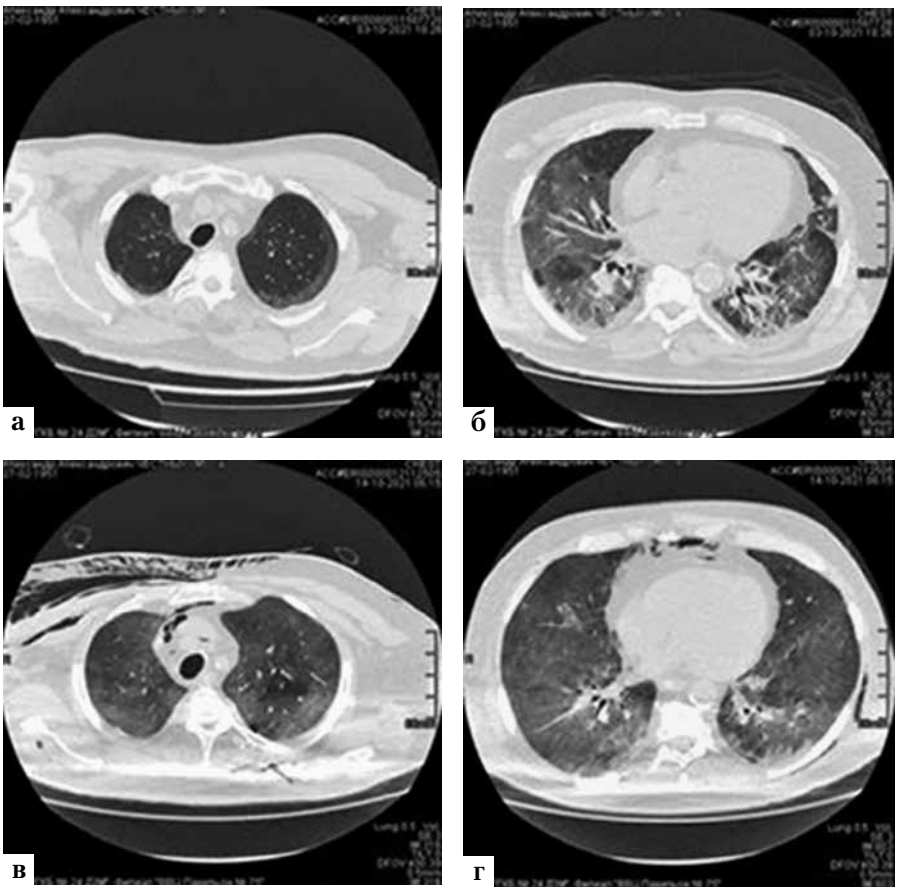


Рис. 2. *Пациент Ч. Отрицательная динамика по КТ ОГК: а – верхние доли легких с обеих сторон – незначительные изменения паренхимы периферических отделов (КТ от 03.10.21 г); б – симптом «матового стекла» в нижних долях обоих легких (КТ от 03.10.21 г); в – появление симптома «матового стекла» в верхних долях обоих легких и признаков подкожной эмфиземы (КТ от 14.10.21 г); г – сохранение симптомов «матового стекла» в нижних долях обоих легких без динамики (КТ от 14.10.21 г.)*

Fig. *2 Patient Ch. Negative changes according to chest CT: a – upper lobes of the lungs on both sides – minor changes in the parenchyma of the peripheral parts (CT dated October 03, 2021); b – ground glass symptom in the lower lobes of both lungs (CT dated October 03, 2021); c – appearance of the ground glass in the upper lobes of both lungs and signs of subcutaneous emphysema (CT dated October 14, 2021); d – persistence of ground glass in the lower lobes of both lungs without dynamics (CT scan dated October 10, 2021)*

функция незначительно снижена; ФВ 49-50% по Симпсон. Диастолическая дисфункция 1 тип. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Стенки аорты уплотнены. Аорта на уровне корня и восходящего отдела не расширена. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует достаточно. Диффузная гипокинезия миокарда левого желудочка. Асинхронное движение межжелудочковой перегородки. Трикуспидальная и митральная недостаточность I степени.

За время пребывания в стационаре пациенту была развернута интенсивная терапия, которая включала: респираторную терапию – НИВЛ с коррекцией параметров на основании объективных данных; позиционную терапию (прон-позиция не менее 16 часов в сутки); нутритивную поддержку (энтеральное питание); мониторинг витальных функций; лабораторно-инструментальный мониторинг; мероприятия по общему уходу; ЭХО КГ, УЗДГ; КТ ОГК; консультация кардиолога с коррекцией АД и сердечной деятельности.

В связи с развитием клинико-лабораторной инструментальной картины «цитокинового шторма», дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки в режиме НИВЛ, КТ-картины вирусной пневмонии (КТ-4), повышения провоспалительных цитокинов (СРБ 123 мг/л; ферритин 2239 мкг/л; ЛДГ – 416 ед/л) пациенту была назначена антицитокиновая терапия глюкокортикостероиды + левилимаб (324 мг подкожно однократно /первый день/ и 648 мг в/в капельно в течении 1 часа /второй день/).

Однако состояние пациента оставалось тяжелым. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью 11.10.21 г. пациент был интубирован и переведен на ИВЛ. Установлен режим вентиляции APRV (ДО 450-480 мл; Рвыс – 30 см вод. ст.; Рниз – 0 см вод.ст; Твыс – 3,0 сек; Тниз – 0,4 сек.) Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация O_2 периодически снижалась до 60%. Ежедневно выполняли санационные бронхоскопии, при которых отмечали отек, гиперемию, утолщение слизистой, в просветах бронхов было большое количество вязкой слизистой мокроты, которую удаляли для восстановления дренажной функции бронхов. После эндоскопической санации трахеобронхиального дерева удавалось добиться подъема сатурации до 96%. При КТ ОГК (14.10.21 г.) выявлена выраженная отрицательная динамика по сравнению с 03.10.21 г.: наряду с развитием подкожной энфиземы визуализировались участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с ретикулярным компонентом. Объем поражения правого и левого легкого увеличился до 90%. (рис.2 в,г). Трахеобронхиальное дерево анатомично, просветы бронхов свободны. Средостение не смещено, не расширено. Увеличенных ЛУ не выявлено. Сердце увеличено в размерах, перикард не утолщен. В плевральных полостях свободной жидкости нет. Заключение: сохраняются признаки вирусно-бактериальной пневмонии (в т.ч. COVID-19), КТ4 – критической степени. Кардиомегалия. Отрицательная динамика по сравнению с исследованием от 03.10.21 г.

При очередной плановой бронхоскопии (14.10.21 г.) обнаружено поражение трахеобронхиального дерева, визуально похожее на микотическую инвазию (мукормикоз). Плотный темно-серый налет определялся на участках слизистой трахеи, на всем протяжении медиальной стенки левого главного бронха и на шпоре в/долевого бронха слева (рис. 2 а-е). Была взята поверхностная щадящая биопсия из участков поражения бронхов для лабораторных исследований. В бронхах правого легкого имелась картина выраженного катарального воспаления.

С учетом эндоскопической картины было принято решение о проведении терапии препаратом амфотерицин в/в капельно 250 ЕД/кг (1день) и 500 ЕД/кг (2 день). Визуализированные изменения были идентифицированы при гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии с проведением иммуногистохимического анализа как грибковые поражения, вызванные *Mucorales*. Бактериологическое исследование (16.10.2021 г.) выявило – *Acinetobacter baumannii*.

Таким образом пациенту был поставлен окончательный ***основной клинический диагноз:*** U071.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием 02.2021 г). Вакцинация: вакцина Гам Ковид Вак, 1-й компонент – 23.01.2021 г., 2-й компонент – 14.02.2021. Эпидномер – 21Г83189 от 12.10.2021 г.

Конкурирующий диагноз: I67.8 ЦВД. Хроническая ишемия головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. Атеросклероз сосудов головного мозга. 125.8 Ишемичекая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз. КАГ и стентирование от 2015 г.

Фоновый диагноз: I11.0 Гипертоноическая болезнь 3 ст., риск ССО 3. Ожирение 2 степени. ИМТ 37,2 кг/см². Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микро-, макроангиопатия. Диабетическая нефропатия.

Осложнения основного заболевания: J12.8 Двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония. Тяжелое течение. КТ-4 от 03.10.21 г. Объем поражения легочной ткани 90%. Пневмомедиастинум. Межмышечная эмфизема грудной клетки. Острый респираторный дистресс – синдром. Полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная, печеночная). Тромбоэмболия легочных артерий. Искусственная вентиляция легких. Грибковый (мукормикоз) трахеобронхит. Тромбоз в системе нижней полой вены. Острые эрозии и язвы желудка и кишечника. ОПП индуцированная тяжелым течением коронавирусной инфекции на фоне предшествующей ХБП.

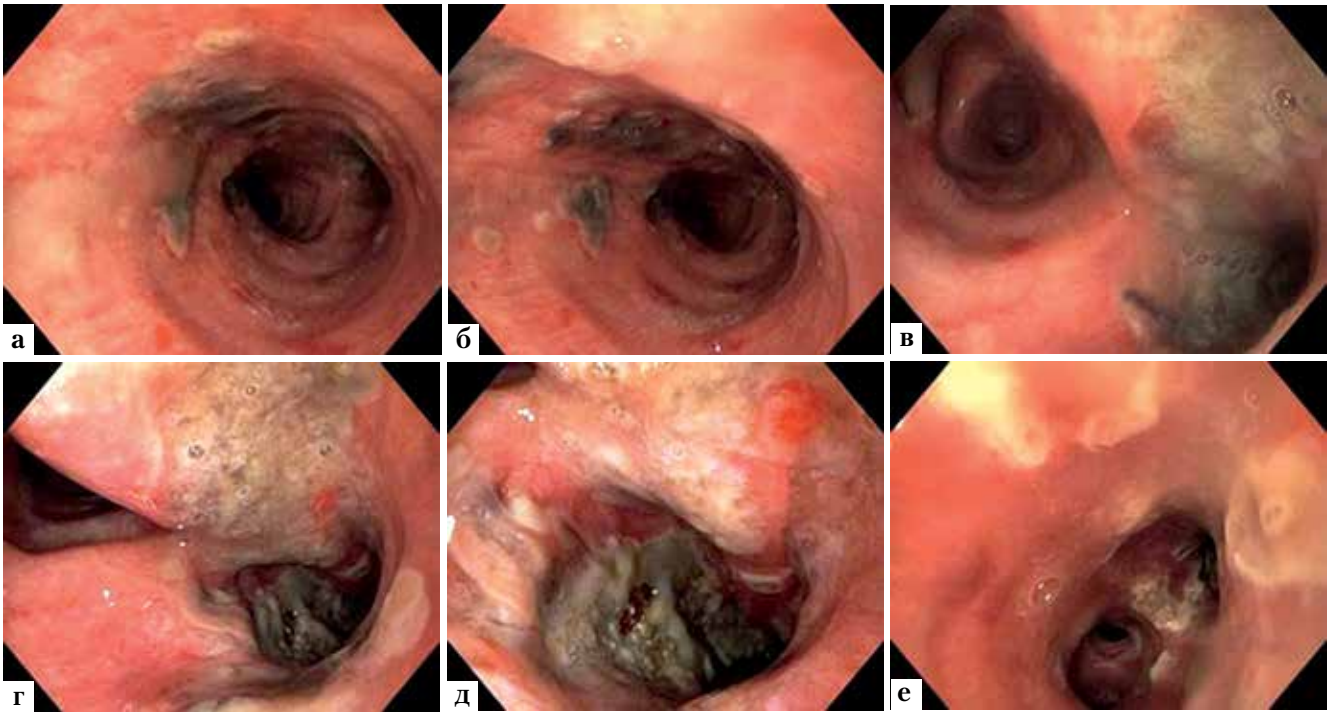


Рис. 3. *Пациент Ч. Эндофото при бронхоскопии. Микотическое поражение (мукормикоз) трахеобронхиального дерева: а – задняя стенка средней трети трахеи; б – задняя стенка нижней трети трахеи; в – устье левого главного бронха; г – то же после аспирации; д – левый главный бронх в средней трети; е – шпора в/долевого бронха слева*

Fig. 3. *Patient Ch. Endoscopic image during bronchoscopy. Mycotic lesion (mucormycosis) of the tracheobronchial tree: a – posterior wall of the middle third of the trachea; b – posterior wall of the lower third of the trachea; c – the mouth of the left main bronchus; d – the same after aspiration; d – left main bronchus in the middle third; e – spur in the lobar bronchus on the left*

Остановка сердечной деятельности. Неэффективная сердечно-легочная реанимация от 16.10.2021 г. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: I25.1. Хронический гастрит. Хроническая болезнь почек 3 ст. Хронический цистит.

На фоне проводимой медикаментозной терапии, прогрессирующей дыхательной и нарастающей полиорганной недостаточности, 16.10.21 г. констатирована смерть больного. ***Патологоанатомический диагноз.*** Основное заболевание: Коронавирусная инфенция, вызванная вирусом *SARS-CoV-2*, вирус идентифицирован (ПЦР № 46867556 от 12.10.21 г.)

Сочетанное заболевание: дисциркуляторная энцефалопатия – наружная и внутренняя гидроцефалия, атрофия коры больших полушарий головного мозга. Стенозирующий атеросклероз артерий основания головного мозга, преимущественно базилярной артерии (4 ст., 3 ст., стеноз 80%).

Фоновое заболевание: сахарный диабет II типа; глюкоза крови 16,50 ммоль/л (08.10.2021г.). Диабетический нефросклероз, микро- и макроангиопатия. Почечная артериальная гипертензия: эксцентрическая гипертрофия миокарда (толщина стенки левого желудочка 1,9 см, правого 0,3 см). Ожирение 2 степени (ИМТ 37,2 кг/м²).

Осложнения основного заболевания: двусторонняя тотальная вирусно-бактериальная пневмония в I-X сегментах легких. Хроническое общее венозное полнокровие: мускатная печень, цианотическая индурация почек и селезенки, двусторонний гидроторакс (по 100 мл.). Тромбоз мелких и сегментарных ветвей артерий легких (гистологически). Межмышечная эмфизема грудной клетки (клинически). Эрозии слизистой оболочки желудка. Грибковый трахеобронхит (гистологически). Отек легких. Отек головного мозга.

Состояние после реанимационных мероприятий: трахеостомия (12.10.21 г.), катетеризация яремной вены справа (03.10.21 г.), катетеризация яремной вены слева (16.10.21 г.), ИВЛ, непрямой массажа сердца (16.10.21 г.).

Сопутствующие заболевания: ишемическая кардиомиопатия (масса сердца 450 г), стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца, преимущественно передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (3 ст., 3 ст., стеноз 70%), состояние после стентирования коронарных артерий (2015 г.), атеросклероз аорты (3 ст., 3 ст.), хронический двусторонний пиелонефрит вне обострения, хронический калькулезный холецистит вне обострения. ***Заключение о причине смерти.*** Основное заболевание – коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован. Сочетанное – дисциркуляторная энцефалопатия на фоне сахарного диабета 2 типа и почечной артериальной гипертензии, ожи-

рения 2 степени. Смерть наступила от легочного отека. ПЦР тест аутопсийного материала на коронавирусную инфекцию – отрицательный (аут. ПЦР № 47650370 18.10.2021 г.).

Заключение

Новые инфекции, а также сопряженные с ними патологические процессы, требуют изучения и готовности врачей им противостоять. Так, инвазия грибами у пациентов, находящихся на ИВЛ, является редко встречающейся патологией, которая хорошо распознается эндоскопически, но требует для идентификации специальных лабораторных методов, которые недоступны в большинстве лабораторий, направленных на выявление бактериальной флоры. Микотические осложнения в дыхательных путях при новой коронавирусной инфекции требуют тщательного изучения для их предупреждения и выбора подходов для эндобронхиального местного лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г, Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция / / Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
2. Исмаилова М.Х., Юнусова Л.Р., Хайдарова Г.Б., Абдуллаева Л.Ш. Мультимодальная визуализация осложнений челюстно-лицевой области у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. –Т. 16, Прил. 2, – С. 19-23. https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).19-23
3. Липницкий А.В., Половец Н.В., Суркова Р.С., Муругова А.А., Топорков А.В., Викторов Д.В. COVID-19 и мукормикоз // Иммунопатология, аллергология, инфектология. –2021. –№ 4. – С. 65-71. https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.65
4. Неровный А.И., Панченко И.Г. Моренко М.В., Федин А.В. Полюхов Е.В. Сычева А.В. Мукормикоз у пациентов с COVID-19 // Российская оториноларингология. – 2023. – Т.22, № 3. – С. 8-14. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-8-14
5. Нуртдинова Г.М., Сулейманов А.М., Баязитов Ян.И., Хисматуллина З.Р., Шамигулов Ф.Б., Гумеров Р.М., Агайдарова Г.М., Загидуллин Ш.З., Щекин С.В., Щекин В.С., Абсалямова Д.Ф., Павлов В.Н., Загидуллин Н.Ш. Клинический случай мукормикоза у больной COVID-19 // Терапевтический архив. – 2022. –Т. 94, № 11. – С. 1320-1325. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.201942
6. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Михайличенко К.Ю., Поливанова А.Э. Мукормикоз легких // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 243-247. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-243-247
7. Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатьева С.М., Спиридонова В.А., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Васильева Н.В. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка mucorales в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 3-14. https://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
8. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.H., Barry M., Al Mutair A., Rabaan A.A., Al-Omari A., Tirupathi R., AlQahtani M., AlBahrani S., Dhama K. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm // Infection. – 2021. – Vol. 49, № 5. – P.833-853. https://doi.org/10.1007/s15010- 021- 01670-1
9. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2022. – Vol. 23, №1. – P.3-20. https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x
10. Kharat A., Simon M., Guérin C. Prone position in COVID 19 - associated acute respiratory failure // Curr Opin Crit Care. – 2022. – Vol.1, № 28. – P. 57-65 https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000900
11. Pal R., Singh B., Bhadada S.K., Banerjee M., Bhogal R.S., Hage N., Kumar A. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature // Mycoses. – 2021. – Vol. 64, №12. – P.1452-1459. https://doi.org/10.1111/ myc.13338
12. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far // Front Immunol. – 2020. – № 11. – P.1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020. 01446. eCollection 2020

REFERENCES

1. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminsky G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 6-14. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
2. Ismailova M.Kh., Yunusova L.R., Khaydarova G.B., Abdullaeva L.Sh. Multimodal imaging of maxillofacial complications in post-COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2023, vol. 16, suppl. 2, pp. 19-23. (In Russ.) https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).19-23
3. Lipnitskiy A.V., Polovets N.V., Surkova R.S., Murugova A.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. COVID-19 and mucormycosis. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*, 2021, no. 4, pp. 65-71. (In Russ.) https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.65
4. Nerovny A.I., Panchenko I.G., Morenko M.V., Fedin A.V., Polyukhov E.V., Sycheva A.V. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*, 2023, vol. 22, no. 3, pp. 8-14. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-8-14
5. Nurtdinova G.M., Suleymanov A.M., Bayazitov Yan.I., Khismatullina Z.R., Shamigulov F.B., Gumerov R.M., Agaydarova G.M., Zagidullin Sh.Z., Schekin S.V., Schekin V.S., Absalyamova D.F., Pavlov V.N., Zagidullin N.Sh. Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19. Case report. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2022, vol. 94, no. 11, pp. 1320-1325. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.201942
6. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Lebedin Yu.S., Mikhaylichenko K.Yu., Polivanova A.E. Pulmonary mucormycosis. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 243-247. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-243-247
7. Taraskina A.E., Pchelin I.M., Ignatieva S.M., Spiridonova V.A., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Frolova E.V., Vasilieva N.V. Molecular genetic methods for detection and species identification of fungal order mucorales in accordance with global guideline for diagnosis and management of mucormycosis (literature review). *Problemy Meditsinskoy Mikologii*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 3-14. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/1999-6780-2020-1-3-14
8. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.H., Barry M., Al Mutair A., Rabaan A.A., Al-Omari A., Tirupathi R., AlQahtani M., AlBahrani S., Dhama K. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*, 2021, vol. 49, no. 5, pp. 833-853. https://doi.org/10.1007/s15010- 021- 01670-1
9. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 3-20. https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x
10. Kharat A., Simon M., Guérin C. Prone position in COVID 19 - associated acute respiratory failure. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2022, vol. 1, no. 28, pp. 57-65. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000900
11. Pal R., Singh B., Bhadada S.K., Banerjee M., Bhogal R.S., Hage N., Kumar A. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses*, 2021, vol. 64, no. 12, pp. 1452-1459. https://doi.org/10.1111/ myc.13338
12. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know So Far. *Front Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020. 01446. eCollection 2020

13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 2. – P.2052-2059. https://doi:10.1001/jama.2020.6775

14. Stockdale A.J., Fyles F., Farrell C., et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 RNA polymerase chain reaction using a clinical and radiological reference standard // J Infect. – 2021. – Vol. 82, № 6. –P. 260-268. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.012

15. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury // Crit Care Clin. – 2021. – Vol. 37, № 4. – P.749-776. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003

16. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/ [Accessed March 21, 2021]

17. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review// JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P.782-793. https://doi.org/10.1001/jama.2020. 12839.PMID: 32648899

13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 2, pp. 2052-2059. https://doi:10.1001/jama.2020.6775

14. Stockdale A.J., Fyles F., Farrell C. et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 RNA polymerase chain reaction using a clinical and radiological reference standard. *J. Infect.*, 2021, vol. 82, no. 6, pp. 260-268. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.012

15. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit. Care Clin.*, 2021, vol. 37, no. 4, pp. 749-776. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003

16. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available: https://covid19.who.int/ Accessed March 21, 2021

17. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 8, pp. 782-793. https://doi.org/10.1001/jama.2020. 12839.PMID: 32648899

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24
Департамента здравоохранения города Москвы»
127015, г. Москва, Писцовая, д. 10
Тел. +7 (495) 613-87-01

Бут Оксана Александровна
Кандидат медицинских наук,
заведующая эндоскопическим отделением
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8628-1243

МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
Тел. +7 (495) 150-11-22

Телегина Лариса Валентиновна
Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела эндоскопии
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3347-7329

Пирогов Сергей Сергеевич
Доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6552-4460

Водолеев Александр Сергеевич
Кандидат медицинских наук,
заведующий эндоскопическим отделением
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5151-7718

Сухин Дмитрий Гарриевич
Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела эндоскопии
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7580-5039

Каприн Андрей Дмитриевич
Доктор медицинских наук, академик РАН,
профессор, директор
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Поступила 17.05.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Clinical Hospital no. 24, Moscow Health Department
10 Pistsovaya St., Moscow, 127015
Phone: +7 (495) 613-87-01

Oksana A. But
Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8628-1243

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute,
the Branch of National Medical Research Radiological Centre,
Russian Ministry of Health
3 2nd Botkinsky Rd., Moscow, 125284
Phone: +7 (495) 150-11-22

Larisa V. Telegina
Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of Endoscopy Department
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3347-7329

Sergey S. Pirogov
Doctor of Medical Sciences, Head of Endoscopy Department
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6552-4460

Aleksandr S. Vodoleev
Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5151-7718

Dmitry G. Sukhin
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Endoscopy Department
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7580-5039

Andrey D. Kaprin
Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS,
Professor, Director
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Submitted as of 17.05.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 2, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.34-008.8
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-2-86-96

Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы)

Н.В. ЮХИМЕНКО[1], С.С. СТЕРЛИКОВА[1], М.Ф. ГУБКИНА[1,2], С.И. КАЮКОВА[1]

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

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 69 источников литературы, из них 45 посвящены изучению микробиоты кишечника у больных туберкулезом. Приведены сведения о влиянии нарушения микробиоты кишечника на развитие туберкулеза, тяжесть течения и частоту рецидивов. Освещены вопросы изменения состава кишечной микробиоты при проведении противотуберкулезной терапии и влияние коррекции пробиотиками на переносимость противотуберкулезной терапии и эффективность лечения, в том числе у детей.

Ключевые слова: туберкулез легких, кишечная микробиота, дети, дисбиоз.

Для цитирования: Юхименко Н.В., Стерликова С.С., Губкина М.Ф., Каюкова С.И. Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 86–96. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-86-96

Gut Microbiota and Pulmonary Tuberculosis (Literature Review)

N.V. YUKHIMENKO[1], S.S. STERLIKOVA[1], M.F. GUBKINA[1,2], S.I. KAYUKOVA[1]

[1] **Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia**

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

ABSTRACT

The review analyzes 69 publications, of which 45 are devoted to studying gut microbiota in tuberculosis patients. The review presents data on the effect of gut microbiota disorders on the development of tuberculosis, severity and relapse rate. It covers the issues of changes in gut microbiota composition during anti-tuberculosis therapy and the effect of their management with probiotics on the tolerability of anti-tuberculosis therapy and effectiveness of treatment, including children.

Key words: pulmonary tuberculosis, intestinal microbiota, children, dysbiosis.

For citation: Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Gubkina M.F., Kayukova S.I. Gut microbiota and pulmonary tuberculosis (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 2, pp. 86–96. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-86-96

Для корреспонденции:
Юхименко Наталья Валентиновна
E-mail: disstub@gmail.com

Correspondence:
Natalya V. Yukhimenko
Email: disstub@gmail.com

Введение

Микробиота кишечника человека – совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека, обитающих в условиях симбиоза с организмом-хозяином. Дисбиоз – нарушение гомеостаза кишечной микробиоты вследствие дисбаланса состава самой флоры, изменения ее функционального статуса, метаболической активности или локального распределения. С появлением современных методов исследования, позволяющих идентифицировать некультивируемые микроорганизмы (ПЦР диагностика, метагеномное секвенирование) началась новая эпоха в изучении микробиоты организма человека.

Внедрение омиксных технологий в изучение системы человек-микроорганизмы (геномика, метатранскриптомика, метаболомика, метапротеомика) определило прогресс в изучении состава и функции кишечной микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека и развития различных заболеваний [8]. Произошло изменение парадигмы, существовавшей длительное время в отношении взаимодействия микробного сообщества и макроорганизма. Доказано, что не стерильность определяет здоровье человека, а видовое разнообразие его микробиоты. Поддержание микроэкологического статуса одно из решающих условий здоровья всего организма. [22].

Количество и состав микробиоты в разных анатомических областях организма существенно отличаются. Наиболее скудная микробиота характерна для нижних отделов дыхательного тракта и дистальных отделов урогенитального тракта. Желудочно-кишечный тракт содержит основную часть микробиоты человека, численность которой увеличивается по ходу

кишечника, составляя в тонкой кишке 10^5 КОЕ/г фекалий и достигая максимального значения в толстой кишке – до 10^{11} КОЕ/г фекалий [57].

Кишечная микробиота за счет продуцируемого ею огромного количества активных метаболитов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека, выполняет множество важных функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека: пищеварительная (продукция ферментов); защитная (обеспечение колонизационной резистентности); синтетическая (синтез витаминов, аминокислот, гормонов); детоксикационная; антиканцерогенная [2, 13, 35]. Кишечник является самым большим «иммунным органом» человека. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью *(GALT-gut associated lymphoid tissue)*, в которой находится около 80% иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании и развитии адаптивного и врожденного иммунитета, что подтверждает возможность ее влияния на развитие и течение ряда заболеваний, в том числе и туберкулеза [20, 22, 34, 56]. Сбалансированный состав микробиоты кишечника может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. По современным представлениям, дисбаланс в нормофлоре кишечника за счет нарушения качественного и/или количественного видового разнообразия микробиоты является одной из основных причин функциональных и органических заболеваний кишечника (синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак), воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), метаболических нарушений с развитием сахарного диабета 2-го типа и ожирения, атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, утяжеление течения бронхиальной астмы), ряда психических и психосоматических нарушений, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз) [6, 13, 15].

Согласно Федеральному закону № 492-ФЗ от 30 декабря 2020 г. «О биологической безопасности в РФ», статья 8.5 – «нарушение нормальной микробиоты человека, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим состоянием заболеваний, относится к основным биологическим угрозам (опасности)».

На сегодняшний день научно доказана взаимосвязь изменения кишечной микробиоты с патогенезом развития ряда заболеваний через так называемые ось-системы: кишечник – головной мозг; кишечник – легкие; кишечник – генитальный тракт; кишечник – уретральный тракт; кишечник – кожа [30]. Оси имеют двунаправленный характер: дисбиоз может являться триггерным фактором развития заболевания и, в свою очередь, патологические изменения, происходящие в организме человека, изменяют состав и свойства кишечной микробиоты, нарушая ее локальные и системные функции, что усугубляет течение заболеваний.

Цель обзора

Обобщить результаты исследований по изучению микробного профиля кишечника больного туберкулезом.

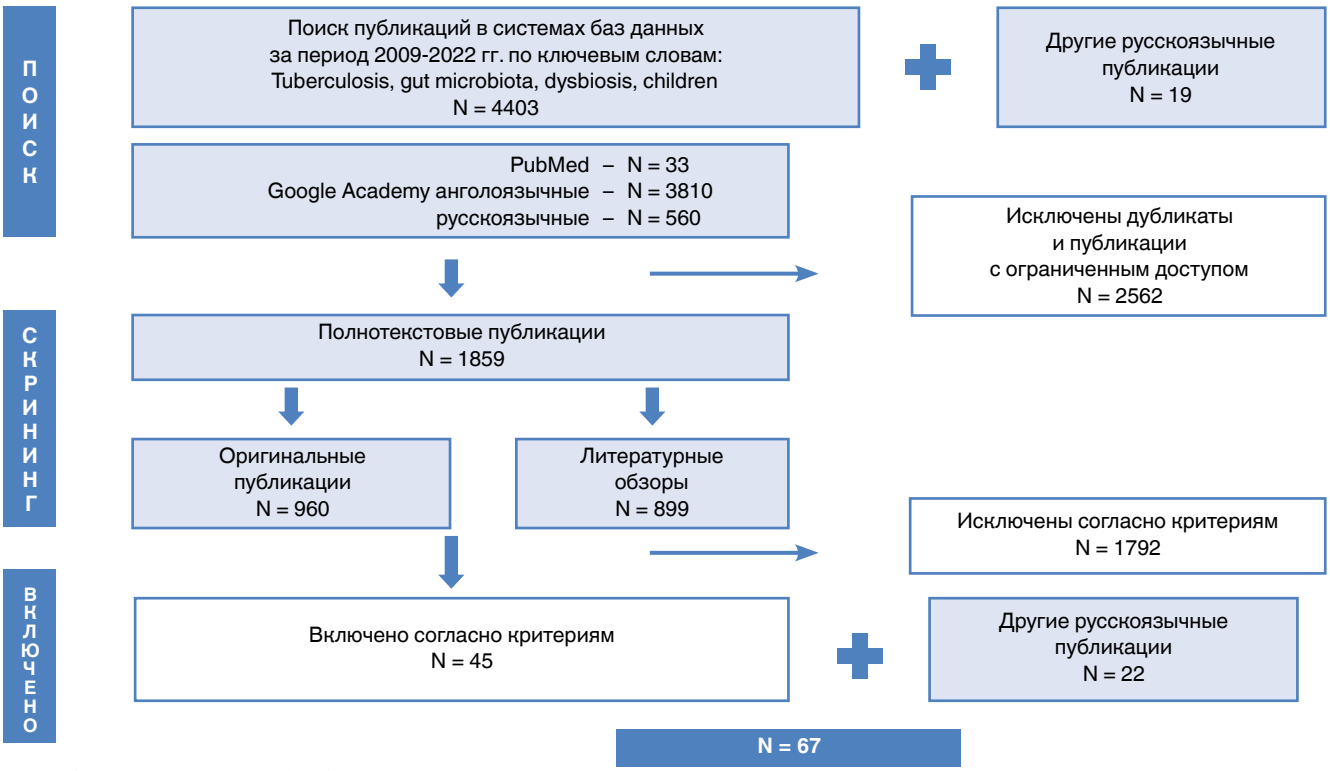


Рис. 1. *Блок-схема PRISMA*
Fig. 1. *PRISMA Chart*

Материалы

Проведен систематический поиск научных публикаций с использованием MEDLINE в базах данных PubMed, Google Academy, посвященных исследованиям о состоянии кишечной микробиоты больных туберкулезом органов дыхания, в том числе детей. Поисковые запросы охватывали период с 2009 по 2022 гг. При поиске использовались ключевые слова, представленные в медицинских предметных рубриках (MeSH): среди англоязычных публикаций *«Tuberculosis», «gut microbiota», «dysbiosis»* и среди русскоязычных публикаций «Туберкулез», «кишечная микробиота», «дисбиоз». Было выявлено 6290 публикаций. Критериями включения были оригинальные статьи в рецензируемых журналах, метаанализы и литературные обзоры. Исследования были исключены, если в них проводился анализ микробиоты при других нозологиях, дубликаты статей, публикации с ограниченным и платным доступом, тезисы, главы из монографий. Чтобы расширить поиск, анализировали соответствующие обзорные статьи и их библиографические списки (рис.1). После проведенного поиска критериям включения соответствовали 69 статей, на основании анализа которых подготовлен данный обзор.

Формирование микробиоты кишечника у детей и факторы, влияющие на ее состав

Ранее считалось, что ребенок рождается со стерильным кишечником. Результаты исследований последних лет показали, что микробная колонизация кишечника ребенка начинается внутриутробно микробными сообществами плаценты и амниотической жидкости [60]. На формирование микробного пейзажа кишечника новорожденного оказывает влияние ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются: гестационный возраст при рождении, способ родоразрешения и состояние влагалищной микробиоты матери, характер вскармливания на первом году жизни, санитарное состояние окружающей среды [13, 22, 29, 67].

Микробиота кишечника существенно меняется в течение первого года жизни. Введение прикорма, расширение пищевого разнообразия, перевод ребенка на твердую пищу способствует формированию разнообразия микробиоты кишечника, близкой взрослому человеку, с преобладанием бактерий, относящихся к типам *Firmicutes* (род *Lactobacillus*, *Bacillus, Clostridium, Enterococcus, Ruminicoccus*) и *Bacteroidetes* (род *Bacteroides* и *Prevotella*), на которые приходится около 90% всех представителей микробиоты, в меньшем количестве типы *Proteobacteria* (2-3%), *Actinobacteria* (преобладает род *Bifidobacterium*) (1-2%), *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* (1-2%) [2, 13, 53]. Индивидуальный состав микробиоты кишечника формируется к 2-3 годам и остается относительно стабильным на протяжении всей взрослой жизни [13, 53].

Факторы риска развития дисбиоза кишечника

На изменение состава кишечной микробиоты могут оказывать влияние эндогенные факторы: несбалансированное или недостаточное питание; стрессы; изменения в психоневрологическом статусе; заболевания внутренних органов [2]. К наиболее значимым экзогенным факторам риска относятся инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, частые острые респираторные инфекции, терапия химиопрепаратами и антибиотиками, которые в 80-100% случаев приводят к развитию дисбиоза кишечника [2, 4]. Изменение разнообразия кишечной микробиоты новорожденного или снижение уровня отдельных представителей под действием разных причин вызывает изменение ее метаболической активности, что является фактором риска нарушения созревания иммунной системы и предрасполагает к развитию различных заболеваний в более старшем возрасте, включая атопические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит), нарушение обмена веществ (ожирение, сахарный диабет I типа), нервно-психические расстройства [37, 39, 41, 56, 60].

Двунаправленная ось «кишечник – легкие» и ее значение в патогенезе туберкулеза

В последние годы ряд исследований доказали существование жизненно важной связи между кишечной микробиотой и легкими, называемой ось «кишечник – легкие» [30, 51, 52]. Слизистые кишечника и оболочки дыхательных путей имеют одинаковое эмбриональное происхождение и выполняют сходные функции: обеспечивают физический барьер против проникновения микробов, а колонизация нормальной микробиотой создает устойчивость к патогенам. Дисбаланс в составе кишечной микробиоты может влиять на патогенез туберкулеза за счет нарушения регуляции иммунных ответов человека по оси «кишечник-легкие». Реализация взаимодействия дыхательной системы с органами пищеварения по оси «кишечник-легкие» осуществляется посредством кровяного русла и лимфатической системы через метаболиты и опосредованно через иммунную систему за счет продукции цитокинов [30]. Микробиота кишечника способна, влияя на иммунный ответ эпителиальных тканей, изменять соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [32, 46]. Кишечные бактерии индуцируют выработку антимикробных пептидов (липополисахарид, пептидогликан), секреторного иммуноглобулина А (*sIgA*) и провоспалительных цитокинов (*IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-22* и активных форм кислорода) [30, 35].

Значимая роль кишечной микробиоты в иммунитете хозяина и воспалении определяется способностью отдельных видов микробов продуцировать

специфические ферменты в виде короткоцепочечных жирных кислот (*SCFAs*) (пропионат, ацетат, бутират), которые обладают антигенными свойствами. Короткоцепочечные жирные кислоты связываются с рецепторами свободных жирных кислот или способствуют эпигенетическим изменениям в лейкоцитах организма, которые вызывают противовоспалительные реакции и уменьшают воспаление [35].

Обнаружена корреляционная связь между составом кишечной микробиоты и количеством *CD4+* Т-клеток, которые являются основными клетками адаптивного иммунного ответа у больных туберкулезом [44]. Иммунологическая роль кишечной микробиоты продемонстрирована на модели мышей-гнотобионтов, у которых отсутствие микробиоты определило дефекты врожденного и адаптивного иммунитета [30, 66].

Связь «кишечник-легкие» двунаправленная: изменение видового состава кишечной микробиоты существенно влияет на течение заболеваний легких, а воспалительный процесс в легких воздействует на микробиоту кишечника [69]. Имеются экспериментальные исследования (на мышах), свидетельствующие об ослаблении иммунного ответа на противотуберкулезную вакцину при наличии дисбиоза кишечника [47].

Микробиота кишечника и туберкулез легких

Микробиота кишечника, модулируя защитный иммунитет против микобактерий туберкулеза, может влиять на восприимчивость к туберкулезу и прогрессирование латентной туберкулезной инфекции до активного туберкулеза или способствовать рецидивирующему течению заболевания [34, 54].

Представители разных видов микроорганизмов в пределах одного рода могут по-разному влиять на развитие туберкулезной инфекции. Perry S. et al. (2010 г.) в экспериментальном исследовании показали, что при аэрозольном заражении *M.tuberculosis обезьяны* (макаки), инфицированные *Helicobacter pylori*, имели значительно меньшую вероятность развития активной формы туберкулеза по сравнению с неинфицированными. Инфекция *Helicobacter pylori* усиливает врожденный иммунный ответ хозяина против *M.tuberculosis* и других инфекционных агентов [55].

Колонизация пищеварительного тракта *Helicobacter hepaticus,* напротив, вызывает дисбиоз, характеризующийся преобладанием бактерий типа *Bacteroides* и уменьшением представителей *Clostridium, Ruminococcus, Lachnospira* и *Prevotella*, метаболиты которых вызывают чрезмерную стимуляцию врожденного иммунного ответа в легких, что повышает восприимчивость к туберкулезу и развитию тяжелого поражения легких [28,45]. Исходный состав микробиоты оказывает влияние на тяжесть течения туберкулеза. В экспериментальном исследовании Namasivayam S. et al. (2019 г.) показано, что предикторами развития тяжелого течения туберкулеза у макак-резусов являлось снижение количества представителей типа *Bacteroidales* и *Streptococcus* и увеличение количества таксонов, принадлежащих к семействам *Lachnospiraceae* и *Clostridiaceae* (тип *Firmicutes*), зафиксированное до заражения их штаммом *МБТ H37Rv* и *Erdman* [48].

Сама туберкулезная инфекция, модулируя микробные взаимодействия, может быть причиной развития микроэкологических нарушений у больных туберкулезом. Нарушение регуляции иммунных реакций при туберкулезной инфекции приводит к нарушению регуляции микробиома кишечника, что инициирует развитие локального дисбиоза [16, 63, 68].

В экспериментальных исследованиях показано, что дисбиотические изменения в виде уменьшения микробного разнообразия кишечной микробиоты, особенно представителей *Clostridium* и *Bacteroides,* отмечаются уже на шестой день заражения мышей штаммом *МБТ H37Rv* [49, 63].

Клинические данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота у больных туберкулезом и здоровых людей отличается по таксономическому составу и разнообразию [36, 43, 62, 65]. Согласно литературным данным, у больных туберкулезом имеются микроэкологические нарушения кишечного микробиома еще до начала противотуберкулезной терапии в 94,4% – 100% случаев [9, 23, 38]. Исследование микробиоты стандартным бактериологическим методом у больных туберкулезом до начала лечения выявило значительное снижение количества таких представителей нормальной микрофлоры, как *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., E.coli типичные, Enterococcus* и увеличение доли условно-патогенных бактерий: *E.coli лактозонегативные, гемолитические, Klebsiella, Staphylococcus spp. и грибов рода Candida* [17, 23].

Применение современных молекулярно-генетических технологий секвенирования гена *16S рРНК* показало, что у больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми людьми, наблюдается снижение как общего микробного разнообразия (альфа-разнообразия (по индексу Шеннона и Симпсона)), так и изменение соотношения различных видов микроорганизмов – бета-разнообразия кишечной микробиоты [38].

У больных туберкулезом установлено значительное снижение количества бактерий, продуцирующих *SCFAs*, играющих важную роль в гомеостазе кишечника, таких, как *Bacteroidetes, Tenericutes, Lachnospiraceae, Roseburia* и обогащение *Escherichia* (в 7 раз), *Proteobacteria* (в 2 раза), *Fusobacteria* (в 4 раза), *Actinobacteria* (в 2 раза), *Streptococcus spp.* (в 28 раз) [44, 58]. В отличие от активной формы туберкулеза, при латентной туберкулезной инфекции отмечено незначительное снижение альфа-разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми людьми за счет увеличения количества *Bacteroidetes* и снижения *Firmicutes* [38, 62].

Wipperman M.F. et al. (2017 г.) не обнаружили каких-либо различий в составе кишечной микробиоты у больных туберкулезом до лечения и у здоровых лиц [64].

В ряде исследований установлена связь частоты встречаемости и выраженности нарушений кишечной микробиоты с клиническими проявлениями: тяжестью и распространенностью туберкулезного процесса, наличием симптомов туберкулезной интоксикации, массивностью бактериовыделения возбудителя туберкулеза, при этом отсутствовала связь с распадом легочной ткани и спектром лекарственной устойчивости МБТ [25, 21].

Микробиота кишечника и химиотерапия туберкулеза

В результате длительной химиотерапии туберкулеза развиваются глубокие дисбиотические нарушения микробиоты кишечника у 88-100% больных, которые регистрируются уже в первые 1-7 дней от начала лечения [9, 49]. К окончанию интенсивной фазы при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза выявлен дисбиоз кишечника у более половины пациентов [17]. Прием противотуберкулезных препаратов приводит к прогрессированию уже имевшихся дисбиотических изменений микробиоты кишечника. Отмечена прямая связь между продолжительностью проводимой терапии с нарастанием как частоты дисбиоза, так и степенью его выраженности [5, 14]. Показано влияние наличия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта на усугубление тяжести дисбиоза во время химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания [12]. Дисбиоз при проведении противотуберкулезной терапии препаратами основного ряда характеризуется истощением представителей нормофлоры: *Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacteroides* и увеличением доли условно-патогенной факультативной и транзиторной микрофлоры, а также представителей родов *Candida* и *Saccharomyces* [31, 49, 50, 64].

В эксперименте показано, что индуцированный рифампицином дисбиоз приводит к более выраженным изменениям таксономического состава микробиоты мышей по сравнению с дисбиозом, вызванным терапией с применением изониазида и пиразинамида [40]. По данным Мишина В.Ю. и соавт. (2006 г.) наиболее выраженные изменения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии отмечаются в тех случаях, когда в схемах использовали сочетание рифампицина и аминогликозидов [14].

Холодов А.А. и соавт. (2022 г.), при исследовании влияния отдельных противотуберкулезных препаратов при лечении больных с МЛУ туберкулезом на микробиоценоз кишечника установили статистически значимое снижение количества представителей *Lactobacillus spp*. при применении ПАСК ($p \leqslant 0{,}005$) и снижение количества лактозопозитивной кишечной палочки при применении ПАСК ($p \leqslant 0{,}03$) и пиразинамида ($p \leqslant 0{,}024$). Не было отмечено влияния линезолида и протионамида на состояние кишечного микробиоценоза [23].

Длительное лечение туберкулеза оказывает долгосрочное влияние на состав кишечной микробиоты. Namasivayam S. et al. (2017 г.) в эксперименте на мышах наблюдали развитие дисбиоза кишечника на фоне схемы препаратов HRZ, который сохранялся весь период лечения и через 3 месяца после его завершения [49]. Wipperman M. et al. (2017 г.) отмечали значительное истощение доли представителей *Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides* через 1,2 года после прекращения лечения препаратами *HRZ(E)* [64]. По данным Wang S. et al. (2020 г.), измененный таксономический состав с уменьшением разнообразия на 16% сохранялся у пациентов с МЛУ туберкулезом через 3-8 лет после выздоровления и прекращения лечения [61].

По данным Комиссаровой О.Г. и соавт. (2021 г.), у 55,3% ранее леченных больных туберкулезом определялся дисбиоз II и III степени по сравнению с впервые выявленными больными (22,6%) [9]. Luo M. et al. (2017 г.) наблюдали наиболее выраженные изменения состава микробиоты кишечника у больных с рецидивами туберкулеза органов дыхания по сравнению с впервые выявленными и, тем более, со здоровыми лицами [44]. Авторы предположили, что сохранение дисбиоза после завершения химиотерапии может увеличить риск рецидива туберкулеза, так как у впервые выявленных больных туберкулезом была обнаружена сильная положительная коррелятивная связь количества представителей рода *Prevotella* и *Lachnospira* с количеством *CD4+* Т-клеток, являющихся основными клетками адаптивного иммунного ответа, в то время как у больных с рецидивами туберкулеза между относительной численностью представителей рода *Prevotella* и *Lachnospira* и количеством *CD4+* Т-клеток наблюдалась отрицательная коррелятивная связь [44].

Микробиота кишечника оказывает как прямое влияние (биотрансформация лекарственного средства с изменением его химической структуры путем восстановления и окисления), так и опосредованное влияние (воздействие микробных метаболитов на экспрессию ряда генов хозяина, участвующих в метаболизме и транспортировке лекарственных средств) на метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, что может сказаться на их эффективности и токсичности [7].

Многие авторы указывают на связь между нарушением состава кишечной микробиоты и неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов [18, 24, 25]. По данным Линевой З.Е. и соавт. (2013 г.), появление выраженных гепатотоксических нежелательных реакций на фоне противотуберкулезной терапии отмечено в 80,0% случаев у больных с 3-4 степенью тяжести дисбиотических нарушений кишечника [12]. По данным Цыгиной Т.Ю. (2010 г.), гепатотоксические реакции при лечении МЛУ туберкулеза возникают через 2 месяца у 66,6%

Таблица 1. **Исследование микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом органов дыхания**
Table 1. **Gut microbiota testing in children ill with respiratory tuberculosis**

Авторы	Дизайн исследования	Изменение состава микробиоты при проведении химиотерапии	Результаты
Юсубова А.Н. и соавт., 2009 г. [26, 27]	142 детей, больных туберкулезом органов дыхания, и 56 здоровых	↓*Bifidobacterium* ↓*Lactobacillus* ↑ *E. coli гемолитические* ↑*Clostridiales* ↑*Candida*	Дисбиоз кишечника выявлен у 71,8% детей до химиотерапии и усугубление дисбиоза в процессе химиотерапии (через 3 мес HRZ/E). На фоне пробиотической терапии улучшение состояния кишечной микробиоты у 90% детей
Соловьева И.В. и соавт., 2009 г. [18, 19]	74 ребенка, больных туберкулезом органов дыхания	↓*Bifidobacterium* ↓Lactobacillus ↑*Enterobacteria* ↑*Staphylococcus spp* ↑*Candida*	Дисбиоз кишечника до химиотерапии выявлен у 88,4% детей, выраженный дисбиоз у 62,8%. Эффективность пробиотической терапии составила 90-100%. Снижение частоты побочных эффектов токсического и токсико-аллергического характера в 1,4 раза
Li W. et al., 2019 г. [42]	18 детей, больных туберкулезом органов дыхания, и 18 здоровых	↓*Ruminococcus,* ↓*Bifidobacterium* ↓*Lachnospira* ↑*Enterococcus* ↑*Prevotella*	С применением секвенирования гена 16S рРНК установили уменьшение разнообразия кишечной микробиоты детей, больных ТБ органов дыхания, до химиотерапии, усугубление дисбиоза через 1 месяц химиотерапии (HRZE)
Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.Н., 2020 г. [17]	47 детей, больных туберкулезом органов дыхания	↓*Lactobacillus* ↓*Enterococcus* ↑*E.coli гемолитические* ↑*Aspergillus spp.*	Дисбиоз кишечника на фоне химиотерапии. Снижение доли представителей нормобиоты и увеличение доли условно - патогенных бактерий
Адамова В., Гуляева Н., 2021 г. [1]	20 детей с латентной туберкулезной инфекцией, получающих превентивную химиотерапию	↓*Bifidobacterium* ↓*Lactobacillus*	Дисбиоз кишечника на фоне превентивной химиотерапии: 1-ая степень дисбиоза у 56,0%, 2-ая степень – у 43,75%.

пациентов, преимущественно имеющих дисбиоз 3 степени (44,1%) [25]. Холодов А.А. и соавт. (2022 г.) установили, что у больных с дисбиозом кишечника частота гастроинтестинальных реакций в ходе химиотерапии определялась в 46,7% случаев [24].

Микробиота кишечника и туберкулез легких у детей

Имеются лишь единичные работы по изучению микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом. В доступной нам литературе мы нашли только 7 оригинальных статей, посвященных данному вопросу, результаты которых перекликаются с таковыми у взрослых (табл. 1).

По данным разных авторов, дисбиоз кишечника у детей до назначения химиотерапии определяется в 71,8% – 88,4% случаев. На фоне химиотерапии снижается количество представителей нормобиоты (*Bifidobacterium, Lactobacillus*) и увеличивается количество условно-патогенных бактерий. Пробиотическая коррекция улучшает состав микробиоты кишечника и снижает частоту нежелательных эффектов на противотуберкулезные препараты [1, 18, 19, 26, 27, 42].

Эффективность пробиотической коррекции дисбиоза кишечника при проведении противотуберкулезной терапии

Пробиотические бактерии могут оказывать комплексное многоуровневое воздействие на организм человека [4, 67]. Доказано, что пробиотик способен не только восстановить состав и функцию кишечного микробиома, но и уменьшить тяжесть заболевания, сократить длительность его течения и вероятность развития осложнений не только при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, но и при соматических заболеваниях, респираторных вирусных инфекциях [20]. Имеются публикации, доказывающие ингибирующую роль веществ, продуцируемых пробиотическими штаммами на рост микобактерий туберкулеза, способных снизить количество колониеобразующих единиц МБТ на плотных питательных средах в 2-17 раз [10, 11, 59].

По данным Лазовской А.Л. и соавт. (2010 г.), культуры лекарственно-устойчивых клинических изолятов микобактерий туберкулеза, подвергшихся действию споровых пробиотиков *in vitro*, в 80% случаев способны восстанавливать чувствительность к одному, двум, трем, четырем или пяти антибиотикам. Этот факт авторы связывают с возможностью биологически активных продуктов жизнедеятельности пробиотиков подавлять размножение полирезистентных микобактерий, в результате чего преимущество получают имеющиеся в культуре чувствительные особи [10].

Согласно опубликованным результатам клинических исследований, применение пробиотиков при комплексной терапии туберкулеза позволяет не только снизить частоту и степень выраженности микроэкологических нарушений у 80% больных, ликвидировать клинические проявления дисбиоза у 60% больных, но и улучшить переносимость противотуберкулезных препаратов в 3 раза, снизить частоту гепатотоксических эффектов в 8 раз, что способствует повышению эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом, в том числе при МЛУ МБТ по частоте прекращения бактериовыделения в 1,4–2 раза и закрытия полостей распада в 2-5 раз ко 2 месяцу лечения [3, 5, 18, 27]. В настоящее время появляются новые препараты

для коррекции нормофлоры кишечника (пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики), новейшие технологии по трансплантации фекальной микробиоты, использование которых в комплексном лечении туберкулеза требует дальнейшего изучения.

Заключение

Внедрение передовых метагеномных технологий привело к изменению представления о составе и функции микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека и возродило интерес к данной проблеме. С современных позиций организм человека рассматривается с учетом симбиотических отношений с населяющим его сообществом микроорганизмов, большая часть которых сосредоточена в кишечнике. Сложная система взаимодействия микробиоты кишечника с органами и биологическими системами человека, участие ее в поддержании гомеостаза за счет продуцируемых метаболитов, регулирующих различные физиологические функции организма, позволили рассматривать микробиоту как особый метаболически активный орган.

Анализ научной литературы свидетельствует о патогенетически значимой связи микробиоты кишечника с развитием многих заболеваний. Не исключена ее роль и в патогенезе туберкулеза. Вместе с тем имеются сведения о влиянии туберкулезного процесса на состояние кишечной микробиоты. Изучение микробиоты кишечника при туберкулезе крайне актуально на разных этапах лечения, что позволит оптимизировать фармакотерапию.

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК YHFVRE-2022-0019, регистрационный номер 122041100210-4.
The work was carried out as a part of the research activities of Central Tuberculosis Research Institute, RK YHFVRE-2022-0019, Registration Number 122041100210-4.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамова В., Гуляева Н. Изменения микрофлоры кишечника и верхних дыхательных путей у детей с латентной туберкулезной инфекцией // FORCIPE. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 921 – 921.
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т.117, № 5. – С. 13 – 50.
3. Белова И.В., Соловьева И.В., Точилина А.Г., Барболина С.Ф., Павлунин А.В, Шпрыков А.С. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т 95, № 5. – С. 34 – 40. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40
4. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Григорьев А.В., Мацулевич Т.М. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками // Вестник РАМН. – 2004. – №2. – С. 13 – 17.
5. Дугина Н.И. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с лекарственно-индуцированным дисбактериозом толстой кишки в условиях специализированного санатория: Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2005. – 18 с.
6. Захарова И.Н. Микробиом, микробиота. Что нового? // Медицинский совет. – 2016, № 16. – С. 92 – 97. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-92-97.
7. Ильина Е.Н., Майорова Е.М., Манолов А.И., Коренькова А.А., Бахметьев В.В., Горбунов К.С. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений (Обзор) // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2021. – Т. 4, №.1. – С.e00146. https://doi.org/10.18097/bmcrm00146
8. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М., Сычев Д.А., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Каршиева А.В., Селезнева К.С., Алексеев Д.Г.Потешкин Ю.Е. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // РМЖ. – 2017. – Т. 25, №. 17. – С. 1244 – 1247.
9. Комиссарова О. Г., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю., Романов В.В. Состояние больных микробиотами у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Врач. – 2021. – Т. 32, №. 4. – С. 71 – 76. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12

REFERENCES

1. Adamova V., Gulyaeva N. Changes in microflora of the gut and upper respiratory tract in children with latent tuberculosis infection. *FORCIPE*, 2021, vol. 4, no. S1, pp. 921-921. (In Russ.)
2. Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Khavkin A.I., Shenderov B.A. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): current state of the problem, comprehensive diagnosis and management. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, vol. 117, no. 5, pp. 13-50. (In Russ.)
3. Belova I.V., Soloviova I.V., Tochilina A.G., Barbolina S.F., Pavlunin A.V., Shprykov A.S. Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 34-40. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40
4. Vorobiov A.A., Bondarenko V.M., Lykova E.A., Grigoriev A.V., Matsulevich T.M. Microecological disorders in clinical pathology and their correction with bifid-containing probiotics. *Vestnik RAMN*, 2004, no. 2, pp. 13-17. (In Russ.)
5. Dugina N.I. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya v sochetanii s lekarstvenno-indutsirovannym disbakteriozom tolstoy kishki v usloviyakh spetsializirovannogo sanatoriya. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effectiveness of comprehensive treatment of patients with respiratory tuberculosis and concurrent drug-induced colon dysbiosis in a specialized sanatorium: Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2005, 18 p.
6. Zakharova I.N. Microbiome, microbiota. What's new? *Meditsinsky Soviet*, 2016, no. 16, pp. 92-97. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-92-97.
7. Ilyina E.N., Mayorova E.M., Manolov A.I., Korenkova A.A., Bakhmetyev V.V., Gorbunov K.S. Gut microbiome and drug metabolism (review), *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2021, vol. 4, no. 1, pp. e00146. (In Russ.) https://doi.org/10.18097/bmcrm00146
8. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfiliev A.V., Drapkina O.M., Sychev D.A., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Karshieva A.V., Selezneva K.S., Alekseev D.G., Poteshkin Yu.E. Gut microbiota: modern ideas about species composition, functions and research methods. *RMJ*, 2017, vol. 25, no. 17, pp. 1244-1247. (In Russ.)
9. Komissarova O.G., Shorokhova V.A., Abdullaev R.Yu., Romanov V.V. Gut microbiota state in newly diagnosed and previously treated patients with pulmonary tuberculosis before the treatment. *Vrach*, 2021, vol. 32, no. 4, pp. 71-76. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12

10. Лазовская А.Л., Воробьева З.Г., Слинина К.Н., Гришина Н.В., Кульчицкая М.А. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 1. – С.18 – 23.

11. Лазовская А.Л. Воробьева З.Г., Слинина К.Н. Действие пробиотиков на патогенные микобактерии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 25 – 27.

12. Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В., Антонов С.Н., Иванова Р.П. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутсвующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88 – 93.

13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16, №. 1. – С. 7 – 18. https://doi.org/10.15690/pf.v16i1.1999

14. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург; 2004. – 207 с.

15. Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Сазонов А.Э. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, №. 12. – С. 700 – 703.

16. Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности Mycobacterium tuberculosis: генетический контроль, новые концепции // Генетика. – 2014. – Т. 50, №.8. – С. 885 – 908. https://doi.org/10.7868/S0016675814080050

17. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37 – 43. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43

18. Соловьева И.В., Белова И.В., Репина Н.Б., Точилина А.Г., Васильева Н.В., Иванова Т.П. Пробиотики как неотъемлемая часть комплексного лечения детей с туберкулезной инфекцией // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – №. 4. – С. 53 – 58.

19. Соловьева И.В., Соколова К.Я., Белова И.В., Репина Н.Б., Иванова Т.П., Точилина А.Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 56 – 58.

20. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 132 – 143. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143

21. Шугаева С.Н. Состояние микроэкологии кишечника у больных туберкулезом легких до начала и в процессе противотуберкулезной терапии // Сибирский Медицинский Журнал. – 2001. – Т. 27, №3. – С. 54 – 58

22. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.1, №161. – С. 55 – 63. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

23. Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Галайда Н.М., Пьянзова Т.В. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии. //Вестник ЦНИИТ. – 2022. – Т. 1, №18. – С. 79 – 86. https://doi.org/10.7868/S2587667822010083

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

25. Цыгина Т.Ю. Совершенствование комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при дисбиозе толстой кишки. Автореф. Дисс. … канд. мед. наук: 14.01.16 / Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2010. – 29 с.

26. Юсубова А.Н., Киселевич О.К., Выхристюк О.Ф. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, №. 4. – С. 63 – 67.

27. Юсубова А.Н., Стаханов В.А., Киселевич О.К., Богданова Е.В., Балашова Н.А. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулёзом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 8. – С. 26 – 28.

10. Lazovskaya A.L., Vorobiova Z.G., Slinina K.N., Grishina N.V., Kulchitskaya M.A. Antagonistic activity of spore probiotics and the effect on drug sensitivity of tuberculous mycobacteria. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina,* 2010, no. 1, pp. 18-23. (In Russ.)

11. Lazovskaya A.L. Vorobiova Z.G., Slinina K.N. Action of probiotics on pathogenic mycobacteria. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2007, no. 7, pp. 25-27. (In Russ.)

12. Lineva Z.E., Gulyaeva N.A., Romanova M.V., Antonov S.N., Ivanova R.P. Clinical and bacteriological manifestations of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis complicated by contaminant diseases of the gastrointestinal tract. *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2013, no. 12, pp. 88-93. (In Russ.)

13. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Sadchikov P.E. Intestinal microbiota and allergy. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v16i1.1999

14. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii.* [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs by the standard and individual chemotherapy regimens.] Moscow, Kompyuterburg Publ., 2004, 207 p.

15. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Sazonov A.E. Study of gut microbiota in Parkinson's disease. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 12, pp. 700-703. (In Russ.)

16. Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. The virulence factors of *Mycobacteriun tuberculosis*: genetic control, new conceptions. Genetika, 2014, vol. 50, no. 8, pp. 885-908. (In Russ.) https://doi.org/10.7868/S0016675814080050

17. Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37-43. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43

18. Soloviova I.V., Belova I.V., Repina N.B., Tochilina A.G., Vasilieva N.V., Ivanova T.P. Probiotics as an integral part of comprehensive treatment of children with tuberculosis infection. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2011, no. 4, pp. 53-58. (In Russ.)

19. Soloviova I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B., Ivanova T.P., Tochilina A.G. Tuberculous infection in children: supplement to algorithm of treatment with a new probiotic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2009, no. 2, pp. 56-58. (In Russ.)

20. Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 7, pp. 132-143. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143

21. Shugaeva S.N. The state of intestinal microbiota in pulmonary tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis therapy. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2001, vol. 27, no. 3, pp. 54-58. (In Russ.)

22. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2019, vol. 1, no. 161, pp. 55-63. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

23. Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Galayda N.M., Pyanzova T.V. Intestinal microbiocenosis in patients with multiple drug resistant tuberculosis with intestinal dyspepsia syndrome that developed during anti-tuberculosis therapy. *Vestnik TSNIIT*, 2022, vol. 1, no. 18, pp. 79-86. (In Russ.) https://doi.org/10.7868/S2587667822010083

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

25. Tsygina T.Yu. *Sovershenstvovaniye kompleksnogo lecheniya bolnykh infiltrativnym tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya pri disbioze tolstoy kishki. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Improving the comprehensive treatment of patients with multiole and extensive drug resistant infiltrative pulmonary tuberculosis and colon dysbiosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 29 p.

26. Yusubova A.N., Kiselevich O.K., Vykhristyuk O.F. The state of intestinal microbiocenosis in children of early and preschool age ill with tuberculosis. *Voprosy Detskoy Dietologii*, 2015, vol. 13, no. 4, pp. 63-67. (In Russ.)

27. Yusubova A.N., Stakhanov V.A., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V., Balashova N.A. Management of intestinal dysbacteriosis in children suffering from tuberculosis of tender and pre-school age during integral treatment of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 8, pp. 26-28. (In Russ.)

28. Arnold I., Hutchings C., Kondova I., Hey A., Powrie F., Beverley P., Tchilian E. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against M. tuberculosis // Vaccine. – 2015. – Vol. 33, № 15. – P. 1808 – 1814. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.041

29. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition // The Journal of nutrition. – 2008. – Vol. 138, № 9. – P. 1818 –1828. https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S

30. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. // Nature Reviews Microbiology. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 55 – 63. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142

31. Cao D., Liu W., Lyu N., Li B., Song W., Yang Y., Zhu J., Zhang Z., Zhu B. Gut Mycobiota Dysbiosis in Pulmonary Tuberculosis Patients Undergoing Anti-Tuberculosis Treatment // Microbiology spectrum. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e00615–21. https://doi.org/10.1128/spectrum.00615-21

32. Cheng H.Y., Ning M.X., Chen D.K., Ma W.T. Interactions Between the Gut Microbiota and the Host Innate Immune Response Against Pathogens // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 607. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00607

33. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastrorilli C., Licari A., Chiera F. The Role of Gut and Lung Microbiota in Susceptibility to Tuberculosis // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18, №. 22. – P. 12220. https://doi.org/10.3390/ijerph182212220

34. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by Mycobacterium tuberculosis // Frontiers in Immunology. – 2018. – № 9. – P. 2656. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656.

35. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walzl G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2020. – Vol. 77, № 8. – P. 1497–1509. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4

36. Fellag M., Gouba N., Bedotto M., Sakana M., Zingué D., Tarnagda Z., Million M., Drancourt M. Culturomics Discloses Anti-Tubercular Enterococci Exclusive of Pulmonary Tuberculosis: a Preliminary Report // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 1544. https://doi.org/10.3390/microorganisms8101544

37. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome // Microbe hôte cellulaire. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 592–602. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007

38. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y., Liang S., Li B., Li J., Lv N., Xu Y., Zhu B., Sun Z. The Gut Microbiome Signatures Discriminate Healthy From Pulmonary Tuberculosis Patients // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 90. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090

39. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // The American journal of clinical nutrition. – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 534–538. https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534

40. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis // Mucosal immunology. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 772–783. https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3

41. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. – 2006. – Vol. 444, № 7122 – P. 1022–1023. https://doi.org/10.1038/4441022a

42. Li W., Zhu Y., Liao Q., Wang Z., Wan C. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis // BMC pediatrics. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1 – 10. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2.

43. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and Tuberculosis: A Potential Role of Probiotics, and Postbiotics // Frontiers in Nutrition. – 2021. – № 8. – P.626254. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.626254

44. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.F., Han Y.P., Zeng Y. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis // Frontiers in physiology. – 2017. – № 8. – P. 822. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822

45. Majlessi L., Sayes F., Bureau J.F., Pawlik A., Michel V., Jouvion G., Huerre M., Severgnini M., Consolandi C., Peano C., Brosch R., Touati E., Leclerc C. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of Mycobacterium tuberculosis // Mucosal Immunology. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 1178 – 1189. https://doi.org/10.1038/mi.2016.140

28. Arnold I., Hutchings C., Kondova I., Hey A., Powrie F., Beverley P., Tchilian E. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against *M. tuberculosis*. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 15, pp. 1808-1814. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.041

29. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *The Journal of Nutrition*, 2008, vol. 138, no. 9, pp. 1818-1828. https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S

30. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 55-63. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142

31. Cao D., Liu W., Lyu N., Li B., Song W., Yang Y., Zhu J., Zhang Z., Zhu B. Gut mycobiota dysbiosis in pulmonary tuberculosis patients undergoing anti-tuberculosis treatment. *Microbiology Spectrum*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. e00615-21. https://doi.org/10.1128/spectrum.00615-21

32. Cheng H.Y., Ning M.X., Chen D.K., Ma W.T. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens. *Front Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 607. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00607

33. Comberiati P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S., Barni S., Caimmi D., Mastrorilli C., Licari A., Chiera F. The Role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12220. https://doi.org/10.3390/ijerph182212220

34. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Immunology*, 2018, no. 9, pp. 2656. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656.

35. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walzl G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, vol. 77, no. 8, pp. 1497-1509. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4

36. Fellag M., Gouba N., Bedotto M., Sakana M., Zingué D., Tarnagda Z., Million M., Drancourt M. Culturomics discloses anti-tubercular enterococci exclusive of pulmonary tuberculosis: a preliminary report. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 10, pp. 1544. https://doi.org/10.3390/microorganisms8101544

37. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Microbe Hôte Cellulaire*, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 592-602. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007

38. Hu Y., Feng Y., Wu J., Liu F., Zhang Z., Hao Y., Liang S., Li B., Li J., Lv N., Xu Y., Zhu B., Sun Z. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, vol. 90, no. 9, pp. 90. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090

39. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 87, no. 3, pp. 534-538. https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534

40. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunology*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 772-783. https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3

41. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, vol. 444, no. 7122, pp. 1022-1023. https://doi.org/10.1038/4441022a

42. Li W., Zhu Y., Liao Q., Wang Z., Wan C. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatrics*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 1-10. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2.

43. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and Tuberculosis: A potential role of probiotics, and postbiotics. *Frontiers in Nutrition*, 2021, no. 8, pp. 626254. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.626254

44. Luo M., Liu Y., Wu P., Luo D.X., Sun Q., Zheng H., Hu R., Pandol S.J., Li Q.F., Han Y.P., Zeng Y. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Physiology*, 2017, no. 8, pp. 822. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822

45. Majlessi L., Sayes F., Bureau J.F., Pawlik A., Michel V., Jouvion G., Huerre M., Severgnini M., Consolandi C., Peano C., Brosch R., Touati E., Leclerc C. Colonization with helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunology*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 1178-1189. https://doi.org/10.1038/mi.2016.140

46. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis // PLoS Pathogens. – 2021. – T. 17, № 4. – P. e1009377. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377

47. Nadeem S., Maurya S.K., Das D.K., Khan N., Agrewala J.N. Gut Dysbiosis Thwarts the Efficacy of Vaccine Against Mycobacterium tuberculosis // Frontiers in immunology. – 2020. – № 11. – P. 726. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00726

48. Namasivayam S., Kauffman K.D., McCulloch J.A., Yuan W., Thovarai V., Mittereder L.R., Trinchieri G., Barber D.L., Sher A. Correlation between Disease Severity and the Intestinal Microbiome in Mycobacterium tuberculosis-Infected Rhesus Macaques // MBio. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. e01018–19. – https://doi.org/10.1128/mBio.01018-19

49. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wipperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy // Microbiome. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 1 – 17. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2

50. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of Mycobacterium tuberculosis in mice // European journal of immunology. – 2020. – Vol. 50, № 12. – P. 1976 – 1987. https://doi.org/10.1002/eji.202048556

51. Osei Sekyere J., Maningi N.E., Fourie P.B. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 1467, № 1. – P. 21 – 47. https://doi.org/10.1111/nyas.14300

52. Palma Albornoz S.P., Fraga-Silva T.F.C., Gembre A.F., de Oliveira R.S., de Souza F.M., Rodrigues T.S., Kettelhut I.D.C., Manca C.S., Jordao A.A., Ramalho L.N.Z., Ribolla P.E.M., Carlos D., Bonato V.L.D. Obesity-Induced Dysbiosis Exacerbates IFN-γ Production and Pulmonary Inflammation in the Mycobacterium tuberculosis Infection // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1732. https://doi.org/10.3390/cells10071732

53. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota //PLoS biology. – 2007. – Vol. 5, № 7. – P. e177. https://doi.org/10.1371/journal.pbio. 0050177

54. Pearl J.E., Das M., Cooper A.M. Immunological roulette: Luck or something more? Considering the connections between host and environment in TB // Cellular & Molecular Immunology. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 226 – 232. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.145

55. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V., de la Luz Sanchez M., Yang S., Lin P.L., Hansen L.M., Talat N., Hill P.C., Hussain R., Adegbola R.A., Flynn J., Canfield D., Parsonnet J. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis // PloS one. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. e8804. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804

56. Rowan-Nash A.D., Korry B. J, Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome //Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2019. – Vol. 83, № 1. – P. e00044–18. https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18

57. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLoS Biol. – 2016. – Vol.14, № 8. – P. e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

58. Shi W., Hu Y., Ning Z., Xia F., Wu M., Hu Y.O.O., Chen C., Prast-Nielsen S., Xu B. Alterations of gut microbiota in patients with active pulmonary tuberculosis in China: a pilot study // International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – № 111. – P. 313–321. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.064.

59. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products // Poleznyye Mikroby. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 351–366. https://doi.org/10.3920/BM2013.0030

60. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis // The Journal of Immunology. – 2017. – Vol. 198, № 2. – P. 557– 563. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253

61. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L., Ma A. Long-Term Effects of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment on Gut Microbiota and Its Health Consequences // Frontiers in microbiology. – 2020. – № 11. – P. 53. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053

62. Wang Y., Deng Y., Liu N., Chen Y., Jiang Y., Teng Z., Ma Z., Chang Y., Xiang Y. Alterations in the Gut Microbiome of Individuals With Tuberculosis of Different Disease States // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – № 12. – P. 328. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836987

46. Mori G., Morrison M., Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathogens.*, 2021, vol. 17, no. 4, pp. e1009377. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377

47. Nadeem S., Maurya S.K., Das D.K., Khan N., Agrewala J.N. Gut dysbiosis thwarts the efficacy of vaccine against *Mycobacterium tuberculosis. Frontiers in Immunology*, 2020, no. 11, pp. 726. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00726

48. Namasivayam S., Kauffman K.D., McCulloch J.A., Yuan W., Thovarai V., Mittereder L.R., Trinchieri G., Barber D.L., Sher A. Correlation between disease severity and the intestinal microbiome in *Mycobacterium tuberculosis*-infected rhesus macaques. *MBio*., 2019, vol. 10, no. 3, pp. e01018-19. https://doi.org/10.1128/mBio.01018-19

49. Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wipperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G., Sher A. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 1-17. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2

50. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *European Journal of Immunology*, 2020, vol. 50, no. 12, pp. 1976-1987. https://doi.org/10.1002/eji.202048556

51. Osei Sekyere J., Maningi N.E., Fourie P.B. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020, vol. 1467, no. 1, pp. 21-47. https://doi.org/10.1111/nyas.14300

52. Palma Albornoz S.P., Fraga-Silva T.F.C., Gembre A.F., de Oliveira R.S., de Souza F.M., Rodrigues T.S., Kettelhut I.D.C., Manca C.S., Jordao A.A., Ramalho L.N.Z., Ribolla P.E.M., Carlos D., Bonato V.L.D. Obesity-induced dysbiosis exacerbates IFN-γ production and pulmonary inflammation in the Mycobacterium tuberculosis infection. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 7, pp. 1732. https://doi.org/10.3390/cells10071732

53. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 2007, vol. 5, no. 7, pp. e177. https://doi.org/10.1371/journal.pbio. 0050177

54. Pearl J.E., Das M., Cooper A.M. Immunological roulette: Luck or something more? Considering the connections between host and environment in TB. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 226-232. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.145

55. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V., de la Luz Sanchez M., Yang S., Lin P.L., Hansen L.M., Talat N., Hill P.C., Hussain R., Adegbola R.A., Flynn J., Canfield D., Parsonnet J. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis. *PloS One*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. e8804. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804

56. Rowan-Nash A.D., Korry B. J, Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2019, vol. 83, no. 1, pp. e00044-18. https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18

57. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.*, 2016, vol. 14, no. 8, pp. e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

58. Shi W., Hu Y., Ning Z., Xia F., Wu M., Hu Y.O.O., Chen C., Prast-Nielsen S., Xu B. Alterations of gut microbiota in patients with active pulmonary tuberculosis in China: a pilot study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, no. 111, pp. 313-321. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.064.

59. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. *Poleznyye Mikroby,* 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351-366. https://doi.org/10.3920/BM2013.0030

60. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *The Journal of Immunology*, 2017, vol. 198, no. 2, pp. 557-563. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253

61. Wang J., Xiong K., Zhao S., Zhang C., Zhang J., Xu L., Ma A. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences. *Frontiers in Microbiology*, 2020, no. 11, pp. 53. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053

62. Wang Y., Deng Y., Liu N., Chen Y., Jiang Y., Teng Z., Ma Z., Chang Y., Xiang Y. Alterations in the gut microbiome of individuals with tuberculosis of different disease states. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, no. 12, pp. 328. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836987

63. Winglee K., Eloe-Fadrosh E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol Mycobacterium tuberculosis infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e97048. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048

64. Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Bucci V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of themicrobiome that persists long after therapy is completed // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1 – 11. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6

65. Woodall C.A., McGeoch L.J., Hay A.D., Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review // PloS one. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0262057. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057

66. Yang F., Yang Y., Chen L., Zhang Z., Liu L., Zhang C., Mai Q., Chen Y., Chen Z., Lin T., Chen L., Guo H., Zhou L., Shen H., Chen X., Liu L., Zhang G., Liao H., Zeng L., Zeng G. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA. Gut // Gut microbes. – 2022. – Vol.14, № 1. – P. 2029997. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2029997

67. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature. – 2012. – Vol. 486, № 7402. – P. 222–227. https://doi.org/10.1038/nature11053

68. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. (2023) The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development // Front. Cell. Infect. Microbiol. – № 13. – P. 1149679. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679

69. Zhang D., Li S., Wang N., Tan H.Y., Zhang Z., Feng Y.. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases // Front Microbiol. – 2020. – № 11. – P. 301. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301

63. Winglee K., Eloe-Fadrosh E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol Mycobacterium tuberculosis infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota. *PloS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. e97048. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048

64. Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J., Taur Y., Namasivayam S., Sher A., Bean J.M., Bucci V., Glickman M.S. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of themicrobiome that persists long after therapy is completed. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1-11. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6

65. Woodall C.A., McGeoch L.J., Hay A.D., Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: a systematic review. *PloS One*, 2022, vol. 17, no. 1, pp. e0262057. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057

66. Yang F., Yang Y., Chen L., Zhang Z., Liu L., Zhang C., Mai Q., Chen Y., Chen Z., Lin T., Chen L., Guo H., Zhou L., Shen H., Chen X., Liu L., Zhang G., Liao H., Zeng L., Zeng G. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA. *Gut. Gut Microbes*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 2029997. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2029997

67. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, vol. 486, no. 7402, pp. 222-227. https://doi.org/10.1038/nature11053

68. Yu Z., Shen X., Wang A., Hu C., Chen J. (2023) The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, no. 13, pp. 1149679. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679

69. Zhang D., Li S., Wang N., Tan H.Y., Zhang Z., Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.*, 2020, no. 11, pp. 301. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Юхименко Наталья Валентиновна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: disstub@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9455-5597

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

Губкина Марина Федоровна
Д.м.н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: gubkinamf@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Каюкова Светлана Ивановна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией микробиома отдела иммунологии
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5233-3515

Поступила 25.12.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

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

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,Head Researcher of Children and Adolescents Department,Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: gubkinamf@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Sveltana I. Kayukova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of Microbiome Laboratory, Immunology Department
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000 -0002-5233-3515

Submitted as of 25.12.2023

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

ЛП-002281-221013

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

[Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация Здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022

Sirturo™

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

Generium

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

phs Фармстандарт

Реклама