

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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

TOM
103

2
2025

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 103

2
2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

ЛЕЩЕНКО Игорь Викторович

д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, 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

ОВСЯННИНА 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

Миланский университет, Италия
Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

СКРЯГИНА Елена Михайловна

Консультант Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу, г. Минск, Республика Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS

AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 103

2

2025

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:

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

Igor V. LESCHENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases,
Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher
in Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical
Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, 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

University of Milan, Italy Queen Mary University of London, UK

Elena M. SKRYAGINA

Consultant of the World Health Organization (WHO) on tuberculosis,
Minsk, Republic of 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

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 103, № 2, 2025

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

Зам. ответственного секретаря

д.м.н. Т.И. Петренко

Научные редакторы

к.б.н. Д.В. Вахрушева,

к.м.н. Л.Н. Буйнова,

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

А.В. Акинфиев

E-mail: expo@mzit.org

Типография: ООО «ГРАН ПРИ»

152900, Ярославская область, г. Рыбинск, ул. Орджоникидзе, д. 57

Подписано в печать: 21 апреля 2025 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 103, no. 2, 2025

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

Зам. ответственного секретаря

T.I. Petrenko, Doctor of Medical Sciences

Science Editors

D.V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences

L.N. Buinova, Candidate of Medical Science

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

A.V. Akinfiev

Email: expo@mzit.org

Printed by ООО GRAN PRI

57 Ordzhonikidze St., Rybinsk, Yaroslavl Region, 152900

Signed to print: April 21, 2025

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 plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Динамика изменений показателей систем гемостаза и фибринолиза
в процессе лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких
после перенесенной инфекции COVID-19
Р.Ю. Абдуллаев, В.А. Шорохова, О.Г. Комиссарова 6
- Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций
у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью
*Л.А. Шовкун, Д.А. Кудлай, Е.Д. Кампос, Н.Ю. Николенко,
Т.А. Севостьянова, И.М. Франчук* 13
- Клинико-эпидемические особенности у детей
с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями
Н.Е. Хорошилова, Д.С. Биндюкова, А.В. Лушникова 22
- Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии
лекарственно-устойчивого туберкулеза: обзор литературы и метаанализ
*А.В. Абрамченко, М.И. Романова, А.И. Гайда, Г.Н. Можокина,
А.Г. Самойлова, И.А. Васильева* 26
- Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания,
осложненным эмпиемой плевры
Д.Е. Омельчук, Т.И. Петренко, Д.В. Краснов, И.А. Большакова, А.А. Ночнева 38
- Оценка опорной функции позвоночника при инфекционных спондилитах
с применением алгоритмов искусственного интеллекта
Е.О. Перецманас, В.Н. Брыль, Ю.Ю. Щепетева, А.А. Беззубов 44
- Сочетанные поражения печени у пациентов с ВИЧ-ассоциированным
туберкулезом: подходы к терапии
А.В. Мордык, О.Г. Иванова, В.И. Гусина, С.В. Ситникова, И.В. Федорук 54
- Эффективность КТ-навигации в диагностике периферических очагов легких
*В.А. Солодкий, Н.В. Черниченко, И.Д. Лагуева, П.М. Котляров,
И.О. Сусарев, З.С. Цаллагова* 62
- Экспериментальная оценка влияния коэнзима Q10 на токсичность комплекса
противотуберкулезных препаратов
*С.Г. Язерян, Г.Н. Можокина, В.А. Полозкова, М.И. Трещалин,
Э.Р. Переверзева, А.Г. Самойлова* 70
- Трудовые потери вследствие туберкулеза в России в 2010–2022 гг.
А.Н. Редько, Ю.В. Михайлова, С.А. Стерликов, А.Ю. Михайлов, Я.Ю. Панкова 80

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Туберкулез легких у ребенка с синдромом Нунан (клиническое наблюдение)
*Л.Н. Мидаева, М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая, Е.Б. Васильева,
Л.В. Клочкова, Н.Д. Шибанова* 88

ОБЗОР

- Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы)
Л.В. Слогоцкая, О.В. Ловачева, Н.И. Клевно 93
- Пути совершенствования диагностических подходов при саркоидозе легких
(обзор литературы)
*Ю.С. Зинченко, В.О. Полякова, А.Н. Муравьев, И.Р. Тубеева,
С.В. Старевская, П.К. Яблонский* 102

ORIGINAL ARTICLES

- Changes in Hemostasis and Fibrinolysis Rates
in the Course of Treatment of New Patients with Pulmonary Tuberculosis
after COVID-19 Infection
R.Yu. Abdullaev, V.A. Shorokhova, O.G. Komissarova 6
- Therapy for Prevention and Relief of Hepatotoxic Reactions in Patients
with Drug Resistant Tuberculosis
*L.A. Shovkun, D.A. Kudlay, E.D. Kampos, N.Yu. Nikolenko,
T.A. Sevostyanova, I.M. Franchuk* 13
- Clinical and Epidemic Characteristics in Children with Newly Diagnosed
Post-Tuberculosis Changes
N.E. Khoroshilova, D.S. Bindyukova, A.V. Lushnikova 22
- Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy Regimens for Drug-Resistant
Tuberculosis: Literature Review and Meta-Analysis
*A.V. Abramchenko, M.I. Romanova, A.I. Gayda, G.N. Mozhokina,
A.G. Samoylova, I.A. Vasilyeva* 26
- Treatment Effectiveness of the Patients with Respiratory Tuberculosis Complicated
by Pleural Empyema
D.E. Omelchuk, T.I. Petrenko, D.V. Krasnov, I.A. Bolshakova, A.A. Kochneva 38
- Assessment of Spinal Support Function in Infectious Spondylitis by Artificial
Intelligence Algorithms
E.O. Peretsmanas, V.N. Bryl, Yu.Yu. Schepeteva, A.A. Bezzubov 44
- Concurrent Liver Lesions in Patients with HIV-Associated Tuberculosis:
Approaches to Therapy
A.V. Mordyk, O.G. Ivanova, V.I. Gusina, S.V. Sitnikova, I.V. Fedoruk 54
- Effectiveness of CT Navigation in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions
*V.A. Solodkiy, N.V. Chernichenko, I.D. Lagkueva, P.M. Kotlyarov,
I.O. Susarev, Z.S. Tsallagova* 62
- Experimental Evaluation of the Effect of Coenzyme Q10 on Toxicity of a Combination
of Antituberculosis Drugs
*S.G. Yazeryan, G.N. Mozhokina, V.A. Polozkova, M.I. Treschalin,
E.R. Pereverzeva, A.G. Samoylova* 70
- Labor Losses due to Tuberculosis in Russia in 2010–2022
A.N. Redko, Yu.V. Mikhaylova, S.A. Sterlikov, A.Yu. Mikhaylov, Ya.Yu. Pankova 80

CLINICAL OBSERVATIONS

- Pulmonary Tuberculosis in a Child with Noonan Syndrome (A Clinical Case)
*L.N. Midaeva, M.E. Lozovskaya, Yu.A. Yarovaya, E.B. Vasilieva,
L.V. Klochkova, N.D. Shibakova* 88

REVIEW

- Stages of Tuberculosis Infection, What's New? (Literature Review)
L.V. Slogotskaya, O.V. Lovacheva, N.I. Klevno 93
- Ways to Enhance the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis
(Literature Review)
*Yu.S. Zinchenko, V.O. Polyakova, A.N. Muraviev, I.R. Tubeeva,
S.V. Starevskaya, P.K. Yablonskiy* 102



Динамика изменений показателей систем гемостаза и фибринолиза в процессе лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19

Р.Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, В.А. ШОРОХОВА¹, О.Г. КОМИССАРОВА^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить изменения маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза в процессе лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТБ), перенесших COVID-19, и не болевших COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 50 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, среди них 25 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших COVID-19 (группа ТБ/COVID-19), и 25 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, не болевших COVID-19 (группа ТБ). Оценку состояния систем гемостаза и фибринолиза проводили в четырех контрольных точках: при поступлении на стационарное лечение и через 1, 2, 3 месяца лечения туберкулеза. Для оценки взаимосвязи выявленных изменений с системным воспалением дополнительно оценивали показатель С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. Установлено, что впервые выявленный туберкулез легких в обеих группах сопровождался развитием гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза. В процессе лечения туберкулеза в обеих группах частота встречаемости больных с гиперкоагуляционным сдвигом снижалась. При этом в группе ТБ/COVID-19 гиперкоагуляционный сдвиг нивелировался значимо медленнее по сравнению с группой ТБ. На всем протяжении наблюдения воспалительные реакции в группе ТБ/COVID-19 сохранялись.

Заключение. У больных с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших COVID-19 до начала и в процессе лечения туберкулеза, сохранялся гиперкоагуляционный сдвиг. Это обстоятельство требует проведения у них мониторинга систем гемостаза и фибринолиза и при необходимости медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, системный воспалительный ответ, система гемостаза и фибринолиза.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Шорохова В.А., Комиссарова О.Г. Динамика изменений показателей систем гемостаза и фибринолиза в процессе лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 6–12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-6-12>

Changes in Hemostasis and Fibrinolysis Rates in the Course of Treatment of New Patients with Pulmonary Tuberculosis after COVID-19 Infection

R.YU. ABDULLAEV¹, V.A. SHOROKHOVA¹, O.G. KOMISSAROVA^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to compare changes in markers of hemostasis and fibrinolysis during the course of treatment in new patients with pulmonary tuberculosis (TB), who suffered from COVID-19 and no COVID-19.

Subjects and Methods. 50 new patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in a retrospective study, of them 25 new pulmonary tuberculosis patients had a history COVID-19 (TB/COVID-19 Group) and 25 new pulmonary tuberculosis patients had no COVID-19 (TB Group). The state of hemostasis and fibrinolysis was assessed at four checkpoints: at admission to hospital for treatment and after 1, 2, 3 months of tuberculosis treatment. To assess the relationship between the detected changes and systemic inflammation, C-reactive protein (CRP) was additionally tested.

Results. It was found that new pulmonary tuberculosis in both groups was associated with hypercoagulative shift in the hemostasis system. The incidence of patients with hypercoagulable shift decreased during the course of tuberculosis treatment in both groups. At the same time, the hypercoagulable shift leveled off significantly slower in TB/COVID-19 Group versus TB Group. Inflammatory response persisted in TB/COVID-19 Group throughout the follow-up.

Conclusion. A hypercoagulability shift persisted in new pulmonary tuberculosis patients who had suffered from COVID-19 before and during tuberculosis treatment. This factor requires monitoring of hemostasis and fibrinolysis systems in such patients and, if necessary, pharmacological therapy should be used.

Key words: tuberculosis, COVID-19, systemic inflammatory response, hemostasis and fibrinolysis system.

For citation: Abdullaev R.Yu., Shorokhova V.A., Komissarova O.G. Changes in hemostasis and fibrinolysis rates in the course of treatment of new patients with pulmonary tuberculosis after COVID-19 infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 6–12. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-6-12>

Для корреспонденции:
Абдуллаев Ризван Юсифович
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:
Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Введение

В настоящее время, несмотря на то, что заболеваемость и смертность от COVID-19 резко снизились, бремя его отрицательных эффектов остается и вызывает беспокойство, особенно после перенесенной COVID-19 средней и тяжелой степени выраженности. Известно, что при COVID-19 тяжелой степени наблюдаются структурные и функциональные нарушения многих органов и систем, включая сердечно-сосудистую [6]. Исследование, анализировавшее метаболический профиль сыворотки крови 75 пациентов, перенесших COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести, через 2 месяца после выписки показало, что у всех пациентов были высокие концентрации D-димера, а у 73% был повышен уровень СРБ [5]. В исследовании Engelen M.M., et al. (2021 г.) показано, при обследовании 146 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, через 6 недель после выписки из стационара в 32% случаев уровень D-димера сохранялся повышенным [4]. Исследование, в котором изучались коагулологические параметры 52 пациентов, перенесших COVID-19, через 4 месяца после выписки показало наличие устойчивых протромботических изменений, о чем свидетельствовали повышенная способность генерировать тромбин и сниженный фибринолитический потенциал плазмы [10]. В ретроспективном исследовании 150 пациентов Townsend L., et al. (2021 г.) сообщили о повышении уровня D-димера у 25,3% выздоравливающих пациентов в среднем через 80,0 дней после COVID-19 [9].

В настоящее время в литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению клинико-лабораторных особенностей туберкулеза легких после перенесенной инфекции COVID-19 [2, 7, 8]. Было установлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной COVID-19 средней и тяжелой степени через 3-6 месяцев чаще развивается экссудативный тип воспаления (инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких), характеризующийся распространенностью процесса в легких более двух долей, формированием мелких полостей распада (до 2 см)

и бактериовыделением [2]. Исследования лабораторных показателей демонстрируют, что у больных этой категории чаще выявляется гиперкоагуляционный сдвиг с развитием внутрисосудистого свертывания крови [1].

Цель исследования

Изучить изменения маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза в процессе лечения впервые выявленного туберкулеза у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 50 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Пациенты были распределены в две группы. В группу ТБ/COVID-19 включены 25 больных, перенесших COVID-19, в группу ТБ вошло 25 больных, не болевших COVID-19. В группе ТБ/COVID-19 у всех было лабораторное подтверждение COVID-19 при среднем или тяжелом его течении, согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», версия 15 [3]. В исследование не включались пациенты, имеющие следующие заболевания и состояния: ВИЧ-инфекция; хронические заболевания в стадии декомпенсации; сахарный диабет; злокачественные новообразования; алкоголизм; наркомания; беременность.

Для выполнения исследования больные были отобраны в группы по типу случай – контроль, чтобы по полу, возрасту, клинико-рентгенологическим и лабораторным характеристикам туберкулезного процесса статистически значимых различий не было. Доля лиц мужского пола в обеих группах составила 60,0%, женского – 40,0%. Возраст больных колебался от 20 до 70 лет, медиана (Me) – 32 года. Частота встречаемости больных с распространенностью туберкулезного процесса менее 2-х долей в обеих группах составила 68,0%, более 2-х долей –

32,0%. Распад в легочной ткани наблюдался у 52,0% больных в группе ТБ/COVID-19 и 68,0% – в группе ТБ. Частота больных с бактериовыделением в группе ТБ/COVID-19 составила 60,0%, в группе ТБ – 52,0%. Частота случаев с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ в группе ТБ/COVID-19 составила 52,0%, в группе ТБ – 68,0%; с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ – 20,0% и 16,0% соответственно.

Давность перенесенной COVID-19 средней и тяжелой степени выраженности (срок с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) у больных в группах варьировалась от 3 до 6 месяцев.

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Оценку плазменной системы гемостаза проводили по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена (Ф). Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую систему – по концентрации D-димера. Для оценки взаимосвязи выявленных изменений с системным воспалением оценивали показатель С-реактивного белка (СРБ). Исследования показателей проводили в четырех контрольных временных точках: при поступлении на стационарное лечение туберкулеза (до начала противотуберкулезной химиотерапии (ХТ)), затем через 1, 2 и 3 месяца – ХТ. Референсные значения лабораторных показателей установлены при обследовании 47 здоровых добровольцев.

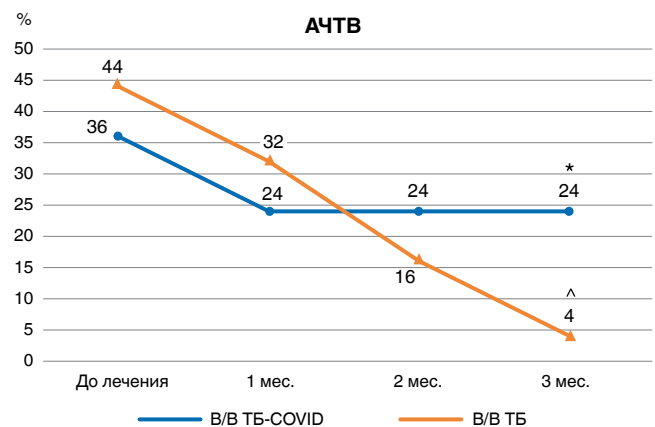
Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики, согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

База данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для описания качественных данных использовали частоту (в %), для оценки значимости различий показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ показателей систем гемостаза и фибринолиза мы проводили отдельно: сначала изучали маркеры системы свертывания крови (АЧТВ и Ф), далее системы антисвертывания (АТIII) и системы фибринолиза (D-димер). Частота встречаемости

у пациентов укорочения показателя АЧТВ, которое свидетельствовало о наличии гиперкоагуляционного сдвига, в группах ТБ/COVID-19 и ТБ до начала противотуберкулезной химиотерапии и в процессе ХТ, представлена на рис. 1.



^ различия статистически значимы с исходным значением в группе

* различия статистически значимы между показателями в группе

^ differences from the baseline value are statistically significant in the group

* differences between the rates within the group are statistically significant

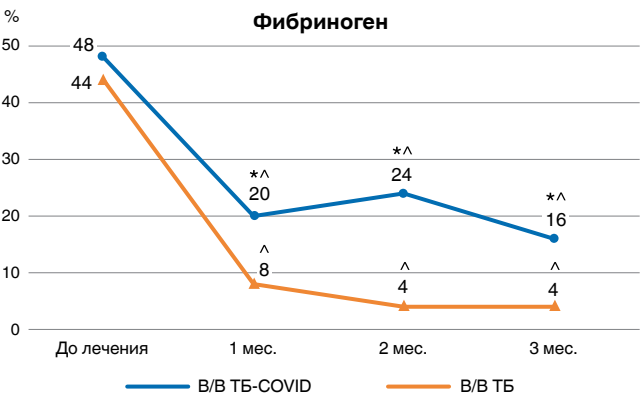
Рис. 1. Частота встречаемости укорочения показателя АЧТВ в группах до начала ХТ и в процессе ХТ

Fig. 1. Incidence of APTT reduction in the groups before the chemotherapy start and during it

Как видно на рис. 1, укорочение показателя АЧТВ было зафиксировано: до начала лечения в группе ТБ/COVID-19 у 36,0%, а в группе ТБ – у 44,0% пациентов ($p > 0,05$); через 1 месяц ХТ в обеих группах частота встречаемости несколько снизилась и в группе ТБ/COVID-19 составила 24,0%, а в группе ТБ – 32,0% ($p > 0,05$); через 2 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 число пациентов с укорочением АЧТВ не изменилось – 24,0%, в группе ТБ уменьшилось до 16%. К этому сроку в группе ТБ число пациентов с укорочением АЧТВ статистически значительно уменьшилось по сравнению с исходным (16,0% и 44,0%, $\chi^2 = 18,67$; $p < 0,00002$); через 3 месяца ХТ частота укороченных значений АЧТВ в группе ТБ/COVID-19 не изменилась – 24,0%, в группе ТБ снизилась до 4,0%, разница с исходным значением стала статистически значимой (4,0% и 44,0%, $\chi^2 = 43,86$; $p < 0,00001$).

Сравнительный анализ между группами показал, что к 3 месяцам ХТ частота укорочения АЧТВ в группе ТБ/COVID-19 встречалась статистически значимо чаще по сравнению с группой ТБ (24,0% и 4,0%, $\chi^2 = 16,61$; $p < 0,00005$). Частота встречаемости во временных точках повышенного уровня фибриногена,

который свидетельствовал о нарушении у пациента баланса в системе свертывания крови в сторону усиления свертывания, представлена на рис. 2.



^ различия статистически значимы с исходным значением в группе

* различия статистически значимы между показателями в группе

^ differences from the baseline value are statistically significant in the group

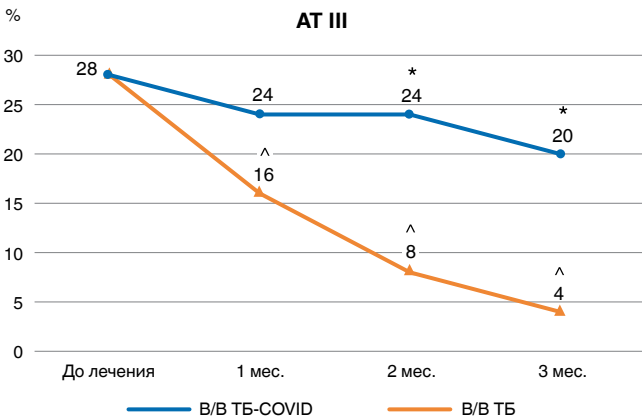
* differences between the rates within the group are statistically significant

Рис. 2. Частота встречаемости повышенного уровня фибриногена в группах на этапах лечения

Fig. 2. Incidence of elevated fibrinogen levels in the groups at treatment stages

Как показано на рис. 2, частота повышенного уровня фибриногена была следующей: до начала лечения в группе ТБ/COVID составила 48,0%, в группе ТБ – 44,0% ($p>0,05$); через 1 месяц ХТ значительно снизилась частота больных с повышенным уровнем Ф, в группе ТБ/COVID – до 20,0% ($\chi^2=17,47$; $p<0,00002$), в группе ТБ – до 8,0% ($\chi^2=16,61$; $p<0,00005$). Сравнительный анализ показал, что на этом этапе лечения частота встречаемости больных с повышенным содержанием Ф была значимо выше в группе ТБ/COVID-19 по сравнению с группой ТБ (20,0% и 8,0% соответственно, $\chi^2=5,98$; $p<0,023$); через 2 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 число больных с повышенным уровнем Ф незначительно выросло и составило 24,0% и по-прежнему было ниже по сравнению с исходными данными ($\chi^2=12,5$; $p<0,0006$). В группе ТБ число больных с повышенным уровнем Ф составило 4,0%, что также значимо ниже по сравнению с исходными данными ($\chi^2=43,86$; $p<0,00001$); через 2 месяца ХТ этот показатель в группе ТБ/COVID-19 был значимо выше, чем в группе ТБ (24,0% и 4,0% соответственно, $\chi^2=16,61$; $p<0,00005$); через 3 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 повышенные значения Ф встречались в 16,0% случаев, что было статистически значимо меньше по сравнению с исходными данными ($\chi^2=23,53$; $p<0,00001$). В группе ТБ число таких больных оставалось на прежнем (2 месяца) уровне (4,0%, $\chi^2=43,86$; $p<0,00001$).

Частота встречаемости повышенного уровня АТIII, который свидетельствует о компенсаторной активации системы антисвертывания, до и в процессе ХТ в группах представлена на рис. 3.



^ различия статистически значимы с исходным значением в группе

* различия статистически значимы между показателями в группе

^ differences from the baseline value are statistically significant in the group

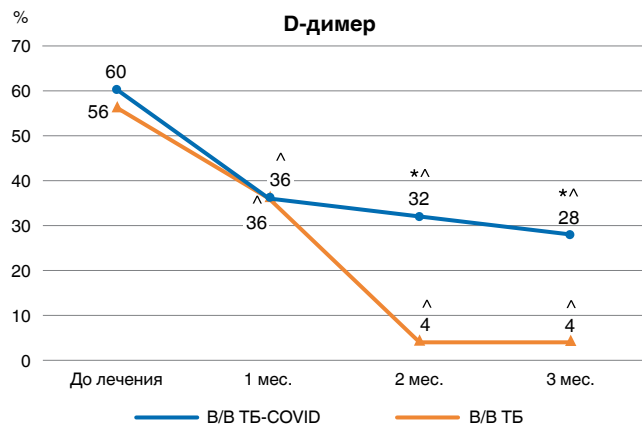
* differences between the rates within the group are statistically significant

Рис. 3. Частота встречаемости повышенного уровня АТIII в группах на этапах ХТ

Fig. 3. Incidence of elevated ATIII levels in the groups at the stages of chemotherapy

Как видно на рис. 3, до начала ХТ частота больных с повышенным значением АТIII в обеих группах составляла 28,0%; через 1 месяц ХТ в группе ТБ/COVID-19 число таких пациентов снизилось до 24,0% ($p>0,05$), а в группе ТБ – до 16,0% ($\chi^2=4,2$; $p<0,05$); через 2 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 показатель оставался на прежнем уровне – 24,0%, а в группе ТБ снизился в 2 раза по сравнению с предыдущим периодом (8,0% и 28,0% соответственно, $\chi^2=13,55$; $p=0,0003$). Сравнительный анализ показал, что к этому сроку частота встречаемости больных с повышенным значением АТIII в группе ТБ/COVID-19 была значимо выше по сравнению с группой ТБ (24,0% и 8,0% соответственно, $\chi^2=9,52$; $p=0,003$); через 3 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 число больных с повышенным значением АТIII незначительно снизилось по сравнению с предыдущими сроками и составило 20,0% ($p>0,05$), в группе ТБ показатель продолжал снижаться и достиг статистически значимого уровня – 4,0% по сравнению с исходным показателем ($\chi^2=21,43$; $p=0,00003$). При сопоставлении групп на этом сроке было выявлено, что частота встречаемости больных с повышенным значением АТIII в группе ТБ/COVID-19 была статистически значимо выше по сравнению с группой ТБ (20,0% и 4,0% соответственно, $\chi^2=12,12$; $p=0,0007$).

Частота встречаемости повышенного уровня D-димера в группах больных до начала и в процессе ХТ представлена на рис. 4.



^ различия с исходным статистически значимы
* различия между группами статистически значимы
^ difference from baseline is statistically significant
* difference between the groups is statistically significant

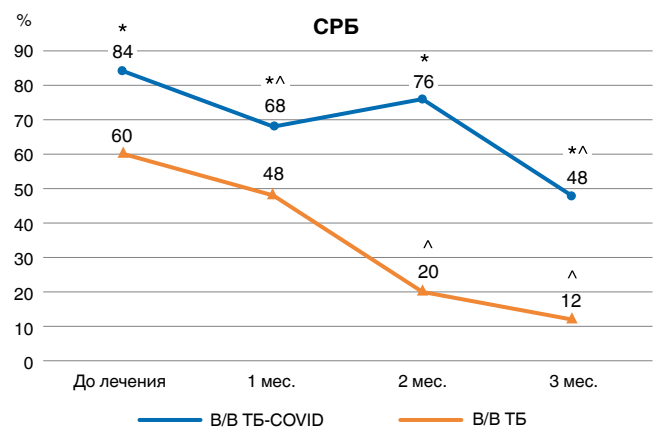
Рис. 4. Частота встречаемости повышенного уровня D-димера в группах на этапах ХТ

Fig. 4. Incidence of elevated D-dimer levels in the groups at the stages of chemotherapy

Как видно на рис. 4, до начала лечения частота встречаемости повышенного уровня D-димера наблюдалась в группе ТБ-COVID-19 и составила 60,0% пациентов, в группе ТБ – 56,0% ($p>0,05$); через 1 месяц ХТ в обеих группах этот показатель значительно снизился по сравнению с исходным и составил 36,0% (ТБ/COVID – $\chi^2=11,54$; $p=0,001$; ТБ – $\chi^2=8,05$; $p=0,006$); через 2 месяца ХТ в группе ТБ/COVID показатель снизился до 32,0%, что статистически значимо по сравнению с исходными данными (60,0% и 32,0% соответственно, $\chi^2=15,78$; $p=0,0001$). В группе ТБ этот показатель резко снизился до 4,0%, что было статистически значимо по сравнению с предыдущими сроками (56,0% и 4,0%; $\chi^2=64,38$; $p=0,00001$ и 36,0% и 4,0%; $\chi^2=32,0$; $p=0,00001$). Сравнительный анализ показал, что к этому сроку частота больных с повышенным значением D-димера в группе ТБ/COVID-19 была статистически значимо выше по сравнению с группой ТБ (32,0% и 4,0% соответственно, $\chi^2=26,56$; $p=0,00001$); через 3 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 количество больных с повышенным значением D-димера несколько снизилось и составило 28,0%, что было значимо ниже по сравнению с исходным показателем (28,0% и 60,0% соответственно, $\chi^2=20,78$; $p=0,00008$). В группе ТБ число таких пациентов не изменилось и составило 4,0%. Было установлено, что на этом сроке частота встречаемости больных с повышенным значением D-димера в группе ТБ/COVID-19 была значимо выше по

сравнению с группой ТБ (28,0% и 4,0% соответственно, $\chi^2=21,43$; $p=0,00001$).

Анализ частоты встречаемости повышенного уровня СРБ у обследованных групп больных (рис. 5) показал, что до начала лечения повышение уровня СРБ чаще встречалось в группе ТБ/COVID по сравнению с группой ТБ (84,0% и 60,0%; $\chi^2=8,21$; $p=0,006$). Через 1 месяц ХТ в обеих группах частота больных с повышенным значением СРБ значительно снизилась по сравнению с исходными данными. В группе ТБ/COVID этот показатель составил 68,0% ($\chi^2=7,02$; $p=0,01$), в группе ТБ – 48,0% ($\chi^2=2,9$; $p=0,09$).



^ различия с исходным статистически значимы
* различия между группами статистически значимы
^ differences from baseline is statistically significant
* difference between the groups is statistically significant

Рис. 5. Частота встречаемости повышенного уровня СРБ в группах во время ХТ

Fig. 5. Incidence of elevated CRP levels in the groups during chemotherapy

Сравнительный анализ показал, что на сроке 1 месяц ХТ число больных с высокими значениями СРБ в группе ТБ/COVID-19 было значимо выше по сравнению с группой ТБ (68,0% и 48,0% соответственно, $\chi^2=8,21$; $p=0,06$); через 2 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 число таких больных составило 76,0%, а в группе ТБ этот показатель снизился и составил 20,0%, что было значимо ниже по сравнению с исходным значением (20,0% и 60,0% соответственно, $\chi^2=33,33$; $p=0,00001$). Сравнительный анализ показал, что к этому сроку частота больных с повышенным значением СРБ в группе ТБ/COVID-19 была значимо выше, чем в группе ТБ (76,0% и 20,0% соответственно, $\chi^2=62,82$; $p=0,00001$). Через 3 месяца ХТ в группе ТБ/COVID-19 показатель несколько снизился и был значимо ниже по сравнению с исходным показателем (48,0% и 84,0% соответственно, $\chi^2=28,88$; $p=0,00001$). В группе ТБ число таких пациентов снизилось и составило 12,0%. Сравнительный анализ показал, что к этому сроку частота встречаемости больных с повышенными

значениями СРБ в группе ТБ/COVID была значительно выше, чем в группе ТБ (48,0% и 12,0% соответственно, $\chi^2=30,86$; $p=0,00001$).

Заключение

На основании анализа изменений показателей систем свертывания, антисвертывания и фибринолиза до начала и в динамике ХТ (в течение 3 месяцев) было установлено, что впервые выявленный туберкулез легких как у больных перенесших, так и не болевших COVID-19, сопровождается развитием гиперкоагуляционных изменений. В процессе лечения в обеих группах частота встречаемости больных с гиперкоагуляционным сдвигом снижается. Вместе с тем сравнительный анализ

показал, что в группе больных ТБ/COVID-19 гиперкоагуляционный сдвиг нивелируется медленнее по сравнению с группой ТБ. Отчасти эта ситуация была тесно связана с сохранением на всем протяжении наблюдения воспалительных реакций, вызванных туберкулезом. Полученные данные свидетельствуют, что у больных с впервые выявленным туберкулезом после перенесенной инфекции COVID-19 до начала и в процессе ХТ сохраняется гиперкоагуляционный сдвиг, возможно, это наличие латентно протекающего внутрисудистого свертывания крови. Это обстоятельство требует мониторинга за состоянием систем гемостаза и фибринолиза у этой категории пациентов и при необходимости – оказания медикаментозного воздействия.

Работа проведена по плану ФГБНУ «ЦНИИТ» НИР № 122041200023-9 «Лабораторные аспекты проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом и различными заболеваниями бронхолегочной системы, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2».

The work was carried out according to the plan of Central Tuberculosis Research Institute, Project no. 122041200023-9 Laboratory Aspects of Systemic Inflammatory Response Manifestation in Patients with Tuberculosis and Various Bronchopulmonary Diseases who have had an Infection Caused by SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Шорохова В.А. Показатели системного воспалительного ответа у больных с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, Вып. 5. – С. 7-15. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2023>
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Шорохова В.А. Особенности туберкулеза легких у больных, перенесших инфекцию вызванную SARS-CoV-2 // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32737> [Дата обращения 02 февраля 2024 г.].
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации. 2022; Версия 15:15-16. URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 [Дата обращения 02 февраля 2024г.].
4. Engelen M.M., Vandenbriele C., Balthazar T. et al. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 362-371.
5. Pasini E., Corsetti G., Romano C., Scarabelli T.M., Chen-Scarabelli C., Saravolatz L., Dioguardi F.S. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – № 8. – P. 714426. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.714426>
6. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
7. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 // *Infection Diseases (London)*. – 2020. – Vol. 52, № 12. – P. 902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.180635332808838>
8. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M., et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Shorokhova V.A. Systemic inflammation response findings in past COVID-19 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2023, vol. 16, no. 5, pp. 7-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM.2023>
2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Shorokhova V.A. Features of lung tuberculosis in patients who have had an infection caused by SARS-COV-2. *Modern Problems of Science and Education*, 2023, no. 4. (In Russ.) Available: <https://science-education.ru/article/view?id=32737> Accessed February 02, 2024
3. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection]. 2022, Version 15:15-16. Available: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 Accessed February 02, 2024
4. Engelen M.M., Vandenbriele C., Balthazar T. et al. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2021, vol. 47, no. 4, pp. 362-371.
5. Pasini E., Corsetti G., Romano C., Scarabelli T.M., Chen-Scarabelli C., Saravolatz L., Dioguardi F.S. Serum metabolic profile in patients with Long-Covid (PASC) Syndrome: clinical implications. *Front Med (Lausanne)*, 2021, no. 8, pp. 714426. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.714426>
6. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
7. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infection Diseases (London)*, 2020, vol. 52, no. 12, pp. 902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.180635332808838>
8. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *European Respiratory Journal*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>

9. Townsend L., Fogarty H., Dyer A., et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19, № 4. – P. 1064-1070.
10. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N., Thalin C., Lisman T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 756-759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>
9. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, vol. 19, no. 4, pp. 1064-1070.
10. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N., Thalin C., Lisman T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Advances*, 2021, vol. 5, no. 3, pp. 756-759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

Д. м. н., профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
E-mail: rizvan0403@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9105-9264

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по научной и лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4427-3804

Шорохова Виолетта Андреевна

К. м. н., научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
E-mail: shelakova.07@inbox.ru
ORCID: 0000-0002-7143-3204

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Pathomorphology,
Cell Biology and Biochemistry
Email: rizvan0403@yandex.ru
ORCID: 0000 -0002-9105-9264

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment Activities, Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4427-3804

Violetta A. Shorokhova

Candidate of Medical Sciences, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Email: shelakova.07@inbox.ru
ORCID: 0000-0002-7143-3204

Поступила 12.02.2024

Submitted as of 12.02.2024



Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью

Л.А. ШОВКУН¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, Е.Д. КАМПОС¹, Н.Ю. НИКОЛЕНКО⁵, Т.А. СЕВОСТЬЯНОВА^{5,6},
И.М. ФРАНЧУК¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

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

³ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, РФ

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

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,
Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: предупреждение и купирование гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных 160 больных, получавших противотуберкулезные препараты и дополнительно морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат (Тиотриазолин) (группа ТТЗ) или фосфоглив (группа сравнения (ГС)).

Результаты. Через 4 месяца в группе ТТЗ установлено снижение частоты токсических реакций на противотуберкулезную терапию, подавление синдрома цитолиза и холестаза по уровню ферментов АлАТ и АсАТ, ЩФ, нормализация уровня билирубина и его фракций, улучшение белково-синтетической функции печени. В группе ТТЗ достигнута нормализация системы антиоксидантной защиты и свободно-радикального окисления (СРО), а в группе сравнения показатели СРО не имели положительных изменений. У пациентов группы ТТЗ отмечалось более выраженное по сравнению с группой сравнения рассасывание инфильтрации, закрытие участков деструкции, снижение частоты бактериовыделения через 4 месяца после начала лечения.

Ключевые слова: туберкулез, множественная, пре-широкая и широкая лекарственная устойчивость, морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат, гепатотоксические реакции, патогенетическая терапия, свободно-радикальное окисление.

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 13–21. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>

Therapy for Prevention and Relief of Hepatotoxic Reactions in Patients with Drug Resistant Tuberculosis

L.A. SHOVKUN¹, D.A. KUDLAY^{2,3,4}, E.D. KAMPOS¹, N.YU. NIKOLENKO⁵, T.A. SEVOSTYANOVA^{5,6},
I.M. FRANCHUK¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health,
Moscow, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The objective: prevention and relief of hepatotoxic reactions to antituberculosis drugs in patients with infiltrative destructive pulmonary tuberculosis with multiple, pre-extensive and extensive drug resistance.

Subjects and Methods. Clinical and laboratory data of 160 patients receiving antituberculosis drugs and additionally morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (Thiotriazolin) (TTZ Group) or Phosphogliv (Comparison Group (CG)) were comparatively analyzed.

Results. After 4 months, TTZ Group showed a decrease in frequency of toxic reactions to antituberculosis therapy, suppression of cytolysis and cholestasis syndrome as evidenced by decreased levels of ALT and AST enzymes, alkaline phosphatase, normalization of bilirubin levels and its fractions, and improved liver protein-synthetic function. In TTZ Group, normalization of the antioxidant defense system and free radical oxidation (FRO) was achieved, while in the comparison group, FRO rates did not show positive changes. Patients in TTZ Group showed more pronounced resorption of infiltration, healing of destruction sites, decrease in the frequency of bacterial excretion 4 months after the start of treatment versus Comparison Group.

Key words: tuberculosis, multiple, extensive and extensive drug resistance, morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate, hepatotoxic reactions, pathogenetic therapy, free radical oxidation.

For citation: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Kampos E.D., Nikolenko N.Yu., Sevostyanova T.A., Franchuk I.M. Therapy for prevention and relief of hepatotoxic reactions in patients with drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 13–21. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>

Для корреспонденции:

Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru

Correspondence:

Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Введение

Важнейшей задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, но при назначении препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза отмечается частое возникновение токсических реакций, которые оказывают неблагоприятное воздействие на исход терапии, так как способствуют прерыванию курса лечения, увеличению сроков лечения, формированию фиброза и больших посттуберкулезных изменений [13]. Частота развития нежелательных реакций (НР) при проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ) может достигать 65%. Одними из самых частых и тяжелых являются гепатотоксические реакции, которые могут возникать при приеме бедаквилина, фторхинолонов, деламанида. Среди механизмов, вызывающих гепатотоксические реакции, особое внимание следует уделить повышенной активности свободно-радикального окисления на фоне гипоксии, выраженной воспалительной реакции, метаболическим нарушениям, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов [14, 15, 16]. Поэтому поиск эффективных препаратов с выраженными гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами является актуальным. Одним из таких препаратов является морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат. В клинических исследованиях было установлено его влияние на снижение частоты гепатотоксических реакций, а также известны его гепатопротекторные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства [1, 3, 6, 7, 8, 10]. Влияние препарата на свободно-радикальное окисление связано в первую

очередь с усилением гликолитических путей синтеза АТФ, которые в условиях гипоксии являются наименее кислородозатратными. Наличие в формуле тиоловой группы, связывающей супероксид анион-радикал и гидроксильный радикал, наиболее агрессивные активные формы кислорода (АФК), препятствует их связыванию с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков мембраны клеток, что способствует мембранопротекторному антиоксидантному действию. Тиоловая группа, связывая АФК, защищает от их избытка чувствительные остатки цистеина – Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах, усиливает экспрессию генов, ответственных за их синтез. Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат способствует сохранению баланса между окислением и восстановлением тиореданина, являющегося фактором, активирующим транскрипцию NF-карпа В, регулирующего продукцию супероксиддисмутазы, а также оказывающего влияние на процессы клеточного апоптоза и препятствует окислению тиореданина, вследствие чего тормозит каскад реакций, приводящих клетку к гибели. Изучена гепатопротекторная эффективность препарата, связанная с его антиоксидантным и мембраностабилизирующим, цитопротекторным действием, уменьшающим явления цитолиза, что нашло применение при лечении больных с вирусными гепатитами, хроническими токсическими гепатитами, механической желтухой, желчекаменной болезнью, циррозом печени [2, 3, 9, 11, 12]. Восстановление функции клеток печени подтверждалось нормализацией уровня цитолитических показателей, снижением содержания щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина и его фракций в сыворотке крови, что указывает на уменьшение

выраженности холестаза [11, 12]. Таким образом, антиоксидантное, мембранопротекторное, гепатопротекторное действия препарата морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат делает его перспективным средством для предупреждения и купирования гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты, используемые при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких.

Цель исследования

Предупреждение и купирование гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

Критериями включения являлось: наличие впервые выявленного инфильтративного деструктивного туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ; подписание информированного согласия на участие в исследовании. К критериям невключения относили повышенную чувствительность к препарату морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат и его компонентам; беременность и лактацию; возраст младше 18 и старше 60 лет; наличие онкологических заболеваний, хронических и острых сопутствующих заболеваний печени, а также клинически значимых отклонений лабораторных показателей, любых других сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных повлиять на результаты исследования; алкоголизм и наркоманию.

Было обследовано 160 больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ, преШЛУ и ШЛУ в возрасте от 18 до 53 лет, которые были рандомизированы в основную группу (ОГ), получавшую морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат, и в группу сравнения (ГС), не получавших его. Все пациенты получали химиотерапию туберкулеза (ХТТ) согласно стандартным режимам при МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» [4]. Пациенты ОГ получали препарат по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день в течение 4 месяцев ХТТ с момента начала исследования. Пациенты ГС получали стандартное сопровождение ХТТ – фосфоглив по 1 капсуле 3 раза в день с момента начала исследования. При появлении у пациентов любой из групп средней и тяжелой степени тяжести гепатотоксической реакции им назначался в/в гептрал по 400 мг 1-2 раза в день до нормализации показателей.

Всем пациентам было проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям [4]: оценка состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (определение активности каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов,

миелопероксидазы в нейтрофилах, супероксид-дисмутазы в эритроцитах, интенсивность хемилиминисценции плазмы крови). Мониторинг и оценка тяжести нежелательных реакций (НР) проводились по клиническим рекомендациям «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» [5]. Контроль клиничко-лабораторных показателей осуществлялся до начала исследования, через 2 и 4 месяца.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (p) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

В ОГ на фоне лечения отмечалась значительная положительная динамика клинических симптомов уже через 2 месяца, более значимо – через 4 месяца (табл. 1). Частота симптомов гепатотоксических реакций в ОГ через 2 месяца лечения была значительно ниже, чем в ГС. Через 4 месяца лечения в ОГ симптомы не выявлялись, в то время как в ГС некоторые пациенты сохраняли жалобы на тошноту и рвоту (20%), боли в правом подреберье (7,5%), расстройство стула (7,5%) (табл. 1).

До начала лечения в обеих группах преобладал туберкулезный процесс с признаками поражения более 2 сегментов легкого. У всех пациентов имелась деструкция, в том числе в виде крупной полости распада и очагов отсева. У всех пациентов было установлено бактериовыделение, более чем у половины пациентов микобактерии туберкулеза определялись методом бактериоскопии. Через 4 месяца в ОГ значительно снизилась распространенность процесса, частота мелкой деструкции и крупных полостей распада, выраженность отсева, бактериовыделение сохранялось лишь у 12% пациентов в посевах. В ГС отмечалась менее выраженная динамика, распространенность процесса осталась практически прежней. У 60% пациентов через 4 месяца сохранялись отсева и деструкция, крупные полости распада выявлялись чаще, чем в ОГ, бактериовыделение через 4 месяца определялось у 37,5% пациентов, в том числе у 25% – при бактериоскопии (табл. 2).

До начала лечения уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы находился в пределах нормы у пациентов обеих групп, отмечалось снижение уровня общего белка и альбумина. Уровень общего белка и альбумина на протяжении терапии существенно не изменялся у пациентов ГС, в то время как у пациентов ОГ через 4 месяца показатели достигли нормальных значений (табл. 3). Через 2 месяца лечения динамика биохимических

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у больных в группах
Table 1. Changes in clinical symptoms in the groups of patients

Жалобы	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Проявления туберкулеза						
Слабость	100	37,5 [26,9-46,0]**	12,5 [6,2-21,8]**	100*	87,5 [78,2-93,9]**	80 [69,6-89,1]**
Лихорадка	85,0 [75,3-92,0]	27,5 [18,1-38,5]**	10,0 [4,4-18,8]**	85,0 [75,3-92,0]	76,3 [65,4-85,0]**	50,0 [38,6-61,4]**
Кашель	100	47,5 [36,2-59,0]**	15,0 [8,0-24,7]**	100	85,0 [75,3-92,0]**	70,0 [58,7-79,7]**
Выделение мокроты	100	43,8 [34,7-52,3]**	15,0 [8,0-24,7]**	100	72,5 [61,4-81,9]**	52,5 [41,0-63,8]**
Одышка	50,0 [38,6-61,4]	31,3 [21,4-42,6]	10,0 [4,4-18,8]**	57,5 [45,9-68,5]	35,0 [24,7-46,5]	35,0 [24,7-46,5]**
Боли в грудной клетке	50,0 [38,6-61,4]	23,8 [15,0-34,6]*	7,5 [2,8-15,6]**	65,0 [53,5-79,4]	45,0 [33,9-56,5]	35,0 [24,7-46,5]**
Снижение аппетита	60,0 [48,4-70,8]	35,0 [24,7-46,5]*	0***	52,5 [41,0-63,8]	30,0 [20,3-41,3]*	20,0 [11,9-30,4]**
Проявления гепатотоксических реакций						
Тошнота, рвота	0	7,5 [2,8-15,6]**	0**	0	25,0 [16,0-35,9]**	20,0 [11,9-30,4]**
Боли в правом подреберье	0	3,8 [0,8-10,6]**	0**	0	20,0 [11,9-30,4]**	7,5 [2,8-15,6]**
Расстройство стула	0	0**	0**	0	10,0 [4,4-18,8]**	7,5 [2,8-15,6]**

*статистически значимое различие показателя с таковым до лечения внутри группы при $p < 0,05$;
**статистически значимое различие показателей между группами при $p < 0,05$.
Также – для таблиц 2, 3
* the difference of the parameter versus the one before treatment is statistically significant, $p < 0.05$;
** the differences in parameters between the groups are statistically significant, $p < 0.05$.
The same for Tables 2 and 3

Таблица 2. Динамика рентгенологических симптомов и частоты бактериовыделения в группах
Table 2. Changes in X-ray signs and frequency of bacillary excretion in the groups

Рентгенологический признак	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Распространенный процесс	85,0 [75,3-92,0]	76,3 [65,4-85,0]	50,0 [38,6-61,4]**	85,0 [75,3-92,0]	80,0 [69,6-89,1]	78,6 [68,2-87,1]**
Деструкция легочной ткани	100	52,5 [41,0-63,8]**	35,0 [24,7-46,5]	100	76,3 [65,4-85,0]	70,0 [58,7-79,7]**
Крупные полости распада	85,0 [75,3-92,0]	35,0 [24,7-46,5]*	20,0 [11,9-30,4]**	81,3 [70,1-89,1]	43,8 [34,7-52,3]*	41,3 [32,4-52,8]**
Очаги отсева	100	56,3 [44,7-67,3]**	25,0 [16,0-35,9]*	100	60,0 [48,4-70,8]**	60,0 [48,4-70,8]**
Бактериоскопия	65 [53,5-75,3]	33,8 [23,6-45,2]*	0**	66,3 [54,8-76,5]	48,8 [37,4-60,2]**	25,0 [16,0-35,9]**
Посев на среду Левенштейна-Йенсена	100	43,8 [34,7-52,3]**	12,5 [6,2-21,8]**	100	76,3 [65,4-85,0]	37,5 [22,7-54,2]**

показателей крови имела статистически значимые различия в ОГ и ГС (табл. 3).
Через 2 месяца в ОГ у большинства больных 45/80 (56,3% [95% ДИ: 44,7-67,3]) результаты находились в пределах нормы. У 35/80 (43,7% [95% ДИ: 32,7-55,3]) пациентов наблюдались изменения легкой степени биохимических показателей, а средней и тяжелой степени не отмечалось. В то время как в ГС у 2/80 (2,5% [95% ДИ: 0,3-8,7]) пациентов выявлено тяжелое поражение печени, что потребовало отмены противотуберкулезных препаратов. У 27/80 (33,7% [95% ДИ: 23,6-45,2]) выявлены нарушения средней степени тяжести, легкой степени изменения отмечались у 38/80 (47,5% [95% ДИ: 36,2-59,0]) больных, нормальные

Таблица 3. Динамика показателей биохимического исследования крови в группах
Table 3. Changes in blood chemistry parameters in the groups

Показатель	Основная группа (n=80), М [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), М [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
АлАТ (МЕ/мл)	28,4 [24,0-32,8]	46,6 [42,5-50,7]***	22,5 [18,9-26,1]***	28,1 [23,1-33,1]	102,9 [96,5-108,3]***	41,4 [46,5-56,3]***
АсАТ (МЕ/мл)	37,9 [34,7-41,1]	42,5 [38,9-46,1]***	26,6 [22,5-30,7]***	34,3 [28,2-40,4]	97,5 [84,7-109,7]***	48,2 [44,7-72,7]***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,1 [7,9-10,3]	15,5 [14,8-16,2]***	13,7 [10,9-17,5]***	5,6 [4,6-7,0]	32,5 [29,7-35,4]***	25,5 [22,7-28,5]***
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	136,4 [122,4-180,0]	170,2 [157,1-183,3] **	117,8 [101,6-126,8]**	141,3 [129,6-154,6]	200,8 [192,6-209,5] **	188,1 [175,3-202,0]**
Общий белок (г/л)	51,6 [47,3-55,9]	60,5 [58,0-63,8]***	65,5 [63,0-68,8]***	53,1 [47,3-58,9]	53,6 [49,2-58,0]**	54,6 [49,0-60,2]**
Альбумин (г/л)	31,5 [27,1-35,6]*	41,3 [38,2-44,4]***	44,3 [41,2-47,4]***	30,6 [26,6-34,5]	30,3 [24,4-36,2]**	32,3 [26,4-38,2]**

Таблица 4. Степень изменения биохимических показателей крови через 2 месяца исследования в группах
Table 4. The degree of change in blood chemistry parameters after 2 months of the study in the groups

Показатели	Основная группа (n=80)				Группа сравнения (n=80)			
	Тяжесть поражения печени М (ДИ)							
	Норма (n=45)	Легкая степень (n=35)	Средняя степень (n=0)	Тяжелая степень (n=0)	Норма (n=13)	Легкая степень (n=38)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=2)
АЛТ (Ед/л)	24,8 [21,8-26,6]	78,6 [74,5-80,1]	—	—	22,6 [19,6-22,4]	89,6 [84,6-91,4]	110,2 [105,2-111,7]	190,4 [180,0-198,9]
АСТ (Ед/л)	22,5 [20,8-24,0]	69,0 [66,4-72,6]	—	—	25,1 [20,4-30,6]	78,4 [75,5-80,6]	108,1 [104,5-109,8]	160,8 [151,0-168,6]
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,6 [11,5-14,8]	20,3 [18,0-22,1]	—	—	11,0 [9,5-13,5]	32,6 [29,1-33,4]	52,3 [48,4-54,5]	76,8 [70,2-83,5]
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	92,5 [85,5-99,8]	200,5 [195,0-204,6]	—	—	88,3 [79,1-95,5]	242,0 [226,5-250,2]	356,0 [340,4-365,2]	502,4 [480,0-524,6]

Примечание: – нет данных, так как нет таких пациентов.
Note: – no data since there were no such patients.

Таблица 5. Степень изменения биохимических показателей крови через 4 месяца исследования в группах
Table 5. The degree of change in blood chemistry parameters after 4 months of the study in the groups

Показатели	Основная группа (n=80)				Группа сравнения (n=80)			
	Тяжесть поражения печени М (ДИ)							
	Норма (n=66)	Легкая степень (n=14)	Средняя степень (n=0)	Тяжелая степень (n=0)	Норма (n=30)	Легкая степень (n=34)	Средняя степень (n=16)	Тяжелая степень (n=0)
Аланинамино- трансфераза (Ед/л)	27,5 [24,2-28,1]	46,6 [44,2-48,5]	—	—	28,1 [26,3-29,2]	58,6 [55,1-60,8]	112,2 [100,4-124,0]	—
Аспартатамино- трансфераза (Ед/л)	24,2 [20,5-26,2]	38,0 [36,4-38,9]	—	—	23,6 [21,2-25,0]	44,7 [40,8-45,7]	104,0 [92,9-116,0]	—
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,6 [8,6-11,1]	18,2 [27,4-30,0]	—	—	12,8 [10,8-14,6]	26,8 [24,8-27,9]	46,8 [44,0-49,5]	—
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	70,6 [64,6-71,5]	178,2 [167,5-180,6]	—	—	74,2 [72,1-78,0]	220,0 [214,6-227,8]	348,2 [340,2-353,6]	—

* уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения; p<0,05
* level of statistical significance of differences in rates between Main Group and Comparison Group, p<0.05

показатели – лишь у 13/80 (16,3% [95% ДИ: 9,0-26,2]) (табл. 4). Различия сохранялись и через 4 месяца лечения (табл. 5). Тяжелых реакций не было в обеих группах, но в ГС изменения биохимических показателей крови средней степени тяжести определялись у 20% [95% ДИ: 11,9-30,4], легкой степени – у 42,5% [95% ДИ: 31,5-54,1], нормальные показатели – лишь у 37,5% [95% ДИ: 26,9-49,0]. В ОГ у большинства пациентов отмечалась нормализация биохимических показателей (82,5% [95% ДИ: 72,4-90,1]), легкие отклонения показателей отмечались лишь у 17,5% [95% ДИ: 9,0-27,6]. У всех пациентов ОГ и у большинства в ГС отмечался смешанный тип лекарственных поражений печени с умеренным повышением активности АЛТ и соотношения АЛТ/ЩФ. У 2 пациентов ГС отмечалась гепатоцеллюлярная форма с тяжелым поражением и значительным повышением уровня АЛТ, АЛТ/ЩФ и билирубина. В обоих случаях потребовалась полная отмена противотуберкулезной терапии. В ОГ непрерывность курса лечения сохранялась у всех пациентов.

До начала терапии у пациентов обеих групп были выявлены существенные нарушения показателей свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови была повышена у пациентов обеих групп, одновременно отмечалось снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов. Активность каталазы плазмы значительно превышала нормальный показатель, что может являться результатом разрушения мембран эритроцитов и выхода внутриклеточной каталазы из клетки, активность миелопероксидазы нейтрофилов

у пациентов обеих групп также превышала аналогичный показатель у здоровых доноров. Таким образом, выявлялась высокая активность прооксидации и снижение уровня АОЗ, что приводило к повреждению клеточных мембран и могло способствовать как усилению воспалительных экссудативных явлений в легочной ткани, так и учащению НР на противотуберкулезные препараты, связанные с повреждением собственных клеток организма, в том числе и гепатоцитов. На фоне лечения в ГС показатели СРО и АОЗ значимо не менялись, что способствовало сохранению гиперэкссудации, медленной регрессии клинических симптомов, сохранению высокой частоты деструкции и бактериовыделения. Превалирование процессов прооксидации над антиоксидантными процессами способствовало также возникновению гепатотоксических реакций, что приводило к прерыванию лечения и неблагоприятно сказывалось на эффективности терапии.

В ОГ уже через 2 месяца достоверно улучшились показатели АОЗ, повысилась активность внутриклеточной каталазы, что может быть связано с мембраностабилизирующим действием препарата, а также супероксиддисмутазы. В то же время отмечалось снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов и уровня интенсивности хемилюминесценции плазмы крови как интегрального показателя воспаления и активности СРО. Через 4 месяца показатели проксидации лишь незначительно превышали норму, в то время как показатели антиоксидантной защиты достигли уровня здоровых доноров, что свидетельствует об оптимизации процессов свободно-радикального окисления (табл. 6).

Таблица 6. Динамика некоторых показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в группах
Table 6. Changes in some parameters of free-radical oxidation and antioxidant defense in the groups

Показатель	Основная группа (n=80), М [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), М [95% ДИ]			Здоровые доноры (n=20) М [95% ДИ]
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	
Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	4516,3 [4349,2-4675,5]**	4124,1 [4036,2-4288,1]**	3622,6 [3412,2-3833,0]**	4501,3 [4333,2-4669, 5]**	4470,3 [4204,2-4508,5]**	4512,2 [4305,9-4718,5]**	3214,6 [3058,4-3370,7]
Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг/мин.)	2,3 [2,2-2,4]**	2,2 [2,1-2,3]**	1,6 [1,4-1,8]**	2,4 [2,2-2,6]**	2,5 [2,4-2,6]**	2,6 [2,4-2,8]**	1,2 [1,0-1,4]
Каталаза плазмы (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х л)	46,9 [43,5-50,4]**	40,5 [38,5-43,0]**	30,2 [27,0-33,3]*	45,2 [42,1-48,3]**	46,9 [43,6-50,2]**	43,0 [40,0-46,0]**	31,8 [29,3-34,3]
Каталаза эритроцитов (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х мгНв)	63,8 [59,2-68,3]**	91,2 [80,3-101,5]**	129,5 [125,2-133,8]*	64,4 [60,1-68,7]**	68,2 [62,7-75,3]**	72,5 [68,2-76,7]**	138,6 [124,4-152,7]
Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	3,6 [1,8-5,3]**	7,0 [5,5-8,5]*	13,0 [11,5-14,5]*	3,4 [1,6-5,2]**	5,5 [3,3-7,7]**	6,1 [4,3-7,9]**	12,3 [11,1-13,6]

* статистическая значимость различий показателей между группами при $p < 0,05$
** статистическая значимость различий показателей в группе (ОГ или ГС) и здоровыми донорами $p < 0,05$
* the differences in parameters between the groups is statistically significant, $p < 0.05$
** differences in parameters between the group (MG or CG) and healthy donors are statistically significant, $p < 0.05$

Таблица 7. Динамика УЗ-признаков патологии печени у больных в группах
Table 7. Changes in ultrasound signs of the liver disorder in the groups of patients

УЗ признак	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Диффузные изменения в печени	15,0 [5,7-29,8]	12,5 [6,2-21,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**	15,0 [5,7-29,8]	47,5 [36,2-59,0]*.**	51,3 [36,1-68,5]*.**
Неоднородная структура печени	15,0 [5,7-29,8]**	15,0 [5,7-29,8]	12,5 [6,2-21,8]*.**	10,0 [4,4-18,8]*.**	18,8 [10,9-29,0]*.**	17,5 [9,9-27,2]*.**
Изменения желчевыводящих путей						
Утолщение стенки желчного пузыря	15,0 [5,7-29,8]	15,0 [5,7-29,8]	15,0 [5,7-29,8]	25,0 [12,7-41,2]	25,0 [16,0-35,9]**	20,0 [11,9-30,4]*.**
Неоднородное содержимое пузыря	10,0 [4,4-18,8]*.**	5,0 [1,4-12,3]*.**	5,0 [1,4-12,3]*.**	10,0 [4,4-18,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**

* статистически значимые различия показателей до и после лечения внутри группы при $p < 0,05$
** статистически значимые различия показателей между группами, при $p < 0,05$
* differences before and after the treatment are statistically significant within the group, $p < 0.05$
** the differences in parameters between the groups are statistically significant, $p < 0.05$

По результатам ультразвукового исследования через 4 месяца лечения у пациентов ОГ частота диффузных изменений печени достоверно не менялась, в то время как в ГС этот показатель значительно увеличился, что может быть связано с высоким уровнем прооксидации, оказывающей повреждающее действие на мембраны гепатоцитов (табл. 7).

Заключение

Полученные данные показывают, что препарат морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат предупреждает и купирует частоту гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты за счет подавления синдрома цитолиза и оптимизации процессов СРО и АОЗ. Важно отметить, что его

назначение с первых дней противотуберкулезной терапии значительно снижает степень тяжести гепатотоксических реакций, позволяет избежать развития тяжелых поражений печени и может служить гепатопротекторным адьювантным средством. Назначение препарата обеспечивает непрерывность основного курса химиотерапии, за счет чего улучшаются показатели рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения. При этом не было случаев развития нежелательных реакций на сам препарат морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат. Перечисленные свойства делают его использование обоснованным и целесообразным при лечении больных инфильтративным деструктивным туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ или ШЛУ.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // Новости медицины и фармации. – 2007. – Т. 206, № 2. – С. 67-68.
2. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Гаревская Ю.А. и др. Антиоксидантная терапия – важнейший компонент патогенетического лечения воспалительных заболеваний // Врач. – 2015. – № 3. – С. 54-59.
3. Киношенко Е.И., Никонов В.В., Белая И.Е., Коломиец В.И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Т. 80, № 1. – С. 47-60.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ, 2022.
5. Клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых». РНМОТ, 2022.

REFERENCES

1. Belenichev I.F., Mazur I.A., Voloshin N.A. et al. Mechanism of anti-ischemic and antioxidant action of thiotriazoline. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2007, vol. 206, no. 2, pp. 67-68. (In Russ.)
2. Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Garevskaya Yu.A. et al. Antioxidant therapy is the most important component of pathogenetic treatment of inflammatory diseases. *Vrach*, 2015, no. 3, pp. 54-59. (In Russ.)
3. Kinoschenko E.I., Nikonov V.V., Belaya I.E., Kolomiets V.I. Integrated approach to therapy of myocardial infarction combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2017, vol. 80, no. 1, pp. 47-60. (In Russ.)
4. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. ROF Publ., 2022.
5. *Klinicheskiye rekomendatsii Lekarstvennyye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslykh*. [Guidelines on the management of drug-induced liver disorders (DILD) in adults]. RNMOT Publ., 2022.

6. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.1, № 28. – С. 81-86.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Симаненков В.И. и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН – 1» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8. – С. 10-18.
8. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. и др. Применение цитопротектора Тиотриазолин в кардиологической практике // Врач. – 2015. – № 5. – С. 52-54.
9. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М. Тиотриазолин в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология и кардиохирургия. – 2016. – № 3. – С. 36-43.
10. Савченко С.А., Филиппов А.Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 27. – С. 1638-1643.
11. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 15. – С. 90-94.
12. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 6-15.
13. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 44-49.
14. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Туберкулез легких и свободно-радикальное окисление // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 56-62.
15. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 4. – С. 58-64.
16. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Franchuk I.M. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (XDR) lung tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – № 62 Suppl. – P. PA4747.
17. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Campos E.D., Franchuk I.M. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54. – № 63 Suppl. – P. PA2970.
6. Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 1, no. 28, pp. 81-86. (In Russ.)
7. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Simanenkov V.I. et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2020, no. 8, pp. 10-18. (In Russ.)
8. Potupchik T., Veselova O., Evert L. et al. Use of the cytoprotector Thiotriazoline in cardiology practice. *Vrach*, 2015, no. 5, pp. 52-54. (In Russ.)
9. Romanova I.S., Kozhanova I.N., Gavrilenko L.N., Sachek M.M. Thiotriazoline in the integrated treatment of patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i Kardiokirurgiya*, 2016, no. 3, pp. 36-43. (In Russ.)
10. Savchenko S.A., Filippov A.E. Proceedings of the Symposium Thiotriazoline: Cardioprotection from the Position of Evidence-Based Medicine within the framework of the Russian National Congress of Cardiologists. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2017, no. 27, pp. 1638-1643. (In Russ.)
11. Topchik N.V., Toporkov A.S. Possibilities of using Thiotriazoline as a metabolic therapy agent. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2015, no. 15, pp. 90-94. (In Russ.)
12. Khazanov A.I. Current problems of viral and alcoholic liver diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2002, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.)
13. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 44-49. (In Russ.)
14. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Pulmonary tuberculosis and free-radical oxidation. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 2, pp. 56-62. (In Russ.)
15. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 58-64. (In Russ.)
16. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Franchuk I.M. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (XDR) lung tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2018, vol. 52. 18, no. 62, suppl., pp. PA4747.
17. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Campos E.D., Franchuk I.M. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes. *European Respiratory Journal*, 2019, vol. 54. no. 63, suppl., pp. PA2970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет»
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
Тел.: + 7 (863) 250-42-00

Шовкун Людмила Анатольевна
Д. м. н., профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
К. м. н., доцент кафедры туберкулеза
E-mail: campos84@mail.ru

Франчук Ирина Михайловна
К. м. н., ассистент кафедры
туберкулеза
E-mail: franchuk_im@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022
Phone: + 7 (863) 250-42-00

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Campos
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Tuberculosis Department
Email: campos84@mail.ru

Irina M. Franchuk
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Tuberculosis Department
Email: franchuk_im@mail.ru

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, д. м. н., профессор кафедры
фармакологии Института фармации, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНИЦ Институт
иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры
фармакогнозии и промышленной фармации факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ
имени М.В. Ломоносова
E-mail: D624254@gmail.com

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

Николенко Николай Юрьевич

Канд. фарм. наук,
научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Севостьянова Татьяна Александровна

Д. м. н., зам. заведующего филиалом Детского отделения
по амбулаторно-поликлинической работе, доцент кафедры
фтизиатрии ИКМ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
E-mail: sewata@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., 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,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial
Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov
Moscow State University
Email: D624254@gmail.com

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

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmacological Sciences, Leading Researcher
of Scientific Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Tatiana A. Sevostyanova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Pediatric Branch
for Out-patient and Polyclinic Activities, Associate Professor
of Phthysiology Department Clinical Medicine Institute,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: sewata@yandex.ru

Поступила 03.11.2024

Submitted as of 03.11.2024



Клинико-эпидемические особенности у детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями

Н.Е. ХОРОШИЛОВА, Д.С. БИНДЮКОВА, А.В. ЛУШНИКОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинико-эпидемических особенностей у детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями (ПТИ).

Материалы и методы. Проанализированы медицинские карты 78 детей с впервые выявленными ПТИ, которые состояли под наблюдением в Воронежском областном противотуберкулезном диспансере в 2021 г.

Результаты исследования. Наибольшее количество 35/78 (44,8%) пациентов составляли дети в возрасте 8-11 лет, детей младшего возраста (0-3 года) в исследовании не было. Наличие контакта с больным туберкулезом выявлено у 24/78 (31%) детей. Большинство детей (93,6%) были вакцинированы вакциной БЦЖ-М, но поствакцинальный рубчик определялся только у 48% из них. Гиперэргическая реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный определялась у 37/78 (47,4%) пациентов. После выявления ПТИ у 56/78 (71,8%) детей удалось провести химиопрофилактику туберкулеза, у 22 пациентов родители не дали согласия.

Ключевые слова: дети, туберкулез, диагностика, иммунологические пробы, посттуберкулезные изменения.

Для цитирования: Хорошилова Н.Е., Биндюкова Д.С., Лушников А.В. Клинико-эпидемические особенности у детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 22–25. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-22-25>

Clinical and Epidemic Characteristics in Children with Newly Diagnosed Post-Tuberculosis Changes

N.E. KHOROSHILOVA, D.S. BINDYUKOVA, A.V. LUSHNIKOVA

Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko, Russian Ministry of Health, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The objective: to study clinical and epidemic characteristics in children with newly diagnosed post-tuberculosis changes.

Subjects and Methods. Medical records of 78 children with newly diagnosed post-tuberculosis changes were analyzed; all those children were followed up by Voronezh Regional TB Dispensary in 2021.

Results. Children aged 8-11 years, 35/78 (44.8%) prevailed among the study subjects, no infants (0-3 years) were enrolled in the study. 24/78 (31%) children were exposed to a tuberculosis case. Most children (93.6%) were immunized with BCG-M but postvaccine scar was detected in only 48% of them. 37/78 (47.4%) patients had a hyperergic response to tuberculosis recombinant allergen. After detection of post-tuberculosis changes, 56/78 (71.8%) children received preventive treatment of tuberculosis, while 22 patients had no preventive treatment since their parents gave no consent.

Key words: children, tuberculosis, diagnosis, immunologic tests, post-tuberculosis changes.

For citation: Khoroshilova N.E., Bindyukova D.S., Lushnikova A.V. Clinical and epidemic characteristics in children with newly diagnosed post-tuberculosis changes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 22–25. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-22-25>

Для корреспонденции:
Хорошилова Надежда Егоровна
E-mail: Presto1502@mail.ru

Correspondence:
Nadezhda E. Khoroshilova
Email: Presto1502@mail.ru

Введение

В результате широкого применения компьютерной томографии (КТ) при обследовании детей с заболеваниями легких чаще стали выявляться мел-

кие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легких, которые невозможно выявить при обзорной рентгенографии и флюорографии. Эти изменения, как правило, трактуются как посттуберкулезные изменения (ПТИ) [6]. Дети, имеющие

ПТИ в виде кальцинатов, плотных очагов, участков фиброза после спонтанно излеченного туберкулеза органов дыхания, представляют группу риска по развитию рецидива туберкулеза, особенно в под-
развитком периоде и в молодом возрасте [5]. По статистике в РФ ежегодно регистрируется около 1 тыс. детей младше 14 лет с впервые выявленными ПТИ [2].

В Российской Федерации для раннего выявления туберкулеза у детей и подростков массово применяют кожные иммунологические пробы: туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат Диаскинтест) [1]. Проба с туберкулином обладает высокой чувствительностью к туберкулезным антигенам, но не позволяет отличить поствакцинальную реакцию от постинфекционной. Кожная проба с АТР выявляет иммунный ответ на активно метаболизирующие МБТ, отличается высокой специфичностью и не дает положительных реакций у БЦЖ-вакцинированных детей [3, 4, 8, 9, 10]. Специфичность пробы с АТР у здоровых детей составляет 100%, а чувствительность у детей с туберкулезом – не ниже 80%. Чувствительность пробы зависит от бактериальной нагрузки, активности процесса и иммунного состояния организма. При диагностике ПТИ в результате спонтанно излеченного туберкулеза отрицательные результаты на кожную пробу с АТР наблюдаются до 54,5% случаев [7].

Цель исследования

Изучить клинико-эпидемические особенности (в том числе иммунологические пробы) у детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями.

Материалы и методы

Изучены медицинские карты детей, которые наблюдались в Воронежском областном противотуберкулезном диспансере в 2021 г. Анализировались: общеклинические данные; лабораторные анализы (общий анализ крови, мочи); кожные иммунологические пробы; результаты компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК); эффективность вакцинации БЦЖ (по наличию и размерам рубчика), социально-бытовые условия.

При отсутствии активных туберкулезных изменений, согласно приказу МЗ № 127н от 2019 г. «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися и находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза», все дети были взяты под наблюдение в областном противотуберкулезном диспансере по VI Б группе.

Результаты исследования

Всего проанализировано 78 медицинских карт детей с впервые выявленными ПТИ. Из 78 детей 38 (49%) человек были женского пола, 40 (51%) – мужского пола. Наибольшее число детей было в возрасте 8-11 лет 35/78 (44,8%), детей младшего возраста (0-3 года) не было (рис. 1).

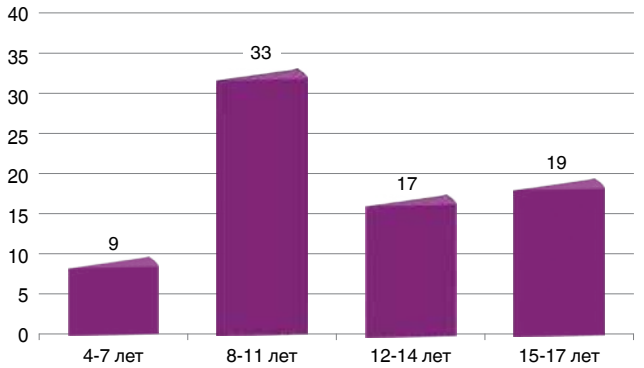


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту
Fig. 1 Distribution of patients by age

В полных семьях проживало 50 (64,1%) детей, в неполных – 28 (35,9%) детей. Наличие контакта с больным туберкулезом выявлено у 24/78 (31%) детей. Большинство детей 73 (93,6%) были вакцинированы вакциной БЦЖ-М, и только 5 (6,4%) по разным причинам вакцинацию не получили. После вакцинации БЦЖ рубчик размером 3-6 мм определялся у 35/73 (48%) детей, отсутствовал – у 38 (52%). Всем детям проводилась иммунодиагностика. На момент взятия пациентов на диспансерное наблюдение чувствительность к туберкулину (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) была отрицательной у 2/78 (2,6%), гиперэргической – у 5/78 (6,4%) пациентов. Реакция на кожную пробу с АТР была положительной у всех детей (100%), из них гиперэргическая реакция наблюдалась у 37/78 (47,4%).

Учитывая характер ПТИ, предполагаемые перенесенные клинические формы туберкулеза органов дыхания у 78 пациентов были следующими: очаговый туберкулез – 1 (1,3%); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 20 (25,6%), первичный туберкулезный комплекс – 57 (73,1%) случаев (рис. 2).

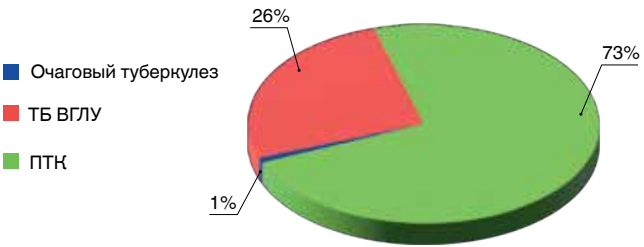


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза органов дыхания
Fig. 2. Clinical forms of respiratory tuberculosis

Помимо легочной локализации, ПТИ в виде кальцинатов выявлялись и в других органах: надпочечник – 1 случай; печень – 1; подмышечные лимфатические узлы – 1.

ПТИ определялись во всех отделах легких, но чаще в 1, 2, 3, 6 сегментах легких (табл. 1).

Таблица 1. Локализация ПТИ в легких (сегменты)

Table 1. Localization of post-tuberculosis changes in the lungs (segments)

Локализация ПТИ (сегменты легких)	Частота выявления	
	абс.	% случаев
C1C2	14	24,6
C3	14	24,6
C4	2	3,5
C5	1	1,7
C6	16	26,1
C8	4	7
C9	2	3,5
C10	4	7

ПТИ в виде кальцинатов были разного размера – от 2 до 5 мм и более. Кальцинаты размером 2-3,5 мм встречались чаще всего (рис. 3).

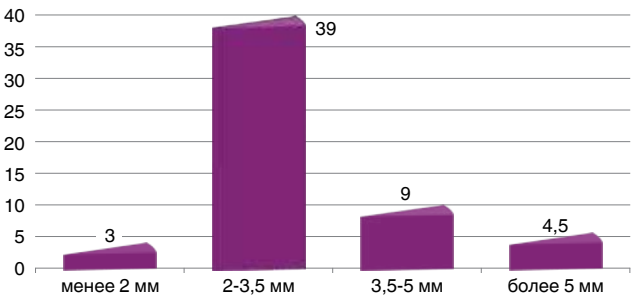


Рис. 3. Размеры кальцинатов

Fig. 3. Sizes of calcifications

Всем детям с ПТИ было показано проведение химиопрофилактики. При этом удалось ее провести у 56/78 (71,8%) детей, для 22 (28,2%) пациентов родители не дали своего согласия.

Закключение

Среди пациентов не было выявлено детей младшей возрастной группы (0-3 года), что можно объяснить высокой эффективностью вакцинации БЦЖ в этом возрасте. Более частому выявлению ПТИ в возрасте 8-11 лет способствовало применение в качестве скрининга пробы с АТР. Только у 31% детей выявлен контакт с больным туберкулезом, что указывает на необходимость более тщательного изучения анамнеза для выявления возможных контактов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникoва Л.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации. – Москва, 2017.

2. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 13-19.

3. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А. и др. Значение Диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 34-39.

4. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей», МЗ РФ. – Москва, 2016.

5. Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б. и др. Туберкулез у детей раннего возраста // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № S1. – С. M194-M195.

6. Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 6. –С. 452-456.

7. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В. и др. Туберкулезная инфекция у детей с отрицательной реакцией на пробу Диаскинтест // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 37-44.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. Vyyavleniye i diagnostika tuberkuleza u detey, postupayushchikh i obuchayushchikhsya v obrazovatel'nykh organizatsiyakh: klinicheskiye rekomendatsii. [Detection and diagnosis of tuberculosis in children entering and studying in educational institutions: clinical guidelines]. Moscow, 2017.

2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Pankova Ya.Yu., Vasilyeva I.A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 13-19. (In Russ.)

3. Belushkov V.V., Lozovskaya M.E., Novik G.A. et al. The relevance of Diaskintest of quantiferon tests in the diagnosis of tuberculosis in children. Fundamentalnye Issledovaniya, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 34-39. (In Russ.)

4. Klinicheskiye rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. [Guidelines. Latent tuberculous infection (LTI) in children]. MZ RF Publ., Moscow, 2016.

5. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B. et al. Tuberculosis in children of the tender age. Pediatrician, 2017, vol. 8, no. S1, pp. M194-M195. (In Russ.)

6. Tyulkova T.E., Mezentsева A.V. Latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children. Voprosy Sovremennoy Peditrii, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 452-456. (In Russ.)

7. Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V. et al. Tuberculosis infection in children with negative reactions to the Diaskintest. Pediatrician, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 37-44. (In Russ.)

8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // *European Respiratory Journal*. – 2013. – № 42. – S57. – P. 1995.
9. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *European Respiratory Journal*. – 2015. – № S59. – P. PA4524.
10. Starshinova A.A., Dovgalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis) // *International Journal of Mycobacteriology*. – 2020. Vol. 9, № 4. – P. 335-346. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_131_20
8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal*. 2013, no. 42, S57, pp. 1995.
9. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal*. 2015, no. S59, pp. PA4524.
10. Starshinova A.A., Dovgalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 335-346. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_131_20

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
394000, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: +7 (473) 259-89-90

Хорошилова Надежда Егоровна

К. м. н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: Presto1502@mail.ru

Биндюкова Дарья Сергеевна

Студентка 6 курса кафедры фтизиатрии
E-mail: darya.bindyukova66@mail.ru

Лушникова Анна Владимировна

К. м. н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: anna-lushnikova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko,
Russian Ministry of Health
10 Studencheskaya St., Voronezh, Russia, 394000
Phone: +7 (473) 259-89-90

Nadezhda E. Khoroshilova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department
Email: Presto1502@mail.ru

Darya S. Bindyukova

6th Year Student of Phthisiology Department
Email: darya.bindyukova66@mail.ru

Anna V. Lushnikova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department
Email: anna-lushnikova@yandex.ru

Поступила 25.10.2023

Submitted as of 25.10.2023



Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза: обзор литературы и метаанализ

А.В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, М.И. РОМАНОВА¹, А.И. ГАЙДА¹, Г.Н. МОЖОКИНА¹,
А.Г. САМОЙЛОВА¹, 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 и метааналитического исследования оценить клиническую эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы. Систематический поиск научной литературы был проведен в электронных библиотеках PubMed и eLibrary, опубликованных за период с 01.01.2018 по 01.10.2023 гг. По ключевым словам «лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, рандомизированные клинические исследования» было выбрано 66 исследований. При выполнении ручного просмотра были определены 7 публикаций с требуемыми для метаанализа параметрами.

Результаты. Проведенный одногрупповой метаанализ по оценке эффективности краткосрочных схем химиотерапии показал: благоприятный исход может быть достигнут в 80,9% случаев; неблагоприятный исход наступает в 19,4%; конверсия культуры мокроты к 8 неделям ХТ имеет место в 74,6% случаев; СНЯ зарегистрированы у 15,1% пациентов, НЯ 3 степени и выше – у 39,5% (на основании 4 публикаций).

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, короткие режимы химиотерапии, метаанализ, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Можоккина Г.Н. Самойлова А.Г., Васильева И.А. Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза: обзор литературы и метаанализ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 26–37. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-26-37>

Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis: Literature Review and Meta-Analysis

A.V. ABRAMCHENKO^{1,2}, M.I. ROMANOVA¹, A.I. GAYDA¹, G.N. MOZHOKINA¹,
A.G. SAMOYLOVA¹, 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: to evaluate clinical effectiveness and safety of short-course chemotherapy regimens in patients with drug-resistant tuberculosis based on a systematic and meta-analytic study.

Subjects and Methods. A systematic search for scientific publications published between 01.01.2018 and 01.10.2023 was conducted in PubMed and eLibrary. Sixty-six studies were selected using the keywords “treatment of drug-resistant tuberculosis, randomized clinical trials”. By a manual review, 7 publications meeting required parameters for meta-analysis were identified.

Results. A single-group meta-analysis of the effectiveness of short-term chemotherapy regimens demonstrated the following: a favorable outcome can be achieved in 80.9% of cases; an unfavorable outcome occurs in 19.4%; sputum culture conversion by 8 weeks of chemotherapy is achieved in 74.6% of cases; SAEs were registered in 15.1% of patients, grade 3 and higher SAEs- in 39.5% (based on 4 publications).

Key words: drug-resistant tuberculosis, short chemotherapy regimens, meta-analysis, effectiveness, safety.

For citation: Abramchenko A.V., Romanova M.I., Gayda A.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Effectiveness and safety of short-course chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis: literature review and meta-analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 26–37. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-26-37>

Для корреспонденции:
Абрамченко Анна Валентиновна
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Correspondence:
Anna V. Abramchenko
Email: av.abramchenko@mail.ru

Введение

Одной из проблем по ликвидации туберкулеза является лекарственная устойчивость возбудителя, которая, по данным ВОЗ, неуклонно растет. В 2023 г. доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину составила 3,2% среди новых случаев и 16% среди ранее леченных. В мире на долю Российской Федерации приходится 7,4% пациентов с лекарственной устойчивостью [10]. С большой длительностью режимов химиотерапии (18–24 месяца) больных туберкулезом с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) связаны низкая приверженность пациентов к лечению, частое появление нежелательных явлений при химиотерапии, способствующих снижению эффективности лечения и распространению МБТ с лекарственной устойчивостью возбудителя [1, 3, 15, 23]. Куау L.S. подчеркивает, что доля пациентов, прервавших лечение по различным причинам, значительно отличается – от 2,5 до 44,9% в разных странах [13].

Современная тенденция в химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза направлена на уменьшение сроков лечения и переходе на полностью пероральные схемы химиотерапии (ХТ). Отказ от включения в схемы инъекционных препаратов обусловлен растущей распространенностью устойчивости к ним, по данным ВОЗ, до 20% штаммов МБТ при МЛУ ТБ устойчивы к инъекционным препаратам [3]. По оценкам Bhering M., et al. инъекционные препараты могли стать причиной неблагоприятных исходов в 30% случаев [2]. Польза от инъекционных препаратов в схемах химиотерапии снижается также и по причине большого количества нежелательных реакций, которые они провоцируют [19].

Разработка коротких режимов лечения берет старт с исследования, начатого еще в конце XX века. Первый опыт в успешном применении короткого 9–11-месячного режима ХТ в настоящее время известен как «бангладешский режим», включал 7 противотуберкулезных препаратов (ПТП): канамицин, гатифлоксацин, изониазид в высоких дозах, протинамид, клофазимин, пиразинамид и этамбутол, что позволило добиться излечения без рецидивов у 88%

пациентов. Предложенная схема не уступала по эффективности другим схемам с длительностью 15 месяцев. Эффективность лечения короткого 9–11-месячного режима составила 87,9%. Для дальнейшего наблюдения были потеряны лишь 5,8% пациентов [20]. Не меньшая эффективность была получена при применении 12-месячных режимов лечения у больных с МЛУ в Камеруне и Нигере. Эффективность лечения составила 89% (134/150) в когорте пациентов из Камеруна и 89,2% (58/65) в когорте пациентов из Нигера, а отрывы от лечения были в 5,3% и 1,7% соответственно [12, 18]. Продолжением стратегии краткосрочных режимов стало крупномасштабное исследование STREAM stage 1. На первом этапе STREAM сравнивалась 9–11-месячная инъекционная схема лечения МЛУ-ТБ, которая состояла из моксифлоксацина, клофазимина, этамбутола и пиразинамида в течение 40 недель, в дополнение к канамицину, изониазиду и протинамиду в течение первых 16 недель со стандартной схемой, применяемой в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 2011 г. Результаты первого этапа показали, что 9–11-месячная схема лечения не уступает 20-месячной схеме по эффективности: завершили наблюдение в исследовании с благоприятным исходом 78,8% участников более короткой схемы лечения по сравнению с 79,8% при более длительной схеме. Потеряно для наблюдения было менее 1% пациентов [6]. На втором этапе исследования STREAM stage 2 оценивали 9 и 6-месячные режимы лечения с включением инъекционных препаратов и 9-месячный полностью пероральный режим. Режимы химиотерапии дали следующие результаты: благоприятный исход в 71%, 83% и 91% соответственно; потеряно для наблюдения – 1,6%, 3% и 1,5% [11]. Схемы будут описаны ниже.

В это же время проводилось 2 последовательных исследования (NIX-TB и ZeNIX-TB) с включением в 6-месячный режим химиотерапии нового противотуберкулезного препарата – претоманид. Схема химиотерапии состояла из бедаквилина, претоманида и линезолида (BPaL). Стоит отметить, что доза линезолида составляла 1200 мг. Несмотря на то, что исследование NIX-TB показало высокую эффективность – до 90%, частота возникновения нежелательных реакций также была высокая: в 81% случаев развились перифе-

рическая нейропатия и в 48% – миелосупрессия, обусловленные линезолидом (по утверждению авторов). Поэтому появилась необходимость в дополнительном исследовании для определения оптимальной дозы линезолида. Дозы бедаквилина и претоманида оставались неизменными на всем протяжении исследования. Линезолид назначался в течение 26 недель или 9 недель в дозе 1200 мг или в дозе 600 мг в течение 26 или 9 недель. Благоприятный исход отмечался в 93%, 89%, 91% и 84% случаев. Периферическая нейропатия развилась у 38%, 24%, 24% и 13% соответственно, миелосупрессия – у 22%, 15%, 2% и 7% соответственно. Таким образом, снижение дозы линезолида показало не меньшую эффективность при более низкой частоте нежелательных явлений [7].

По совокупности полученных результатов исследований ВОЗ в 2016 г. дала условную рекомендацию к использованию укороченных до 9-12 месяцев режимов химиотерапии для лечения больных МЛУ/РР-ТБ. При пересмотре в 2020 г. краткосрочные схемы химиотерапии были рекомендованы к лечению больных. В 2022 г. были изданы рекомендации по применению 6-месячной полностью пероральной схемы химиотерапии ВРАL. В июне 2024 г. ВОЗ выпустила сообщение о включении в новые рекомендации двух 6 и трех 9-месячных безинъекционных режимов химиотерапии [22]. Разработка новых режимов химиотерапии и исследование их эффективности продолжают-ся. Согласно целевым показателям ВОЗ, эффективность новых схем химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза должна составить 97% при оптимальном сроке лечения в 2 месяца [9]. На сегодняшний день опубликовано достаточно исследований, в которых освещаются результаты краткосрочных курсов химиотерапии у больных

лекарственно-устойчивым туберкулезом. Для получения обобщающих данных об эффективности и безопасности краткосрочных режимов выполнен данный метаанализ.

Цель исследования

На основе систематического и метааналитического исследования оценить клиническую эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы

Систематический поиск научных публикаций был проведен в электронных библиотеках PubMed и eLibrary, опубликованных за период с 01.01.2018 по 01.10.2023 гг. При поиске по ключевым словам «лечение туберкулеза с лекарственно устойчивостью возбудителя» обнаружено 5643 публикации: PubMed – 3620, eLIBRARY.RU – 2023. Большинство из них (5540) представляли собой клинические примеры, обзоры, мнения экспертов, выдержки из книг, метаанализы или не соответствовали полному набору ключевых слов. При введении дополнительного ключевого словосочетания «рандомизированные клинические исследования» было выбрано 66 исследований. При выполнении ручного просмотра было определено, что 59 из них не соответствуют требуемым для метаанализа параметрам (отсутствие открытого доступа к полнотекстным материалам, отсутствие необходимых ключевых параметров для метааналитической оценки, доклинические исследования, невозможность выделить интересующую когорту). В результате были выбраны 7 публикаций (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика публикаций за 2018-2023 гг. о клинических исследованиях по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием коротких режимов

Table 1. General characteristics of publications for 2018-2023 on clinical trials for treatment of drug-resistant tuberculosis using short-course regimens

Первый автор, год публикации	Дизайн исследования	Годы наблюдений	Страна	Общее число пациентов	ВИЧ+ абс. (%)	Длительность лечения
Conradie F., 2022 [5]	Частично слепое рандомизированное исследование	2017-2019	Южная Африка, Грузия, Молдавия и Россия	181	36(19,9)	26 недель
Nyang'wa B.T., 2022 [17]	Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	2017	Беларусь, Южная Африка, Узбекистан	400	112 (28,0)	24 недели
Mok J., 2022 [14]	Многоцентровое рандомизированное открытое исследование	2016-2019	Южная Корея	79	0	36 недель
Esmail A., 2022 [8]	Открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	2015-2019	Южная Африка	49	27 (55,1)	24-36 недель
Goodall R.L., 2022 [11]	Многоцентровое рандомизированное исследование	2016-2020	Эфиопия, Грузия, Индия, Молдова, Монголия, Южная Африка и Уганда	517	67 (13,0)	28-40 недель
Nunn A.J., 2019 [16]	Рандомизированное исследование	2012-2015	Эфиопия, Монголия, Южная Африка, Вьетнам	253	85 (33,6)	36-44 недели
Du Y., 2020 [7]	Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование	2012-2016	Китай	67	0	52 недели

В выбранных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях сроки лечения варьировали от 24 до 52 недель. Общее число пациентов, принимавших участие в исследованиях – 1539. Из них с ВИЧ-инфекцией – 327 (21,2% от 0 до 55,1% по исследованиям). Для оценки эффективности и безопасности лечения короткими курсами был выбран одногрупповой анализ, в котором не предусмотрена группа сравнения. Такой анализ позволяет более четко оценить картину исследований благодаря систематизированному обобщению, так как дает исследователям лучшее представление о величине оцениваемого эффекта, позволяет определить тенденции и закономерности, которые могут послужить основой для будущих исследований.

Эффективность лечения оценивали по показателям: благоприятный исход, конверсия культуры из мокроты к 8 неделям лечения, неблагоприятный исход – наиболее часто встречающиеся показатели, оценивающие динамику проведения химиотерапии. Оценку безопасности проводили по количеству серьезных нежелательных явлений (СНЯ), нежелательных явлений 3 степени и выше (НЯ>3); оценка в соответствии со шкалой DAIRS. Статистическая обработка данных выполнялась в программе OpenMeta (Analyst). Метаанализ рассчитан по модели случайных эффектов методом

DerSimonian-Larid и по модели фиксированных эффектов с взвешиванием обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлялись в виде forest plot. Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I². Эффект считался статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты

Общая характеристика режимов химиотерапии и результатов эффективности лечения.

В исследование Conradie F., et al. [5] были включены пациенты с РУ/МЛУ-ТБ. Общая длительность лечения по схеме ВРаL составила 26 недель. Пациенты случайным образом были распределены в 4 группы, их схемы отличались дозировкой и длительностью приема линезолида: по 1200 мг в течение 9-26 недель или по 600 мг в течение 9-26 недель (табл. 2). Дозы бедаквилина и претоманида не менялись на всем протяжении исследования. Всего в исследование был включен 181 пациент, из них с ВИЧ-инфекцией – 36 человек.

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном Nyang'wa B.T., et al. [17], пациенты с РУ/МЛУ-ТБ были рандомизированы в 3 группы. Основа схем

Таблица 2. Общая характеристика клинических исследований и результатов эффективности лечения по критерию «благоприятный исход»

Table 2. General characteristics of clinical trials and treatment effectiveness according to the criterion of "favorable outcome"

Первый автор, год публикации	Число пациентов	ВИЧ+	Режим лечения	Общая длительность лечения	Благоприятный исход, %
Conradie F., 2022 [5]	44	9	BdqPa + Lzd 1200 мг 26 недель	26 недель	93%
	45	9	BdqPa+ Lzd 600мг 26 недель		91%
	45	9	BdqPa + Lzd 1200 мг 9 недель		89%
	44	9	BdqPa+ Lzd 600мг 9 недель		84%
Nyang'wa B.T., 2022 [17]	62	38	BdqPaLzd+Mfx	26 недель	89%
	60	41	BdqPaLzd		77%
	64	33	BdqPaLzd+Cfz		81%
Mok J., 2022 [14]	79	0	Dlm Lzd Lfx Z	36 недель	75%
Esmail A., 2022 [8]	49	27	Bdq Lzd Lfx Z Trd/Eto/Hh	24-36 недель	57,1%
Goodall R.L., 2022 [11]	134	21	Bdq Cfz Z Lfx Hh Km	28 недель	91%
	196	21	Bdq Lfx Cfz E Z Hh Pto	40 недель	83%
	187	25	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto	40 недель	71%
Nunn A.J., 2019 [16]	245	85	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto	36-44 недели	78,8%
Du Y., 2020 [7]	67	0	Cm Cfz Cs Lfx Pto Z	52 недели	68,7%

Примечание: Bdq – бедаквилин; Pa – претоманид; Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин; Cfz – клофазимин; Dlm – деламанид; Lfx – левофлоксацин; Z – пиразинамид; Trd – теризидон; Eto – этионамид; Hh – изониазид в высокой дозировке; Km – канамицин; E – этамбутол; Pto – протионамид; Cm – капреомин; Cs – циклосерин.

Note: Bdq – bedaquiline; Pa – pretomanid; Lzd – linezolid; Mfx – moxifloxacin; Cfz – clofazimine; Dlm – delamanid; Lfx – levofloxacin; Z – pyrazinamide; Trd – terizidone; Eto – ethionamide; Hh – high-dose isoniazid; Km – kanamycin; E – ethambutol; Pto – prothionamide; Cm – capreomycin; Cs – cycloserine.

была одинаковой (ВРaL). Пациенты 1 группы получали схему ВРaL, пациентам 2 группы был добавлен моксифлоксацин, пациентам 3 группы – клофазимин. Для всех групп срок лечения составил 24 недели. Дозировки бедаквилина и претоманида не изменялись на протяжении всего исследования, дозировка линезолида первые 16 недель составляла 600 мг ежедневно, далее – 300 мг в течение 8 недель. Проанализированы результаты лечения 400 пациентов, из которых 112 пациентов с ВИЧ-инфекцией. В данном исследовании принимали участие пациенты с 15 лет.

В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном Esmail A., et al. [8], приняли участие 5 научных центров из Южной Африки. Всего приняло участие 49 пациентов старше 18 лет с РУ/МЛУ-ТБ, из них 27 (55%) с ВИЧ-инфекцией. Общая продолжительность лечения составила 24 недели с возможностью продления до 36 недель. Схема состояла из бедаквилина, линезолида, левофлоксацина, пиразинамида и теризидона/этионамида/изониазида в высокой дозировке (от 500 до 1000 мг в зависимости от массы пациента).

В многоцентровом рандомизированном исследовании Goodall R.L., et al. [11] были проанализированы результаты лечения 517 пациентов от 15 лет и старше с РУ/МЛУ-ТБ по трем коротким режимам. В 1 и 2 группах режимы не отличались по длительности интенсивной фазы (16 недель) и фазы продолжения (24 недели). На всем протяжении лечения пациенты получали основную схему: лево-

флоксацин/моксифлоксацин, клофазимин, этамбутол и пиразинамид. Дополнительно в интенсивной фазе пациентам 1 группы назначался изониазид, канамицин и протионамид; во 2 группе вместо канамицина был включен бедаквилин на весь период лечения. В 3 группе пациенты в течение 28 недель получали левофлоксацин, клофазимин, пиразинамид и бедаквилин и дополнительно – канамицин и изониазид только на первые 8 недель терапии.

Nunn A.J., et al. [16] опубликовали данные рандомизированного исследования, в котором проводилось лечение по 2 режимам: длительный, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, и короткий, длительностью 36-44 недели. Интенсивная фаза состояла из моксифлоксацина, клофазимина, этамбутола, пиразинамида, канамицина, протионамида и высокой дозы изониазида в течение 16 недель с переходом в фазу продолжения без изониазида, канамицина и протионамида. Участниками были 253 пациента 18 лет и старше с РУ/МЛУ-ТБ, из них с ВИЧ-инфекцией – 85 человек.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях, проведенных в Китае [7] и в Южной Корее [14], были использованы схемы с длительностью 52 и 36 недель. Всего в исследования краткосрочных режимов были включены 67 и 72 пациента с РУ/МЛУ-ТБ соответственно, без ВИЧ-инфекции. Du Y., et al. [7] в интенсивную фазу включали капреомидин, клофазимин, циклосерин, левофлоксацин, протионамид и пиразинамид на 24 недели с переходом в фазу продолжения без клофазимина, циклосерина, левофлоксацина, протионамида и пи-

Таблица 3. Общая характеристика клинических исследований и оценка эффективности лечения по критерию «неблагоприятный исход»

Table 3. General characteristics of clinical trials and assessment of treatment effectiveness according to the criterion of "unfavorable outcome"

Первый автор, год публикации	Количество пациентов	ВИЧ+	Режим лечения	Общая длительность лечения	Неблагоприятный исход, %
Conradie F., 2022 [5]	44	9	BdqPa + Lzd 1200 мг 26 недель	26 недель	7%
	45	9	BdqPa+ Lzd 600мг 26 недель		9%
	45	9	BdqPa + Lzd 1200 мг 9 недель		11%
	44	9	BdqPa+ Lzd 600мг 9 недель		16%
Nyang'wa B.T., 2022 [17]	62	38	BdqPaLzd+Mfx	26 недель	11%
	60	41	BdqPaLzd		23%
	64	33	BdqPaLzd+Cfz		19%
Mok J., 2022 [14]	79	0	Dlm Lzd Lfx Z	36 недель	25%
Esmail A., 2022 [8]	49	27	Bdq Lzd Lfx Z Trd/Eto/Hh	24-36 недель	32,7%
Goodall R.L., 2022 [11]	134	21	Bdq Cfz Z Lfx Hh Km	28-40 недель	9%
	196	21	Bdq Lfx Cfz E Z Hh Pto		17%
	187	25	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto		29%
Nunn A.J., 2019 [16]	245	85	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto	36-44 недели	21,2%
Du Y., 2020 [7]	67	0	Cm Cfz Cs Lfx Pto Z	52 недели	31,3%

Таблица 4. Общая характеристика клинических исследований и результаты конверсии культуры мокроты к 8 неделям лечения

Table 4. General characteristics of clinical trials and sputum culture conversion results by 8 weeks of treatment

Первый автор, год публикации	Число пациентов	Режим лечения	Общая длительность лечения	Конверсия культуры к 8 неделям лечения, %
Conradie F., 2022 [5]	44	BdqPa + Lzd 1200 мг 26 недель	26 недель	93,3%
	45	BdqPa+ Lzd 600мг 26 недель		87,5%
	45	BdqPa + Lzd 1200 мг 9 недель		87,1%
	44	BdqPa+ Lzd 600мг 9 недель		64,7%
Nyang'wa B.T., 2022 [17]	48	BdqPaLzd+Mfx	26 недель	77,1%
	46	BdqPaLzd		45,7%
	49	BdqPaLzd+Cfz		67,3%
Mok J., 2022 [14]	37	Dlm Lzd Lfx Z	36 недель	91,1%
Esmail A., 2022 [8]	43	Bdq Lzd Lfx Z Trd/Eto/Hh	24-36 недель	86,1%
Nunn A.J., 2019 [16]	253	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto	36-44 недели	42,9%

разинамида на 24 недели. В Южной Корее применяли полностью пероральную схему, состоящую из деламаида, линезолида, левофлоксацина и пиразинамида в течение 36 недель.

Для метааналитической оценки эффективности по критерию «неблагоприятный исход» учитывали данные табл. 3. Критерии, на основании которых регистрировался исход, имели различия. Общими считались рецидив, безуспешное лечение и смерть. В исследовании Conradie F., et al. [5] «безуспешное лечение» включало смену режима лечения в связи с медленной клинической динамикой, необходимость в повторном лечении и смерть, связанную с туберкулезом. В исследовании Nuang'wa B.T., et al. [17] дополнительно регистрировался отрыв от лечения, потеря для наблюдения. Esmail A., et al., помимо указанного, также регистрировали отрыв от лечения, повторный эпизод заболевания. Goodall R.L., et al. [11] регистрировали: начало лечения бедаквилином, канамицином, линезолидом или двумя и более препаратами, если они не входили в назначенную схему лечения; продление лечения сверх разрешенной продолжительности; положительный результат посева одного из двух последних образцов мокроты при завершении исследования или отсутствие связи с пациентом в этот период; частота приобретенной резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, бедаквилину, клофазимину или пиразинамиду. В исследовании Nunn A.J., et al. [16] неблагоприятный исход определялся: включением 2 или более препаратов, которых не было в начальном режиме, продлением лечения сверх разрешенной продолжительности, положительным результатом посева одного из двух последних образцов мокроты или отсутствием связи с пациентом в последний период исследования. Mok J., et al. [14] дополнительно фиксировали потерю для

наблюдения, исключение из исследования, отказ от участия. Du Y., et al. [7] регистрировали: безуспешное лечение, в определение которого входило прекращение лечения из-за медленной положительной клинической или рентгенологической динамики; наличия нежелательных явлений; наличие 1 или более положительных результатов культурального исследования мокроты (из 5 в течение 12 месяцев); отрыв от лечения.

Для проведения метаанализа по показателю скорости конверсии культуры мокроты к 8 неделям химиотерапии были включены 5 статей, которые имели соответствующие показатели в представленном к публикации материале (табл. 4). В исследовании Conradie F., et al. [5] и Nyang'wa B.T., et al. [17] оценка бактериологической динамики оценивалась в системе BACTEC MGIT, в исследовании Nunn A.J., et al. [16] – на плотных питательных средах (ППС), в исследовании Mok J. [14] – на жидких и плотных питательных средах (были выбраны только данные по жидким питательным средам), в исследовании Esmail A., et al. [8] конкретная среда для определения роста микобактерии не была указана. Оценка проводилась у тех пациентов, у которых на начальном уровне был зарегистрирован положительный результат культурального исследования. В работе Goodall R.L., et al. [11] при культуральной диагностике применялись посевы как на плотных, так и на жидких питательных средах, в исследовании Du Y., et al. [7] – только на плотных питательных средах. Данные о конверсии мокроты к 8 неделям терапии не были представлены.

Метаанализ эффективности химиотерапии.

На рис. 1 представлен форест-плот по оценке эффективности терапии по частоте зарегистрированных благоприятных исходов.

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 1 2022	0.932 (0.857, 1.000)	41/44
Nyang'wa BT, Berry C 1 2022	0.887 (0.808, 0.966)	55/62
Nyang'wa BT, Berry C 2 2022	0.767 (0.660, 0.874)	46/60
Nyang'wa BT, Berry C 3 2022	0.812 (0.717, 0.908)	52/64
Esmail A, Oelofse S, Lombard 2022	0.571 (0.433, 0.710)	28/49
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 1 2022	0.910 (0.862, 0.959)	122/134
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 2 2022	0.827 (0.774, 0.880)	162/196
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 3 2022	0.711 (0.646, 0.776)	133/187
Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK 2019	0.788 (0.737, 0.839)	193/245
Mok J, Lee M, Kim DK, 2022	0.684 (0.581, 0.786)	54/79
Du Y, Qiu C, Chen X 2020	0.687 (0.575, 0.798)	46/67
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 2 2022	0.911 (0.828, 0.994)	41/45
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 3 2022	0.889 (0.797, 0.981)	40/45
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 4 2022	0.841 (0.733, 0.949)	37/44
Overall ($I^2=81.3\%$, $P<0.001$)	0.809 (0.761, 0.857)	1050/1321

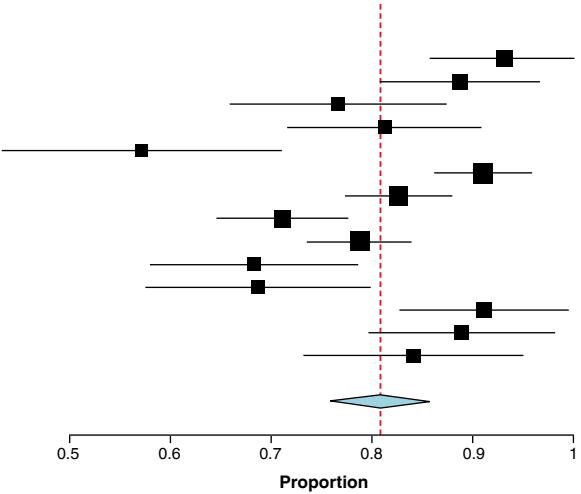


Рис. 1. Метаанализ по эффективности лечения
Fig. 1. Meta-analysis of treatment effectiveness

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 1 2022	0.068 (0.000, 0.143)	3/44
Nyang'wa BT, Berry C 1 2022	0.113 (0.034, 0.192)	7/62
Nyang'wa BT, Berry C 2 2022	0.233 (0.126, 0.340)	14/60
Nyang'wa BT, Berry C 3 2022	0.188 (0.092, 0.283)	12/64
Esmail A, Oelofse S, Lombard 2022	0.571 (0.433, 0.710)	28/49
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 1 2022	0.090 (0.041, 0.138)	12/134
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 2 2022	0.173 (0.120, 0.226)	34/196
Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, 3 2022	0.289 (0.224, 0.354)	54/187
Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK 2019	0.212 (0.161, 0.263)	52/245
Mok J, Lee M, Kim DK, 2022	0.228 (0.135, 0.320)	18/79
Du Y, Qiu C, Chen X 2020	0.313 (0.202, 0.425)	21/67
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 2 2022	0.089 (0.006, 0.172)	4/45
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 3 2022	0.111 (0.019, 0.203)	5/45
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 4 2022	0.159 (0.051, 0.267)	7/44
Overall ($I^2=84.15\%$, $P<0.001$)	0.194 (0.142, 0.246)	271/1321

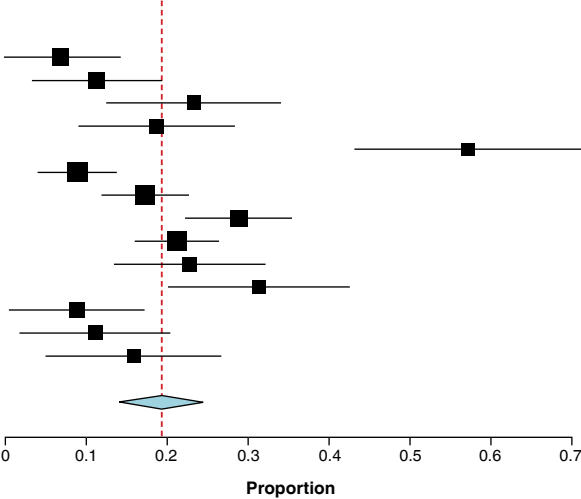


Рис. 2. Метаанализ по неэффективности лечения
Fig. 2. Meta-analysis of treatment failure

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 1 2022	0.933 (0.844, 1.000)	28/30
Nyang'wa BT, Berry C 1 2022	0.771 (0.652, 0.890)	37/48
Nyang'wa BT, Berry C 2 2022	0.457 (0.313, 0.600)	21/46
Nyang'wa BT, Berry C 3 2022	0.673 (0.542, 0.805)	33/49
Esmail A, Oelofse S, Lombard 2022	0.860 (0.757, 0.964)	37/43
Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK 2019	0.441 (0.379, 0.503)	108/245
Mok J, Lee M, Kim DK, 2022	0.919 (0.831, 1.000)	34/37
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 2 2022	0.875 (0.760, 0.990)	28/32
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 3 2022	0.871 (0.753, 0.989)	27/31
Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S 4 2022	0.647 (0.486, 0.808)	22/34
Overall ($I^2=94.17\%$, $P<0.001$)	0.746 (0.609, 0.883)	375/595

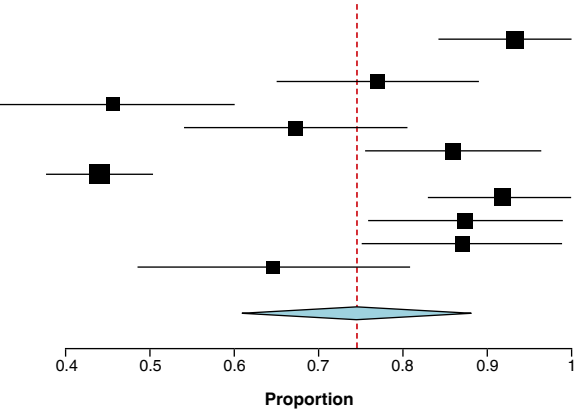


Рис. 3. Метаанализ по конверсии культуры мокроты к 8 неделям лечения
Fig. 3. Meta-analysis of sputum culture conversion by 8 weeks of treatment

Благоприятный исход регистрировался в 80,9% случаев (ДИ 0,761-0,857; $p<0,001$). Однако высокий индекс гетерогенности ($I^2=81,3$), обусловленный рядом причин, не позволяет получить результат с более высоким уровнем доказательности. Все исследования были проведены в разные годы: препараты, включенные в схемы, соответствовали периоду их создания и проведению клинических исследований. Для метаанализа были включены инъекционные и полностью пероральные режимы химиотерапии с различными комбинациями препаратов, включая современные высокоэффективные. Достаточно разнородными были когорты участников, особенно в отношении наличия ВИЧ, который негативно влияет на ход и прогноз лечения туберкулеза [24]. Оценка неблагоприятных исходов проводилась на протяжении всего исследования и достигала 19,4% (ДИ 0,142-0,246; $p<0,001$) (рис. 2). Следует отметить, что критерии, на основании которых регистрировался неблагоприятный исход, имели существенные различия в анализируемых исследованиях, что определило высокую гетерогенность ($I^2=84,15$) результата метаанализа.

Оценка эффективности химиотерапии по критерию «конверсия культуры мокроты к 8 неделям химиотерапии» проводилась в совокупности на 10 схемах ХТ из 5 анализируемых исследований. Прекращение бактериовыделения зарегистрировано в 74,6% (ДИ 0,609-0,883; $p<0,001$). Данные представлены в виде форест-плот (рис. 3). Наблюдался высокий индекс гетерогенности ($I^2=94,17$), так как бактериологическая оценка эффективности ХТ в динамике проводилась разными культуральными методами: посевы на плотную питательную среду (Левенштейна-Йенсена или Миддлбрук) или использование автоматизированных систем (ВАСТЕС MGIT), при которых максимально стан-

дартизирована методика, но необходимо дорогостоящее оборудование и питательные среды.

Общая характеристика безопасности режимов химиотерапии.

Оценка безопасности проводилась на основании полученных данных о СНЯ и НЯ > 3 , которые были зарегистрированы в исследованиях по шкале GRADE, так как они являются наиболее опасными [4]. Метаанализ был проведен по материалам 4 публикаций, так как другие не имели необходимых данных (табл. 5).

При оценке безопасности лечения были включены все пациенты, которые начали терапию по установленным режимам химиотерапии вне зависимости от сроков и причин для прекращения лечения. В исследовании Conradie F., et al. [5] общее число участников с зарегистрированным хотя бы одним НЯ любой степени тяжести, возникшем или усугубившемся во время лечения, сообщили 156 из 181 участников (86,2%). Количество НЯ > 3 и СНЯ составило 25% и 6,1% соответственно. Чаще всего они были связаны с применением линезолида в дозе 1200 мг. Снижение дозы, исключение линезолида или прерывание лечения потребовалось 23 из 45 (51%) участников, получавших ВРPaL в течение 26 недель, и 14 из 46 (30%) при 9 недельном курсе. Среди пациентов, получавших ВРPaL с линезолидом 600 мг в течение 9 или 26 недель, дозу линезолида изменили у 6 из 45 участников (13%) в каждой группе. Коррекция режима чаще всего была связана с миелосупрессией и нейропатией.

Режимы, опубликованные в работе Goodall R.L., et al. [11], имели схожий друг с другом профиль безопасности по критериям СНЯ и НЯ > 3 и не имели статистически значимой разницы. Во всех группах регистрировалось удлинение интервала QT до 500 мс и выше, что требовало модификации схемы

Таблица 5. Частота СНЯ и НЯ 3 степени и выше в клинических исследованиях по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза короткими режимами

Table 5. Frequency of SAEs and AEs of grade 3 and higher in clinical trials for treatment of drug-resistant tuberculosis with short-course regimens

Первый автор, год публикации	Количество пациентов	Режим лечения	Общая длительность лечения	СНЯ, %	НЯ 3 степени и выше, %
Conradie F., 2022 [5]	45	BdqPa + Lzd 1200 мг 26 недель	26 недель	7%	31%
	45	BdqPa+ Lzd 600мг 26 недель	26 недель	2%	20%
	46	BdqPa + Lzd 1200 мг 9 недель	26 недель	9%	24%
	45	BdqPa+ Lzd 600мг 9 недель	26 недель	7%	24%
Nunn A.J., 2019 [16]	282	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto	36-44 недели	32.2%	48.2%
Mok J., 2022 [14]	79	Dlm Lzd Lfx Z	36 недель	25.3%	36.7%
Goodall R.L., 2022 [11]	143	Bdq Cfz Z Lfx Hh Km	28-40 недель	19%	57%
	211	Bdq Lfx Cfz E Z Hh Pto		18%	52%
	202	Mfx Cfz E Z Km Hh Pto		17%	54%

или отмены режима из-за риска аритмии. Повышение АЛТ более чем в 5 раз наблюдалось у 9%, 15% и 14% пациентов, соответственно режимам. Прекращение химиотерапии у 8% пациентов из группы с инъекционным режимом, содержащим канамицин, было связано с ото- и вестибулотоксичностью.

В представленном исследовании Nunn A.J., et al. [16] зарегистрировано СНЯ у 91 пациента и НЯ>3 у 136 пациентов. Чаще всего регистрировались нарушения метаболизма (14,5%), кардиологические нарушения (10,6%), особенно нарушение проводимости (9,9%). Гепатобилиарные нарушения встречались в 8,9% случаев. При применении короткого режима в исследовании Mok J., et al. [14] СНЯ было зарегистрировано у 20 и НЯ>3 у 29 пациентов. У 78 из 79 пациентов отмечались НЯ разной степени тяжести, и в 74,7% они были связаны с препаратами схемы. Чаще всего встречалась тошнота (42 пациента), рвота и парестезия (по 23 пациента). Удлинение интервала QT зарегистрировано у 10 пациентов в виде НЯ 1 и 2 степени тяжести.

Исследования, представленные ниже, не имели необходимых данных для мета-аналитической оценки. В исследовании Nyang'wa B.T., et al. [17] представлены СНЯ и НЯ>3 суммарно. Хотя бы одно СНЯ и НЯ>3 зарегистрировано у 22% 1 группы, 19% – во 2 и 32% – в 3 группе. Чаще всего ре-

гистрировали поражение печени: у 3%, 4% и 4% пациентов соответственно. Удлинение интервала QT регистрировалось у 4% пациентов в 3 группе и 1% – во 2 группе.

В исследовании Esmail A., et al. [8] зарегистрировано всего 76 НЯ разной степени выраженности (СНЯ, НЯ>3, НЯ>4), у 56 пациентов, которые повлекли за собой замену хотя бы одного препарата, входящего в схему химиотерапии. Чаще всего отменяли линезолид (11 случаев) из-за анемии или периферической полинейропатии. Несмотря на комбинацию из кардиотоксичных препаратов (Bdq и Lfx), не было зарегистрировано удлинения интервала QT. В исследовании Du Y., et al. [7] у 67 пациентов зарегистрировано всего 35 НЯ: 11 случаев – поражение печени, 7 – изменение цвета кожи, 5 – почечная недостаточность.

Метаанализ по оценке безопасности.

Серьезные нежелательные явления регистрировались в 15,1% (ДИ 0,081-0,220; $p<0,001$). Данные представлены в виде форест-плот (рис. 4).

Нежелательные явления 3 степени и выше регистрировались в 39,5% (ДИ 0,310-0,480; $p<0,001$). Данные представлены в виде форест-плот (рис. 5).

Зарегистрированы высокие индексы статистической гетерогенности ($I^2=91,34$ и $I^2=87,66$ соот-

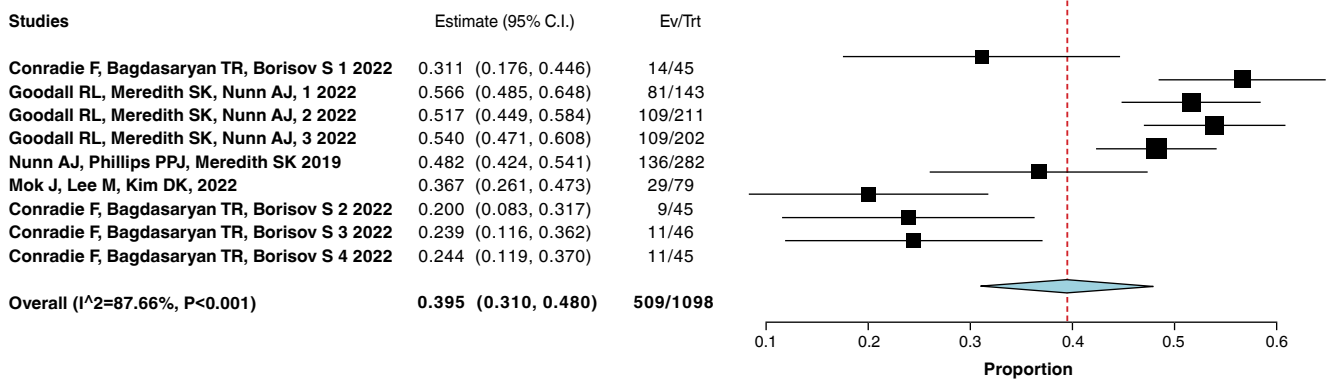


Рис. 4. Метаанализ по количеству СНЯ

Fig. 4. Meta-analysis by number of SAEs

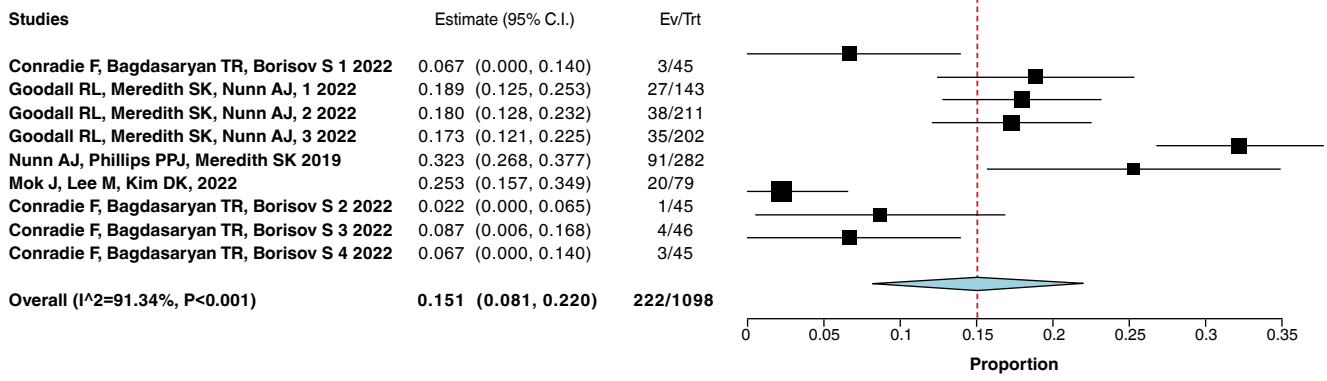


Рис. 5. Метаанализ по количеству НЯ 3 степени и выше

Fig. 5. Meta-analysis of the number of AEs of grade 3 and higher

ветственно). В зависимости от схем ХТ наблюдались гепатотоксические, кардиотоксические или ото-вестибулотоксические реакции, которые требовали изменения схемы или прерывания лечения. Наиболее часто причиной изменения лечения были нейротоксические и миелотоксические реакции, вызванные применением линезолида, особенно в высокой дозе.

Заключение

В соответствии с планом действия по борьбе с туберкулезом для Европейского региона на 2023-2030 гг. ВОЗ была поставлена цель – повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ до 80%. Проведенный однокрупный метаанализ по оценке эффективности краткосрочных схем химиотерапии показал, что благоприятный исход может быть достигнут в 80,9% случаев, что соответствует поставленной цели. Стоит обратить внимание, что все исследования проводились в раз-

ных странах, в центрах, которые могли иметь разные стандарты оказания медицинской помощи, несмотря на общие принципы в лечении туберкулеза [21].

По результатам метаанализа: неблагоприятный исход наступает почти у каждого пятого пациента (19,4%); конверсия культуры мокроты к 8 неделям лечения по результатам метаанализа зафиксирована в 74,6% случаев; СНЯ зарегистрированы у 15,1% пациентов; НЯ 3 степени и выше – у 39,5% (на основании 4 публикаций).

Несмотря на ряд ограничений (разнообразные схемы химиотерапии, различный период ХТ, применение разных питательных сред для культуральных методов использования и др.), по результатам однокрупного метаанализа можно сделать вывод, что краткосрочные схемы химиотерапии с включением высокоэффективных препаратов являются перспективными для внедрения в широкую практику лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, так как имеют высокий уровень эффективности и безопасности.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Преснова С.Э., Курочкина Н.П., Сотников А.С., Лещева Н.А., Васильева И.А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5-10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>
2. Bhering M., Kritski A., Nunes C., Duarte R. Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon: unfavourable treatment and associated factors, 2000–2014 // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2019. – Vol. 23, № 10. – P. 1075–1081. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0596>
3. Bull World Health Organ. – 2014. – Vol. 92, № 1-6. Available at: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1744394614&tld=ru&lang=ru&name=byulleten%27_voz_vypusk_92_nomera1_62014.rus.pdf&text=Bull%20World%20Health%20Organ%202014%3B%2092%3A68%E2%80%939374&url=https%3A%2F%2F [Accessed 12 Dec 2024].
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [Accessed 12 Dec 2024].
5. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // N Engl J Med. – 2022. – № 387. – P. 810–823.
6. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // N Engl J Med. – 2020. – № 382. – P. 893–902.
7. 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 Control Trial in China // Clin Infect Dis. – 2020. – № 71. – P. 1047–1054.

REFERENCES

1. Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Svshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lescheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>
2. Bhering M., Kritski A., Nunes C., Duarte R. Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon: unfavourable treatment and associated factors, 2000–2014. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 23, no. 10, pp. 1075–1081. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0596>
3. *Bull World Health Organ.*, 2014, vol. 92, no. 1-6. Available: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1744394614&tld=ru&lang=ru&name=byulleten%27_voz_vypusk_92_nomera1_62014.rus.pdf&text=Bull%20World%20Health%20Organ%202014%3B%2092%3A68%E2%80%939374&url=https%3A%2F%2F Accessed December 12, 2024
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v5.0 Publish Date: November 27, 2017. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf Accessed December 12, 2024
5. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2022, no. 387, pp. 810–823.
6. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, no. 382, pp. 893–902.
7. 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 control trial in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, no. 71, pp. 1047–1054.

8. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Goolam Mahomed A., Variava E., Black J., Oluboyo P., Gwentshu N., Ngam E., Ackerman T., Marais L., Mottay L., Meier S., Pooran A., Tomasicchio M., Te Riele J., Derendinger B., Ndjeka N., Maartens G., Warren R., Martinson N., Dheda K. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study) // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – № 205. – P. 1214-1227.
9. Global Programme on Tuberculosis and Lung Health (GTB) 2023. Target regimen profiles for tuberculosis treatment, 2023 update. Geneva: World Health Organization; 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
10. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Goodall R.L., Meredith S.K., Nunn A.J., Bayissa A., Bhatnagar A.K., Bronson G., Chiang C.Y., Conradie F., Gurumurthy M., Kirenga B., Kiria N., Meressa D., Moodliar R., Narendran G., Ngubane N., Rassool M., Sanders K., Solanki R., Squire S.B., Torrea G., Tsogt B., Tudor E., Van Deun A., Rusen I.D. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial // *Lancet.* – 2022. – № 400. – P. 1858-1868.
12. Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L., Ait-Khaled N., Abena Foe J.L., Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – № 19. – P. 517-524.
13. Kyaw S.L. Loss to Follow-Up (LTFU) during Tuberculosis Treatment [http://doi.org/10.5772/intechopen.81900]. In: Healthcare Access –Regional Overviews [Working Title]. IntechOpen, 2019.
14. Mok J., Lee M., Kim D.K., Kim J.S., Jhun B.W., Jo K.W., Jeon D., Lee T., Lee J.Y., Park J.S., Lee S.H., Kang Y.A., Lee J.K., Kwak N., Ahn J.H., Shim T.S., Kim S.Y., Kim S., Kim K., Seok K.H., Yoon S., Kim Y.R., Kim J., Yim D., Hahn S., Cho S.N., Yim J.J. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea // *Lancet.* – 2022. – № 400. – P. 1522-1530.
15. Namukwaya E., Nakwagala F.N., Mulekya F., Mayanja-Kizza H., Mugerwa R. Predictors of treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in Mulago hospital, Uganda // *Afr Health Sci.* – 2011. – № 11, Suppl 1. – P. S105-111.
16. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P.T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S.B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I.D. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2019. – № 380. – P. 1201-1213.
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.A.J., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2022. – № 387. – P. 2331-2343.
18. Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanks Y., Van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – № 18. – P. 1188-1194.
19. Prasad R., Singh A., Gupta N. Adverse Drug Reactions with First-Line and Second-Line Drugs in Treatment of Tuberculosis // *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India).* – 2021. – № 57. – P. 16-35. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1722535>
20. Van Deun A., Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – № 182. – P. 684-692.
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0IGO.
22. WHO, Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis, June 2024.
23. World Health Organization. Global Tuberculosis Report; WHO/HTM/TB/2012.6; WHO: Geneva, Switzerland, 2012.
24. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, № 35. – P. e30405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030405>
8. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Goolam Mahomed A., Variava E., Black J., Oluboyo P., Gwentshu N., Ngam E., Ackerman T., Marais L., Mottay L., Meier S., Pooran A., Tomasicchio M., Te Riele J., Derendinger B., Ndjeka N., Maartens G., Warren R., Martinson N., Dheda K. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2022, no. 205, pp. 1214-1227.
9. Global Programme on Tuberculosis and Lung Health (GTB) 2023. Target regimen profiles for tuberculosis treatment, 2023 update. Geneva, World Health Organization, 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
10. Global tuberculosis report 2024. Geneva, World Health Organization, 2024. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Goodall R.L., Meredith S.K., Nunn A.J., Bayissa A., Bhatnagar A.K., Bronson G., Chiang C.Y., Conradie F., Gurumurthy M., Kirenga B., Kiria N., Meressa D., Moodliar R., Narendran G., Ngubane N., Rassool M., Sanders K., Solanki R., Squire S.B., Torrea G., Tsogt B., Tudor E., Van Deun A., Rusen I.D. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2022, no. 400, pp. 1858-1868.
12. Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L., Ait-Khaled N., Abena Foe J.L., Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 19, pp. 517-524.
13. Kyaw S.L. Loss to follow-up (LTFU) during tuberculosis treatment. <http://doi.org/10.5772/intechopen.81900>. In: Healthcare Access –Regional Overviews [Working Title]. IntechOpen, 2019.
14. Mok J., Lee M., Kim D.K., Kim J.S., Jhun B.W., Jo K.W., Jeon D., Lee T., Lee J.Y., Park J.S., Lee S.H., Kang Y.A., Lee J.K., Kwak N., Ahn J.H., Shim T.S., Kim S.Y., Kim S., Kim K., Seok K.H., Yoon S., Kim Y.R., Kim J., Yim D., Hahn S., Cho S.N., Yim J.J. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet*, 2022, no. 400, pp. 1522-1530.
15. Namukwaya E., Nakwagala F.N., Mulekya F., Mayanja-Kizza H., Mugerwa R. Predictors of treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in Mulago hospital, Uganda. *Afr. Health Sci.*, 2011, no. 11, suppl. 1, pp. S105-111.
16. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P.T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S.B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I.D. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 380, pp. 1201-1213.
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.A.J., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2022, no. 387, pp. 2331-2343.
18. Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanks Y., Van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, no. 18, pp. 1188-1194.
19. Prasad R., Singh A., Gupta N. Adverse drug reactions with first-line and second-line drugs in treatment of tuberculosis. *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India)*, 2021, no. 57, pp. 16-35. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1722535>
20. Van Deun A., Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, no. 182, pp. 684-692.
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0IGO.
22. WHO, Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis, June 2024.
23. World Health Organization. Global Tuberculosis Report; WHO/HTM/TB/2012.6; WHO, Geneva, Switzerland, 2012.
24. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore)*, 2022, vol. 101, no. 35, pp. e30405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030405>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней»
МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Абрамченко Анна Валентиновна

Научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций, ассистент кафедры фтизиатрии
ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: av.abramchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Романова Мария Игоревна

Младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики
и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

Гайда Анастасия Игоревна

К. м. н., старший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
E-mail: nsovca@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Можокина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунопатологии и иммунодиагностики
туберкулезной инфекции
E-mail: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Васильева Ирина Анатольевна

Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой
фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Anna V. Abramchenko

Researcher of Department of Differential Diagnosis
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections,
Assistant of Phthisiology Department, Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: av.abramchenko@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Maria I. Romanova

Junior Researcher of Department of Differential
Diagnosis and Treatment of Tuberculosis
and Concurrent Infections
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

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
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics
of Tuberculosis Infection
Email: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Поступила 03.10.2024

Submitted as of 03.10.2024



Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания, осложненным эмпиемой плевры

Д.Е. ОМЕЛЬЧУК¹, Т.И. ПЕТРЕНКО², Д.В. КРАСНОВ², И.А. БОЛЬШАКОВА¹, А.А. КОЧНЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания, осложненного эмпиемой плевральной полости.

Материалы и методы. Проанализированы исходы лечения 208 больных, находившихся на лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере. Наиболее часто течение туберкулезного процесса осложнялось развитием эмпиемы плевральной полости у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – 163 человека (78,4%). На стороне эмпиемы туберкулезный процесс в легочной ткани был тотальным у 179 (86,1%) больных, из них у 128 (61,5%) имелось тотальное поражение и контралатерального легкого. По протяженности преобладали тотальная (56,7%) и субтотальная (28,8%) эмпиемы. Бронхоплевральный свищ имелся у 168 (80,7%) больных. Лечение эмпиемы у 111 (53,4%) человек проводилось консервативно, у 73 (32,2%) применено дренирование плевральной полости с аспирацией газа и гнойного содержимого и у 30 (14,4%) – комбинированное лечение (на первом этапе – консервативное или дренирование плевральной полости, а в последующем – оперативное лечение).

Результаты. Осложнение туберкулеза легких эмпиемой плевральной полости значительно ухудшает прогноз исхода заболевания: полный клинический эффект достигнут лишь у 29,3% больных при летальности 20,2%. Главный предиктор неблагоприятного исхода лечения – тотальная эмпиема плевральной полости с бронхо-плевральным свищем, а наиболее эффективный метод лечения – комбинированный с применением операций. Однако из-за распространенности туберкулезного процесса, низких функциональных показателей, сопутствующих заболеваний и асоциального поведения больных операции возможно было применить не более чем у 20%. При этом позднее обращение за медицинской помощью имело место у 92,3% пациентов, 62,7% пациентов имели в анамнезе досрочную выписку из стационара за грубое нарушение больничного режима.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, туберкулезная эмпиема плевральной полости.

Для цитирования: Омельчук Д.Е., Петренко Т.И., Краснов Д.В., Большакова И.А., Кочнева А.А. Эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания, осложненным эмпиемой плевры // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 38–43. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-38-43>

Treatment Effectiveness of the Patients with Respiratory Tuberculosis Complicated by Pleural Empyema

D.E. OMELCHUK¹, T.I. PETRENKO², D.V. KRASNOV², I.A. BOLSHAKOVA¹, A.A. KOCHNEVA¹

¹ V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study treatment effectiveness of respiratory tuberculosis complicated by pleural empyema.

Subjects and Methods. Treatment outcomes of 208 patients treated at Krasnoyarsk Regional TB Dispensary were analyzed. The most often, the course of tuberculosis was complicated by pleural empyema in the patients with disseminated and fibrous cavernous pulmonary tuberculosis – 163 patients (78.4%). On the side of empyema, tuberculous lesions in the lung tissue were total in 179 (86.1%) patients, of whom 128 (61.5%) had totally affected contralateral lung as well. In terms of extent, total (56.7%) and subtotal (28.8%) empyema prevailed. Bronchopleural fistula was found in 168 (80.7%) patients. 111 (53.4%) patients received conservative treatment of empyema, in 73 (32.2%) patients, pleural cavity drainage with aspiration of gas and purulent contents was applied, and 30 (14.4%) patients received combined treatment (at the first stage – conservative or pleural cavity drainage, and at the subsequent stage – surgical treatment).

Results. Complication of pulmonary tuberculosis by pleural empyema significantly deteriorates the prognosis of the disease outcome: complete clinical effect was achieved only in 29.3% of patients, with the mortality rate of 20.2%. The main predictor

of unfavorable treatment outcome is total pleural empyema with broncho-pleural fistula, and the most effective treatment method is the combination of conservative therapy and surgery. However, due to disseminated tuberculous lesions, insufficiency of external respiration function, comorbidities, and asocial behavior, surgery was possible in no more than 20% of patients. At the same time, 92.3% of patients referred for medical help late, 62.7% of patients had a history of early discharge from hospital for gross violation of hospital rules.

Key words: respiratory tuberculosis, tuberculous empyema of pleural cavity.

For citation: Omelchuk D.E., Petrenko T.I., Krasnov D.V., Bolshakova I.A., Kochneva A.A. Treatment effectiveness of the patients with respiratory tuberculosis complicated by pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 38–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-38-43>

Для корреспонденции:
Петренко Татьяна Игоревна
E-mail: ftizio23@yandex.ru

Correspondence:
Tatiana I. Petrenko
Email: ftizio23@yandex.ru

Введение

Туберкулезная эмпиема плевры (ТЭП) — это особая форма плевральной патологии, характеризующаяся гнойно-деструктивным процессом в плевральной полости с грубыми морфофункциональными изменениями плевры, вызванными микобактериями туберкулеза, с характерными клиническими проявлениями — гнойной интоксикацией и дыхательной недостаточностью [1]. Для туберкулезной эмпиемы плевры характерны невыраженная симптоматика (по сравнению с неспецифической эмпиемой), резистентность к консервативному лечению с дренированием плевральной полости и склонность к хроническому течению. По срокам течения туберкулезную эмпиему плевры подразделяют на острую (срок болезни от 2 до 5 месяцев) и хроническую [7]. Исходы лечения у пациентов с ТЭП зависят от многих причин: протяженности легочного процесса и самой эмпиемы; наличия или отсутствия бронхоплеврального свища; прогрессирования деструктивного туберкулеза легких; наличия возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ); присоединения неспецифической полимикробной флоры; эффективности антибактериальной терапии; возможности санации полости эмпиемы; способности к компенсации патофизиологических изменений организма больного; нарушения режима лечения пациентом [2, 4, 5]. ТЭП в хирургической клинике представляет собой, как правило, вторичное заболевание, осложняющее течение различных клинических форм туберкулеза органов дыхания, и часто является смертельным осложнением, летальность составляет более 60% [1, 3, 6].

Цель исследования

Изучить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания, осложненного эмпиемой плевральной полости.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы исходы лечения 208 больных туберкулезом органов дыхания, осложненным ТЭП, находившихся на лечении в хирургическом отделении Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера. Всем пациентам независимо от способа лечения ТЭП проводились химиотерапия туберкулеза, согласно действующим клиническим рекомендациям, и лечение сопутствующих заболеваний, использовались дезинтоксикационная, общеукрепляющая, симптоматическая терапии, по показаниям — переливание нативной плазмы и компонентов крови.

Лечение ТЭП проводилось консервативно, дренированием плевральной полости с аспирацией газа и гнойного содержимого и комбинированно. Комбинированное лечение на первом этапе включало консервативное лечение или дренирование плевральной полости с аспирацией газа и гнойного содержимого, вторым этапом проводили оперативное вмешательство. Выбор метода лечения эмпиемы плевральной полости зависел от распространенности туберкулезного процесса в легких, функционального состояния пациента, от ее стадии в соответствии с классификацией Американского торакального общества (American Thoracic Society: I стадия соответствует экссудативной фазе воспаления; II стадия — фибринозно-гнойной фазе; III стадия — фазе организации с формированием остаточной полости и фиксированного легкого. После окончания курса интенсивной фазы химиотерапии (в среднем через 3–6 месяцев), включающего и комплекс мероприятий по лечению эмпиемы, эффективность лечения больных оценивали по следующим критериям.

1. Полный клинический эффект — больной прекратил бактериовыделение и ликвидирована эмпиема.
2. Улучшение — больной прекратил бактериовыделение, но сохраняется санированная полость эмпиемы.

3. Без перемен – у больного сохраняется бактериовыделение при стабильном туберкулезном процессе в легком и сохраняется экссудация в полости эмпиемы.

4. Ухудшение или неудовлетворительный результат – у больного сохраняется бактериовыделение на фоне прогрессирования туберкулезного процесса в легком и обильной экссудации в полости эмпиемы.

5. Летальный исход на госпитальном этапе лечения до 180 дней.

Источником информации служили медицинские карты стационарных больных (форма № 003). Все данные о пациентах и полученные результаты были внесены в базу данных и обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. В статистическом анализе качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот абс. (%). Для сравнения данных использовали критерий χ^2 Пирсона. В таблицах сопряженности 2x2 при обнаружении значимых различий определяли отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Возраст 208 исследуемых больных колебался от 19 до 66 лет с преобладанием возрастной группы 30-59 лет (186 человек или 89,4% наиболее трудоспособного возраста). Средний возраст составил 40,0 лет, медиана (Me) 40 лет. Мужчин было 152 (73,1%), женщин – 56 (26,9%). Преобладали жители города – 130 (62,5%) человек, жителей села было 74 (35,6%), без определенного места жительства – 4 (1,9%). По социальному статусу 110 (52,9%) человек нигде не работали, 82 (39,4%) – являлись инвалидами 2 группы, 6 (2,9%) – пенсионерами, 9 (4,8%) человек имели место работы. Наиболее часто течение туберкулезного процесса осложнялось развитием ТЭП у больных с диссеминированным или фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – 96 (46,2%) и 67 (32,2%) человек соответственно, что составило 163 (78,4%) случая. Инфильтративный туберкулез диагностирован у 31 (14,9%) пациента, казеозная пневмония – у 8 (3,8%), цирротический туберкулез – у 6 (2,9%).

Объем поражения легких и протяженность полости эмпиемы оценивались по рентгенологическим данным. На стороне эмпиемы тотальное поражение легкого было у 179/208 (86,1%) больных, при этом у 128 (61,5%) из них имелось тотальное поражение и контралатерального легкого. Субтотальное поражение легких было у 10/208 (4,8%) человек, в пределах 3 сегментов – у 17 (8,2%) и только у 2 (0,9%) пациентов был ограниченный процесс в легких (в пределах 2 сегментов). Распад легочной ткани или каверна наблюдались у 194/208 (94,6%) больных.

Бактериовыделение выявлено у 160 (76,9%) пациентов. У 103/106 определена лекарственная

устойчивость МБТ, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ была у 52/106 (32,5%), пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) МБТ – у 35/106 (21,9%). Впервые выявленный туберкулез был у 91/208 (43,75%) пациента, у остальных 117 (56,25%) – ранее леченный. Из 91 впервые выявленного больного у 84 (92,3%) туберкулез обнаружен по обращению.

Из 153 больных, выписанных из стационара, только 57 (37,3%) прошли полный курс лечения. Остальные 96 (62,7%) человек выписаны из стационара досрочно: 82 (53,4%) – за употребление алкоголя или самовольный уход из стационара, 11 (7,1%) – за отказ от стационарного лечения, 3 (0,2%) – за отказ от операции. Эти данные свидетельствуют о неборосовестном отношении таких пациентов к своему здоровью.

ТЭП немного чаще локализовалась справа – 109 человек (52,4%), слева – 99 (47,6%). По протяженности преобладала тотальная эмпиема (от диафрагмы до I ребра) – 118 (56,7%) человек, субтотальная (от диафрагмы до II ребра) – у 60 (28,8%), ограниченная (от диафрагмы до IV ребра) – у 30 (14,5%) пациентов. Бронхо-плевральный свищ имелся у 128 больных (61,5%), бронхо-плевро-торакальный свищ – у 40 (19,2%), плевро-торакальный свищ – у 5 (2,4%) и у 35 (16,9%) больных свищей не было.

Сопутствующая патология диагностирована у 93 (44,7%) больных, у 27 из них имелось два и более заболевания. Наиболее частая инфекционная патология – гепатиты вирусной и токсической этиологии 23/93 (11,1%) случая, на втором месте – ВИЧ-инфекция 17/93 (18,3%). Сахарный диабет был у 14/93 (15,1%) пациентов, заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта – у 13/93 (14,0%) больных, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 11/93 (11,8%).

Лечение эмпиемы плевры у 111/208 (53,4%) больных проводилось консервативно, у 73 (32,2%) применено дренирование плевральной полости с аспирацией газа и гнойного содержимого, и у 30 (14,4%) человек применено комбинированное лечение (табл. 1). Консервативное лечение эмпиемы плевры включало промывание полости эмпиемы при помощи плевральной пункции или через плевро-торакальный свищ с последующим введением в полость эмпиемы раствора антисептика. Полный клинический эффект констатирован лишь у 16/111 (14,4%) пациентов, у 19 (17,1%) достигнуто улучшение – прекратилась экссудация, но легкое расправить не удалось (сохранилась остаточная полость эмпиемы). У 58/111 (52,3%) больных, несмотря на проводимое лечение, эмпиема приобрела хроническое течение, а 18/111 (13,3%) пациентов умерли от легочно-сердечной недостаточности (15 чел.) или эрозивного кровотечения в стенке эмпиемы (3 чел.) (табл. 1).

Дренирование плевральной полости применено у 67/208 (32,2%) больных. Полный клинический

Таблица 1. Эффективность у пациентов при различных видах лечения
Table 1. Effectiveness of different types of treatment in the patients

Исход лечения	Вид лечения						Общий результат	
	Консервативное		Дренирование плевральной полости		Комбинированное			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный клинический эффект	16	14,4	15	22,3	30	100	61	29,3
Улучшение	19	17,1	16	23,9	0	0	35	16,8
Без перемен	51	46,0	6	9,0	0	0	57	27,4
Ухудшение	7	6,3	6	9,0	0	0	13	6,3
Летальный исход	18	16,2	24	35,8	0	0	42	20,2
Всего	111	53,4	67	32,2	30	14,4	208	100

эффект констатирован у 15/67 (22,3%) человек; 24/67 (35,8%) умерли от легочно-сердечной недостаточности в результате прогрессирования туберкулезного процесса и эмпиемы (табл. 1).

Комбинированное лечение эмпиемы плевральной полости применено у 30/208 (14,4%) больных. На первом этапе у 24/30 пациентов проводилось консервативное лечение, а у 6 – дренирование плевральной полости. После стабилизации туберкулеза легких и эмпиемы плевральной полости им выполнены следующие виды операций: плевропневмонэктомия – у 20 человек (у 3 предшествовала операция трансстеральная трансперикардальная окклюзия главного бронха); у 5 – удаление мешка эмпиемы (у 1 сочеталась с пересадкой диафрагмы); у 5 – экстраплевральная торакопластика (у 1 сочеталась с резекцией легкого). Послеоперационные осложнения возникли у 3/30 (10%) больных: в виде обострения эмпиемы – у всех 3 (у 2 – после удаления мешка эмпиемы и у 1 – после плевропульмонэктомии). После плевропульмонэктомии осложнение ликвидировано при помощи видеоторакоскопической санации плевральной полости, у 2 остальных – при помощи плевральных пункций. У всех 30 (100%) больных достигнут полный клинический эффект, что показывает высокую эффективность такого лечебного подхода.

Общий результат лечения 208 пациентов на момент выписки из стационара: полный клинический эффект достигнут у 61 (29,3%); улучшение – у 35 (16,8%); без перемен – у 57 (27,4%); неудовлетворительный результат – у 13 (6,3%) пациентов; 42 (20,2%) пациента умерли (от легочно-сердечной недостаточности (39 человек) или эрозивного кровотечения из стенки эмпиемы (3 человека)). В отдаленном периоде (в течение 2 лет после выписки) у всех 13 пациентов с неудовлетворительным результатом лечения наступил летальный исход в результате прогрессирования туберкулеза легких и эмпиемы плевры.

Для выявления предикторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с ТЭП было сформировано две группы. В основную группу включе-

ны пациенты с тотальной эмпиемой плевральной полости и наличием бронхо-плеврального свища, в контрольную группу – все остальные пациенты (с тотальной эмпиемой без бронхо-плеврального свища и с субтотальной и ограниченной эмпиемой, независимо от наличия бронхо-плеврального свища). Результаты лечения в этих группах представлены в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность лечения больных с ТЭП в зависимости от наличия бронхо-плеврального свища
Table 2. Effectiveness of treatment of patients with TPE depending on the presence of broncho-pleural fistula

Исход лечения	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Полный клинический эффект (из них оперированы)	21 12 (57,1%)	20,8	40 18 (45%)	37,4
Улучшение	15	14,9	20	18,7
Без перемен	25	24,7	32	29,9
Ухудшение	7	6,9	6	5,6
Летальный исход	33	32,7	9	8,4
Всего	101	100	107	100

Как видно из табл. 2, достичь излечения эмпиемы или ее санации (исход: полный клинический эффект и улучшение) у пациентов с тотальной эмпиемой плевральной полости и бронхо-плевральным свищем удалось у 35,7% больных, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 56,1% ($p < 0,004$, χ^2 ; ОШ = 0,434, 95% ДИ 0,248-0,758), в то же время летальность в основной группе была выше ($p < 0,001$, χ^2). Шанс летального исхода при тотальной эмпиеме с бронхо-плевральным свищем в 5 раз выше, чем у остальных больных (ОШ = 5,284, 95% ДИ 2,376-11,753). Эти результаты показывают, что осложнение течения туберкулеза органов дыхания тотальной эмпиемой плевральной полости с бронхо-плевральным свищем является главным предиктором неблагоприятного исхода лечения.

Заключение

Осложнение течения туберкулеза органов дыхания эмпиемой плевральной полости значительно ухудшает прогноз исхода заболевания: полный клинический эффект достигнут лишь у 29,3% больных, а летальность составила более 20,2%. При этом основным предиктором неблагоприятного исхода лечения является сочетание тотальной эмпиемы

плевральной полости с бронхо-плевральным свищем. Наиболее эффективным методом лечения эмпиемы является комбинированный с применением радикальных операций. Однако из-за распространенности туберкулезного процесса, низкого функционального статуса, сопутствующих заболеваний и асоциального поведения пациентов радикальные операции возможно применить не более чем у 14,4% взрослых больных с ТЭП.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Безносик Р.В., Полянский В.К., Савицкий Г.Г. Дифференциальная диагностика туберкулезной эмпиемы плевры // Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341, № 6. – С. 40-46.
2. Брюсов П.Г., Полянский В.К. Туберкулезная эмпиема плевры. Москва: ГИУВ МО РФ, 2007.
3. Варин А.А., Ханин А.Л., Fenster В.А. Туберкулезные эмпиемы плевры как предиктор летального исхода у больных туберкулезом легких // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 23-26
4. Никонов С.Д., Смоленцев М.Н., Краснов Д.В., Бредихин Д.А., Белогородцев С.Н. Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 51-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-51-56>
5. 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.
6. Полянский В.К. Клиника хронической туберкулезной эмпиемы плевры в зависимости от фазы течения воспалительного процесса // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 58-59.
7. Читорелизде Г.В., Чашчина М.В., Багиров М.А., Садовникова С.С., Березовский Ю.С., Папков А.В. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания, осложненного хронической эмпиемой плевры, в зависимости от распространенности интраплевральных патологических изменений // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 357-366.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1
Тел: + 7 (391) 261-76-82

Омельчук Данил Евгеньевич

К. м. н., доцент, заведующий кафедрой туберкулеза с курсом ПО
E-mail: OmelchukDE@yandex.ru

REFERENCES

1. Beznosik R.V., Polyanskiy V.K., Savitskiy G.G. Differential diagnosis of tuberculous pleural empyema. *Voyenno-Meditsinskiy Journal*, 2020, vol. 341, no. 6, pp. 40-46. (In Russ.)
2. Bryusov P.G., Polyanskiy V.K. *Tuberkuleznaya empiyema plevry*. [Tuberculous pleural empyema]. Moscow, GIUV MO RF Publ., 2007.
3. Varin A.A., Khanin A.L., Fenster V.A. Tuberculous pleural empyema as a lethal outcome predictor in pulmonary tuberculosis patients. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 23-26. (In Russ.)
4. Nikonov S.D., Smolentsev M.N., Krasnov D.V., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N. Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 51-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-51-56>
5. 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.)
6. Polyanskiy V.K. Clinical signs of chronic tuberculous pleural empyema depending on the stage of inflammation. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 4, pp. 58-59. (In Russ.)
7. Chitorelidze G.V., Chashchina M.V., Bagirov M.A., Sadovnikova S.S., Berezhovskiy Yu.S., Papkov A.V. Effectiveness of surgical treatment of patients with respiratory tuberculosis complicated with chronic pleural empyema depending on spread of intrapleural pathological alterations. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2023, vol. 31, no. 3, pp. 357-366. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk,
660022 Russia
Phone: + 7 (391) 261-76-82

Danil E. Omelchuk

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Tuberculosis Department with Professional
Development Training
Email: OmelchukDE@yandex.ru

Большакова Ирина Александровна
К. м. н., доцент кафедры туберкулеза
с курсом ПО
E-mail: Kras-kaftuber@mail.ru

Кочнева Анна Андреевна
Ассистент кафедры туберкулеза
с курсом ПО
E-mail: fominskayaannaandreevna@gmail.com

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Тел: + 7 (383) 343-12-65

Петренко Татьяна Игоревна
Д. м. н., заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии
E-mail: ftizio23@yandex.ru

Краснов Денис Владимирович
Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: krasnov77@bk.ru

Irina A. Bolshakova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Tuberculosis Department with Professional Development Training
Email: Kras-kaftuber@mail.ru

Anna A. Kochneva
Assistant of Tuberculosis Department with Professional
Development Training
Email: fominskayaannaandreevna@gmail.com

Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health,
52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091 Russia
Phone: + 7 (383) 343-12-65

Tatiana I. Petrenko
Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthiopiulmonology Department
Email: ftizio23@yandex.ru

Denis V. Krasnov
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthiopiulmonology Department
Email: krasnov77@bk.ru

Поступила 12.09.2024

Submitted as of 12.09.2024



Оценка опорной функции позвоночника при инфекционных спондилитах с применением алгоритмов искусственного интеллекта

Е.О. ПЕРЕЦМАНАС¹, В.Н. БРЫЛЬ², Ю.Ю. ЩЕПЕТЕВА¹, А.А. БЕЗЗУБОВ¹

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

² ООО НТЦ «Электроника», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать с использованием алгоритмов искусственного интеллекта методику оценки опорной функции позвоночника при инфекционном спондилите по данным параметров сагиттального баланса и сегментарной нестабильности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 249 пациентов с инфекционным спондилитом, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ в период с 2020 по 2022 гг. Этиология воспалительного процесса в позвоночнике определялась при микробиологическом и патоморфологическом исследованиях биологического материала из очага деструкции в позвоночнике.

Результаты. Выделены группы пациентов с туберкулезным спондилитом ($n = 114$) и неспецифическим спондилитом ($n=135$). В группах прослежена частота неврологических осложнений и выраженность деструктивного процесса по классификации Pola и по шкале Asia-IMSOP, проведен статистический и корреляционный анализ параметров патологической нестабильности позвоночных сегментов и глобального сагиттального баланса. Тяжелые типы нарушения опорной функции с учетом суммарных данных отклонений сагиттального баланса и сегментарной нестабильности диагностированы у 45,7%. Разработана классификация, в которой детализированы и конкретизированы с использованием математических параметров виды и степени нарушения опорной функции с учетом данных как глобального сагиттального баланса, так и сегментарных нарушений.

Ключевые слова: спондилит, сагиттальный баланс, туберкулез, позвоночник, искусственный интеллект.

Для цитирования: Перецманас Е.О., Брыль В.Н., Щепетева Ю.Ю., Беззубов А.А. Оценка опорной функции позвоночника при инфекционных спондилитах с применением алгоритмов искусственного интеллекта // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 44–52. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-44-52>

Assessment of Spinal Support Function in Infectious Spondylitis by Artificial Intelligence Algorithms

E.O. PERETSMANAS¹, V.N. BRYL², YU.YU. SCHEPETEVA¹, A.A. BEZZUBOV¹

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

² ООО NTC Elektronika, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: using artificial intelligence algorithms to develop a method for assessing the support function of the spine in infectious spondylitis based on sagittal balance and segmental instability parameters.

Subjects and Methods. 249 patients with infectious spondylitis were included in a retrospective study, all of them were admitted to National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases from 2020 to 2022. The etiology of the spinal inflammation was determined by microbiologic and pathomorphologic tests of biological specimens from the focus of spinal destruction.

Results. Patients were divided into the groups of those with tuberculous spondylitis ($n=114$) and those with non-specific spondylitis ($n= 35$). The frequency of neurological complications and severity of destruction according to Pola classification and Asia-IMSOP scale were assessed in the groups; statistical and correlation analysis of the parameters of pathologic instability of vertebral segments and global sagittal balance was performed. Severe types of support dysfunction taking into account the summarized data of sagittal balance deviations and segmental instability, were diagnosed in 45.7%. A classification has been developed that details and specifies using mathematical parameters, types and degrees of impairment of the support function, taking into account both global sagittal balance data and segmental disorders.

Key words: spondylitis, sagittal balance, tuberculosis, spine, artificial intelligence.

For citation: Peretsmanas E.O., Bryl V.N., Schepeteva Yu.Yu., Bezzubov A.A. Assessment of spinal support function in infectious spondylitis by artificial intelligence algorithms. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 44–52. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-44-52>

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

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

Введение

Частота инфекционных спондилитов по данным на 2018 г. составляет 1,0-2,5 случая на 100 тыс. населения; в структуре гнойно-воспалительных заболеваний скелета – 4-8%. От 5,8 до 14,6% случаев заболеваний осложняются сепсисом; 1,2-8,0% – приводят к летальным исходам [4]. При прогнозировании исходов ИС рядом авторов доказана значимая роль параметров сагиттального баланса позвоночного столба [1, 3, 5, 7, 8]. Показано, что нарушение у пациента опорной функции позвоночника коррелирует с наличием болевого синдрома, приводящего его к инвалидности, и является основным фактором при определении качества жизни [6]. Общая оценка состояния всего позвоночника и измерение параметров сагиттального баланса позволяют определить степень коррекции, которую необходимо провести во время операции [10]. Тактика лечения, кроме эрадикации инфекционного процесса и стабилизации пораженного сегмента (сегментов) позвоночника, должна дополняться этапом хирургической коррекции для восстановления опорной функции позвоночника [2].

На наш взгляд, показатели только глобального сагиттального баланса не полностью отражают картину нарушения опорной функции позвоночника, поэтому мы предлагаем учитывать и важные параметры локальной сегментарной нестабильности, определяемые по соотношению угловых и трансляционных показателей позвоночно-двигательных сегментов. Учитывая параметры глобального сагиттального баланса и сегментарной нестабильности, возможно создать более эффективную диагностическую тактику определения нарушений опорной функции и, соответственно, персонализированную программу лечения пациента.

Цель исследования

Разработать с использованием алгоритмов искусственного интеллекта методику оценки опорной функции позвоночника при инфекционном спондилите по данным параметров сагиттального баланса и сегментарной нестабильности.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 249 пациентов с инфекционным спондилитом, госпи-

тализированных в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ в период с 2020 по 2022 гг. Исходные данные взяты из истории болезни пациентов. Этиология воспалительного процесса в позвоночнике определялась по данным микробиологического исследования биологического материала, полученного в результате трепанобиопсии очага деструкции в позвоночнике.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18-80 лет; для больных ВИЧ-инфекцией – документированный факт приема антиретровирусной терапии. Критерии невключения в исследование: септическое состояние; наличие декомпенсированных заболеваний; наличие глубоких (4 степени) трофических поражений кожных покровов; неоднократное прерывание противотуберкулезной химиотерапии или отрыв от лечения.

Для достижения поставленной цели в программе для ЭВМ «Медицинская информационная платформа BravMed» (Свидетельство о регистрации № 202368146 от 13.10.2023 г.) сформирована база данных, содержащая результаты лучевого, клинико – эпидемиологического и инструментального обследования пациентов. Для анализа опорной функции позвоночника в базу включен ряд показателей опорной функции, на основании которых проведено машинное обучение анализирующей программы: смещение позвонка, наклон позвонка, угол наклона таза, угол наклона крестца, сагиттальная вертикальная ось, угол грудного кифоза. Машинное обучение проводилось методом построения дерева принятия решения (автор метода Джон Баланс <https://intertechnology.livejournal.com/4372.html>). Дерево решений (Decision Tree) – это модель машинного обучения, которая представляет собой дерево с узлами и листьями. Узлы дерева представляют собой решения, которые необходимо принимать, а листья – конечные результаты. В задачах классификации каждый лист дерева соответствует определенному классу, а в задачах регрессии – числовому значению. Основная задача алгоритма заключается в построении бинарного дерева, в котором каждый внутренний узел представляет собой условие и признаки, а листья – конечный результат работы алгоритма (например, принадлежность к определенному классу). Построение дерева происходит по следующему алгоритму:

- выбирается признак, по которому происходит разделение выборки;

- выбирается пороговое значение для этого признака;
- выборка разделяется на две подвыборки: объекты, у которых значение признака меньше или равно порогу, и объекты, у которых значение признака больше порога;
- для каждой из двух полученных подвыборок рекурсивно повторяются шаги 1-3, пока не будет достигнут критерий останова (например, глубина дерева, количество объектов в листе и т.д.);
- в листе дерева выводится ответ – класс или значение целевой переменной.

Выбор признака для разделения может происходить по различным критериям, например, критерию информативности {Gini impurity или энтропии (Entropy)}. Эти критерии оценивают «чистоту» подвыборок, которые получаются после разделения, и на основании этого выбираются наилучший признак и пороговое значение. После построения дерева можно использовать его для классификации

или регрессии новых объектов, просто проходя по дереву от корня до листа и возвращая значение, которое находится в листе.

Дерево решений – это один из наиболее простых и интерпретируемых алгоритмов машинного обучения, который может быть использован для диагностики заболеваний. График дерева решений для определения типа нарушения опорной функции в нашем исследовании приведен на рис. 1

В процессе проведения машинного обучения получены следующие показатели (расчет производится встроенными алгоритмами из библиотеки Python – программы ИИ): точность на тренировочных данных – 99,23%, на тестовых данных – 98,18%, что означает устойчивое предсказание. При помощи разработанного программного продукта проведен анализ базы знаний. Импорт данных с параметрами опорной функции был осуществлен в рамках данного исследования в формате XLS. Для оценки значимости параметров, регистрируемых в базе

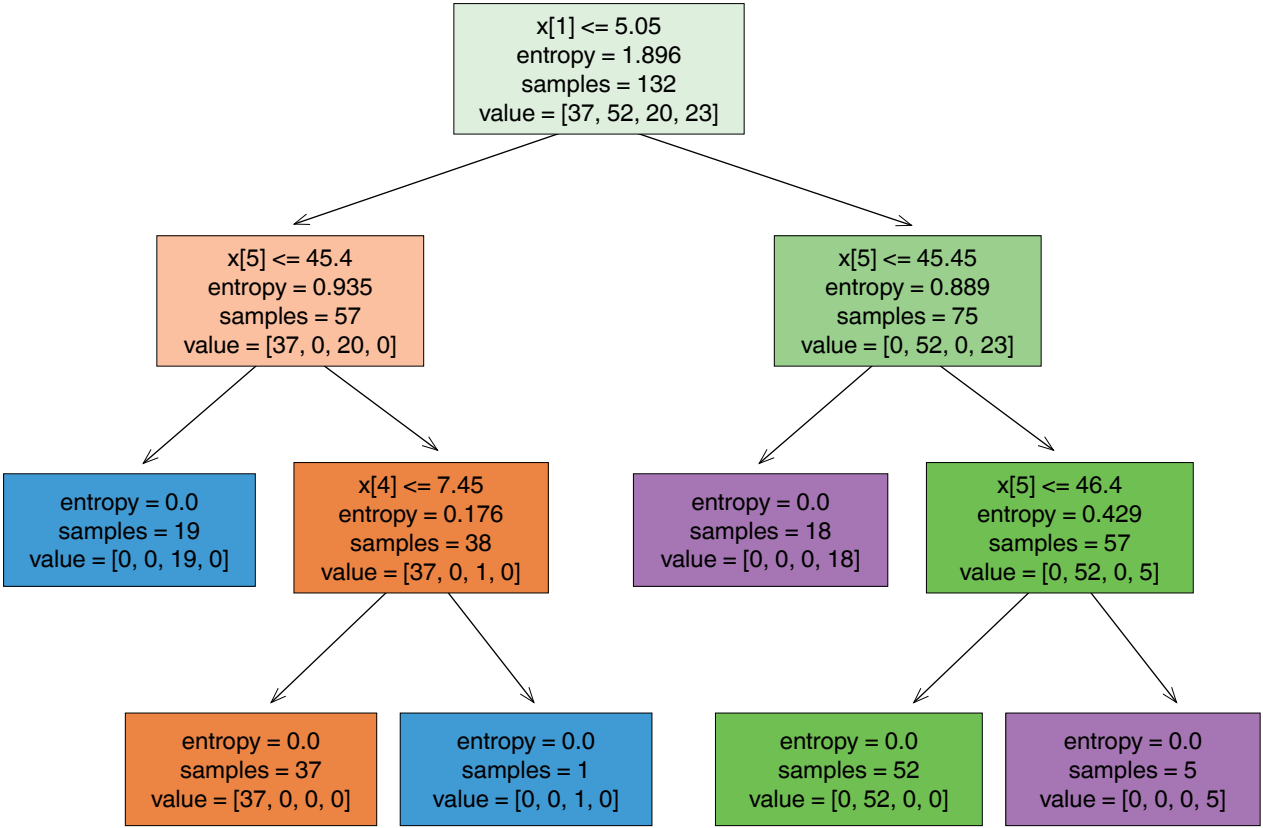


Рис. 1. График дерева решений для определения типа нарушения опорной функции: узлы дерева – прямоугольники, имеющие дальнейшее деление; листья дерева – прямоугольники без дальнейшего деления при $entropy=0$
Fig. 1. Decision tree plot for determining the type of violation of the support function: tree nodes – rectangles with further division; tree leaves – rectangles without further division at $entropy=0$

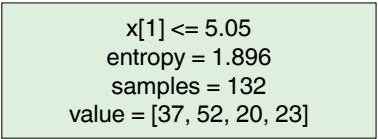


Рис. 2. Узел дерева принятия решения
Fig. 2. Decision tree node

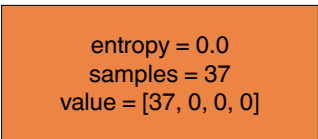


Рис. 3. Лист дерева принятия решения
Fig. 3. Decision tree leaf

Таблица 1. Описание узла дерева принятия решений

Table 1. Description of the decision tree node

Название показателей	Расшифровка показателей
X[1] <= 5.05	Условие для параметра X[1]. Значения параметров были взяты из исходных данных: X[1] – P1 – смещение позвонка; X[2] – P2 – наклон позвонка; X[3] – PT – угол наклона таза; X[4] – SS – угол наклона крестца; X[5] – SVA – сагиттальная вертикальная ось; X[6] – TK – угол грудного кифоза. Если значение показателя <= 5.05, то переход на левую ветвь принятия решения, если больше – на правую ветвь дерева.
entropy = 1.896	Значение показателя энтропии*. Для корня дерева значение показателя энтропии имеет максимальное значение, то есть максимальная неопределенность в данных. Для листьев деревьев энтропия равняется нулю, то есть максимальная определенность.
samples = 132	Количество элементов данных (пациентов в выборке), которые обрабатываются данным условием.
value = [37, 52, 20, 23]	Распределение пациентов по типам сагиттального баланса (всего 4 типа): 1 тип – 37 пациентов; 2 тип – 52 пациента; 3 тип – 20 пациентов; 4 тип – 23 пациента. В результате применения условия исходные данные на данном узле будут разделены следующим образом: - если значение X[1] <= 5.05, то в выборку попадут 57 пациентов, которые распределены следующим образом: value = [37, 0, 20, 0]; - если значение X[1] > 5.05, то в выборку попадут 75 пациентов, которые распределены следующим образом: value = [0, 52, 0, 23].
Работа остальных узлов дерева принятия решений осуществляется аналогичным образом.	

Таблица 2. Описание листа дерева принятия решений

Table 2. Description of the decision tree leaf

Название показателей	Расшифровка показателей
entropy = 0.0	Значение показателя энтропии*. Для листьев деревьев энтропия равняется нулю, то есть максимальная определенность.
samples = 37	Количество пациентов, которые относятся к данному листу**. Листы деревьев являются группами пациентов в соответствии с типами сагиттального баланса. Данный лист дерева соответствует 1 типу сагиттального баланса.
value = [37, 0, 0, 0]	Распределение пациентов по типам сагиттального баланса. Из всей выборки пациентов в данном листе остаются только пациенты данного типа.
Результат остальных листьев дерева принятия решений определяется аналогичным образом.	

* Энтропия (entropy) в дереве решений означает однородность. Если данные полностью однородны, она равна 0; если данные разделены (50-50%), энтропия равна 1. Прирост информации – величина обратная энтропии. Таким образом, чем выше прирост информации, тем меньше энтропия, меньше неучтенных данных и правильнее решение. Формирование дерева принятия решения начинается с узла, который имеет максимальную энтропию. На каждом уровне понижается энтропия принятия решения, то есть конкретизируется тип сагиттального баланса пациентов;

** Samples – количество элементов выборки (пациентов), которые находятся в конкретном узле дерева. После разбивки проверяется количество элементов выборки, находящихся как в левой, так и в правой дочерних вершинах

* Entropy in a decision tree means homogeneity. If the data is completely homogeneous, it equals 0; if the data is divided (50-50%), entropy equals 1. Information gain is the inverse of entropy. Thus, the higher the information gain, the lower the entropy, the less unaccounted for data, and the more correct the solution. The formation of the decision tree starts with the node that has the maximum entropy. At each level, the entropy of decision making is lowered, i.e., the type of sagittal balance of patients is specified;

** Samples are the number of sampling elements (patients) that are in a particular node of the tree. After breakdown, the number of sample elements located in both left and right daughter nodes is checked

знаний, кроме показателей опорной функции, были выделены установленные нами несколько статистически значимых факторов, определяющих течение заболевания и прогноз исхода: инфекционный агент, наличие ВИЧ-инфекции, минеральная плотность костной ткани, наличие неврологических осложнений.

Согласно верифицированному по данным микробиологического и патоморфологического исследованиям диагнозу, выделены группы пациентов с туберкулезным спондилитом ($n = 114$) и неспецифическим спондилитом ($n=135$). В выделенных

группах прослежена частота неврологических осложнений и выраженность деструктивного процесса по классификации Pola [9] и по шкале Asia-IMSOP и проведены статистический и корреляционный анализы параметров патологической нестабильности позвоночных сегментов и глобального сагиттального баланса. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StattTeh v2.8.0, используя непараметрические критерии χ^2 Пирсона, U-критерий Манна – Уитни. Значимыми считали различия при доверительном интервале, равном 95%, не включавшем в себя единицу ($p=0,05$).

Результаты исследования

Распределение пациентов по степени деструкции и наличию вертебро-неврального конфликта представлено на табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по степени деструкции и наличию вертебро-неврального конфликта по классификации Pola, 2017 г.

Table 3. Distribution of patients by degree of destruction and presence of vertebro-neural conflict according to Pola, 2017.

Классификация по Pola, 2017 г.	Неспецифические спондилиты, n=135		Туберкулезные спондилиты, n=114		$\chi^2; p$
	абс.	%	абс.	%	
A1	0		0		17,345; p<0,001
A2	2		0		
A3	12		2		
A4	6		0		
ТИП А	20	14,81	2	1,76	3,105; p=0,079
B1	11		8		
B2	16		12		
B3	21		32		
ТИП В	48	35,56	52	46,61	0,249; p=0,619
C1	10		3		
C2	17		2		
C3	11		2		
C4	29		53		
ТИП С	67	49,62	60	52,63	

У 2 пациентов выявлены внутрикостные множественные очаги гранулематозного воспаления без вовлечения межпозвонковых дисков. У 1 пациента выявлен изолированный туберкулезный эпидурит без костной деструкции (С3 по Pola). Пациенты с неврологическим дефицитом оценивались по шкале Asia-IMSOP (табл. 4).

Таблица 4. Неврологический дефицит у пациентов по группам

Table 4. Neurological deficit in the patients by groups

ASIA-IMSOP	Неспецифические спондилиты, n=135		Туберкулезные спондилиты, n=114		$\chi^2; p$
	абс	%	абс	%	
A	77	57,04	57	50,00	1,203; p=0,273
B	11	8,15	26	22,81	13,432; p<0,001
C	19	14,07	16	14,04	0; p=1,000
D	22	16,30	9	7,89	3,980; p=0,0047
E	6	4,44	4	3,51	0,137; p=0,712

Как видно из табл. 2, неврологический дефицит был более выражен у пациентов с неспецифической этиологией поражения. Грубый неврологический дефицит с глубоким нижним парапарезом (D, E по Frankel) наблюдался у 28 из 135 пациентов с неспецифическим ИС и у 13 из 114 пациентов – с туберкулезным ИС, ($\chi^2 = 3,918, p=0,048$). Для исследования параметров сагиттального баланса использовались результаты постуральной рентгенографии. Распределение пациентов по уровню поражения представлено на рис. 4.

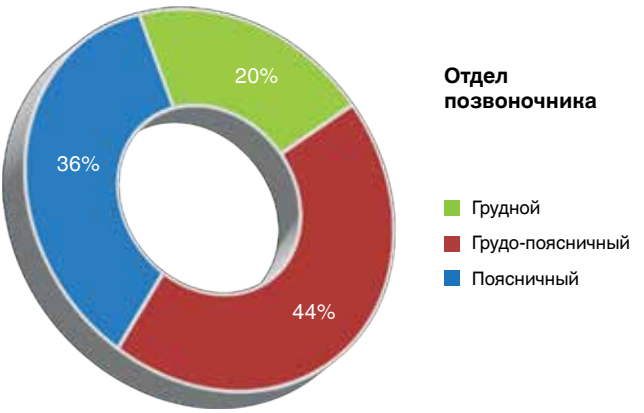


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню поражения

Fig. 4. Distribution of patients by lesion severity

По результатам анализа параметров сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом позвоночного столба у 73% выявлены отклонения параметров. Изолированная оценка параметров сагиттального баланса не позволяет выявить сегментарную нестабильность с патологической подвижностью и возможность компенсации изменения сагиттального профиля при спондилитических деформациях. Для оценки нестабильности пораженного сегмента и выявления его патологической подвижности нами разработан алгоритм лучевой диагностики сегментарной нестабильности.

У пациентов с инфекционным спондилитом, как правило, вертикализация затруднена из-за болевого синдрома, поэтому функциональная рентгенография не может быть выполнена. В то же время положение стоя в нейтральной позе на небольшой промежуток времени при условии отсутствия грубого неврологического дефицита, как правило, возможно. Этим пациентам для первичной диагностики выполнялись КТ или МРТ-исследование. Сравнивая изменение угловых и трансляционных параметров в положении лежа (КТ, МРТ) и стоя (постуральная рентгенография), проводилась оценка патологической подвижности пораженного отдела позвоночника. Оценка нарушения опорной функции по суммированным

Таблица 5. Частота встречаемости типов нарушения опорной функции позвоночника у пациентов с туберкулезным и неспецифическим спондилитом

Table 5. Incidence of types of spinal support dysfunction in patients with tuberculous and nonspecific spondylitis

Типы	Всего	Неспецифический спондилит, n=135		Туберкулезный спондилит, n= 114		$\chi^2; p$
	абс. (%)	абс	%	абс	%	
I	64 (25,70%)	59	43,5	5	4,11	15,398 ($p<0,001$)
II	108 (43,37%)	49	36,47	59	52,05	3,877 ($p=0,049$)
III	46 (18,47%)	10	7,06	36	31,51	15,664 ($p<0,001$)
IV	31 (12,44%)	17	12,94	14	12,33	0,013 ($p=0,909$)

данным сегментарных параметров и глобального сагиттального баланса проводилась с использованием искусственного интеллекта программы для ЭВМ «Медицинская информационная платформа BravMed».

На основании комплексного анализа исследуемых параметров с применением статистической и корреляционной обработки и методов машинного обучения нами разработана собственная классификация типов нарушения опорной функции позвоночника, включающая 4 типа нарушений опорной функции позвоночника у пациентов с инфекционным спондилитом.

I тип: без нарушения сагиттального баланса и без патологической подвижности пораженного сегмента.

II тип: без нарушения сагиттального баланса с патологической нестабильностью пораженного

сегмента ($>5^\circ$ ангуляционное; >3 мм трансляционное смещение).

III тип: с нарушенным сагиттальным балансом и фиксированным пораженным сегментом.

IV тип: с нарушенным сагиттальным балансом и патологической подвижностью.

С учетом этиологии процесса распределение пациентов по типам нарушения опорной функции представлено в табл 5.

Исходя из данных таблицы, в нашей выборке у пациентов с неспецифическим спондилитом чаще встречаются стабильные поражения (I тип). При туберкулезных спондилитах достоверно чаще встречаются фиксированные деформации (III тип), что обусловлено медленным течением этой инфекции. Визуализация исследования опорной функции по разработанной схеме показана на клиническом примере (рис. 5).

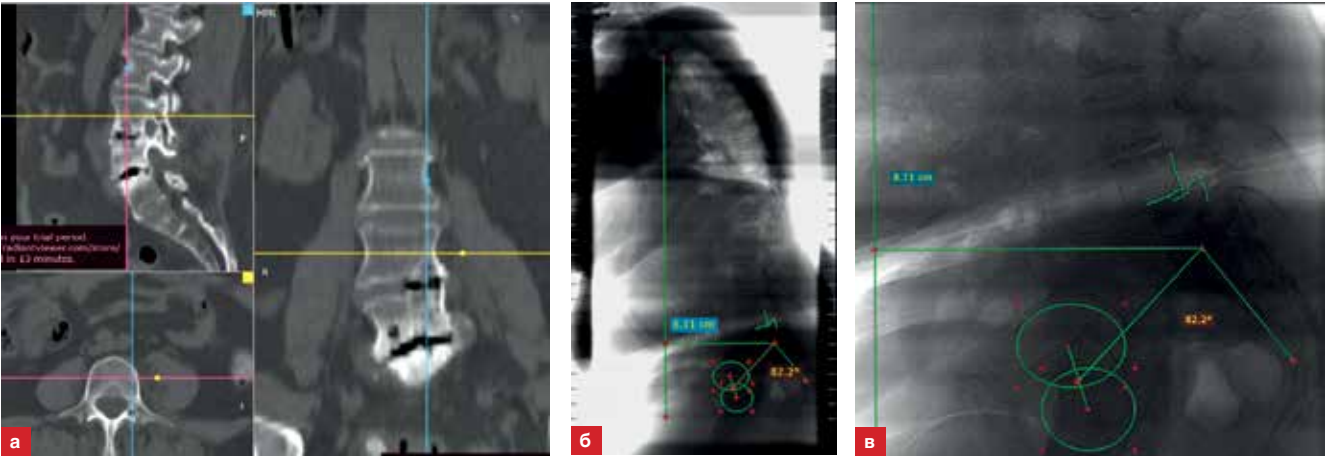


Рис. 5. Пациент Ч., 1956 г.р. Неспецифический спондилит L3-4-5. При постуральной рентгенографии позвоночника отмечается нарастание трансляции L4 позвонка, антеспондилолистеза II степени с признаками нестабильности (B3 по Pola). При КТ-исследовании данных за патологическое смещение не выявлено (а – КТ пояснично-крестцового отдела; б – постуральная рентгенография с признаками нарушения сагиттального баланса; в – постуральная рентгенография поясничного отдела с признаками сегментарной нестабильности)

Fig. 5. Patient Ch., born in 1956 Non-specific spondylololiscitis L3-4-5. Postural radiography of the spine showed increasing translation of the L4 vertebra, grade II antespondylolisthesis with signs of instability (B3 according to Pola). No evidence of pathologic displacement was found on CT examination (a – CT of the lumbosacral region; b – postural radiography with signs of sagittal balance disturbance; c – postural radiography of the lumbar region with signs of segmental instability)

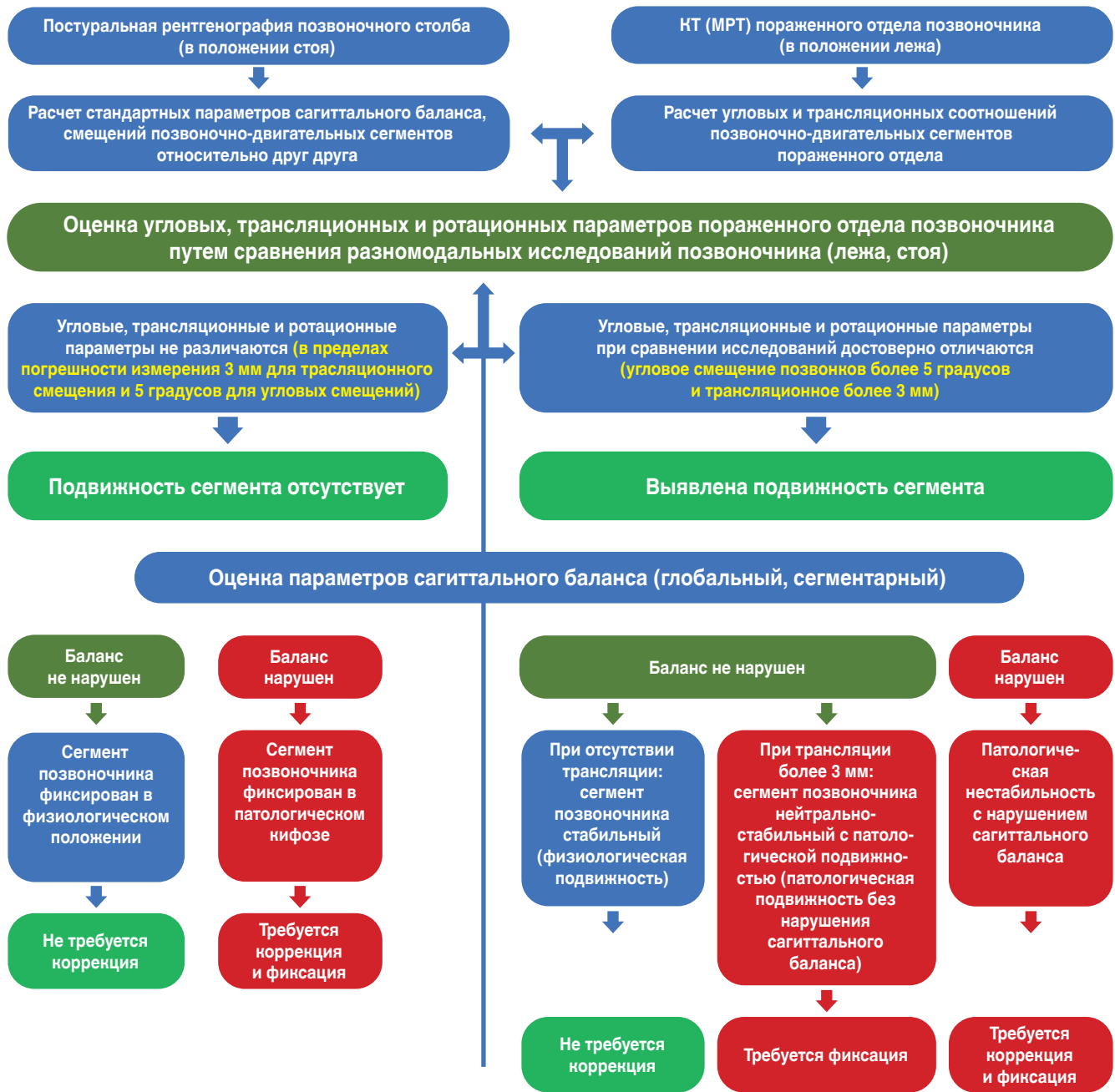


Рис. 6. Схема-алгоритм ведения пациентов с применением комбинированного лучевого метода диагностики сегментарной нестабильности при заболеваниях позвоночника
Fig. 6. Algorithm for management of patients with combined radiologic diagnosis of segmental instability in spinal diseases

На основании полученных данных нами предложена схема – алгоритм тактики ведения пациентов с применением комбинированного лучевого метода диагностики сегментарной нестабильности и сагиттального баланса (Патент № 2023503064/49 от 23.06.2023) (рис. 6).

Каждый тип нарушения, согласно этой схеме, требует определенной тактики лечения.

При I типе показана хирургическая коррекция, при отсутствии неврологических нарушений – показаний к ней нет. При II типе имеются показания к фиксации пораженного сегмента

с применением задних инструментальных конструкций и вентрального корпоротомии. Пациенты с нарушением сагиттального профиля в результате сегментарного кифоза (III и IV типы) требуют коррекции с выполнением остеотомии пораженного сегмента.

Закключение

По результатам анализа параметров сагиттального баланса у пациентов с инфекционным спондилитом у 73% выявлены отклонения параметров

от нормальных величин. У 28 из 135 ($\chi^2 = 3,918$; $p=0,048$) пациентов нарушение опорной функции позвоночника с неспецифическим спондилитом сопровождалось более выраженным неврологическим дефицитом с глубоким нижним парапарезом (D, E по Frankel) при меньших деструкциях позвонков в отличие от туберкулезного спондилита.

В результате анализа сформированной в ходе исследования базы данных с применением алгоритмов искусственного интеллекта классифицированы 4 типа нарушений опорной функции позвоночника у пациентов с инфекционным спондилитом. Тяжелые типы нарушения опорной функции с учетом суммарных данных отклонений сагиттального баланса и сегментарной неста-

бильности диагностированы у 45,7% включенных в исследование пациентов. В отличие от наиболее широко используемой в практике вертебрологии классификации Pola E. [9], в которой выделяются понятия нестабильности позвоночника в целом, в разработанной и примененной в нашем исследовании классификации детализированы и конкретизированы с использованием математических параметров виды и степени нарушений опорной функции с учетом данных как глобального сагиттального баланса, так и сегментарных нарушений. Полученный результат позволяет с высокой точностью оценить опорную функцию позвоночника и выработать персонализированную тактику 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. Бурлаков С.В., Вишневецкий А.А. Неэффективное одноэтапное хирургическое лечение распространенного туберкулезного спондилита: клинический случай и обзор литературы // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 71-78.
2. Жук Д.М., Никулина А.А. Разработка системы эффективного анализа сагиттального позвоночно-тазового баланса. – МГТУ им. Н.В. Баумана; Москва, 2015.
3. Крутько А.В. Сагиттальный баланс. Гармония в формулах. – НИИТО им. Я.Л. Цивьяна; Новосибирск, 2016.
4. Мушкин А.Ю., Вишневецкий А.А., Перецманас Е.О., Базаров А.Ю., Басанкин И.В. Инфекционные поражения позвоночника: проект национальных клинических рекомендаций // Хирургия позвоночника. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 63-76. <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.63-76>
5. Николаев Д.Г., Мушкин А.Ю., Малярова Е.Ю. Грубое нарушение баланса позвоночника как ведущая жалоба при туберкулезном спондилите (клиническое наблюдение и перспективные вопросы) // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 107-107.
6. Стрельникова А.В., Михайлов В.П., Шелякина О.В., Самохин А.Г., Крутько А.В., Жеребцов С.В. Постуральный баланс после декомпрессионно-стабилизирующих операций у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 63-69.
7. Guo S., Zhu K., Zhang S., et al. Percutaneous pedicle screw fixation alone versus debridement and fusion surgery for the treatment of early spinal tuberculosis: a retrospective cohort study // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2019. – № 25. – P. 1549-1557.
8. Ke W., Wang B., Hua W., Lu S., Li X., Yang C., et al. Biomechanical Evaluation of the Sacral Slope on the Adjacent Segment in Transforaminal Lumbar Interbody Fusion: A Finite Element Analysis // World Neurosurgery. – 2020. – № 133. – P. e84-e88.
9. Pola E., Autore G., Formica V.M., Pambianco V., Colangelo D., Cauda R., Fantoni M. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years // Eur Spine J. – 2017. – № 26, Suppl 4. – P. 479-488. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5043-5>
10. Takahashi T., Kainth D., Marette S., Polly D. Alphabet Soup: Sagittal Balance Correction Osteotomies of the Spine-What Radiologists Should Know // AJNR Am J Neuroradiol. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 606-611. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5444>

REFERENCES

1. Burlakov S.V., Vishnevskiy A.A. Ineffective one-stage surgical treatment of disseminated tuberculous spondylitis: a clinical case and literature review. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 71-78. (In Russ.)
2. Zhuk D.M., Nikulina A.A. *Razrabotka sistemy effektivnogo analiza sagittalnogo pozvonochno-tazovogo balansa*. [Development of the effective system for analysis of sagittal spinopelvic balance]. MG TU Im. N.V. Bauman Publ., Moscow, 2015.
3. Krutko A.V. *Sagittalnyy balans. Garmoniya v formulakh*. [Sagittal balance. Harmony in formulas]. NIITO Im. Ya.L. Tsviyana Publ., Novosibirsk, 2016.
4. Mushkin A.Yu., Vishnevskiy A.A., Peretsmanas E.O., Bazarov A.Yu., Basankin I.V. Infectious lesions of the spine: draft national clinical guidelines. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 63-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.63-76>
5. Nikolaev D.G., Mushkin A.Yu., Malyarova E.Yu. Severe disorder of the spinal balance as the main complaint in tuberculous spondylitis (clinical monitoring and perspective questions). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 107-107. (In Russ.)
6. Strelnikova A.V., Mikhaylov V.P., Shelyakina O.V., Samokhin A.G., Krutko A.V., Zhrebtsov S.V. Postural balance after surgical decompression and stabilization in patients with degenerative dystrophic diseases of the lumbar spine. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 63-69. (In Russ.)
7. Guo S., Zhu K., Zhang S. et al. Percutaneous pedicle screw fixation alone versus debridement and fusion surgery for the treatment of early spinal tuberculosis: a retrospective cohort study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, no. 25, pp. 1549-1557.
8. Ke W., Wang B., Hua W., Lu S., Li X., Yang C. et al. Biomechanical evaluation of the sacral slope on the adjacent segment in transforaminal lumbar interbody fusion: a finite element analysis. *World Neurosurgery*, 2020, no. 133, pp. e84-e88.
9. Pola E., Autore G., Formica V.M., Pambianco V., Colangelo D., Cauda R., Fantoni M. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *Eur. Spine J.*, 2017, no. 26, suppl. 4, pp. 479-488. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5043-5>
10. Takahashi T., Kainth D., Marette S., Polly D. Alphabet soup: sagittal balance correction osteotomies of the spine-what radiologists should know. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 606-611. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5444>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней»
МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Перецманас Евгений Оркович

Д. м. н., руководитель научного отдела костно-суставной
патологии

Щепетева Юлия Юрьевна

Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики

Беззубов Александр Александрович

Врач-нейрохирург отделения туберкулеза внелегочных
локализаций

ООО НТЦ «Электроника»

125212, Москва, Ленинградское ш., д. 22, пом. 3/1
Тел. +7 (910) 404-08-08

Брыль Владимир Николаевич

К. т. н., технический директор

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Тел. +7 (495) 631-15-15

Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Department
of Osteoarticular Pathology

Yulia Yu. Schepeteva

X-ray Doctor of X-ray Diagnostic Department

Aleksandr A. Bezzubov

Neurosurgeon of Extrapulmonary
Tuberculosis Department

ООО NTC Elektronika

Office 3/1, 22, Leningradskoye Ave., Moscow, 125212
Phone: +7 (910) 404-08-08

Vladimir N. Bryl

Candidate of Technical Sciences, Technical Director

Поступила 10.11.2024

Submitted as of 10.11.2024



Сочетанные поражения печени у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: подходы к терапии

А.В. МОРДЫК¹, О.Г. ИВАНОВА¹, В.И. ГУСИНА¹, С.В. СИТНИКОВА², И.В. ФЕДОРУК^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

² БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности лечения сочетанных (вирусных, лекарственных) поражений печени у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с использованием многокомпонентного раствора для инфузий, содержащего янтарную кислоту.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование включены 122 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сочетании с хроническими гепатитами С и В, распределенные в 3 группы в зависимости от клинко-биохимической активности сочетанного (вирусного, лекарственного) поражения печени и характера терапии. В группу 1 включены 48 пациентов с минимальной активностью сочетанного поражения печени, в группу 2 – 38 больных, в группу 3 – 36 больных с умеренной клинко-биохимической активностью. Пациентам группы 1 и 2 назначали внутривенное введение раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») в течение 10 дней, в группе 3 – дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевые растворы, стерофундин) и урсодезоксихолевую кислоту.

Результаты исследования. На фоне приема раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота у пациентов групп 1 и 2 отмечены более выраженное снижение АлАТ в 3,6-3,8 раза против 1,9; АсАТ – в 2,6-2,7 раза против 2,4; ОБ – в 3,7 раза против 1,6; ПБ – в 3,3 раза против 1,8; ГГТ – в 5,7 раза против 4,9 в группе 3.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют эффективность применения раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота при лечении сочетанных (вирусных, лекарственных) поражений печени с минимальной и умеренной клинко-биохимической активностью у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, хронический вирусный гепатит В, синдром цитолиза, инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота, лечение.

Для цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Гусина В.И., Ситникова С.В., Федорук И.В. Сочетанные поражения печени у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: подходы к терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 54–60. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-54-60>

Concurrent Liver Lesions in Patients with HIV-Associated Tuberculosis: Approaches to Therapy

A.V. MORDYK¹, O.G. IVANOVA¹, V.I. GUSINA¹, S.V. SITNIKOVA², I.V. FEDORUK^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia

² Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate efficacy of treatment of concurrent (viral and drug-induced) liver injuries in patients with HIV-associated tuberculosis using a multicomponent solution for infusions containing succinic acid.

Subjects and Methods. The prospective comparative study included 122 patients with HIV-associated tuberculosis and concurrent chronic hepatitis C and B, distributed in 3 groups depending on the clinical and biochemical activity of (viral and drug-induced) liver injuries and the nature of therapy. Group 1 included 48 patients with minimal activity of concurrent liver injury, Group 2 included 38 patients, and Group 3 included 36 patients with moderate clinical and biochemical activity. Patients in Groups 1 and 2 received intravenous administration of the solution of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid (Remaxol, ООО NTFF POLYSAN) for 10 days, in Group 3, patients had detoxification therapy (glucose-saline solutions, sterofundin) and ursodeoxycholic acid.

Results. Against the background of infusions of the solution of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid in patients of Groups 1 and 2 there was a more pronounced decrease of ALT in 3.6-3.8 times vs. 1.9; AST – in 2.6-2.7 times vs. 2.4; TB – in 3.7 times vs. 1.6; DB – in 3.3 times vs. 1.8; GGT – in 5.7 times vs. 4.9 in Group 3.

Conclusion. The obtained results demonstrate the efficacy of the solution of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid in treatment of concurrent (viral and drug-induced) liver injuries with minimal and moderate clinical and biochemical activity in patients with HIV-associated tuberculosis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, chronic viral hepatitis C, chronic viral hepatitis B, cytotoxic syndrome, inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, succinic acid, treatment.

For citation: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Gusina V.I., Sitnikova S.V., Fedoruk I.V. Concurrent liver lesions in patients with HIV-associated tuberculosis: approaches to therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 54–60. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-54-60>

Для корреспонденции:
Иванова Ольга Георгиевна
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Correspondence:
Olga G. Ivanova
Email: olga-ivanova1969@mail.ru

Введение

Особенностью современного этапа эпидемии ВИЧ-инфекции является большое количество коморбидных заболеваний, наиболее значимыми из которых признаны туберкулез и вирусные гепатиты [1, 7, 17]. Отдельные авторы отмечают высокую значимость коинфекции вирусами парентеральных гепатитов как фактора, связанного с формированием СПИД-ассоциированной летальности [9], особенно при отсутствии их этиотропного лечения [6]. Сочетание хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и туберкулеза характерно для социально дезадаптированных пациентов [2]. У ВИЧ-позитивных пациентов (ВИЧ) с туберкулезом (ТБ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), не леченными препаратами прямого противовирусного действия, в 32% случаев развивается еще и токсический гепатит, обусловленный приемом противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов [4]. Поскольку препараты прямого противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С больным с туберкулезом, как правило, не назначают, то эффективность лечения туберкулеза у них ниже, чем у пациентов без ХВГС, из-за более высокой частоты формирования вторичной МЛУ МБТ, возможно, обусловленной частым прерыванием лечения из-за гепатотоксических нежелательных реакций [9].

Цель исследования

Оценка эффективности лечения сочетанных (вирусных, лекарственных) поражений печени у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с использованием многокомпонентного раствора для инфузий, содержащего янтарную кислоту.

Материалы и методы

Проспективное сравнительное исследование проводили на базе БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» в период с 10.01.2022 по 30.10.2024 гг. Критерии включения: наличие

подтвержденного диагноза ВИЧ-инфекции, туберкулеза, хронического вирусного гепатита С (возможно его сочетание с хроническим вирусным гепатитом В); возраст пациентов от 18 до 59 лет; наличие информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании. Критериями не включения являлись: участие пациента в другом клиническом исследовании; генерализованный туберкулез; беременность. Пациенты, включенные в исследование, были распределены в 3 группы в зависимости от выраженности клинико-лабораторной активности поражений печени и характера проводимой терапии. Группу 1 составили 48 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сочетании с ХВГС (мужчины – 34 (70,8%), женщины – 14 (29,2%); средний возраст $42,4 \pm 3,2$ лет) и низкой клинико-биохимической активностью гепатита. В группу 2 были включены 38 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сочетании с ХВГС (30 (78,9%) мужчин, 8 (21,1%) женщин; средний возраст $44,1 \pm 2,8$ лет) с умеренной клинико-биохимической активностью гепатита. Пациентам в группах 1 и 2 было назначено лечение по поводу ТБ и ВИЧ-инфекции, дополнительно они получали по поводу ХВГС комплексный препарат для парентерального введения, содержащий янтарную кислоту (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), курс – 10 дней. В группу 3 были включены 36 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сочетании с ХВГС ($\pm$ В) (28 (77,8%) мужчин, 8 (22,2%) женщин; средний возраст $42,6 \pm 2,6$ лет) с умеренной клинико-биохимической активностью гепатита, которым было назначено лечение по поводу туберкулеза и ВИЧ-инфекции, и дополнительно они получали препарат урсодезоксихолевой кислоты (урсосан), а в качестве средств дезинтоксикации – внутривенное введение декстрозы, солевых растворов (раствор Рингера), стерофундина. Раствор для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота пациентам данной группы не назначали. Статистически значимых различий по полу ($\chi^2=2,32$; $p=0,314$) и возрасту (однофакторный дисперсионный анализ,

F=0,096; p=0,908) у пациентов в группах сравнения не выявлено. У всех пациентов трех групп была подтверждена 4Б стадия ВИЧ-инфекции. Антиретровирусная терапия (АРТ) в комбинации ламивудин+тенофовир+долутегравир получали в 1 группе 42/48 (87,5%) больных, во 2 группе – 31/38 (81,6%), в 3 группе – 30/36 (83,4%); χ^2 с поправкой Йейтса=0,612; p=0,737; в комбинации ламивудин+тенофовир+ралтегравир в 1 группе – 4/48 (8,3%), во 2 группе – 4/38 (10,5%), в 3 группе – 3/36 (8,3%) пациентов (ТТФ=0,152; p=0,927); в комбинации ламивудин+абакавир+долутегравир в 1 группе – 2/48 (4,2%), во 2 группе – 3/38 (7,9%), в 3 группе – 3/36 (8,3%) (ТТФ=0,744; p=0,690).

Клинико-лабораторную активность гепатита устанавливали на основании критериев, отраженных в актуальных клинических рекомендациях: легкой степени соответствовало повышение содержания АлАТ в 2-5 раз от верхней границы нормы (N), увеличение содержания общего билирубина менее 2N, отсутствие клинических симптомов поражения печени; умеренной – повышение содержания АлАТ составляло 5-10 N, общего билирубина – больше 2N, наличие клинических симптомов (желтушность кожи, кожный зуд и др.) [5, 8, 12].

Клинико-рентгенологические характеристики туберкулеза органов дыхания (ТБОД), частота бактериовыделения и виды лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных при посеве мокроты, у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, значимых различий по частоте отдельных клинических форм ТБОД у пациентов в группах сравнения выявлено не было. В структуре клинических форм ТБОД преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ). Не выявлено между группами значимых различий в частоте распада легочной ткани. При этом множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ МБТ) установлена у 26/38 (68,4%), 15/27 (35,5%), 14/25 (56%), p=0,478; широкая лекарственная устойчивость МБТ (ШЛУ МБТ) – у 6/38 (15,8%), 4/27 (14,8%), 6/25 (24%), p=0,630) бактериовыделителей в 1, 2, и 3 группах сравнения соответственно. Лечение туберкулеза осуществляли в зависимости от наличия и вида лекарственной устойчивости МБТ, подтвержденной тестом на лекарственную устойчивость, согласно клиническим рекомендациям [10, 11]. По показаниям назначали дезинтоксикационную терапию, жаропонижающие средства, бронхолитики, муколитики.

Раствор для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота – препарат из группы средств для лечения заболеваний печени. Лекарственное средство способствует переходу анаэробных процессов в аэробные, улучшает энергетический обмен в гепатоцитах, синтез макроэргических соединений; повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, активность ферментов антиоксидантной системы, снижает активность ами-

Таблица 1. Клинико-рентгенологические характеристики туберкулеза органов дыхания, бактериовыделение, частота и виды лекарственной устойчивости МБТ у больных сравниваемых групп

Table 1. Clinical and radiologic characteristics of respiratory tuberculosis, bacterial excretion, frequency and types of drug resistance in patients of the compared groups

Признаки	Группы больных				
	Группа 1, n = 48 абс. (%)	Группа 2, n = 38 абс. (%)	Группа 3, n = 36 абс. (%)	χ^2	p
Клиническая форма ТБОД					
ИТ	20 (41,6)	18 (47,4)	17 (47,2)	0,373	0,830
ДТ	14 (29,2)	12 (31,6)	13 (36,2)	0,469	0,792
ФКТ	6 (12,5)	4 (10,5)	3 (8,3)	0,376*	0,829
ВГЛУ	8 (16,7)	4 (10,5)	3 (8,3)	1,485*	0,476
Характеристика туберкулезного процесса					
Распад легочной ткани	18 (37,5)	12 (31,6)	13 (36,2)	0,343	0,843
Бактериовыделение	38 (79,2)	27 (71,1)	25 (69,4)	1,216	0,545
МЛУ МБТ	26 (68,4)	15 (35,5)	14 (56,0)	1,480	0,472
ШЛУ МБТ	6 (16,8)	4 (14,8)	6 (24,0)	0,927	0,630

Примечание: ИТ – инфильтративный туберкулез, ДТ – диссеминированный туберкулез, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез; ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

*ТТФ (точный тест Фишера)

Note: ITB – infiltrative tuberculosis, DTB – disseminated tuberculosis, FCTB – fibrous cavernous tuberculosis; ITLNTB – intrathoracic lymph node tuberculosis.

* FET – Fisher exact test

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови, их динамика у пациентов в исследуемых группах на фоне лечения

Table 2. Blood chemistry rates and their changes in patients of the compared groups during treatment

Показатель, единицы измерения	Группы больных								
	Группа 1, n = 48			Группа 2, n = 38			Группа 3, n = 36		
	Me	Q _{25%}	Q _{75%}	Me	Q _{25%}	Q _{75%}	Me	Q _{25%}	Q _{75%}
АлАТ ₁ , МЕ/л	126,2	112,3	134,2	240,3	187,6	260,2	234,2	188,2	258,3
АлАТ ₂ , МЕ/л	32,8*	16,3	38,2	65,8*	62,4	88,2	124,2**	96,8	140,2
АсАТ ₁ , МЕ/л	82,4	52,0	74,2	142,4	132,3	186,2	163,2	128,2	178,2
АсАТ ₂ , МЕ/л	30,2*	18,4	34,6	54,2*	38,6	62,4	68,3	52,6	72,3
ОБ ₁ , мкмоль/л	21,6	18,3	24,2	82,8	74,3	120,2	86,2	82,3	116,2
ОБ ₂ , мкмоль/л	14,3*	12,1	16,4	22,5*	18,4	32,8	54,4**	42,3	56,8
ПБ ₁ , мкмоль/л	2,2	1,8	2,4	20,3	18,6	34,8	18,8	16,4	36,2
ПБ ₂ , мкмоль/л	1,6	1,4	2,0	6,2*	2,4	5,8	10,6**	4,6	12,8
ГГТ ₁ , Ед/л	38,0	25,1	42,3	320,0	312,3	400,8	340,4	286,4	388,6
ГГТ ₂ , Ед/л	26,0	22,3	28,6	56,2*	48,5	80,4	68,8*	50,4	112,8

Примечание: 1 – величина показателя на момент начала проявлений токсического гепатита (6-10 неделя от начала курса химиотерапии ТБ); 2 – величина показателя на 10-й день от начала лечения токсического гепатита препаратом инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота для 1 и 2 групп (тот же временной промежуток для группы 3); ОБ – общий билирубин, ПБ – прямой билирубин, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

*различия величин показателя статистически значимые – критерий Вилкоксона

**различия величин показателя статистически значимые – критерий Манна-Уитни

Note: 1 – value of the parameter at the onset of toxic hepatitis manifestations (6-10 week from the beginning of TB chemotherapy); 2 – the value of the indicator on Day 10 from the beginning of toxic hepatitis treatment with inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid for Groups 1 and 2 (the same time period for Group 3); TB – total bilirubin, DB – direct bilirubin, GGT – gamma-glutamyltranspeptidase.

*Differences of the parameter values are statistically significant – Wilcoxon test

** Differences of the parameter values are statistically significant – Mann-Whitney test

нотрансфераз и интенсивность цитолиза. Форма выпуска: раствор для инфузий, бутылки стеклянные или контейнеры по 400 мл. Схема применения – раствор вводят внутривенно, капельно, курс – 5-10 инфузий [15]. Препарат назначали при появлении лабораторных и клинических признаков лекарственного поражения печени (изменения функциональных проб печени, наличие желтушности кожных покровов) [5, 8]. Пациентам в группе 1 противотуберкулезные препараты на фоне внутривенного введения раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота не отменяли, в группе 2 они были отменены на 10 дней. Пациентам в группе 3 противотуберкулезные препараты отменяли на 10 дней, в качестве препарата с гепатопротекторными свойствами назначали урсодезоксихолевую кислоту (урсосан) в суточной дозе 15 мкг/кг, средняя суточная доза составляла 3-4 капсулы по 0,25 мг в 2-3 приема [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Рассчитывали показатели описательной статистики (M, m, σ, 95% ДИ, Me, Q_{25%}, Q_{75%}). Сравнению величин количественных переменных предшествовала оцен-

ка характера распределения признака с помощью теста Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, величины количественных переменных представлены в виде: Me (Q_{25%}; Q_{75%}) и интерквартильных интервалов; при нормальном распределении – в виде M±m. Различия количественных переменных в трех независимых группах определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, критерия Крускал-Уоллиса, в двух независимых группах – критерия Манна-Уитни, в двух связанных группах – критерия Вилкоксона. Различия величин качественных переменных определяли с помощью критерия χ² Пирсона, при n<10 использовали χ² с поправкой Йейтса, при n<5 – точный тест Фишера (ТТФ). Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты исследования

Показатели биохимического анализа крови, их динамика у пациентов в группах на фоне лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов 1 группы на 6-10 неделе от начала химиотерапии ТБ наблюдали повышение активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ, в большей степени – АлАТ), соответствующую

щие легкой степени цитолиза (увеличение показателя в 2-3 раза от уровня верхней границы нормы). Содержание общего билирубина (ОБ) превышало верхнюю границу нормы показателя (20,5 мкмоль/л) на 5,4%, показатели прямого билирубина (ПБ) соответствовали локальным лабораторным нормам клинической базы исследования. На 10-й день курса внутривенного введения раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота у пациентов группы 1 произошло снижение содержания АЛАТ в 3,8 раза, АсАТ – в 2,7 раза, ОБ – на 33,8%, ПБ – на 27,2% (в пределах доверительного интервала нормальных значений 1,6-6,2 мкмоль/л).

У больных в группе 2 на 6-10 неделе от начала курса химиотерапии ТБ отмечено повышение содержания АЛАТ более чем в 6 раз от уровня нормы, АсАТ – в 3,5 раза, ОБ – в 4 раза, ПБ – в 3,4 раза, ГГТ – в 6,4 раза от верхней границы нормальных значений. Изменения функциональных проб печени сопровождалось появлением желтушности кожных покровов и склер. На фоне приема препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота наблюдалось снижение содержания АЛАТ в 3,6 раза, АсАТ – в 2,6 раза, ОБ – в 3,7 раза, ПБ – в 3,3 раза, ГГТ – в 5,7 раза. При этом достигнутый уровень АЛАТ, ОБ, ГГТ превышал верхнюю границу нормы на 39,2%; 8,9%; 11% соответственно.

У пациентов группы 3 в тот же временной период (6-10 недель от начала лечения ТБ) отмечены изменения функциональных проб печени, сходные с таковыми в группе 2, соответствующие средней степени тяжести биохимических синдромов цитолиза и холестаза. У пациентов наблюдали легкую желтушность кожи и склер, а также повышение содержания АЛАТ, в 5,8 раза превышающее верхнюю границу нормы показателя, АсАТ – в 4 раза, ОБ – в 4,2 раза, ПБ – в 3 раза, ГГТ – в 6,8 раза. Курс дезинтоксикационной терапии (глюкозо-солевые растворы, стерофундин) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой способствовал снижению показателей функциональных проб печени, но в меньшей степени, чем в группе 2. Уровень АЛАТ на фоне лечения снизился в 1,9 раза, АсАТ – в 2,4 раза, ОБ – в 1,6 раза, ПБ – в 1,8 раза, ГГТ – в 4,9 раза. Следует отметить, что уровень АЛАТ через 10 дней курса

дезинтоксикационной терапии в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой превышал верхнюю границу нормы в 3 раза, АсАТ – в 1,7 раза, ОБ – в 2,6 раза, ПБ – на 41,5%, ГГТ – на 37,6%. Динамика изменений показателей биохимического анализа крови на 10-й день курса терапии лекарственного поражения печени (нормализация содержания аминотрансфераз, общего билирубина, ГГТ) в группе 2 отмечена у 30/38 (78,9%) против 20/36 (55,5%) больных в группе 3 ($\chi^2=4,616; p=0,032$). На 10-й день курса терапии лекарственного поражения печени уровень АЛАТ у пациентов группы 3 превышал таковой в группе 2 на 47% (критерий Манна-Уитни; $p=0,043$), уровень АсАТ – на 20,6% (критерий Манна-Уитни; $p=0,086$), общего билирубина – на 58,6% (критерий Манна-Уитни; $p=0,024$), прямого билирубина – на 41,5% (критерий Манна-Уитни; $p=0,038$), ГГТ – на 12,6% (критерий Манна-Уитни; $p=0,112$).

Выявленные различия снижения показателей функциональных проб печени у пациентов в группах 2 и 3 могут быть обусловлены комплексным (детоксицирующим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим) действием препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота, который, сохраняя активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, способствует сохранению энергетического обмена гепатоцитов, препятствует повреждению сопряженной системы глутатиона, снижает накопление продуктов перекисного окисления липидов. Перечисленные механизмы несвойственны лекарственному средству, назначенному пациентам в группе 3 для купирования гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют эффективность применения многокомпонентного раствора для инфузий инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота при лечении сочетанных (вирусных, лекарственных) поражений печени с минимальной и умеренной клинико-биохимической активностью у больных ВИЧ-ассоциированным 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. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Архипов Г.С., Вебер В.Р., Беляков Н.А., Архипова Е.И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 5-6. – С. 787-799. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799>

REFERENCES

1. Azovtseva O.V., Pantelev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5-6, pp. 787-799. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799>

2. Асратян А.А., Семененко Т.А., Кальнин И.Б., Орлова О.А., Соловьев Д.В., Русакова Е.В., Казарян С.М., Кузин С.Н. Современные эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С, туберкулеза и ВИЧ-инфекции в психиатрических стационарах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2020. – Т. 97, № 1. – С. 32-39. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-32-39>
3. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М., Эсауленко Е.В., Лиознов Д.А., Симакина О.Е. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 639-650. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>
4. Ветушко Д.А., Жаворонок С.В., Глинская Т.Н., Скрыгина Е.М. ВИЧ-инфекция, лекарственно-устойчивый туберкулез и вирусный гепатит С: подходы к лечению пациента при коинфекции // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – № 2. – С. 146.
5. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 101-131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
6. Кукурика А.В. Предикторы неблагоприятных исходов лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов с вирусным гепатитом С // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 81-88. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-2-81-88>
7. Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Ковалев Н.Ю., Огурцова С.В., Симакина О.Е., Загдын З.М., Беляков Н.А. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 7-16. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-7-16>
8. Лекарственные поражения печени у взрослых: клинические рекомендации / Общероссийская организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Научное общество гастроэнтерологов России. – Москва, 2022. – 39 с.
9. Матиевская Н.В., Кашевник Т.И., Копыцкий А.В., Сказка А.Э. Клинические, возрастные и гендерные факторы и причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 51-59. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
11. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29>
12. Синдром цитолиза. URL: <https://reclin.ru/wp-content/uploads/2024/06/sindrom-czitoliza.pdf?ysclid=m5jfe3831r503326858> [Дата обращения 30.12.2024].
13. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации / Российское общество фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – Москва, 2022. – 112 с.
14. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – Москва, 2024. – 167 с.
15. Энциклопедия лекарственных препаратов РЛС. – 2024. URL: <https://www.rlsnet.ru/> [Дата обращения 04.11.2024].
16. Gedefie A., Seid A., Molla Fenta G., Tilahun M., Shibabaw A., Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated factors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study // SAGE Open Med. – 2023. – № 11. – P. 20503121231166642. <https://doi.org/10.1177/20503121231166642>
17. World Health Organization // Global tuberculosis report. – Geneva: World Health Organization. – WHO, 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> [Accessed 15.10.2024].
2. Asratyan A.A., Semenenko T.A., Kalnin I.B., Orlova O.A., Soloviev D.V., Rusakova E.V., Kazaryan S.M., Kuzin S.N. Current epidemiological features of viral hepatitis B and C, tuberculosis and HIV infection in psychiatric hospitals. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, vol. 97, no. 1, pp. 32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-32-39>
3. Belyakov N.A., Boeva E.V., Zagdyn Z.M., Esaulenko E.V., Lioznov D.A., Simakina O.E. Epidemiology and course of infectious diseases during the COVID-19 pandemic. Report 1. HIV infection, hepatitis C and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 639-650. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>
4. Vetushko D.A., Zhavoronok S.V., Glinskaya T.N., Skryagina E.M. HIV infection, drug-resistant tuberculosis and viral hepatitis C: approaches to management of patients with coinfection. *Gepatologiya i Gastroenterologiya*, 2022, no. 2, pp. 146. (In Russ.)
5. Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Yu., Raykhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 101-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
6. Kukurika A.V. Predictors of unfavorable treatment outcomes for HIV-associated MDR-TB in patients with viral hepatitis C. *Journal Infectology*, 2024, vol. 16, no. 2, pp. 81-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-2-81-88>
7. Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Kovalev N.Yu., Ogurtsova S.V., Simakina O.E., Zagdyn Z.M., Belyakov N.A. Epidemiology of three coinfections: HIV, viral hepatitis and tuberculosis in the Vologda region as a model of infection development in the Northwestern Federal District. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-7-16>
8. *Lekarstvennyye porazheniya pecheni u vzroslykh: klinicheskiye rekomendatsii*. [Drug-induced liver injury in adults: clinical guidelines]. Russian Scientific Medical Society of General Practitioners, Russian Scientific Society of Gastroenterologists, Moscow, 2022, 39 p.
9. Matievskaya N.V., Kashevnik T.I., Kopitskiy A.V., Skazka A.E. Age and gender aspects of HIV-infected patients mortality. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 51-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>
10. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 year. Gosudarstvennyy доклад*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2023]. Moscow, Federalnaya Sluzhba po Nadzoru v Sfere Zashchity Prav Potrebiteley i Blagopoluchiya Cheloveka Publ., 2024, 364 p.
11. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 25-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29>
12. *Sindrom tsitoliza*. [Cytolysis syndrome]. Available: <https://reclin.ru/wp-content/uploads/2024/06/sindrom-czitoliza.pdf?ysclid=m5jfe3831r503326858> Accessed December 30, 2024
13. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii* [Tuberculosis in adults: Guidelines]. Russian Phthisiologists' Society, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, Moscow, 2022, 112 p.
14. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults: Guidelines]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, Moscow, 2024, 167 p.
15. *Entsiklopediya lekarstvennykh preparatov RLS*. [Encyclopedia of medicinal products RLS]. 2024. Available: <https://www.rlsnet.ru/> Accessed November 4, 2024
16. Gedefie A., Seid A., Molla Fenta G., Tilahun M., Shibabaw A., Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated factors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med.*, 2023, no. 11, pp. 20503121231166642. <https://doi.org/10.1177/20503121231166642>
17. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, World Health Organization. WHO, 2023. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> Accessed October 15, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
Тел: +7 (3812) 95-68-24

Мордык Анна Владимировна

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: amordik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Иванова Ольга Георгиевна

Д. м. н., доцент, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>

Гусина Валентина Ивановна

Ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: valentina.gusina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>

Федорук Иван Викторович

Аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, врач-фтизиатр БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»
E-mail: fedovann@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-4935-917X>

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а
Тел. +7 (3812) 95-68-20

Ситникова Светлана Владимировна

К. м. н., врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: ptd-4@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5071-8887>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
Russian Ministry of Health
12 Lenina St., Omsk, 644099
Phone: +7 (3812) 95-68-24

Anna V. Mordyk

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases
Email: amordik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Olga G. Ivanova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases
Email: olga-ivanova1969@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>

Valentina I. Gusina

Assistant of Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases
Email: valentina.gusina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>

Ivan V. Fedoruk

Assistant of Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Phthisiologist of Clinical TB Dispensary no. 4
Email: fedovann@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-4935-917X>

Clinical TB Dispensary no. 4
8A Khimikov St., Omsk, 644050
Phone: +7 (3812) 95-68-20

Svetlana V. Sitnikova

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, Deputy Head Physician for Medical Activities
Email: ptd-4@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5071-8887>

Поступила 08.11.2024

Submitted as of 08.11.2024



Эффективность КТ-навигации в диагностике периферических очагов легких

В.А. СОЛОДКИЙ, Н.В. ЧЕРНИЧЕНКО, И.Д. ЛАГКУЕВА, П.М. КОТЛЯРОВ, И.О. СУСАРЕВ, З.С. ЦАЛЛАГОВА

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность использования компьютерно-томографической навигации (КТн), виртуальной бронхоскопии при трансбронхиальной биопсии (ТББ) периферических очагов в легких.

Материалы и методы. Проведен анализ данных КТ-навигации при бронхоскопии у 201 пациента (группа КТн) с периферическими очагами в легких (зона интереса). Продвижение инструмента в зону интереса при бронхоскопии осуществлялось под КТ-навигацией, ведущая роль в которой принадлежала виртуальной бронхоскопии. Сравнение проводилось с группой (ГС) из 195 пациентов, у которых КТ-навигация не использовалась.

Результаты. Общая результативность бронхоскопии при использовании КТ-навигации и виртуальной бронхоскопии была статистически значимо выше, чем без них – 95/201 (47,2%) против 65/195 (33,3%), $\chi^2 = 7,98$; $p < 0,01$. Результативность бронхоскопии в группах КТн и ГС значимо различалась при очагах в легком размером $>1 - \leq 2$ см (46,9% против 28,2%; $p_z = 0,008$) и очагах ≤ 1 см (28,0% против 12,9%; $p_z = 0,048$). Для крупных очагов $>2 - \leq 3$ см различия не достигли статистической значимости. Имелись значимые различия в результативности бронхоскопии между группами КТн и ГС при локализации очагов в средней (61,2% против 35,8%; $p_z = 0,008$) и периферической (32,0% против 22,2%; $p_z = 0,048$) зонах легкого. При локализации в центральной зоне и на границах зон различия между группами были незначимы. При использовании КТ-навигации и виртуальной бронхоскопии наличии связи бронха с очагом значительно увеличивало вероятность результативной бронхоскопии (ОШ=6,35; 95% ДИ 3,43-11,78), чем при отсутствии таковой.

Ключевые слова: компьютерно-томографическая навигация, виртуальная бронхоскопическая навигация, бронхоскопия, очаги в легких, трансбронхиальная биопсия.

Для цитирования: Солодкий В.А., Черниченко Н.В., Лагкуева И.Д., Котляров П.М., Сусарев И.О., Цаллагова З.С. Эффективность КТ-навигации в диагностике периферических очагов легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 62–69. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-62-69>

Effectiveness of CT Navigation in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions

V.A. SOLODKIY, N.V. CHERNICHENKO, I.D. LAGKUEVA, P.M. KOTLYAROV, I.O. SUSAREV, Z.S. TSALLAGOVA

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the diagnostic effectiveness of computed tomographic navigation (CTn), bronchoscopic navigation (BN) in transbronchial biopsy (TBB) of peripheral lesions in the lungs.

Subjects and Methods. An analysis of CT navigation data during bronchoscopy (BS) of 201 patients (Ctn Group) with peripheral lung formations (area of interest) was carried out. The advancement of bronchoscope to the area of interest during bronchoscopy was performed under CT navigation with VBN playing the major role. Comparison was made to the group (CG) of 195 patients in whom no CT navigation was used.

Results. The overall bronchoscopy effectiveness using CT navigation and bronchoscopic navigation was statistically significantly higher versus the cases when they were not used, 95/201 (47.2%) vs. 65/195 (33.3%), $\chi^2 = 7.98$; $p < 0.01$. Bronchoscopy effectiveness in the CTn and CG Groups differed significantly for lesion in the lung measuring >1 to ≤ 2 cm (46.9% vs. 28.2%; $p_z = 0.008$) and lesions ≤ 1 cm (28.0% vs. 12.9%; $p_z = 0.048$). For large lesion >2 to ≤ 3 cm, the differences did not reach statistical significance. There were significant differences in bronchoscopy effectiveness between the CTn and CG Groups when lesions were localized in the middle (61.2% vs. 35.8%; $p_z = 0.008$) and peripheral (32.0% vs. 22.2%; $p_z = 0.048$) zones of the lung. With lesions located in the central part and at its boundaries, the differences between the groups were not significant. When CT navigation and virtual bronchoscopy were used, the presence of connection to the bronchus significantly increased the likelihood of successful bronchoscopy (OR=6.35; 95% CI 3.43-11.78) than in the absence of one.

Key words: computed tomographic navigation, virtual bronchoscopic navigation, bronchoscopy, pulmonaru lesions, transbronchial biopsy.

For citation: Solodkiy V.A., Chernichenko N.V., Lagkueva I.D., Kotlyarov P.M., Susarev I.O., Tsallagova Z.S. Effectiveness of CT navigation in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 62–69. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-62-69>

Для корреспонденции:

Лагкуева Ирина Джабраиловна
E-mail: ilagkueva@mail.ru

Correspondence:

Irina D. Lagkueva
Email: ilagkueva@mail.ru

Введение

Очагами в легких принято называть округлые образования до 3 см в диаметре. Основной проблемой при наличии у пациента очага в легком является исключение злокачественной опухоли [4]. Разработаны методы и критерии для неинвазивной диагностики этих случаев, а также алгоритмы, позволяющие определить тактику ведения пациента в зависимости от результата лучевой диагностики. Тем не менее, часто однозначно отвергнуть злокачественный характер заболевания не представляется возможным, и процесс необходимо верифицировать [5].

По принятому в РФ алгоритму всем пациентам на первом этапе инвазивной диагностики показана бронхоскопия с биопсией. Однако расположение очага в периферической зоне затрудняет получение материала. Результативность верификации процесса методами трансбронхиальной биопсии (ТББ) зависит от наличия приводящего бронха, расположения очага, его размера, а также от верно выстроенного пути проведения биопсийных инструментов [7]. Построение такого пути называется КТ-навигацией, метод широко используется в ФГБУ РНЦРР при выполнении бронхоскопии с ТББ для повышения результативности манипуляции. Под результативностью в данном случае понимается возможность по материалу ТББ морфологически установить генез очага в легком, что определит дальнейшую тактику ведения пациента.

Результативность ТББ без КТ-навигации, по данным разных исследователей, при размерах до 30 мм и различной топографии в легком составляет от 14 до 63%, при очагах менее 20 мм результаты ниже [7]. Такие показатели потенцируют поиск путей оптимизации диагностики. Особенно актуально улучшение методов неинвазивной (лучевой) визуализации и малоинвазивных методов (бронхоскопия с ТББ) получения материала из зоны интереса. Одним из путей является навигация ТББ по данным компьютерной томографии (КТн) и ее производной – виртуальной бронхоскопии [5].

Виртуальная бронхоскопия позволяет получить объемную модель трахеобронхиальной системы (ТБС) на основании данных КТ органов грудной клетки. С помощью виртуальной бронхоскопии можно оценить: рельеф слизистой, степень и уровень стеноза просвета бронха, область, находящуюся дистальнее зоны обструкции или обтурации, и визуализировать мелкие дыхательные пути, недоступные осмотру при бронхоскопии [2]. Дополнение нативных данных КТ виртуальной

бронхоскопией увеличивает точность оценки состояния ТБС от 70 до 78% [7]. Диагностическая же ценность виртуальной бронхоскопии при поражении трахеи и главных бронхов достигает 95-100%, но ее возможности при локализации процесса в сегментарных и более мелких бронхах ограничены. Установлена результативность сочетанного применения виртуальной бронхоскопии и бронхоскопии с ТББ в зависимости от размеров опухоли и характера ее роста [6]. Разработана дорожная карта КТ-навигации для диагностической бронхоскопии с ТББ и эндобронхиального лечения [1]. При этом КТ-навигация и виртуальная бронхоскопия не являются альтернативой бронхоскопии, за исключением случаев, когда проведение последней невозможно из-за противопоказаний. При этом имеется ряд неразработанных вопросов КТ-навигации, виртуальной бронхоскопии, мультипланарных реконструкций для планирования бронхоскопии с ТББ при очаговых поражениях легких [3].

Цель исследования

Оценить диагностическую эффективность использования компьютерно-томографической навигации (КТн), виртуальной бронхоскопии при трансбронхиальной биопсии (ТББ) периферических очагов в легких.

Материалы и методы

Эндоскопические исследования выполняли с применением видеоэндоскопической системы компании Olympus Medical Systems Corporation EVIS EXERA iii, состоящей из видеопроцессора CV-190PLUS с функциями детализации структуры и переходных зон изображения и поддержкой изображения высокой четкости и источника света CLV 190. Для выполнения бронхоскопии использовали бронхоскопы BF-Q190 и BF-P190.

Виртуальная бронхоскопия является производной постпроцессинговой обработки нативных данных КТ высокого разрешения, которая выполнялась на томографе Canon (Toshiba), модель «AQUILION Lightning SP, CT», Canon (Toshiba), модель «AQUILION 16» с последующей обработкой на рабочей станции Vitrea FX 2.0. КТ-исследования проводились по стандартному протоколу с последующей постпроцессинговой обработкой для формирования трехмерной модели органов грудной клетки с возможностью свободного виртуального просмотра трахеобронхиальной системы. Прослеживалось строение трахеи до субсегмен-

тарных бронхов и более мелких генераций. Имелась возможность оценки просвета бронха, минуя непреодолимые при бронхоскопии преграды в виде локальной обструкции, стеноза бронха при условии наличия воздуха в дистальных отделах. При виртуальной бронхоскопии управление бронхоскопом осуществляется на виртуально созданном двух- или трехмерном изображении ТБС. Важным моментом является вращение бронхоскопа на пути к достижению заданной цели, отличие реальной картины бронхов от искусственно созданной модели бронха. КТ-навигация у нас состояла из двух этапов. Первый – получение КТ-изображения бронхов для планирования проведения бронхоскопа к зоне интереса в легком. Второй этап – собственно виртуальная бронхоскопия с введением бронхоскопа и биопсийных инструментов в зону интереса с учетом мультипланарных КТ-изображений как ТБС, так и собственно очагового образования.

Прослежены результаты 201 пациента с очагами в легких, проходившие диагностику в ФГБУ РНЦРР за период с 2019-2024 гг. Всем им выполнена была КТ с внутривенным контрастированием и без него. Периферические очаги в легких чаще всего выявлялись как случайность (наблюдение после пролеченного внелегочного онкологического заболевания, периодическая флюорография при диспансеризации, выполнение КТ по поводу COVID-19).

Диагноз после КТ:

- подозрение на первичный злокачественный процесс (немелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак, карциноид легкого) – 137 пациентов;
- подозрение на метастатическое поражение легких – 52 пациента;
- доброкачественные, воспалительные и поствоспалительные процессы (гамартома, бронхогенная киста, воспалительные очаги, в т.ч. туберкулез, ретенционные кисты, очаговый фиброз, узловатая лимфоидная гиперплазия, лейомиома бронха, нагноившийся бронхоэктаз, папиллярная аденома) – 12 пациентов.

У 189 пациентов выявлены рентгенологические признаки, подозрительные на злокачествен-

ность – бугристые, лучистые контуры, субсолидная структура очага. У 3 пациентов, проходивших динамическое наблюдение по поводу остеосаркомы в анамнезе, очаги в легких содержали включения кальция, что вызывало настороженность в отношении метастатического поражения.

Диагностическая бронхоскопия с различными вариантами ТББ выполнена с использованием КТн, включая виртуальную бронхоскопию, всем пациентам группы КТн (201 чел.). Следует отметить, что у пациентов этой группы нами не анализировались мелкие сопутствующие очаги, доброкачественный характер которых у рентгенологов не вызывал сомнений, и они трактовались как типичные внутрилегочные лимфоузлы, поствоспалительные очаги, не имеющие клинического значения. В качестве группы сравнения (ГС) были использованы данные 195 пациентов, проходивших обследование (КТ, бронхоскопия с ТББ) в ФГБУ РНЦРР за период с 2016 до 2019 гг., до внедрения методики КТ-навигации. Группа сравнения была сопоставима с группой КТн по показателям локализации и размерам очагов. Основным оцениваемым показателем в группах была «результативность бронхоскопии», под которым понималось получение при бронхоскопии с ТББ морфологического материала, достаточного для установки того или иного диагноза.

Результаты исследования

Результативность бронхоскопии при различных размерах очагов в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в общей результативности бронхоскопии между группами КТн и ГС ($\chi^2=7,98$; $p<0,01$). Наибольшая разница в результативности наблюдалась для очагов размером $>1- \leq 2$ см (46,9% против 28,2%; $p_z=0,008$) и ≤ 1 см (28,0% против 12,9%; $p_z=0,048$), где метод КТ-навигации показал существенное преимущество. Для более крупных очагов $>2- \leq 3$ см и множественных поражений различия не достигли статистической значимости, что может быть связано с их лучшей визуализацией

Таблица 1. Размеры очага и результативность бронхоскопии

Table 1. Lesion size and bronchoscopy effectiveness

Размер очага	Группа КТ-навигации		Группа сравнения		p-значение (z-тест)	χ^2
	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %		
≤ 1 см	25	7/28	31	4/12,9	0,048	-
$>1- \leq 2$ см	81	38/46,9	78	22/28,2	0,008	-
$>2- \leq 3$ см	75	44/58,6	71	40/56,3	0,760	-
2 очага и более	20	6/30	15	5/33,6	0,820	-
Всего	201	95/47,2	195	65/33,3	-	7,98 $p<0,01$

Таблица 2. Расположение очагов по зонам легкого и результативность бронхоскопии
Table 2. Location of lesion in the lung zones and bronchoscopy effectiveness

Расположение в зонах	Группа КТн		Группа сравнения (ГС)		p-значение (z-тест)
	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %	
Периферическая	103	33/32	99	22/22,2	0,048
Средняя	49	30/61	53	19/35,8	0,008
Центральная	25	19/76	28	15/53,5	0,096
Граница периферической и средней	13	6/46	9	4/44,4	0,920
Граница средней и центральной	11	7/63	6	5/55,5	0,720
Всего	201	95/47,2	195	65/33,3	-

Таблица 3. Расположение очагов по долям легкого и результативность бронхоскопии
Table 3. Location of lesions in the lobes and bronchoscopy effectiveness

Расположение в долях легкого	Группа КТн		Группа сравнения (ГС)		p-значение (z-тест)
	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %	Число пациентов	Результативность бронхоскопии абс. / %	
Верхняя справа	68	35/51,4	62	16/25,8	0,002
Верхняя слева	71	24/33,8	70	12/17,1	0,018
Средняя справа	11	5/45,4	10	3/30	0,430
Нижняя справа	23	14/60,8	26	13/50	0,430
Нижняя слева	28	17/60,7	27	11/40,7	0,130
Всего	201	95/47,2	195	55/28,2	

и при стандартном подходе. Общая результативность бронхоскопии в группе КТн была значимо выше (47,2% против 33,3%; $p_z < 0,015$). Эти результаты подтверждают целесообразность применения КТ-навигации в клинической практике, особенно при диагностике небольших по размеру легочных поражений.

По структуре очаги в группе КТн были солидными (162 пациента), несолидными («матовое стекло», 29 пациентов) и субсолидными (10 пациентов). Форма образований также варьировала: вытянутая – 11, овальная – 39, округлая – 105, неправильная форма – 46 случаев. Контуры были оценены как бугристые в 79 случаях, лучистые – в 75, неровные – в 23, ровные – в 24 случаях. Очаги находились в правом легком у 97 пациентов, в левом – у 91, с обеих сторон – у 13 больных.

В табл. 2 и 3 представлены данные о расположении очаговых образований по зонам и долям легких и соответствующей результативности бронхоскопии.

Установлены статистически значимые различия в результативности бронхоскопии между группами КТн и ГС: при локализации очагов в средней (61,2% против 35,8%; $p_z = 0,008$) и периферической – (32,0% против 22,2%; $p_z = 0,048$) зонах. При локализации очагов в центральной зоне и на границах зон различия между группами были незначимы ($p_z > 0,05$).

Установлены статистически значимые различия в результативности бронхоскопии между группами КТн и ГС. Наибольшие различия обнаружены при локализации очага в верхней правой доле (51,4% против 25,8%; $p_z = 0,002$) и в верхней левой доле (33,8% против 17,1%; $p_z = 0,018$). При остальных локализациях различия не достигли статистической значимости ($p_z > 0,05$).

Далее мы исследовали некоторые параметры в группе КТн, которые могли влиять на результативность бронхоскопии. Из 201 пациента, по данным КТ, связь бронха с патологическим очагом имела (учитывая 18 случаев множественных очагов) – у 90 пациентов, бронхоскопия была результативна у 64 (71,1%); связь отсутствовала (учитывая 2 случая множественных очагов) – у 111 пациентов, бронхоскопия была результативна у 31 (27,9%) пациентов. Таким образом, при наличии связи бронха с очагом (рис. 1, 2) вероятность результативной бронхоскопии при КТн выше (ОШ=6,35; 95% ДИ 3,43-11,78), чем при отсутствии таковой (рис. 3).

Эти результаты подтверждают важность тщательной оценки данного параметра, который является прогностическим фактором успешности последующей бронхоскопии и может быть использован для оптимизации отбора пациентов для диагностической бронхоскопии с использованием КТ-навигации.

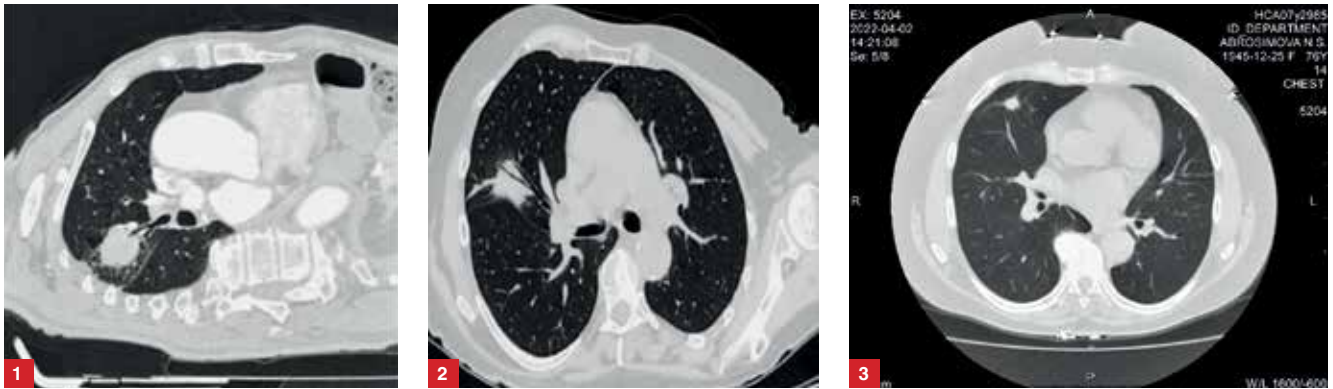


Рис. 1. КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Очаг в С1 правого легкого с подходящим бронхом (вариант 1)
Рис. 2. КТ. Легочный режим. Криволинейная реконструкция. Очаг в С4 правого легкого с проходящим через него бронхом (вариант 1)
Рис. 3. КТ. Легочный режим. Аксиальная плоскость. Очаг в С3 правого легкого. Дренирующий бронх отсутствует (вариант 2)
Fig. 1. CT. Lung window. Curvilinear reconstruction. Lesions in S1 of the right lung with a corresponding bronchus (variant 1)
Fig. 2. CT. Lung window. Curvilinear reconstruction. Lesions in S4 of the right lung with a corresponding bronchus (variant 1)
Fig. 3. CT. Lung window. Axial plane. Lesions in S3 of the right lung. There is no draining bronchus (variant 2)

При этом различают следующие варианты:

- 1 вариант – бронх хорошо визуализируется и подходит к очагу (рис. 1) или проходит в толще очага (рис. 2);
- 2 вариант – отсутствие визуализации бронха ведущего к очагу (рис. 3).

При варианте 1 с ориентацией на виртуальную бронхоскопию и мультипланарные КТ специалисту было относительно легко направлять бронхоскоп и биопсийные инструменты в зону интереса. При варианте 2 были определенные сложности в ориентации, однако информация о состоянии сегментарных и более дистальных бронхов по данным виртуальной бронхоскопии позволяла принять обоснованное решение о проведении бронхоско-

пии с ТББ или рассмотреть альтернативные методы. Следует отметить, что при варианте 2 очаговые изменения нередко локализовались в наружной трети легочного поля, что и обуславливало трудности поиска приводящего бронха. Существенным моментом при проведении бронхоскопии является сопоставление бронхоскопической картины с данными виртуальной бронхоскопии и трехмерными КТ (рис. 4, 5).

Существенную помощь в оценке ТБС оказывала методика fly through, которая позволяла визуально оценить внутренние поверхности в кранио-каудальном направлении и обратно. Это сокращало время исследования, позволяло избежать осложнений во время бронхоскопии. Среди 201 пациен-

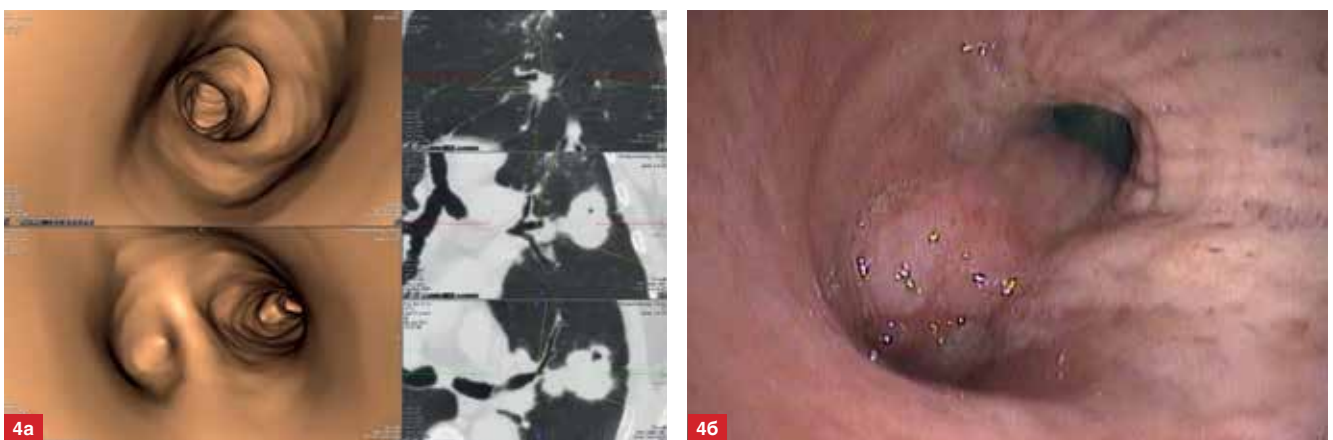


Рис. 4. Периферический с централизацией рак левого легкого: а) виртуальная бронхоскопия и КТ – обтурация сегментарного бронха 3А; б) бронхоскопия, при ЧББ получен морфологический материал
Fig. 4. Peripheral left lung cancer with centralization: a) virtual bronchoscopy and CT – obturation of segmental bronchus 3A; b) bronchoscopy, the morphological specimen was obtained by TBB



Рис. 5. Стеноз бронха за счет сдавления извне: а) виртуальная бронхоскопия и КТ – в дистальном отделе левого нижнедолевого бронха определяется прилежащий к бронху лимфоузел, деформирующий просвет бронха, без деструкции его хрящей; б) бронхоскопия – стеноз бронха без изменения слизистой, выполнена ЧББ, получен морфологический материал – ткань лимфоузла с воспалительными изменениями

Fig. 5. Bronchial stenosis due to external compression: a) virtual bronchoscopy and CT – a lymph node adjacent to the bronchus is detected in the distal part of the left lower lobe bronchus, deforming the lumen of the bronchus, without destruction of its cartilages; b) bronchoscopy – bronchial stenosis without mucosal changes, TBB was performed, the morphologic specimen was obtained – lymph node tissue with inflammatory changes.

та группы КТн (включая виртуальную бронхоскопию) информативный морфологический материал при бронхоскопии с ТББ удалось получить у 95 (47,2%) пациентов. Остальные (106 пациентов) были направлены на бронхоскопию с ТББ под контролем эндосонографии, рентгена, непосредственно КТ или трансторакальную биопсию. Это позволило идентифицировать диагноз у всех пациентов.

По данным морфологического исследования, у 201 пациента получены следующие результаты: НМРЛ – у 96 (плоскоклеточный – у 15, аденокарцинома – 81), мелкоклеточный рак – у 8, карциноид легкого – у 7, воспалительный и поствоспалительный процесс – у 23 (в том числе туберкулез), метастазы – у 36, доброкачественная опухоль (гамартома, лейомиома и др.) – у 31 пациента.

Выводы

1. Общая результативность бронхоскопии при использовании КТ-навигации и виртуальной бронхоскопии была статистически значимо выше, чем без них (95/201 (47,2%) против 65/195 (33,3%), $\chi^2 = 7,98$; $p < 0,01$).
2. Имелась зависимость результативности бронхоскопии в группах КТн и ГС от размеров очага в легком, наибольшая разница наблюдалась

при очагах размером $>1- \leq 2$ см (46,9% против 28,2%; $p_z = 0,008$) и очагах ≤ 1 см (28,0% против 12,9%; $p_z = 0,048$). Для крупных очагов $>2- \leq 3$ см различия не достигли статистической значимости.

3. Установлены статистически значимые различия в результативности бронхоскопии между группами КТн и ГС: при локализации очагов в средней (61,2% против 35,8%; $p_z = 0,008$) и периферической (32,0% против 22,2%; $p_z = 0,048$) зонах легкого. При локализации очагов в центральной зоне и на границах зон различия между группами были незначимы.
4. Наибольшие различия между группами КТн и ГС в результативности бронхоскопии обнаружены при расположении зоны интереса в верхней правой доле (51,4% против 25,8%; $p_z = 0,002$) и в верхней левой доле (33,8% против 17,1%; $p_z = 0,018$). Это может быть обусловлено недостаточной гибкостью фибробронхоскопа для исследования этих зон без КТн. При остальных локализациях различия не достигли статистической значимости. При использовании КТ-навигации и виртуальной бронхоскопии наличие связи бронха с очагом в легком значительно увеличивало вероятность результативной бронхоскопии (ОШ=6,35; 95% ДИ 3,43-11,78), чем при отсутствии таковой.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 1. – С. 56-63.
2. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 748-753. <https://doi.org/10.18093/0869-01>
3. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Ребрикова В.А., Татарникова О.В. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 5-13.
4. Fernandes S., Williams G., Williams E. et al. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 57, № 3. – P. 2002537. <https://doi.org/10.1183/13993003.02537-2020>
5. Ishiwata T., Gregor A., Inage T. et al. Bronchoscopic navigation and tissue diagnosis // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2020. – Vol. 68, № 7. – P. 672-678. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01241-0>
6. Luo M., Duan C., Qiu J. et al. Diagnostic Value of Multidetector CT and Its Multiplanar Reformation, Volume Rendering and Virtual Bronchoscopy Postprocessing Techniques for Primary Trachea and Main Bronchus Tumors // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0137329
7. McInnis M.C., Weisbrod G., Schmidt H. Advanced Technologies for Imaging and Visualization of the Tracheobronchial Tree: From Computed Tomography and MRI to Virtual Endoscopy // Thorac Surg Clin. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.01.005>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
Тел.: +7(495) 334-81-86

Солодкий Владимир Алексеевич
Д. м. н., академик РАН, директор, профессор
E-mail: mailbox@rncrr.ru

Черниченко Наталья Васильевна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник
лаборатории хирургических технологий
в онкологии НИО хирургии, урологии, гинекологии
и инвазивных технологий в онкологии
E-mail: avnvma@mail.ru

Лажкуева Ирина Джабраиловна
Заведующая отделением, врач-рентгенолог
отделения рентгеновской диагностики
с кабинетами рентгеновской
и магнитно-резонансной компьютерной
томографии
E-mail: ilagkueva@mail.ru

Котляров Петр Михайлович
Д. м. н., профессор, главный научный
сотрудник лаборатории рентгенорадиологии
научно-исследовательского отдела
комплексной диагностики заболеваний
и радиотерапии
E-mail: marnad@list.ru

REFERENCES

1. Kotlyarov P.M. Virtual bronchoscopy in the diagnostics of lung cancer. *Luchevaya Diagnostika I Terapiya*, 2015, no. 1, pp. 56-63. (In Russ.)
2. Kotlyarov P.M. Virtual bronchoscopy in differential diagnosis of neoplastic, fibrous and inflammatory abnormalities. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 748-753. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-01>
3. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Rebrikova V.A., Tatarnikova O.V. Virtual multislice-CT-bronchoscopy as a diagnostic tool in patients with bronchial tumors. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 5-13. (In Russ.)
4. Fernandes S., Williams G., Williams E. et al. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 2002537. <https://doi.org/10.1183/13993003.02537-2020>
5. Ishiwata T., Gregor A., Inage T. et al. Bronchoscopic navigation and tissue diagnosis. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2020, vol. 68, no. 7, pp. 672-678. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01241-0>
6. Luo M., Duan C., Qiu J. et al. Diagnostic value of multidetector CT and its multiplanar reformation, volume rendering and virtual bronchoscopy postprocessing techniques for primary trachea and main bronchus tumors. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0137329
7. McInnis M.C., Weisbrod G., Schmidt H. Advanced technologies for imaging and visualization of the tracheobronchial tree: from computed tomography and MRI to virtual endoscopy. *Thorac. Surg. Clin.*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.01.005>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology,
Russian Ministry of Health
86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 334 40 19

Vladimir A. Solodkiy
Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Director,
Professor
Email: mailbox@rncrr.ru

Natalia V. Chernichenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory
of Surgical Technologies in Oncology,
Research Department of Surgery, Urology,
Gynecology and Invasive Technologies
in Oncology
Email: avnvma@mail.ru

Irina D. Lagkueva
Head of Department, Radiologist of Department
of X-ray Diagnostics with X-ray and Magnetic
Resonance Computed Tomography Rooms
Email: ilagkueva@mail.ru

Petr M. Kotlyarov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Radiologic Laboratory,
Research Department of Complex Diagnostics
and Radiotherapy
Email: marnad@list.ru

Сусарев Илья Олегович

*Врач-эндоскопист отделения внутрисветной
эндоскопической диагностики и лечения
E-mail: 6193350@gmail.com*

Цаллагова Земфира Сергеевна

*Д. м. н., профессор, ученый секретарь
E-mail: zscallagova@mcrr.ru*

Ilya O. Susarev

*Endoscopist of Intraluminal Endoscopic Diagnostics
and Treatment Department
Email: 6193350@gmail.com*

Zemfira S. Tsallagova

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Secretary
Email: zscallagova@mcrr.ru*

Поступила 18.12.2024

Submitted as of 18.12.2024



Экспериментальная оценка влияния коэнзима Q10 на токсичность комплекса противотуберкулезных препаратов

С.Г. ЯЗЕРЯН¹, Г.Н. МОЖОКИНА^{2,1}, В.А. ПОЛОЗКОВА¹, М.И. ТРЕЩАЛИН¹, Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА¹,
А.Г. САМОЙЛОВА²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в эксперименте на крысах токсикомодифицирующие свойства коэнзима Q10 при токсических реакциях, вызванных комплексом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Исследование проводили на 30 нелинейных самках крыс массой 230-250 г, разделенных на 3 группы. Контрольная группа (КГ) получала 1% крахмальный гель. Опытная группа 1 (ОГ1) получала комплекс из 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП): Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z, опытная группа 2 (ОГ2) получала те же ПТП, и дополнительно вводился коэнзим Q10 в виде лекарственного препарата Кудесан за 30 минут до комплекса ПТП. Дозы ПТП и коэнзима Q10 были эквивалентны терапевтическим дозам для человека, используемым в клинике. Проявление токсических реакций у крыс оценивали по изменению массы тела, клиническим и биохимическим показателям крови, изменению параметров ЭКГ и поведенческих реакций в тесте «Открытое поле» и морфологическим изменениям органов и тканей.

Результаты. Коэнзим Q10 проявил способность к модификации вызванных комплексом ПТП кардио-, гепато-, гемато- и нефротоксичности на функциональном и морфологическом уровнях. Нейропротекторное действие коэнзима Q10 в использованной дозе оценить не удалось из-за слабо выраженных изменений поведенческих реакций у крыс на комплекс ПТП по сравнению с контролем.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, токсические реакции, модификаторы токсичности, коэнзим Q10, крысы.

Для цитирования: Язерян С.Г., Можокина Г.Н., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Переверзева Э.Р., Самойлова А.Г. Экспериментальная оценка влияния коэнзима Q10 на токсичность комплекса противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 70–78. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-70-78>

Experimental Evaluation of the Effect of Coenzyme Q10 on Toxicity of a Combination of Antituberculosis Drugs

S.G. YAZERYAN¹, G.N. MOZHOKINA^{2,1}, V.A. POLOZKOVA¹, M.I. TRESCHALIN¹, E.R. PEREVERZEVA¹,
A.G. SAMOYLOVA²

¹ G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to study toxicity modifying effects of Coenzyme Q10 in toxic reactions caused by a combination of antituberculosis drugs in the rat experiment.

Subjects and Methods. 30 non-linear female rats weighing 230-250 g, divided into 3 groups were used in the experiment. Control Group (CG) received 1% starch gel. Experimental Group 1 (EG1) received a combination of 5 antituberculosis drugs: Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z, Experimental Group 2 (EG2) received the same antituberculosis drugs, and additionally Coenzyme Q10 as the drug product of Qudesan, 30 min before the combination of antituberculosis drugs. Doses of antituberculosis drugs and Coenzyme Q10 were equivalent to human therapeutic doses used in the clinic. The manifestation of toxic reactions in rats was evaluated by body weight changes, clinical and biochemical blood parameters, changes in ECG and behavioral reactions in the open field test, and morphological changes in organs and tissues.

Results. Coenzyme Q10 showed the ability to modify cardio-, hepato-, hematoto- and nephrotoxicity induced by antituberculosis drugs at functional and morphologic levels. It was impossible to assess the neuroprotective effect of Coenzyme Q10 in the dose used due to weakly expressed changes in behavioral reactions in rats after the combination of antituberculosis drugs compared to Control Group.

Key words: antituberculosis drugs, toxic reactions, toxicity modifiers, Coenzyme Q10, rats.

For citation: Yazeryan S.G., Mozhokina G.N., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Pereverzeva E.R., Samoylova A.G. Experimental evaluation of the effect of Coenzyme Q10 on toxicity of a combination of antituberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 70–78. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-70-78>

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

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

Введение

Возникновение нежелательных явлений (НЯ) в ответ на прием отдельных противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их сочетаний является одной из ведущих причин прерывания лечения больных туберкулезом, изменения схем химиотерапии и снижения эффективности терапии. Необходимость одновременного применения комплекса из 4-5 и более ПТП с различными профилями безопасности для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью приводит к функциональным нарушениям многих систем организма пациента. Наряду с традиционными для ПТП гепатотоксичностью [7] и нейротоксичностью [6] новым аспектом лекарственных осложнений химиотерапии стали кардиотоксичность [5], обусловленная применением препаратов, оказывающих негативное влияние на сердце (фторхинолоны, бедаквилин, клофазимин, деламанид, претоманид) и гематотоксичность, чаще всего связанная с применением линезолида [13].

Своевременное выявление и коррекция токсических реакций имеет решающее значение в повышении эффективности лечения. Несмотря на разнообразие токсических эффектов, общим цитопатическим механизмом повреждающего действия препаратов является нарушение функций митохондрий, приводящее к изменению энергетики и оксидативному повреждению тканей [1, 2].

Убидекаренон (убихинон), известный как Коэнзим Q, представлен преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. Коэнзим Q10 (CoQ10), состоящий из бензохинонового кольца, связанного с боковой цепью, содержащей 10 изопреновых фрагментов, является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфорилировании [12]. Максимальное содержание CoQ10 в органах с наибольшими энергетическими потребностями – в сердце и печени. CoQ10 является основным эндогенно синтезируемым жирорастворимым антиоксидантом, защищающим все типы клеточных мембран от окислительного повреждения. Он играет важную роль в поддержании лизосомального pH, в метаболизме пиримидинов и аминокислот. CoQ10 также может опосредовать экспрессию ряда генов, в том числе участвующих в воспалении, ингибировать апоптоз и контролировать мембранные

каналы [10]. Антиоксидантные свойства делают CoQ10 одним из наиболее перспективных агентов для клинической практики, особенно в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных опухолей и других патологических состояний [8, 10, 13, 14]. В лекарственном средстве Кудесан, которое относится к фармакологической группе «Антигипоксанта и антиоксиданты», CoQ10 представлен в виде солюбилизированной формы, обладающей большей терапевтической эффективностью по сравнению с несолубилизированной формой, так как ее биодоступность в 2,6 раза выше [4].

Цель исследования

Оценить в эксперименте на крысах способность коэнзима Q10 модифицировать токсические реакции, вызванные комплексом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами обращения с животными, соответствующими Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей [3] и Правилами надлежащей лабораторной практики. В эксперименте использованы половозрелые беспородные крысы самки массой тела 230-250 г, полученные из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» при температуре воздуха 18-22°C и относительной влажности 50-65% в стандартных клетках по 5 голов в каждой. На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных, 1 раз в неделю определяли массу тела.

Крысы были разделены на 3 группы по 10 голов в соответствии со схемами введения препаратов. Контрольная группа (КГ) получала 1% крахмальный гель. Опытная группа 1 (ОГ1) получала комплекс ПТП, включающий: моксифлоксацин (Mxf, 36 мг/кг), линезолид (Lzd, 54 мг/кг), цикloserин (Cs, 90 мг/кг), бедаквилин (Bdq, 36 мг/кг) и пиразинамид (Z, 250 мг/кг). Опытная группа 2 (ОГ2) дополнительно к таким же ПТП получала коэнзим Q10 в виде 0,4% раствора в 0,9% раство-

ре хлорида натрия в разовой дозе 8 мг/кг за 30 минут до введения ПТП. Использованные дозы ПТП и коэнзима Q10 были эквивалентны терапевтическим дозам для человека и пересчитаны на крыс с использованием коэффициента поверхности тела. Все препараты вводили перорально ежедневно в течение 21 дня.

На 1 сутки по окончании курса введения препаратов (22 сутки эксперимента) крыс тестировали в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука») при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Длительность тестирования составляла 5 минут. В автоматическом режиме регистрировали пройденное расстояние (см), среднюю скорость (см/с), двигательную активность в центральной и периферической зонах. В полуавтоматическом режиме фиксировали количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с отверстиями-«норками». Для определения функции сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе Zoomed iE300 (Китай) во II стандартном отведении. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, QT).

На 23 сутки эксперимента брали кровь для клинического и биохимического анализа. Гематологические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus Junior Vet» (Diatron, Венгрия). Биохимические исследования (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, билирубин общий и прямой, натрий, калий, магний, кальций) осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology, США).

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. На вскрытии макроскопически оценивали состояние внутренних органов и серозных оболочек. Определяли массовые коэффициенты (отношение массы органа к массе тела) печени, почек, сердца, селезенки. Участки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, по стандартной методике заливали в парафин. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении 10. Дополнительно гистологическую картину каждого органа оценивали по оригинальной полуколичественной шкале, в которой каж-

дый патологический признак в структуре органа ранжировали по степени его выраженности. Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на степень его выраженности. Сумма баллов соответствовала интенсивности патологических изменений органа в группе. Шкалы приведены в соответствующем разделе результатов.

Статистическую обработку количественных данных проводили по критерию t Фишера-Стьюдента при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Для всех изученных показателей подсчитывали среднее арифметическое и ошибку средней арифметической ($M \pm m$). Различия определяли как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение курса введения препаратов все животные равномерно прибавляли в массу тела, что свидетельствует об отсутствии серьезного влияния комплекса ПТП на желудочно-кишечный тракт (табл. 1). Однако у некоторых животных, получавших коэнзим Q10, был отмечен неоформленный стул, что может быть связано с содержанием в лекарственной форме масел для растворения CoQ10.

Таблица 1. Изменение массы тела крыс в течение эксперимента

Table 1. Changes in the weight of rats during the experiment

Группа	Масса тела (г), $M \pm m$			
	Сутки опыта			
	1	8	16	22
КГ $n=10$	238,90±14,78	243,90±17,38	252,20±20,21	256,20±19,71
ОГ1 $n=10$	244,90±8,81	250,50±11,24	258,30±14,07	270,10±16,25
ОГ2 $n=10$	247,20±17,26	252,50±17,14	260,70±16,48	269,20±13,98

Результаты оценки поведенческих реакций.

Анализ двигательной и исследовательской активности не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 2). Однако у крыс ОГ1 и ОГ2 на фоне приема ПТП наблюдалось снижение количества заглядываний в норки на 14-17% и эпизодов груминга на 35-37% по сравнению с КГ. Положительный эффект коэнзима Q10 наблюдался

Таблица 2. Показатели ($M \pm m$) двигательной и исследовательской активности крыс в тесте «открытое поле» после курса введения препаратов

Table 2. Rates ($M \pm m$) of motor and exploratory activity of rats in the open field test after the administration of drugs

Группа	Пройденное расстояние, см	Средняя скорость, см/с	Количество заглядываний в «норки»	Количество стоек	Количество эпизодов груминга
КГ $n=10$	2367,0±457,8	7,89±1,53	14,8±5,79	20,1±7,52	4,3±2,91
ОГ1 $n=10$	2196,7±620,0	7,32±2,07	12,7±6,53	17,9±10,1	2,80±1,87
ОГ2 $n=10$	2472,5±454,8	8,24±1,52	12,3±5,19	24,3±9,09	2,70±1,25

у крыс ОГ2 только в отношении количества стоек, отражающих суммарно исследовательскую и двигательную активность (увеличение на 35,8% по сравнению с ОГ1).

Электрокардиографическое исследование показало, что применение комплекса ПТП у крыс ОГ1 привело к изменению ритма сердца: статистически значимому снижению ЧСС, удлинению интервалов QT и RR (табл. 3). У крыс ОГ2 на фоне приема коэнзима Q10 величина ЧСС, интервалы QT и RR не отличались от КГ, что можно расценивать как достоверное снижение кардиотоксического действия комплекса ПТП.

Таблица 3. Показатели ЭКГ (M±m) крыс после курса введения препаратов

Table 3. ECG parameters (M±m) of rats after the administration of drugs

Группа	ЧСС, уд/мин	QT, с	RR, с
КГ n=10	462,0±31,8	0,048±0,003	0,142±0,01
ОГ1 n=10	386,3±26,6*	0,061±0,006*	0,182±0,013*
ОГ2 n=10	421,8±18,0**	0,052±0,005**	0,162±0,007**

*различия с КГ при p≤0,05
**различия с ОГ1 при p≤0,05
*difference from CG with p≤0.05
**difference from EG1 with p≤0.05

Гематологические и биохимические исследования. Результаты клинического анализа крови крыс ОГ1 показали, что применение комплекса ПТП приводит к появлению признаков гематотоксичности в виде статистически значимого снижения общего количества лейкоцитов (за счет лимфоцитов и гранулоцитов), эритроцитов, содержания гемоглобина и величины гематокрита (табл. 4). У крыс ОГ2 изу-

Таблица 5. Биохимические показатели сыворотки крови крыс (M±m) после курса введения препаратов

Table 5. Blood serum biochemical parameters of rats (M±m) after the administration of drugs

Показатели	КГ n=10	ОГ1 n=10	ОГ2 n=10
	M±m		
АЛТ (Ед/л)	80,9±11,1	114,7±15,0*	97,4±14,9
АСТ (Ед/л)	63,1±6,4	69,8±19,3	60,2±18,9
ЩФ (Ед/л)	297,5±46,6	235,1±68,4	217,4±85,3
Билирубин общий (мкмоль/л)	3,1±1,5	3,6±1,6	2,9±1,5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	1,2±0,4	1,3±0,2	1,9±0,8
Общий белок (г/л)	53,7±7,1	38,9±7,6*	42,7±12,0
Альбумин (г/л)	24,7±2,3	19,6±2,2*	30,0±3,5**
Креатинин (мкмоль/л)	50,0±5,7	36,9±10,7	36,8±21,2
Мочевина (ммоль/л)	7,7±2,8	6,7±3,8	6,3±3,5
Глюкоза (ммоль/л)	5,8±1,0	5,0±1,1	5,1±0,9
К ⁺ (ммоль/л)	1,9±1,4	6,4±2,3*	2,7±2,1
Na ⁺ (ммоль/л)	120,0±9,3	103,8±4,4*	120,5±6,6**
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,2±0,25	1,9±0,5	2,3±0,4
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,6±0,3	0,5±0,4	0,6±0,4

*различия с КГ при p≤0,05
** различия с ОГ1 при p≤0,05
*difference from CG with p≤0.05
**difference from CG1 with p≤0.05

ченные показатели периферической крови достоверно не отличались от КГ.

Применение комплекса ПТП привело к изменению некоторых биохимических показателей сыворотки крови (табл. 5). Статистически значимое повышение уровня АЛТ и снижение уровня альбумина могут служить признаком гепатотоксичности. Пониженный уровень общего белка и альбумина и наруше-

Таблица 4. Количественные показатели периферической крови крыс после курса введения препаратов

Table 4. Peripheral blood quantitative parameters in rats after the administration of drugs

Показатель	Норма**	M±m		
		КГ n=10	ОГ1 n=10	ОГ2 n=10
Лейкоциты (тыс/мм³)	11,14±1,08	10,23±2,00	7,36±1,85*	7,99±2,57
Лимфоциты (тыс/мм³)	8,61±0,17	7,90±2,24	5,79±1,66*	6,43±2,17
Гранулоциты (тыс/мм³)	2,15±0,17	2,10±0,89	1,33±0,37*	1,32±0,49
Эритроциты (млн/мм³)	7,02±0,4	7,28±0,56	6,73±0,41*	7,07±0,75
Гемоглобин (г/л)	139±8	139,25±7,55	124,80±7,58*	131,67±13,12
Гематокрит (%)	43,87±1,37	39,37±2,29	35,17±1,39*	37,13±3,88
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	566,1±72,95	446,38±61,20	446,30±94,58	469,56±97,75

*различия с КГ при p≤0,05
** Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург. УрО РАН, 2021. 864 с.
*difference from CG with p≤0.05
** Yushkov B.G., Korneva E.A., Chereshev V.A. The concept of norm in physiology and pathophysiology. Physiological constants of laboratory animals. Yekaterinburg, UrO RAN Publ., 2021. 864 p. (In Russ.)

ние электролитного баланса могут быть обусловлены нефротоксичностью комплекса ПТП. Использование коэнзима Q10 привело к снижению АЛТ, увеличению альбумина и общего белка до уровня контроля и восстановлению электролитного баланса.

Массовые коэффициенты (МК) внутренних органов крыс. МК почек и селезенки крыс опытных групп не отличались от контроля (табл. 6). МК пе-

чени был статистически значимо выше у крыс ОГ1. У животных обеих опытных групп наблюдалось достоверное снижение МК сердца.

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс.

Сердце. У 3 из 10 крыс ОГ1 строение миокарда не отличалось от КГ (рис. 1).

У других 7 крыс в циркулярном мышечном слое миокарда определялись очаги токсической кардиомиопатии и очаги атрофии кардиомиоцитов разной степени выраженности: от единичных мелких (рис. 2) до крупных (рис. 3).

У 5 животных ОГ2 структура сердечной мышцы не отличалась от контроля. У 4 других крыс определялись лишь мелкие очаги атрофии кардиомиоцитов в циркулярном мышечном слое. Только у 1 крысы были выявлены единичные крупные очаги токсической кардиомиопатии и очаги атрофии мышечных волокон. По результатам полуколичественной оценки выраженность патологических изменений миокарда у крыс ОГ1 составила 30 баллов,

Таблица 6. Массовые коэффициенты внутренних органов крыс ($M \pm m$)

Table 6. Weight coefficients of internal organs of rats ($M \pm m$)

Группа	Печень	Сердце	Почка	Селезенка
КГ n=10	3,49±0,14	0,35±0,02	0,26±0,03	0,28±0,06
ОГ1 n=10	3,66±0,17*	0,29±0,02*	0,26±0,01	0,28±0,09
ОГ2 n=10	3,55±0,28	0,29±0,02*	0,26±0,02	0,26±0,05

*различия с КГ достоверны при $p \leq 0,05$

*Difference from CG is valid with $p \leq 0,05$

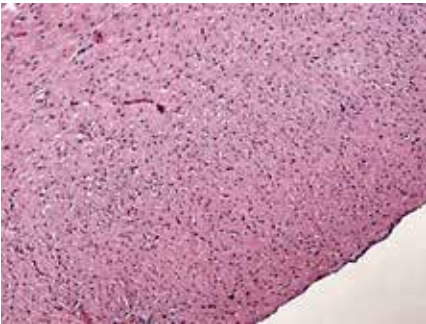


Рис. 1. Миокард. Контроль. $\times 10$
Fig. 1. Myocardium. Control. $\times 10$

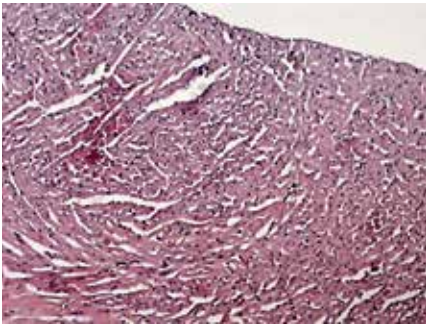


Рис. 2. Миокард. Комплекс ПТП. Небольшие очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон в циркулярном слое. $\times 10$

Fig. 2. Myocardium. The combination of antituberculosis drugs. Small foci of toxic cardiomyopathy and atrophy of muscle fibers in the circular layer. $\times 10$

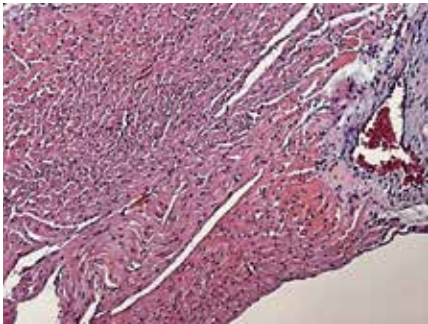


Рис. 3. Миокард. Комплекс ПТП. Крупные очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон в циркулярном слое. $\times 10$

Fig. 3. Myocardium. The combination of antituberculosis drugs. Large foci of toxic cardiomyopathy and atrophy of muscle fibers in the circular layer. $\times 10$

Таблица 7. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений миокарда у 10 крыс из каждой опытной группы (у одной крысы могло быть несколько патологических изменений)

Table 7. Semi-quantitative evaluation of myocardial pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group (one rat could have several pathologic changes)

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Мелкие очаги токсической кардиомиопатии	1	2	2	0	0
Крупные очаги токсической кардиомиопатии	2	0	0	0	0
Мелкие очаги атрофии кардиомиоцитов	3	0	0	1	3
Крупные очаги атрофии кардиомиоцитов	4	0	0	2	8
Мелкие очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон	5	2	10	0	0
Крупные очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон	6	3	18	1	6
Итого		7	30	4	17

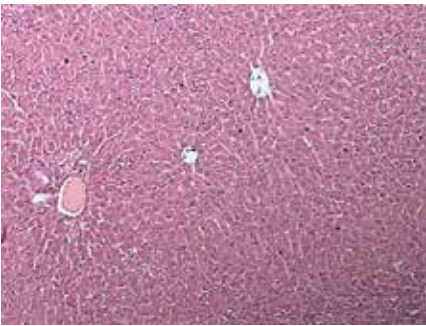


Рис. 4. Печень. Контроль. *x10*
Fig. 4. Liver. Control. *x10*

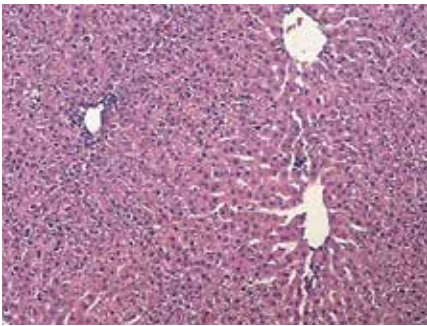


Рис. 5. Печень. Комплекс ПТП. Умеренный отек вокруг центральных вен. Очаги вакуольной дистрофии гепатоцитов. *x10*
Fig. 5. Liver. The combination of antituberculosis drugs. Moderate edema around the central veins. Foci of vacuolar dystrophy of hepatocytes. *x10*

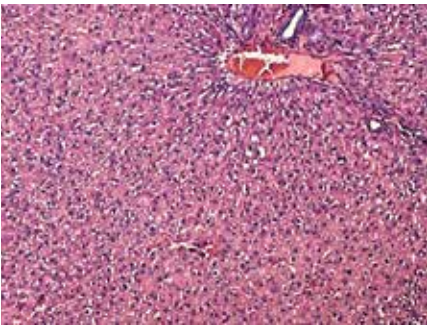


Рис. 6. Печень. Комплекс ПТП. Тотальная вакуольная дистрофия гепатоцитов. Единичные клетки в состоянии баллонной дистрофии. *x10*
Fig. 6. Liver. The combination of antituberculosis drugs. Total vacuolar dystrophy of hepatocytes. Single cells in balloon dystrophy state. *x10*

Таблица 8. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений в печени у 10 крыс из каждой опытной группы (у одной крысы могло быть несколько патологических изменений)
Table 8. Semi-quantitative evaluation of liver pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group (one rat could have several pathologic changes)

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Вакуольная дистрофия очаговая	1	6	6	5	5
Вакуольная дистрофия тотальная	3	1	3	0	0
Баллонная дистрофия очаговая	2	1	2	0	0
Баллонная дистрофия тотальная	6	0	0	0	0
Мелкие микронекрозы единичные	3	3	9	2	6
Мелкие микронекрозы множественные	6	2	12	0	0
Крупные микронекрозы единичные	4	0	0	2	8
Крупные микронекрозы множественные	8	0	0	0	0
Итого		13	32	9	19

у крыс ОГ2 – 17 баллов (табл. 7). Таким образом, применение коэнзима Q10 снизило на 43,3% интенсивность токсической кардиомиопатии, вызванной комплексом ПТП.

Печень. У крыс КГ особенностей структуры органа не отмечено (рис 4).

У большинства крыс ОГ1 в печени были найдены очаги вакуольной дистрофии разных размеров (рис. 5).

У одной крысы вакуольная дистрофия гепатоцитов была тотальной. На ее фоне встречались единичные клетки в состоянии баллонной дистрофии (рис. 6).

У некоторых крыс были обнаружены единичные или множественные очаги микронекроза небольших размеров. Из 10 крыс ОГ2 у 5 была выявлена умеренно выраженная вакуольная дистрофия гепатоцитов, у 2 найдены крупные очаги некроза. Выраженность патологических изменений печени у крыс ОГ1 составила 32 балла, у крыс ОГ2 – 19 бал-

лов (табл. 8). Применение коэнзима Q10 снизило на 40,6% интенсивность морфологических признаков гепатотоксичности, вызванной комплексом ПТП.

Почка. Структура почек крыс КГ была без особенностей. Встречался лишь умеренный периваскулярный отек в экстаемедуллярной зоне (рис. 7).

У большинства крыс ОГ1 были обнаружены признаки интерстициального гломерулонефрита в виде расширения просвета капсулы клубочков, полнокровии их капилляров, вакуолизации эндотелия капилляров (рис. 8), лапчатости клубочков (рис. 9).

Признаки тубуло-интерстициального нефрита в виде дистрофических и деструктивных изменений эпителия извитых канальцев были обнаружены у 4 крыс (рис. 9) в виде очагов микронекроза в разных зонах – у 6 (рис. 8). Повреждения структуры почки сопровождались усилением периваскулярного отека и появлением очагов отека интерстиция органа. Применение коэнзима Q10 привело к ослаблению токсического влияния комплекса ПТП на ткань

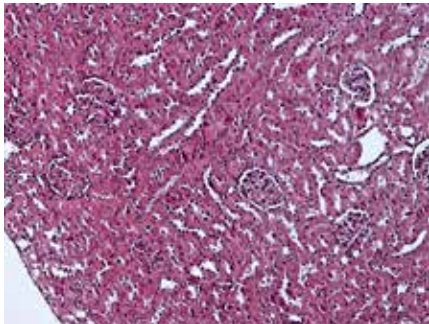


Рис. 7. Почка. Контроль. Кортиковая и юкстамедуллярная зона. *x10*
Fig. 7. Kidney. Control. Cortical and juxtamedullary area. *x10*

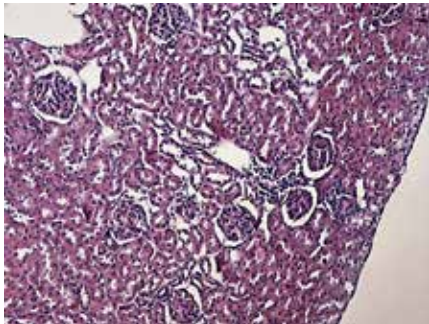


Рис. 8. Почка. Комплекс ПТП. Умеренный очаговый отек интерстиция. Просвет капсулы клубочков расширен, капилляры полнокровны, эндотелий вакуолизирован. Мелкий очаг некроза извитых канальцев в корковой зоне. *x10*
Fig. 8. Kidney. The combination of antituberculosis drugs. Moderate focal edema of the interstitium. The lumen of the tubular capsule is dilated, capillaries are full blooded, endothelium is vacuolized. Small focus of necrosis of convoluted tubules in the cortical zone. *x10*

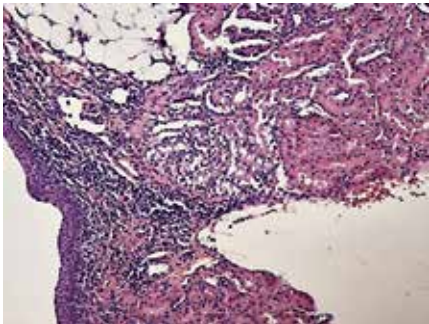


Рис. 9. Почка. Комплекс ПТП. Крупный очаг некроза извитых канальцев. Очаг деструкции эпителия дистальных канальцев. Лапчатый клубочек. Клубочек с атрофией капиллярной сети. *x10*
Fig. 9. Kidney. The combination of antituberculosis drugs. A large necrotic focus of the convoluted tubules. Foci of destruction of distal tubule epithelium. A tuft. A tuft with capillary network atrophy. *x10*

Таблица 9. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений в почках у 10 крыс из каждой опытной группы

Table 9. Semi-quantitative evaluation of liver pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Периваскулярный отек умеренный	1	3	3	6	6
Периваскулярный отек сильный	2	4	8	0	0
Умеренный очаговый отек интерстиция	3	2	6	0	0
Признаки интракапиллярного гломерулонефрита:					
Расширение просвета капсулы, полнокровие капилляров, вакуолизация эндотелия клубочков	4	7	28	5	20
Лапчатость клубочков	5	7	35	5	25
Атрофия капиллярной сети клубочков	6	2	12	0	0
Деструкция клубочков	7	1	7	0	0
Признаки тубуло-интерстициального нефрита					
Очаговая дистрофия эпителия извитых канальцев	5	5	25	1	5
Микронекрозы	7	6	42	3	21
Итого		37	166	20	77

почки, что выражалось в снижении интенсивности проявления патологических изменений и уменьшении числа животных, у которых эти изменения были выявлены (табл. 9). Выраженность патологических изменений структуры почек у крыс ОГ1 составила 166 баллов, у крыс ОГ2 – 77 баллов. Таким образом, при применении коэнзима Q10 интенсивность морфологических признаков нефротоксичности, вызванной комплексом ПТП, снизилась на 53,6%.

Обсуждение и заключение

Применение в течение 21 дня комплекса ПТП (Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z) привело к развитию целого спектра токсических реакций у крыс. Изменения со стороны миокарда в виде удлинения интервалов QT и RR, снижения ЧСС и массового коэффициента сердца, наличия морфологических изменений миокарда, вероятно, связаны с моксифлоксацином и бе-

даквилином, кардиотоксический потенциал которых описан в литературе. Значимое повышение уровня АЛТ, снижение альбумина и общего белка, увеличение массового коэффициента печени и повреждение ее структуры свидетельствуют о гепатотоксичности, характерной для всех препаратов, кроме линезолида. С большой вероятностью воздействием линезолида обусловлено снижение показателей периферической крови, нарушение электролитного баланса, некоторые изменения поведенческих реакций. При применении коэнзима Q10 наблюдалось значимое ослабление проявлений кардио-гепато-, гемато- и нефротоксичности на функциональном и морфологическом уровнях. Нейропротекторное

действие коэнзима Q10 оценить не удалось из-за слабо выраженных изменений поведенческих реакций у крыс на комплекс ПТП по сравнению с контролем. Тем не менее, нейропротективные свойства коэнзим Q10 описаны в литературе при различной неврологической патологии в клинике и продемонстрированы на экспериментальных моделях, где использовали более высокие дозы и внутривенный или внутривентрикулярный способ введения [9]. Благодаря широкому спектру токсикомодифицирующего действия, доказанному в условиях эксперимента, коэнзим Q10 может быть рекомендован для клинических исследований с целью улучшения переносимости противотуберкулезной терапии.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48-53.
2. Головкин А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л. Универсальность феномена «нейротоксичность» (обзор литературы) // Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 4-16.
3. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей", ЕЭС, Страсбург, 1986 // Ланималогия. – 1993. – № 1. – С. 29.
4. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 338-340.
5. Кукурика А.В. Удлинение интервала QT при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 11-12. – С. 67-74.
6. Можожкина Г.Н., Самойлова А.Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулезных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5-6. – С. 78-82.
7. Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов. Медицина: теория и практика. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 48-62.
8. Arenas-Jal M., Suñé-Negre J.M., García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges // Comprehensive reviews in food science and food safety. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 574-594.
9. Bagheri S., Haddadi R., Saki S., Kourosh-Arami M., Rashno M., Mojaver A., Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article // Front Neurosci. – 2023. – № 17. – P. 1188839.
10. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10 // J. Am. Coll. Nutr. – 2001. – № 20. – P. 591-598.
11. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. Tissue-level dynamics and redox state of Coenzyme Q10 in rats after intravenous injection of Ubiquinol // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2018. – № 52. – P. 690-693.
12. Lenaz G., Fato R., Formigini G., Genova M.L. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport // Mitochondrion. – 2007. – № 7. – P. S8-33.
13. Zou F., Cui Z., Lou S., Ou Y., Zhu C., Shu C., Chen J., Zhao R., Wu Z., Wang L., Chen Z., Chen H., Lan Y. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database // Front. Pharmacol. – № 15. – P. 1338902.
14. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem // Curr Cardiol Rev. – 2018. – Vol.14, № 3. – P. 164-174.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48-53. (In Russ.)
2. Golovko A.I., Ivitsky J.J., Ivanov M.B., Rejnyuk V.L. Universality of the phenomenon of «neurotoxicity» (literature review). *Toxicological Review*, 2021, vol. 29, no. 5, pp. 4-16. (In Russ.)
3. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, EEC, Strasbourg, 1986. *Lanimalogiya*, 1993, no. 1, pp. 29. (In Russ.)
4. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of Coenzyme Q10. *RMJ*, 2008, vol. 16, no. 5, pp. 338-340. (In Russ.)
5. Kukurika A.V. QT-interval prolongation in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 11-12, pp. 67-74. (In Russ.)
6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Neurotoxic adverse effects of antimicrobial and anti-tuberculous drugs. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 5-6, pp. 78-82. (In Russ.)
7. Sukhanov D.S., Alekseeva Yu.S., Timofeev E.V. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Meditsina: Teoriya i Praktika*, 2023, vol. 8, no. 2, pp. 48-62. (In Russ.)
8. Arenas-Jal M., Suñé-Negre J.M., García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 574-594.
9. Bagheri S., Haddadi R., Saki S., Kourosh-Arami M., Rashno M., Mojaver A., Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. *Front Neurosci.*, 2023, no. 17, pp. 1188839.
10. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, no. 20, pp. 591-598.
11. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. Tissue-level dynamics and redox state of Coenzyme Q10 in rats after intravenous injection of Ubiquinol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2018, no. 52, pp. 690-693.
12. Lenaz G., Fato R., Formigini G., Genova M.L. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*, 2007, no. 7, pp. S8-33.
13. Zou F., Cui Z., Lou S., Ou Y., Zhu C., Shu C., Chen J., Zhao R., Wu Z., Wang L., Chen Z., Chen H., Lan Y. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database. *Front. Pharmacol.*, no. 15, pp. 1338902.
14. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 164-174.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11

Язерян София Георгиевна

Аспирант

E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Полозкова Василиса Антоновна

К. б. н., научный сотрудник

E-mail: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Трещалин Михаил Иванович

К. б. н., научный сотрудник

E-mail: funky@beatween.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Переверзева Элеонора Рафаиловна

Д. б. н., главный научный сотрудник

E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней»
МЗ РФ

127473, Москва, ул. Достоевского, д.4, к.2

Тел. +7 (495) 631-15-15

Можокина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории
иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной
инфекции, ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА»

E-mail: mojokina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

G.F. Gause Research Institute for Development of New
Antibiotics

11 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021

Sophia G. Yazeryan

Post-Graduate Student

Email: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Vasilisa A. Polozkova

Candidate of Biological Sciences, Researcher

Email: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Mikhail I. Treschalin

Candidate of Biological Sciences, Researcher

Email: funky@beatween.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Eleonora R. Pereverzeva

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher

Email: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

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

Phone: +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis
Infection, Leading Researcher of Pharmacology and
Chemotherapy Laboratory, G.F. Gause Research Institute
for Development of New Antibiotics

Email: mojokina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 14.10.2024

Submitted as of 14.10.2024



Трудовые потери вследствие туберкулеза в России в 2010–2022 гг.

А.Н. РЕДЬКО¹, Ю.В. МИХАЙЛОВА², С.А. СТЕРЛИКОВ², А.Ю. МИХАЙЛОВ², Я.Ю. ПАНКОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, РФ

² ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить трудовые потери, связанные с туберкулезом.

Материалы и методы. На основании данных официального статистического наблюдения проведено моделирование ежегодных потерь трудового потенциала вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности и смерти от туберкулеза (ТБ).

Результаты. Установлено снижение потерь трудового потенциала вследствие временной утраты трудоспособности (ВУТ) и смерти при росте в последние три года стойких потерь трудоспособности из-за инвалидности по причине пандемии COVID-19. Более ¾ трудовых потерь связаны с инвалидностью вследствие туберкулеза. Имеется рост средней длительности случая туберкулеза с ВУТ, что может быть связано с ростом доли больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и ТБ в сочетании с ВИЧ. Выявлена тесная связь между числом трудовых потерь и показателем заболеваемости туберкулезом с ВУТ, между показателем распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и потерями вследствие инвалидности. Ожидается снижение доли трудовых потерь по причине инвалидности в связи с окончанием особого порядка ее продления.

Ключевые слова: туберкулез, временная утрата трудоспособности, инвалидность, смертность, потери трудового потенциала.

Для цитирования: Редько А.Н., Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю., Панкова Я.Ю. Трудовые потери вследствие туберкулеза в России в 2010–2022 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 80–87. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-80-87>

Labor Losses due to Tuberculosis in Russia in 2010–2022

A.N. REDKO¹, YU.V. MIKHAYLOVA², S.A. STERLIKOV², A.YU. MIKHAYLOV², YA.YU. PANKOVA²

¹ Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnodar, Russia

² Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate labor losses due to tuberculosis.

Subjects and Methods. Modeling of annual labor losses due to temporary and permanent disability and death from tuberculosis (TB) was carried out on the basis of official statistical surveillance data.

Results. Labor losses due to temporary disability (TD) and death were found to be decreasing, while permanent disability losses due to the COVID-19 pandemic have been increasing in the last three years. More than ¾ of labor losses are related to disability due to tuberculosis. The average duration of a tuberculosis case with temporary disability is growing, which may be associated with an increasing number of patients with multidrug-resistant tuberculosis and TB/HIV co-infection. It has been found that the number of labor losses and incidence of tuberculosis with temporary disability is strongly associated with prevalence of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and losses due to disability. The proportion of labor losses due to disability is expected to decrease due to the end of the special procedure for its prolongation.

Key words: tuberculosis, temporary disability, disability, mortality, loss of labor potential.

For citation: Redko A.N., Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Mikhaylov A.Yu., Pankova Ya.Yu. Labor losses due to tuberculosis in Russia in 2010–2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 80–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-80-87>

Для корреспонденции:
Панкова Яна Юрьевна
E-mail: pankovayy@mednet.ru

Correspondence:
Yana Yu. Pankova
Email: pankovayy@mednet.ru

Введение

Несмотря на успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ), он по-прежнему представляет глобальную проблему. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем ежегодном докладе регулярно оценивает число заболевших туберкулезом и умерших от него. Согласно этим оценкам, в 2022 г. заболело туберкулезом свыше 10,5 млн человек, а умерло от него свыше 1,2 млн. Туберкулез был второй причиной по числу смертей от инфекционных заболеваний (после COVID-19) [18]. Экономические затраты на проведение противотуберкулезных мероприятий в мире в 2022 г. составили 5792 млрд долларов США [18], а в Российской Федерации (2021 г.) – 106,6 млрд рублей [3].

При этом заболевают туберкулезом и умирают от него преимущественно лица молодого трудоспособного возраста [14, 18]. Максимум оценочного числа заболевших ТБ в мире приходится на мужчин в возрасте 25-44 лет (у женщин максимальная заболеваемость приходится на возрастные группы 15-34 года) [18]. Однако по ряду причин, среди которых важнейшее место занимают безработица, употребление алкоголя и наркотиков, болезней, вызванная ВИЧ, заболевание ТБ не всегда означает потерю человека в качестве трудовой единицы. Так, по данным аналитического обзора [15], в 2010-2011 гг. (более поздняя аналитика не проводилась) среди 35764 впервые выявленных больных туберкулезом в 18 субъектах РФ работающие составляли всего 29,9%; неработающие лица трудоспособного возраста составляли 52,7% (остальные группы включали в себя инвалидов, пенсионеров, дошкольников и учащихся). Таким образом, информация о возрастном-половом составе больных туберкулезом не дает достаточного представления о трудовых потерях вследствие ТБ. Вместе с тем, именно трудовые потери ведут к снижению производства национального валового продукта, из средств которого финансируется в том числе борьба с ТБ. В связи с этим трудовые потери целесообразно изучать для лиц, у которых туберкулез привел к постоянной или временной утрате трудоспособности, либо смерти. В настоящее время изучены потери трудового потенциала в результате смерти от ТБ за период 2015-2020 гг. [14]. Вопросы потерь вследствие инвалидности от ТБ изучены сравнительно слабо, большинство из них касается периодов пяти-, десяти- и более лет давности, поэтому нами они не рассматривались.

Представляет интерес работа Пшеничниковой И.М. и соавт. [6], в которой на региональном уровне (Пермский край) изучен социальный портрет лица, впервые признанного инвалидом по поводу ТБ (мужчина молодого возраста с бактериовыделением, направленный на медико-социальную экспертизу (МСЭ) по причинам позднего выявления и неэффективного лечения), выявляе-

но сравнительно слабое влияние ВИЧ-инфекции и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) на структуру первичной инвалидности, и в динамике – снижение доли трудоустроенных лиц среди впервые признанных инвалидами вследствие ТБ. В статье Тярсовой К.Г. и соавт. [16] проанализированы медико-социальные аспекты МСЭ при ТБ у взрослых. Инвалидизация населения по причине ТБ признана актуальным направлением анализа и требует внимания как с клинической, так и с правовой позиций. Научных публикаций за последние 10 лет, анализирующих трудовые потери при туберкулезе и возможных ассоциированных с этим явлением факторов, нам найти не удалось.

Цель исследования

Изучить трудовые потери, связанные с туберкулезом.

Материалы и методы

В РФ имеется хорошо развитая система статистического наблюдения, позволяющая провести оценку трудовых потерь вследствие заболеваний. В методике, разработанной Шмаковым Д.И. [2], экономический ущерб от потерь здоровья населения складывается из трех компонентов: заболеваемости, смертности и инвалидности [17]. Учитывая сравнительно небольшую долю работающих среди больных ТБ, для изучения трудовых потерь нами была взята заболеваемость с ВУТ, которая, с нашей точки зрения, наиболее точно отражает трудовые потери вследствие туберкулеза. Инвалидность и смертность от ТБ лишь частично отражают трудовые потери, связанные с туберкулезом, поскольку данные причины имеют место как у работающих, так и у неработающих больных ТБ.

Большинство показателей рассчитывали по официально утвержденным методикам [13], однако для некоторых приведенных ниже показателей был либо изменен знаменатель (для удобства их восприятия), либо предложена авторская методика их расчета. Так, заболеваемость с ВУТ определяли как отношение числа случаев ВУТ к числу занятых по данным Росстата [7-15]. Для удобства восприятия и сопоставления с показателем заболеваемости туберкулезом он рассчитывался не на 100 работающих, а на 100 тыс. занятых.

Следующие показатели рассчитывали только для соответствующего года, не учитывая возможные проспективные эффекты, которые учитываются при расчете потерь трудового потенциала.

Число потерянных человеко-лет вследствие временной утраты трудоспособности (ЧПЧЛ ВУТ) рассчитывалось как отношение числа дней утраты

Результаты

трудоспособности по причине туберкулеза к числу дней в году. Число потерянных человеко-лет вследствие инвалидности (ЧПЧЛ инв) рассчитывали исходя из допущения, что пациенты впервые признаются инвалидами равномерно в течение года и, соответственно, в среднем находятся на инвалидности приблизительно 6 месяцев, а повторно признанные инвалидами – целый год. При этом следует понимать, что инвалиды III группы не полностью потеряны в качестве трудового ресурса. Для того, чтобы учесть этот факт, использовали совокупные данные формы федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее – форма № 33), на основании которой для каждого года рассчитывали долю инвалидов I и II групп среди впервые выявленных больных и среди состоящих на учете. Также была использована форма 7-собес «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше», на основании которой определяли число лиц (в возрасте 18-54 лет для женщин и 18-59 лет для мужчин) впервые и повторно признанных инвалидами. Данный метод имеет ограничения, однако потенциально может давать приемлемые результаты. Полученная формула выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ЧПЧЛ}_{\text{инв}} = & 0,5 \times \text{ИВВТруд} \times \frac{\text{ф. 33, с. 9 + 10, гр. 4}}{\text{ф. 33, с. 8, гр. 4}} \\ & + \text{ИПовтТруд} \times \frac{\text{ф. 33, с. 9 + 10, гр. 7}}{\text{ф. 33, с. 8, гр. 7}} \end{aligned}$$

Где:

ЧПЧЛ_{инв} – число потерянных человеко-лет трудового потенциала в отчетном году вследствие инвалидности;

ИВВТруд – число лиц в возрасте 18-54 лет для женщин и 18-59 лет для мужчин, впервые признанных инвалидами (данные формы 7-собес);

ИПовтТруд – число лиц в возрасте 18-54 лет для женщин и 18-59 лет для мужчин, признанных инвалидами повторно (данные формы 7-собес);

с. – строка (номер строки в таблице 2100 «Контингенты больных активным туберкулезом, состоящих под наблюдением» формы № 33);

г. – графа (номер графы в таблице 2100 «Контингенты больных активным туберкулезом, состоящих под наблюдением» формы № 33).

Число потерянных человеко-лет в результате смерти рассчитывали, исходя из допущения, что количество летальных исходов равномерно распределено в течение года, и, в среднем, происходит потеря 6 месяцев жизни в результате каждого зарегистрированного случая смерти от туберкулеза. Статистическую обработку данных проводили в среде Microsoft Excel 2019 с использованием корреляционного анализа. При нормальном распределении данных применяли метод Пирсона (г).

Ключевым показателем, оказывающим влияние на социально-экономические эффекты при заболеваемости с ВУТ, является число дней, в течение которых работник был исключен из трудового процесса. Доля числа дней с ВУТ по причине туберкулеза представлена на рис. 1.



Рис. 1. Динамика доли дней временной нетрудоспособности по причине туберкулеза в период с 2010 по 2022 гг. в целом по РФ

Fig. 1. Changes in the proportion of days of temporary disability due to tuberculosis from 2010 to 2022 in the Russian Federation

Вплоть до 2020 г., несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом, его вклад в долю дней нетрудоспособности снижался достаточно медленно. С 2020 г. вклад ТБ в число дней утраты трудоспособности снизился существенно; это связано в том числе с пандемией COVID-19 (данная причина не входит в класс некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний). Среди некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний существенное снижение доли ТБ началось лишь в 2021 г. Показатель заболеваемости с ВУТ по причине туберкулеза имел тенденцию к снижению: с 52,1 на 100 тыс. занятых в 2010 г. до 18,9 на 100 тыс. занятых в 2022 г.; точно такую же тенденцию имел показатель заболеваемости ТБ, который в этот период снизился с 77,2 до 31,1 на 100 тыс. населения; между указанными показателями имеется тесная связь ($r=0,99$; $p<0,05$).

Средняя длительность одного случая утраты трудоспособности (СВУТ) не была постоянной и увеличивалась с 145,4 в 2010 г. до 201,3 в 2020 г.), после чего начала снижаться и в 2022 г. составила 181,3 дня. Логичным было предположить связь подобной динамики показателей с долей больных, требующих более длительного лечения, то есть с долей больных ТБ с МЛУ (у впервые выявленных (ВВ) больных ТБ и среди контингентов, состоящих на диспансерном наблюдении). На продолжительность лечения случая туберкулеза определенное влияние может оказывать ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекци-

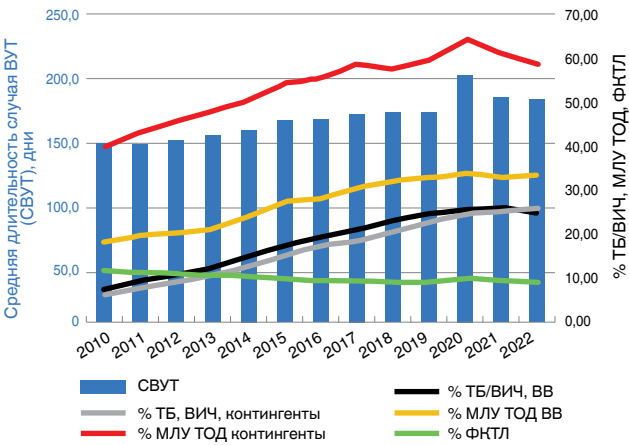


Рис. 2. Сопоставление динамики показателей: средней длительности одного случая временной утраты трудоспособности больных туберкулезом с долями больных МЛУ ТОД, ТБ/ВИЧ и ФКТЛ в 2010–2022 гг. в целом по РФ

Fig. 2. Comparison of changes in the rates: average duration of one case of temporary disability in tuberculosis patients versus the proportion of patients with MDR respiratory tuberculosis, TB/HIV and fibrous cavernous tuberculosis in 2010-2022 in the Russian Federation

ей (ТБ/ВИЧ), в связи с чем также целесообразно было изучить связь между долями больных ТБ/ВИЧ (среди ВВ и контингентов больных ТБ). И, наконец, есть форма туберкулеза, при которой пациенты подлежат более длительному лечению – фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ), в связи с чем логичным было изучить связь между СВУТ и долей больных ФКТЛ (рис. 2).

Наиболее тесная связь была между СВУТ и долей больных МЛУ ТБ среди контингентов больных ТОД с бактериовыделением ($r=0,932$; $p<0,05$), а также долей больных ТБ/ВИЧ в контингентах

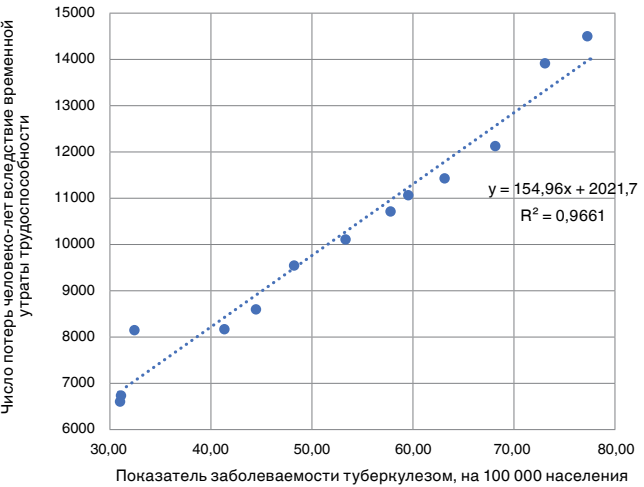


Рис. 3. Связь между числом потерь человеко-лет от временной утраты трудоспособности и показателем заболеваемости туберкулезом

Fig. 3. Association between the number of person-years lost due to temporary disability and tuberculosis incidence

больных туберкулезом ($r=0,931$; $p<0,05$). Несколько менее тесная связь была между этими же показателями у ВВ больных ТБ ($r=0,918$ и $r=0,919$ соответственно). Связь между СВУТ и долей больных ФКТЛ была обратной ($r=-0,742$), что противоречит выдвинутой гипотезе, при которой связь должна быть положительной.

ЧПЧЛ ВУТ в период с 2010 по 2022 гг. снизилось с 14503 до 6741 (табл. 1). Данный показатель выявлял сильную корреляцию с показателем заболеваемости туберкулезом (ПЗТ): $r=0,983$; $p<0,05$; это позволяло установить связь между указанными показателями, которая описывается линейным уравнением: ЧПЧЛ ВУТ=154,96 х ПЗТ + 2021,7 ($R^2=0,97$) (рис. 3).

При рассмотрении возрастной структуры инвалидизации вследствие туберкулеза у взрослых отмечается постепенное снижение доли инвалидов молодого трудоспособного возраста с ростом доли инвалидов старших возрастных групп (рис. 4).

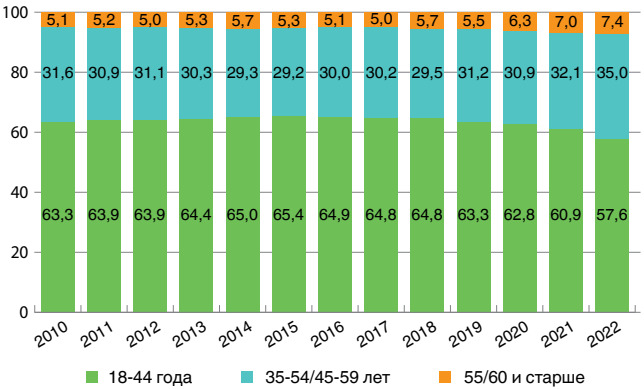


Рис. 4. Динамика возрастной структуры первичной инвалидности в 2010-2022 гг. в целом по РФ

Fig. 4. Changes in the age structure of primary disability in 2010-2022 in the Russian Federation

Следует отметить, что снижение доли инвалидов молодого трудоспособного возраста начало происходить лишь в последние 2 года, и их доля все еще остается достаточно существенной. Среди больных ТБ, признанных инвалидами повторно, она была несколько ниже и составляла 53,6% в 2022 г.

Динамика числа трудовых потерь вследствие инвалидности (ТПИ) по причине туберкулеза и ее связь с показателями заболеваемости и распространенности туберкулеза представлена на рис. 5.

При оценке динамики числа ТПИ по причине туберкулеза следует учитывать, что в ходе пандемии COVID-19 с 02 октября 2020 г. до 01 июня 2022 г. был установлен временный порядок установления инвалидности, в ходе которого гражданам, у которых в данный период наступало время переосвидетельствования, статус инвалида продлевался заочно. Таким образом, для оценки связи между числом потерь вследствие инвалидности и показателями, характеризующими эпидемическую ситуацию по

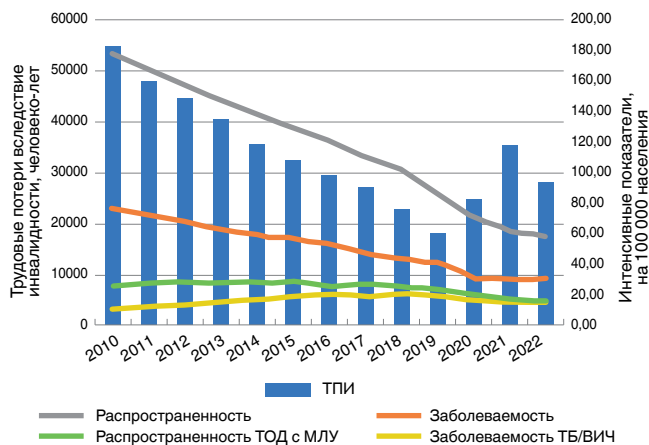


Рис. 5. Динамика ТПИ по причине туберкулеза и показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по туберкулезу, в том числе – с отдельными клиническими показателями

Fig. 5. Changes in labor losses due to disability caused by tuberculosis and rates characterizing the tuberculosis situation including certain clinical rates

туберкулезу, целесообразно использовать период с 2010 по 2019 гг. Установлена тесная связь между ТПИ по причине ТБ и показателем заболеваемости туберкулезом ($r=0,990$; $p<0,05$); распространенности туберкулеза ($r=0,995$; $p<0,05$), в том числе – ФКТЛ ($r=0,997$). Связь ТПИ с распространенностью МЛУ ТБ с бактериовыделением была лишь средней силы ($r=0,531$; $p<0,05$), а связь с распространенностью ТБ/ВИЧ имела обратный характер ($r=-0,937$), что противоречило гипотезе об увеличении потерь вследствие инвалидности у пациентов с сочетанной инфекцией. Трудовые потери вследствие смерти от туберкулеза сравнительно малы и вместе с остальными показателями приведены в табл. 1.

В динамике отмечается снижение в структуре доли трудовых потерь вследствие туберкулеза, сопровождающееся ростом доли потерь вследствие инвалидности. Данная ситуация обусловлена более быстрым снижением смертности по сравнению с инвалидностью.

Согласно данным выборочного исследования, проведенного Росстатом в 2017 г., средний возраст занятых составил 41 год, мужчины составляли 51,4% [12]. Это соответствует наиболее подверженной туберкулезу возрастнo-половой группе, чем в существенной мере объясняется тесная связь между показателями заболеваемости туберкулезом и заболеваемости туберкулезом с ВУТ. Также это соответствует верхней границе возрастной группы 18-44 года – наиболее распространенному возрасту первичной инвалидности по туберкулезу. Наибольшая длительность случая ВУТ по причине туберкулеза отмечалась в 2020 г., что может быть связано с началом пандемии COVID-19 и продлением листка нетрудоспособности, в том числе – в связи с дефицитом врачебных кадров, которые почти в половине регионов были направлены на борьбу с COVID-19 [1]. Единственное «выпадающее» значение корреляции между потерями вследствие ВУТ и заболеваемостью туберкулезом (рис. 3) также соответствует периоду начала пандемии COVID-19.

Подобно результатам исследования Пшеничниковой И.М. и соавт. [6], нами не было установлено тесной связи между ТБ/ВИЧ, МЛУ ТОД и трудовыми потерями вследствие инвалидности от ТБ; наиболее тесная связь была с показателем распространенности ФКТЛ, что вполне логично, поскольку эта клиническая форма имеет хроническое течение, сопровождается снижением функциональных возможностей пациента и без коллапсотерапевтического или хирургического лечения имеет неблагоприятный трудовой прогноз.

Таблица 1. Трудовые потери вследствие туберкулеза

Table 1. Labor losses due to tuberculosis

Годы	Заболеваемость с ВУТ		Инвалидность		Смертность		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2010	14503	18,5	54785	69,9	9115	11,6	78402
2011	13912	19,8	47890	68,2	8372	11,9	70174
2012	12123	18,9	44629	69,7	7280	11,4	64032
2013	11420	19,6	40365	69,2	6510	11,2	58295
2014	11053	21,1	35705	68,0	5719	10,9	52477
2015	10720	22,2	32350	66,9	5269	10,9	48338
2016	10117	23,0	29519	67,1	4339	9,9	43975
2017	9549	23,8	27064	67,4	3540	8,8	40153
2018	8592	25,0	22699	65,9	3146	9,1	34437
2019	8172	28,3	18094	62,6	2658	9,2	28924
2020	8152	23,0	24831	70,0	2472	7,0	35455
2021	6625	15,0	35299	79,9	2242	5,1	44165
2022	6741	18,3	28048	76,3	1982	5,4	36771

Более быстрое снижение доли трудовых потерь в результате смертности по сравнению с инвалидностью не вполне отражает истинную ситуацию. Это обусловлено ростом доли больных с ТБ/ВИЧ, у которых причиной смерти, как правило, выступает болезнь, вызванная ВИЧ, а не туберкулез [4]. Таким образом, часть смертей от болезни, вызванной ВИЧ, представляет собой скрытые случаи смерти от туберкулеза, что приводит к занижению трудовых потерь в результате смерти. С другой стороны, показатель повторной инвалидности в последние годы оказался искусственно завышен. После завершения временного порядка продления инвалидности, связанного с COVID-19, в 2023 г. ожидается снижение доли потерь в результате инвалидности.

Несмотря на то, что в данной работе был проведен анализ большого объема данных, необходимо отметить несколько ограничений исследования. Они связаны в первую очередь с тем, что непосредственные потери дней трудоспособности возможно определить только для заболеваемости с временной ее утратой, в то время как инвалидность и смертность скорее характеризуют потерю трудового потенциала, так как касаются как работающих, так и неработающих лиц. Кроме того, разные события, например, инвалидность и смерть в отдельных случаях могут происходить у одного и того же человека, что ведет к дублированию потерь трудового потенциала. В наше исследование не включены сведения по заболеваемости с ВУТ в уголовно-исполнительной системе (УИС) России, а также в Федеральном медико-биологическом агентстве; впрочем, число таких потерь невелико: по доступным нам последним данным о числе дней нетрудоспособности вследствие туберкулеза (форма заб-3 «Сводный отчет о заболеваниях и временной нетрудоспособности лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы» за 2017 г.), в УИС вследствие

туберкулеза было потеряно 459 человеко-лет, т.е. в 20 раз меньше, чем в медицинских организациях регионального подчинения. Учитывая ускоренную динамику снижения заболеваемости туберкулезом в учреждениях УИС [5], незначительное влияние учреждений УИС на данный показатель, вероятнее всего, сохраняется. Число больных ТБ, наблюдающихся в медицинских организациях ФМБА, мало (в 2022 г. – существенно менее 1 тысячи пациентов); таким образом, это исключение также не играет существенной роли.

Выводы

1. Средняя длительность одного случая туберкулеза с ВУТ растет, что может быть связано с ростом доли больных МЛУ ТБ и ТБ/ВИЧ.
2. Имеется тесная количественная связь между числом потерь человеко-лет от ВУТ и показателем заболеваемости туберкулезом, позволяющая разработать математическую модель, с высокой достоверностью описывающую связь между указанными показателями и позволяющую прогнозировать число трудовых потерь вследствие ВУТ, исходя из показателя заболеваемости туберкулезом.
3. Число трудовых потерь вследствие инвалидности по причине туберкулеза наиболее тесно ассоциировано с показателями распространенности туберкулеза, особенно – ФКТЛ.
4. В настоящее время более $\frac{3}{4}$ трудовых потерь связаны с инвалидностью вследствие туберкулеза, что было обусловлено особым порядком продления инвалидности в период пандемии COVID-19. Мы ожидаем снижение доли трудовых потерь, связанных с инвалидностью. Тем не менее, они по-прежнему будут составлять более половины от общей доли трудовых потерь.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарев С.Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 года: данные оперативного мониторинга // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 312-327. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00074>
2. Об утверждении методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости, инвалидизации населения. Приказ от 10 апреля 2012 года Минэкономразвития № 192, Минздравсоцразвития № 323н, Минфина № 45н, Росстата № 114. URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=129302&dst=100014#XMENY2UvS9KnoUZE> [Дата обращения 27.01.2024].
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

REFERENCES

1. Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care provision to the population as of May 2020: routine monitoring data. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2020, no. 3, pp. 312-327. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00074>
2. On Approval of the Methodology for Calculating Economic Losses from Mortality, Morbidity and Disability of the Population. Edict no. 192 as of April 10, 2012 by the Ministry of Economic Development, Edict no. 323n by the Ministry of Health and Social Development, Edict no. 45n by the Ministry of Finance, Edict no. 114 by Rosstat. (In Russ.) Available: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=129302&dst=100014#XMENY2UvS9KnoUZE> Accessed January 27, 2024
3. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2022 year. Gosudarstvennyy doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2022]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2023, 368 p.

4. Письмо Минздрава России от 25 марта 2016 № 13-2/2-74.
5. Пономарев С.Б., Стерликов С.А., Пономарев Д.С., Кудрина В.Г., Панкова Я.Ю. Расчет и применение стандартизованных показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 4. – С. 304-329. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-4-304-329>
6. Пшеничникова И.М., Романова В.С., Рыжова О.Ю., Красильникова Е.И., Попова О.В. Динамика первичной инвалидности вследствие туберкулеза в Пермском крае за 2017-2021 годы // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32219> [Дата обращения: 27.01.2024].
7. Российский статистический ежегодник. 2016: Росстат. – Р76 Москва, 2016. – 725 с.
8. Российский статистический ежегодник. 2017: Росстат. – Р76 Москва, 2017. – 686 с.
9. Российский статистический ежегодник. 2019: Росстат. – Р76 Москва, 2019. – 708 с.
10. Российский статистический ежегодник. 2022: Росстат. – Р76 Москва, 2022. – 691 с.
11. Российский статистический ежегодник. 2023: Росстат. – Р76 Москва, 2023. – 701 с.
12. Ситуация на рынке труда в таблицах, графиках, диаграммах. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/situaz.pdf> [Дата обращения: 27.01.2024].
13. Стародубов В.И., Сон И.М., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш., Обухова О.В. Статистический анализ деятельности медицинских организаций: руководство. Москва: ЦРИО «ЦНИИОИЗ», 2017. – 107 с.
14. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и ее динамика в 2015-2020 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 40 – 65. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-40-65>
15. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – 312 с.
16. Тярсова К.Г., Алтунина М.М., Морозов А.М., Жуков С.В. Клинические аспекты медико-социальной экспертизы при туберкулезе у взрослых // Менеджер здравоохранения. – 2022. – № 5. – С. 20-27. <https://doi.org/10.37690/1811-0185-2022-5-20-27>
17. Шеломенцев А.Г., Малинина Е.С. Подходы к экономической оценке потерь здоровья населения // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2019. – Т. 8, № 27. – С. 241-246. <https://doi.org/10.26140/anie-2019-0802-0059>
18. Global tuberculosis report 2023. Geneva, WHO. Available at: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> [Accessed 27.01.2024]
4. Letter no. 13-2/2-74 by the Russian Ministry of Health as of March 25, 2016. (In Russ.)
5. Ponomarev S.B., Sterlikov S.A., Ponomarev D.S., Kudrina V.G., Pankova Ya.Yu. Calculation and application of standardized rates of HIV and tuberculosis incidence in penal institutions. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2023, no. 4, pp. 304-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-4-304-329>
6. Pshenichnikova I.M., Romanova V.S., Ryzhova O.Yu., Krasilnikova E.I., Popova O.V. Changes of primary disability caused by tuberculosis in Perm Krai for 2017-2021. *Modern Problems of Science and Education*, 2022, no. 6-1, (In Russ.) Available: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32219> Accessed January 1, 2024
7. *Rossiyskiy statisticheskiy yezhegodnik*, 2016, Rosstat. [Russian Statistics Annual. 2016 by Rosstat]. R76 Publ., Moscow, 2016, 725 p.
8. *Rossiyskiy statisticheskiy yezhegodnik*, 2017, Rosstat. [Russian Statistics Annual. 2017 by Rosstat]. R76 Publ., Moscow, 2017, 686 p.
9. *Rossiyskiy statisticheskiy yezhegodnik*, 2019, Rosstat. [Russian Statistics Annual. 2019 by Rosstat]. R76 Publ., Moscow, 2019, 708 p.
10. *Rossiyskiy statisticheskiy yezhegodnik*, 2022, Rosstat. [Russian Statistics Annual. 2022 by Rosstat]. R76 Publ., Moscow, 2022, 691 p.
11. *Rossiyskiy statisticheskiy yezhegodnik*, 2023, Rosstat. [Russian Statistics Annual. 2023 by Rosstat]. R76 Publ., Moscow, 2023, 701 p.
12. *Situatsiya na rynke truda v tablitsakh, grafikakh, diagrammakh*. [The situation on the labor market in tables, curves, and diagrams]. Available: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/situaz.pdf> Accessed January 27, 2024
13. Starodubov V.I., Son I.M., Leonov S.A., Weissman D.Sh., Obukhova O.V. *Statisticheskiy analiz deyatel'nosti meditsinskikh organizatsiy: rukovodstvo*. Moscow, TSRIO TSNIOIZ Publ., 2017, 107 p.
14. Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrina V.G., Mikhaylov A.Yu. Mortality from major infectious and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015-2020. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2022, no. 3, pp. 40-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-40-65>
15. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
16. Tyarsova K.G., Altunina M.M., Morozov A.M., Zhukov S.V. Clinical aspects of medical-social examination of tuberculosis in adults. *Manager of Health Care*, 2022, no. 5, pp. 20-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.37690/1811-0185-2022-5-20-27>
17. Shelomentsev A.G., Malinina E.S. Approaches to the economic assessment of health loss population. *Azimut Nauchnykh Issledovaniy: Ekonomika i Upravleniye*, 2019, vol. 8, no. 27, pp. 241-246. (In Russ.) <https://doi.org/10.26140/anie-2019-0802-0059>
18. Global tuberculosis report 2023. Geneva, WHO, Available: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> Accessed January 27, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
Тел. +7 (861) 262-97-59

Редько Андрей Николаевич

Д. м. н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, заслуженный деятель науки Кубани, отличник здравоохранения Российской Федерации
E-mail: RedkoAN@ksma.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kuban State Medical University,
Russian Ministry of Health
4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063
Phone: +7 (861) 262-97-59

Andrey N. Redko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Vice Rector for Research, Head of Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Honored Scientist of Kuban, Excellent Healthcare Worker of the Russian Federation
Email: RedkoAN@ksma.ru

ФГБУ «Центральный НИИ организации
и информатизации здравоохранения» Минздрава России
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11
Тел. +7 (495) 619-00-70

Михайлова Юлия Васильевна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник –
руководитель проектов
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Стерликов Сергей Александрович
Д. м. н., главный научный сотрудник
E-mail: sterlikov@list.ru

Михайлов Александр Юрьевич
К. э. н., ведущий научный сотрудник
E-mail: amikhaylov@yandex.ru

Панкова Яна Юрьевна
Научный сотрудник
E-mail: pankovayy@mednet.ru

Russian Research Institute of Health,
Russian Ministry of Health
11 Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone: +7 (495) 619-00-70

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

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: sterlikov@list.ru

Aleksandr Yu. Mikhaylov
Candidate of Economic Sciences, Leading Researcher
Email: amikhaylov@yandex.ru

Yana Yu. Pankova
Researcher
Email: pankovayy@mednet.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024



Туберкулез легких у ребенка с синдромом Нунан (клиническое наблюдение)

Л.Н. МИДАЕВА¹, М.Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Ю.А. ЯРОВАЯ¹, Е.Б. ВАСИЛЬЕВА¹,
Л.В. КЛОЧКОВА¹, Н.Д. ШИБАКОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ

² СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение редкого случая сочетания туберкулеза и наследственного заболевания (синдрома Нунан) у ребенка 14 лет. Синдром Нунан проявлялся множественными стигмами дизэмбриогенеза, пороком сердца, задержкой физического и полового развития, крипторхизмом, килевидной деформацией грудной клетки. В возрасте 6 лет мальчик имел двойной контакт с родственниками, страдающими туберкулезом с МБТ (+), профилактического лечения не получал. Туберкулез был обнаружен уже в возрасте 14 лет, когда на рентгенограмме были выявлены инфильтративные изменения в легком. Особенностью выявления был положительный тест Interferon-Gamma Release Assay (IGRA – T-SPOT TB) при отрицательной пробе с АТР. Бактериовыделения за весь период болезни не обнаружено, туберкулез не имел особенностей течения и был успешно излечен.

Ключевые слова: дети, синдром Нунан, туберкулез, пневмония, дифференциальная диагностика, иммунодиагностика.

Для цитирования: Мидаева Л.Н., Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Шibaкова Н.Д. Туберкулез легких у ребенка с синдромом Нунан (клиническое наблюдение) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 88–92. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-88-92>

Pulmonary Tuberculosis in a Child with Noonan Syndrome (A Clinical Case)

L.N. MIDAeva¹, M.E. LOZOVSKAYA¹, YU.A. YAROVAYA¹, E.B. VASILIEVA¹,
L.V. KLOCHKOVA¹, N.D. SHIBAKOVA²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Russia Health, St. Petersburg, Russia

² Children Infectious Hospital no. 3, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical observation of a rare case of concurrent tuberculosis and congenital disease (Noonan syndrome) in a 14-year-old child. Noonan syndrome manifested by multiple stigmas of dysembryogenesis, heart defect, delayed physical and sexual development, cryptorchidism, and keel-shaped chest deformity. At the age of 6 years, the boy was exposed to two relatives suffering from tuberculosis with a positive result of the sputum test, he received no preventive treatment. He was diagnosed with tuberculosis at the age of 14 years when infiltrative changes in the lung were detected by X-ray. During diagnosis, it is worth highlighting that the result of Interferon-Gamma Release Assay (IGRA – T-SPOT TB) was positive, while the result of the TRA test was negative. No bacterial excretion was detected during the entire period of the disease, tuberculosis had no specific course and was successfully cured.

Key words: children, Noonan syndrome, tuberculosis, pneumonia, differential diagnosis, immunodiagnosis.

For citation: Midaeva L.N., Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Klochкова L.V., Shibakova N.D. Pulmonary tuberculosis in a child with Noonan syndrome (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 88–92. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-88-92>

Для корреспонденции:

Мидаева Лейла Николаевна
E-mail: khamchieva@yandex.ru

Correspondence:

Leyla N. Midaeva
Email: khamchieva@yandex.ru

Введение

Синдром Нунан – мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуют дисморфные черты лица, низко посаженные и роторированные назад ушные раковины, короткая шея с крыловидными складками, деформации грудной

клетки, низкий рост, аномалии прикуса и врожденные пороки сердца (чаще правосторонние). У мальчиков нередко диагностируется крипторхизм. Фенотип больных с синдромом Нунан напоминает синдром Шерешевского-Тернера. Частота встречаемости 1:1000 – 2500 рожденных живыми детей [7]. На сегодняшний день известно, что синдром Нунан

обусловлен мутациями нескольких генов (PTPN11, SOS1, KRAS и др.) и относится к группе сходных по патогенезу заболеваний – RAS-патиям. RAS-патии – это класс наследственных заболеваний, имеющих в основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути (Ras/митоген-активируемая протеинкиназа). Данный путь является одним из решающих в развитии клетки и организма в целом, поскольку регулирует такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциацию клетки. Вследствие данных нарушений возникают задержка роста, черепно-лицевые и скелетные аномалии, задержка интеллектуального развития, а также различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 6]. Нередко у таких больных обнаруживается снижение уровня иммунитета [5]. Вследствие этого у пациентов с синдромом Нунан существует вероятность снижения иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) в тестах специфической иммунодиагностики. В научной литературе нами не найдено описаний случаев развития туберкулеза у детей с синдромом Нунан.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 14 лет, уроженец г. Санкт-Петербурга. Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, кольпита. Роды преждевременные на 36 неделе. Родился мальчик с массой тела 3500 г, длиной тела 51 см. При рождении отмечались признаки незрелости, стигмы дизэмбриогенеза. В раннем детстве установлен диагноз врожденного наследственного заболевания – синдром Нунан. Ребенок является инвалидом с детства. Наблюдается: кардиологом – по поводу врожденного порока сердца (стеноз клапана легочной артерии); неврологом – минимальная мозговая дисфункция, синдром нарушения внимания и когнитивных функций; хирургом – пупочная грыжа; офтальмологом – миопия слабой степени обоих глаз, птоз век, расходящееся косоглазие; андрологом – двусторонний крипторхизм; эндокринологом – задержка роста, полового и физического развития. В возрасте 3 лет оперирован по поводу врожденного порока сердца (операция – баллонная вальвулопластика стеноза легочной артерии).

Мальчик из неблагоприятных социально-бытовых условий, неполной семьи. Мать страдала алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфекцией, умерла в 2018 г. Ребенок является воспитанником центра содействия семейному воспитанию с 2018 г. Поводом для обследования на туберкулез было сохранение на рентгенограмме грудной клетки неполной регрессии инфильтративных изменений после терапии с диагнозом внебольничная пневмония.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован БЦЖ-М в возрасте 14 месяцев в связи с временным медицинским отводом по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции, рубчика нет. Динамика пробы Манту

с 2ТЕ: апрель 2006 г. – реакция отрицательная (перед вакцинацией вакциной БЦЖ-М); с 2007 г. по 2018 г. реакция положительная (с увеличением папулы от 7 до 13 мм). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в 2018 и 2019 гг. – отрицательные. С 6 лет (с 2011 по 2014 гг.) по поводу контакта с больными туберкулезом легких (тетя и дядя, очаг «смерти») состоял на учете в противотуберкулезном диспансере (ПТД). Превентивное лечение ребенок не получал по причине отказа родителей, регулярность обследований в ПТД не соблюдалась. Вновь направлен в ПТД в январе 2019 г. в связи с выявленной рентгенологической патологией после перенесенной пневмонии.

Анамнез заболевания. Заболел остро, повышение температуры до 40°C в течение 3 дней, сопровождалось кашлем и насморком. С 4 дня заболевания был госпитализирован в детский городской стационар общесоматического профиля с подозрением на пневмонию, где находился с диагнозом: Грипп. Среднедолевая правосторонняя пневмония, тяжелое течение. Получал неспецифическую антибактериальную терапию цефтриаксоном 7 дней и симптоматическое лечение. На 9 сутки был выписан из стационара с улучшением: нормализация температуры тела, купирование симптомов интоксикации и кашля. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), выполненной (16.01.2019 г.) до начала лечения, отмечена килевидная деформация грудной клетки, инфильтрация в S6 и средней доле правого легкого, легочный рисунок усилен в центральных отделах легких, имеются перибронхиальные изменения в прикорневых и нижнемедиальных отделах. Корни легких не структурны, расширены (рис. 1).



Рис. 1. Пациент Р. Обзорная рентгенограмма ОГК в задней проекции от 16.01.2019 г. В S6 и средней доле правого легкого определяется участок неоднородной инфильтрации легочной ткани и дистелектазы

Fig. 1. Patient R. Plain chest X-ray, posterior view, as of January 16, 2019. In S6 and middle lobe of the right lung, an area of heterogeneous infiltration of lung tissue and dystelectasis are visualized



Рис. 2. Пациент Р. КТ ОГК 12.04.2019 г., аксиальная проекция. Неоднородная инфильтрация по ходу междолевой плевры в S6 и S4 правого легкого, очаговая инфильтрация в S5 справа

Fig. 2. Patient R. Chest CT as of 4/12/2019, axial view. Heterogeneous infiltration along the interlobular pleura in S6 and S4 of the right lung, focal infiltration in S5 of the right lung are visualized

После проведенного лечения 25.01.2019 г. выполнена контрольная рентгенограмма ОГК: протяженность и интенсивность изменений в правом легком уменьшились, на границе средних и нижних отделов правого легкого определяется участок перибронхиальных изменений; видны сближения и деформации элементов легочного рисунка, на фоне которого дифференцируются ацинарные участки затемнения легочной ткани и мелкие дистелектазы. Интенсивность изменения легочного рисунка уменьшилась. Корни легких не структурны. После выписки из стационара в феврале 2019 г. направлен врачом-педиатром поликлиники на консультацию фтизиатра в связи с неполной регрессией инфильтрации в легочной ткани. В ПТД 11.03.2019 г. выполнена проба с АТР – результат отрицательный. Для уточнения поражения в легких 12.04.2019 г. была выполнена КТ ОГК: определяется неоднородная инфильтрация по ходу междолевой плевры в S6 и S4 правого легкого, очаговая инфильтрация в S5 справа. Внутригрудные лимфатические узлы обычной структуры и плотности, в размерах не увеличены (рис. 2).

С подозрением на туберкулез ребенок госпитализирован 25.04.2019 г. в детский инфекционный стационар в туберкулезное отделение.

При поступлении. Состояние средней степени тяжести. Физическое развитие низкое, гармоничное. Масса тела – 30,5 кг, рост – 140 см, что соответствует первым центильным коридорам. Питания удовлетворительного. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: частичный птоз обоих век, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, низкий

рост. Кожа чистая, бледная, выражен подкожный сосудистый рисунок. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 4 группах, единичные, мелкие, безболезненные, эластичные, подвижные. Плевромышечные симптомы отрицательные. В легких дыхание жесткое, без хрипов, частота дыхания 22 в минуту, укорочение перкуторного звука справа в задне-нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

На момент поступления. Клинический анализ крови: гемоглобин 132 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 262×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 57%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, лимфоциты – 32%, моноциты – 8%, СОЭ – 2 мм/ч. Биохимический анализ крови – без патологии. Общий анализ мочи – без патологии. Лабораторные данные на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию – отрицательные. Исследование аспирата из бронхов, смывов с ротоглотки на МБТ всеми методами (кратность не менее трех): микроскопия по Цилю – Нильсену, посевы на плотные и жидкие среды, ДНК МБТ – отрицательные в течение всего периода нахождения в стационаре. Решением врачебной комиссии 25.04.2019 г. назначен повторный курс неспецифической антибактериальной терапии цефотаксимом 10 дней с последующим контролем КТ ОГК.

Повторно проба с АТР 14.05.2019 г. – отрицательная, тест T-SPOT.TB от 23.05.2019 г. – положительный. При контрольной КТ ОГК от 27.05.2019 г. – инфильтративные изменения средней и нижней долей правого легкого без динамики по сравнению с 12.04.19 г.

Мальчик повторно представлен на врачебную комиссию 28.05.2019 г., где был установлен диагноз: A16.0. Инфильтративный туберкулез S4,5,6 правого легкого МБТ (-). Сопутствующий диагноз: синдром Нунан. Врожденный порок сердца. Минимальная мозговая дисфункция. Синдром нарушения внимания и когнитивных функций. Пупочная грыжа. Миопия слабой степени обоих глаз. Птоз век, расходящееся косоглазие. Двусторонний крипторхизм. Задержка роста, полового и физического развития.

Ребенок получил основной курс химиотерапии туберкулеза в течение 6 мес. Интенсивная фаза в условиях стационара – 60 доз (амикацин, изониазид, рифампицин, пиразинамид – Am H R Z, этамбутол был противопоказан по заключению офтальмолога). Фаза продолжения в условиях детского туберкулезного санатория – 120 доз (H-R-Z) в стандартных дозах. Переносимость противотуберкулезных препаратов хорошая. Также были назначены гепатопротекторы, витамины. При обследовании в ноябре 2019 г.: состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее. За период лечения прибавил в весе 4 кг. Проба с АТР 04.11.2019 – отрицательная. КТ ОГК 18.11.2019 г. при сравнении с исследованием

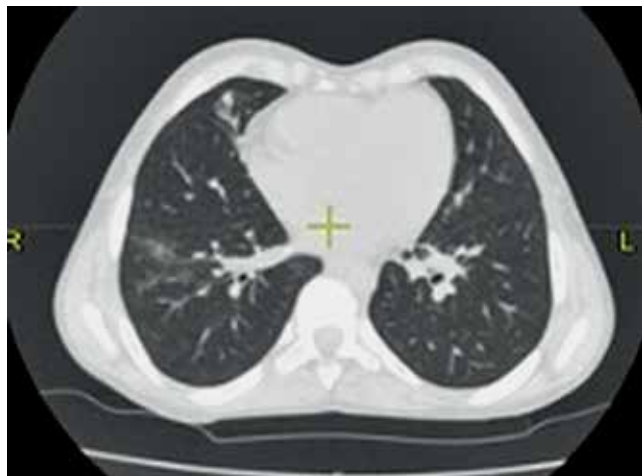


Рис. 3. Пациент Р. КТ ОГК 18.11.2019 г., аксиальная проекция. Положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений в правом легком

Fig. 3. Patient R. Chest CT as of November 18, 2019, axial view. Positive changes such as dissolution of infiltrative changes in the right lung are visualized

от 12.08.2019 г. – положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений в правом легком (рис. 3).

Решением врачебной комиссии 22.11.2019 г. ребенок переведен в III группу диспансерного наблюдения (ГДН) с диагнозом: Клиническое излечение инфильтративного туберкулеза S4,5,6 правого легкого с исходом в малые остаточные изменения.

За период наблюдения с ноября 2019 г. рецидива туберкулеза не выявлено, рентгенологическая картина стабильна (рис. 4).

Комментарий

Диагностика туберкулеза у данного пациента произошла несвоевременно, хотя было извест-



Рис. 4. Пациент Р. КТ ОГК 04.09.2020 г., аксиальная проекция. Без отрицательной динамики

Fig. 4. Patient R. Chest CT as of September 04, 2020, axial view. No negative changes are visualized

но, что он инфицирован МБТ, имел несколько факторов высокого риска заболевания. Эффективность применения иммунологических тестов для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей доказана в многочисленных исследованиях [1, 3], однако их возможности при отдельных наследственных заболеваниях требуют изучения [4]. Так, в данном случае проба с АТР была отрицательной, а лабораторный анализ с T-SPOT.TB был положительным, диагноз туберкулеза был установлен по клинико-рентгенологическим данным и подтвержден успешной химиотерапией. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть наследственного заболевания, наличие врожденного порока сердца, патологии центральной нервной системы, течение туберкулеза не было тяжелым, а переносимость химиотерапии была удовлетворительной, и после 6-месячного курса достигнут положительный клинико-рентгенологический эффект.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышников Л.А., Клевню Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – Т. 144, № 15. – С. 9-15.
2. Букаева А.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Синдром Нунан, вызванный мутацией р. S257L в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10. – Р. 93-97.
3. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, vol. 144, no. 15, pp. 9-15. (In Russ.)
2. Bukaeva A.A., Kotlukova N.P., Zaklyazminskaya E.V. Noonan syndrome as result of mutation p. s257l of gene RAF1: clinical case and review. *Russian Journal of Cardiology*, 2016, no. 10, pp. 93-97. (In Russ.)
3. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)

4. Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б., Хамчиева Л.Н., Мосина А.В., Гаврилов П.В. Изменения в легких у ребенка с болезнью Гоше: дифференциальная диагностика с диссеминированным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 47-51.
5. Тозлиян Е. В. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Нунан // Практика педиатра. – 2015. – № 1. – С. 45-53.
6. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 45-52.
7. Bhambhani V., Muenke M. Noonan syndrome // Am Fam Physician. – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 37-43.
4. Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Khamchieva L.N., Mosina A.V., Gavrilov P.V. Changes in the lungs of a child with Gaucher disease: differential diagnosis with disseminated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 47-51. (In Russ.)
5. Tozliyan E.V. Difficulties in the differential diagnosis of Noonan syndrome. *Praktika Pediatria*, 2015, no. 1, pp. 45-53. (In Russ.)
6. Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. Literature review. *Problems of Endocrinology*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 45-52. (In Russ.)
7. Bhambhani V., Muenke M. Noonan syndrome. *Am. Fam. Physician*, 2014, vol. 89, no. 1, pp. 37-43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел. +7 (812) 321-33-36

Мидяева Лейла Николаевна
Аспирант кафедры фтизиатрии
E-mail: khamchieva@yandex.ru

Лозовская Марина Эдуардовна
Д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Яровая Юлия Анатольевна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Васильева Елена Борисовна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: lklochkova@yahoo.com

СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3»
199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д.77/17
Тел. +7 (812) 321-33-36

Шибакowa Наталья Давыдовна
Заведующая фтизиатрическим отделением
E-mail: dib_3@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian
Ministry of Health
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100
Phone: +7 (812) 321-33-36

Leyla N. Midaeva
Post Graduate Student of Phthysiology Department
Email: khamchieva@yandex.ru

Marina E. Lozovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthysiology Department
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Yulia A. Yarovaya
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthysiology Department
Email: julia_yarovaya@mail.ru

Elena B. Vasilieva
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthysiology Department
Email: helenchern27@mail.ru

Lyudmila V. Klochkova
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthysiology Department
Email: lklochkova@yahoo.com

Children Infectious Hospital no. 3,
77/17 VO, Bolshoy Ave., St. Petersburg, 199106
Phone: +7 (812) 321-33-36

Natalia D. Shibakova
Head of Phthysiology Department
Email: dib_3@mail.ru

Поступила 15.09.2024

Submitted as of 15.09.2024



Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы)

Л.В. СЛОГОЦКАЯ¹, О.В. ЛОВАЧЕВА², Н.И. КЛЕВНО²

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре, основываясь на 43 источниках литературы, представлены современные сведения о вариантах развития туберкулезной инфекции у человека и доклинических проявлениях туберкулеза. Описаны направления научных исследований для создания тестов, позволяющих определить различные состояния взаимодействия организма человека и МБТ. Наиболее эпидемически важны тесты, выявляющие состояния крайне приближенные к туберкулезу и прогнозирующие его начало в короткое время, что позволило бы более эффективно и адресно проводить превентивную химиотерапию.

Ключевые слова: Туберкулезная инфекция, латентная туберкулезная инфекция, доклинический туберкулез, субклинический туберкулез, тесты на туберкулез.

Для цитирования: Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 93–101. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>

Stages of Tuberculosis Infection, What's New? (Literature Review)

L.V. SLOGOTSKAYA¹, O.V. LOVACHEVA², N.I. KLEVNO²

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia
² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review is based on 43 publications and it presents current information on variants of tuberculosis infection development in humans and preclinical manifestations of tuberculosis. It describes research trends aimed to develop tests to detect various states of interaction between the host and *M. tuberculosis*. The most epidemically important tests are those that can detect conditions very similar to tuberculosis and predict onset of tuberculosis in a short time allowing more effective and targeted preventive chemotherapy.

Key words: Tuberculosis infection, latent tuberculosis infection, preclinical tuberculosis, subclinical tuberculosis, tests for tuberculosis.

For citation: Slogotskaya L.V., Lovacheva O.V., Klevno N.I. Stages of tuberculosis infection, What's new? (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 93–101. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>

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

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

Введение

Исторически сложилось так, что для исследовательских целей, профилактики, диагностики и лечения инфекционный процесс при туберкулезе рассматривался как две фазы – латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) и туберкулез (заболевание). Это упрощение патогенеза туберкулеза было полезным и достаточным на определенном временном промежутке. Термин «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ) традиционно использовался для определения состояния стойкого иммунного ответа хозяина на стимуляцию антигенами МБТ, что

устанавливалось с помощью таких тестов, как туберкулиновые кожные пробы (ТКП) [15]. Вероятно, подразумевалось наличие в организме здорового человека только дормантных форм МБТ или даже элиминация МБТ при сохранении сенсибилизации организма человека.

Секвенирование генома *M. tuberculosis* в последнем десятилетии 20 века оказало огромное влияние на понимание биологии этого возбудителя [7]. В частности, в вирулентных штаммах *M. tuberculosis* была выявлена область хромосомы – (RD1), отсутствующая в вакцинном штамме (*M. bovis* BCG), которая кодирует два секретируемых антигена ESAT6 и CFP10.

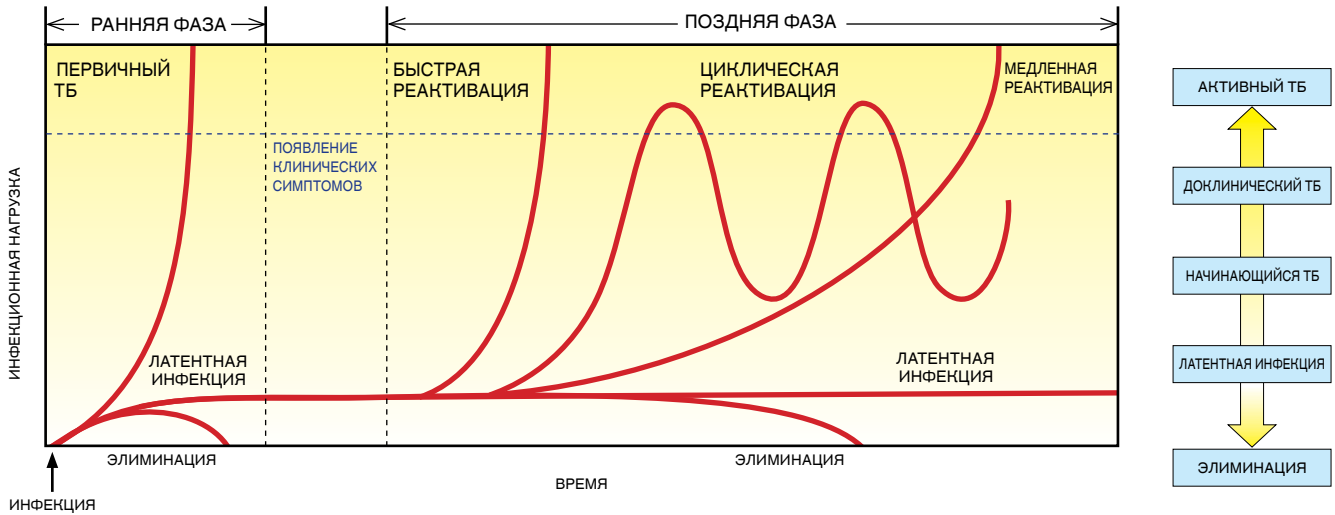


Рис. 1. Варианты развития туберкулезной инфекции (по Drain P.K., и соавт. 2018) [9]

Fig. 1. Variants of development of tuberculosis infection (according to Drain P.K. et al. 2018) [9]

Это позволило разработать тесты на выявление туберкулезной инфекции в организме человека с большей специфичностью, чем туберкулиновая кожная проба. Это были кожная проба со специфическими антигенами МБТ (ESAT6 и CFP10 или в варианте ESAT6 – CFP10) и лабораторный анализ высвобождения интерферона (IFN)- γ (тесты IGRA), которые получили широкое распространение.

Сложилась ситуация, когда еще нет технологий, позволяющих обнаружить минимальное количество *M. tuberculosis* у инфицированных ими людей, не заболевших ТБ, но имеются тесты, которые определяют высокоиммуногенные антигены экспрессируемые этими МБТ. Это привело к тому, что основное внимание исследователей было уделено выявлению реакций человека (хозяина) на *M. tuberculosis* как на суррогат процесса для обнаружения самой МБТ. Были усовершенствованы коммерческие лабораторные тесты IGRA, в которых либо цельная кровь, либо мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) обследуемого человека стимулируются антигенами

ESAT6 и CFP10 с количественной оценкой ответа в виде IFN- γ [18].

При этом стало ясно, что положительные реакции (кожная пробы со специфическими антигенами МБТ (ESAT6 и CFP10 или в варианте ESAT6 – CFP10) и тесты IGRA обнаруживают не дормантную (латентную) стадию МБТ, а уже стадию репликации с метаболической активностью МБТ. Поэтому при отсутствии проявлений ТБ для характеристики таких состояний ВОЗ в 2020 г. предложила формулировать термин «туберкулезная инфекция» [39].

Не вызывало сомнений и то, что состояние ТИ является гетерогенным [13, 23], и путь до манифестного туберкулеза (собственно заболевания) более сложный и включает переход состояний между собой в обоих направлениях. Так Drain P.K., и соавт. в 2018 г. [9] предложили свою схему вариантов развития туберкулезной инфекции (рис. 1)

Авторы подчеркивали возможность как прогрессирования, так и регрессирования процесса на любом этапе. Состояния туберкулезной инфекции в организме человека и критерии их идентификации представлены в таб. 1

Таблица 1. Состояния туберкулезной инфекции (по Drain P.K. и соавт., 2018) [9]

Table 1. The condition of tuberculosis infection (according to Drain P.K. et al. 2018) [9]

Состояние ТБ инфекции	Наличие критериев в разных фазах инфекции				
	Инфицирование	Наличие жизнеспособной <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i> в метаболически активном состоянии, что указывает на прогрессирование инфекции	Рентгенологические изменения или наличие бактериовыделения	Симптомы активного заболевания
Элиминация ТБИ	x				
ЛТИ	x	x			
Начальный ТБ	x	x	x		
Доклинический ТБ	x	x	x	x	
Активный туберкулез	x	x	x	x	x

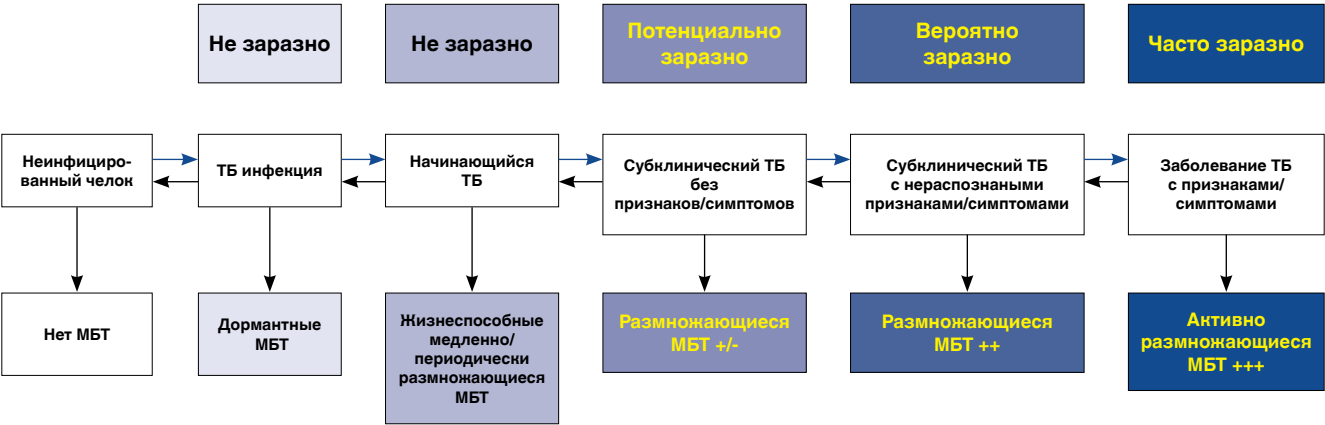


Рис. 2. Схема спектра ТИ по Migliori G B и соавт. [29]
Fig. 2. The chart of tuberculosis infection spectrum according to Migliori G.B. et al. [29]

Схема, предложенная Migliori G.B. и соавт. [29], представлена на рис. 2. Она включает следующие состояния после инфицирования МБТ: *туберкулезная инфекция; начинающийся туберкулез (ТБ); субклинический ТБ без признаков/симптомов; субклинический ТБ с нераспознанными признаками /симптомами и, наконец, заболевание туберкулезом с признаками /симптомами*. Эти состояния регулируются: с одной стороны метаболической активностью возбудителя (покой, прерывистая репликация, активная репликация), с другой – врожденным и приобретенным иммунитетом хозяина [9, 10].

Субклинический ТБ нередко представляется как стадия, предшествующая нескольким неделям или месяцам выявлению манифестного ТБ. Это не всегда так, поскольку некоторые люди с субклиническим ТБ никогда не достигают статуса «заболевания ТБ», у них МБТ или спонтанно регрессируют в дормантное состояние или даже могут быть элиминированы [20].

Одна из основных проблем заключается в том, что люди, которые постоянно или периодически выделяют МБТ, как это может происходить при субклиническом туберкулезе, могут являться важными источниками передачи инфекции в обществе. Это зависит от свойств МБТ, продолжительности контакта, восприимчивости контактеров. Люди с субклиническим туберкулезом могут быть упущены как распространители инфекции, особенно в условиях, когда культуральное исследование мокроты на МБТ не включено в алгоритм по выявлению случаев заболевания [9, 12, 29]. D. Dowdy и соавт. в ходе исследований распространенности в популяции лиц с недиагностированным культурально-положительным туберкулезом выявили, что МБТ могут быть обнаружены в мокроте за 13,5 месяцев до появления клинической картины болезни [8]. Следовательно, необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы полностью оха-

рактеризовать вклад субклинического туберкулеза в передачу *M. tuberculosis* в популяции.

В настоящее время мало что известно о продолжительности начинающегося и субклинического ТБ (по схеме [29]). С учетом изменчивого (меняющего направление развития) естественного течения процесса время от момента инфицирования МБТ, формирования латентной (дормантной) туберкулезной инфекции или метаболически активной туберкулезной инфекции (состояния ТИ) и фаз субклинического туберкулеза до наступления болезни может варьировать от недель до десятков лет или (значительно чаще) никогда не наступить. Продолжительность каждого состояния может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. При этом у лиц, живущих с ВИЧ, субклинический период может быть очень коротким и прогрессировать до ТБ за несколько недель [29].

Состояние, обозначенное термином «начинающийся ТБ», предшествующее субклиническому ТБ, является наиболее трудным для распознавания, поскольку доказательств крайне мало: МБТ жизнеспособны, и, вероятно, периоды покоя чередуются с периодами медленной метаболической активности и размножения. Диагностические тесты на ТИ (кожные пробы и тесты IGRA) остаются положительными при *начинающемся ТБ* и в последующих состояниях, вплоть до заболевания ТБ. Не существует утвержденных инструментов для диагностики *начинающегося ТБ* [9]. В будущем новые биомаркеры, вероятно, позволят более точно диагностировать начинающийся ТБ с вероятностью прогрессирования до субклинического или даже клинического ТБ. Уже имеются перспективные исследования по выявлению сигнатур рибонуклеиновой кислоты (РНК) хозяина [11, 28, 33, 42]. Например, сигнатуры РНК хозяина могут с хорошей диагностической эффективностью различать больных ТБ и лиц без ТБ [17].

Интересным является проведенное сравнение двух тестов: определения сигнатуры РНК хозяи-

на в качестве теста на начинающийся ТБ и теста IGRA – в качестве теста на туберкулезную инфекцию. Среди 480 человек, принявших участие в исследовании, на исходном уровне 50% имели положительный тест на ТИ, тогда как лишь 15% – на начинающийся туберкулез. Через 24 месяца оценили точность этих тестов по прогнозированию случаев заболевания ТБ. Тест IGRA и тест сигнатуры РНК крови соответственно: чувствительность – 62% и 39%, специфичность – 50% и 86%, положительная прогностическая ценность (PPV) 3,3% и 6,9%, прогностическая отрицательная ценность (NPV) – 98% и 98%. Число лиц, подлежащих превентивной химиотерапии для предотвращения наступления ТБ, в течение 24 месяцев было: 50 по тесту IGRA (с пятью случаями не выявленного ТБ), и 24 – по сигнатуре РНК крови (с восемью случаями не выявленного ТБ) [12].

Вопрос о возможности отличить хорошо выявляемую туберкулезную инфекцию от начинающегося и субклинического (доклинического) туберкулеза пока не имеет решения, которое необходимо для выявления лиц, находящихся ближе всего к заболеванию [24]. Научные поиски проводятся по тем же основным направлениям: обнаружение биологических маркеров, производимых хозяином, и маркеров самого возбудителя. Маркеры, полученные от хозяина, обычно включают компоненты иммунного ответа, такие как антитела (IgG и IgA против определенных антигенов МБТ), цитокины (IFN- γ , VEGF, TNF- α , IL-2, IL-17A, IL-6, IL-10), метаболиты и транскрипционные профили, указывающие на воздействие или инфицирование МБТ [23].

Для изучения развития состояний ТИ использовалась и позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (ПЭТ-КТ), при которой выявлялись внутригрудные структуры, демонстрирующие повышенное поглощение меченой радиоактивным изотопом фтор-дезоксиглюкозы (FDG). Так N. Ghesani и соавторы сообщили о пяти случаях ТБ у лиц, которые не имели клинических симптомов, имели нормальные рентгенограммы органов грудной клетки и положительные результаты теста QuantiFERON. Четверо участников продемонстрировали повышенное поглощение FDG на ПЭТ-КТ в лимфатических узлах средостения. Ни у одного не было поглощения FDG в легких, ни один не имел рентгенологических критериев увеличения лимфатических узлов [16].

Большое значение ПЭТ-КТ имеют для оценки риска прогрессирования туберкулезной инфекции у лиц, живущих с ВИЧ. У них установлено повышенное поглощение FDG, что трактовалось как проявление субклинического туберкулеза с вероятностью развития заболевания туберкулезом в ближайшие 6 месяцев [13]. Исследования Yu W.Y. и соавторов показали, что МБТ может сохраняться в лимфатических узлах после медикаментозного ле-

чения, и повышение поглощения FDG в этих тканях связано с прогрессированием ТИ. Было показано, что лица с субклиническим состоянием значительно чаще имели повышенное поглощение FDG именно в лимфатических узлах средостения (80% против 32%, $p=0,022$), а не в шейных и подмышечных. Кроме того, повторная ПЭТ-КТ через шесть месяцев после превентивной терапии (ПТ) изониазидом или стандартного лечения ТБ показала, что у всех пациентов отмечалось снижение поглощения FDG в паренхиме легких и/или лимфатических узлах средостения [41].

Результаты экспериментальных исследований на макаках *Surolagus* с использованием этого метода приблизили нас к пониманию состояний развития туберкулезной инфекции, оценке иммунных ответов на специфичные антигены МБТ и причин эффективности/неэффективности превентивной химиотерапии при ТИ [14].

Разумеется, нужны более практичные биомаркеры, фиксирующие прогрессирование ТИ до субклинического ТБ, поскольку ПЭТ-КТ – дорогое исследование с высокой дозой облучения.

Микробиологические биомаркеры *M. tuberculosis*.

Тесты, основанные на выявлении реакции хозяина на *M. tuberculosis*, в итоге ограничены их неспособностью отличить сенсibilизированных, но неинфицированных МБТ людей (у которых инфекция могла быть устранена в результате реакции хозяина или химиопрофилактики) от тех, кто все еще является носителем жизнеспособной инфекции. Разделение этих состояний требует обнаружения микобактериальных факторов, а не факторов хозяина [29]. Это ограничение проложило путь к исследованиям с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления присутствия ДНК *M. tuberculosis* в различных клетках и тканях организма хозяина. Интерес к обнаружению ДНК *M. tuberculosis* в качестве биомаркера ТИ и субклинических состояний приобрел новый импульс с открытием факта, что ДНК *M. tuberculosis* может быть обнаружена в гемопоэтических стволовых клетках, полученных из периферической крови IGRA-положительных лиц, не имеющих клинико-рентгенологических симптомов [36]. ПЦР также обнаруживала ДНК *M. tuberculosis* (бессимптомно) в периферической крови у 79% лиц, контактировавших с ТБ, чаще это было у ВИЧ-позитивных, чем у ВИЧ-негативных лиц. Назначение превентивной химиотерапии ВИЧ-позитивным участникам снизило распространенность ДНК *M. tuberculosis* в крови с 95% до 54% после лечения. Так впервые было показано, что биомаркер реагирует на лечение [5].

Биомаркеры в крови, полученные от патогена, включают специфические последовательности ДНК или РНК МБТ и антигены, обнаруживае-

мые в крови, такие как микробная бесклеточная ДНК (cfDNA), IS6110, IS1081, липоарабиноманнан (LAM), ESAT-6 и CFP-10. Они в основном используются для диагностики заболевания туберкулезом.

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в тестах амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) являются типичными методами прямого обнаружения туберкулеза путем нацеливания на специфические последовательности ДНК или РНК, уникальные для МБТ [22]. Новые методы, такие как цифровая ПЦР (dPCR) и капельная цифровая ПЦР (ddPCR), оказались также эффективными [17, 26].

Очевидно, из-за большой распространенности явления необходимы также тесты на выявление ЛТИ, а именно стадии персистирования dormantных форм МБТ, чтобы отличить ее от стадии активной метаболизирующей инфекции – ТИ. В настоящее время найдены антигены (DosR и Rpf), продуцируемые dormantными локусами МБТ, на которые выявляют иммунный ответ [19, 27, 40]

Вероятно, все эти результаты станут основой для разработки нового поколения биомаркеров ТИ, основанных на обнаружении микробиологических факторов.

Кожный тест с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®), содержащий гибридный рекомбинантный белок ESAT6 – CFP10.

Несмотря на достоинства лабораторных тестов IGRA, у них имеется целый ряд существенных ограничений. Они отличаются высокой стоимостью, для их проведения требуется оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. В развитых странах эти тесты используются для выявления туберкулезной инфекции в группах риска, скрининг населения не проводят. В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан препарат для внутрикожного теста – Диаскинтест. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6 – CFP10, продуцируемый *Escherichiacoli*BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1; 2]. В настоящее время в России с 8-летнего возраста осуществляется скрининг туберкулезной инфекции путем постановки кожной пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный согласно приказу Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

Тест с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. В Москве за последние 6 лет при сплошном ежегодном обследовании детей 8-17 лет только пробой с АТР стабильно выявляется 0,2% лиц

с положительной реакцией, у которых выявляется либо ТБ, либо состояние предболезни: ТИ (наличие метаболической активности МБТ), начинающийся и субклинический ТБ. По сравнению с пробой Манту, при которой выявлялось более 70% положительных реакций при сплошном обследовании детей, проба с АТР обладает высокой специфичностью даже в условиях всеобщей вакцинации БЦЖ. Кроме того, проба с АТР, выделяя контингент не с dormantной, а с активно метаболизирующей инфекцией, позволяет значительно сократить показания к превентивной терапии. Подтверждением наличия субклинического туберкулеза, доля которого соразмерна или даже превышает долю выявленных случаев заболевания ТБ, являются результаты ежегодного сплошного обследования детей и подростков с помощью пробы с АТР [3, 4]. Так, в Москве в 2023 году у детей в возрастной группе 8-17 лет, в которой скрининг проводится только этой пробой, среди лиц с положительной реакцией выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений (ПТИ) составила 1,6 и 3,7% соответственно [4]. Низкая инфицирующая доза МБТ при заражении в условиях благоприятной эпидемической обстановки, какая имеется в Москве, приводит к тому, что в большинстве случаев после заражения (инфицирования) МБТ развивается либо dormantное состояние МБТ (метаболически не активное) уместен термин – латентная инфекция), либо ТИ и доклинические (субклинические) состояния, с последующим их самоизлечением, которые оставляют след в виде кальцинатов во ВГЛУ. Главную роль в выявлении ПТИ играет КТ органов грудной клетки, показания к которой возникают при наличии положительной реакции на пробу с АТР. Как показала практика, формирование кальцинатов во ВГЛУ без клинических проявлений заболевания возможно в течение года – между двумя периодическими тестами [3, 4].

Можно с уверенностью сказать, что дети с ПТИ (чаще в виде кальцинатов во ВГЛУ) обладают хорошим иммунным ответом благодаря как вакцинации БЦЖ, так и врожденному иммунитету, что обеспечивает самоизлечение в доклинической стадии туберкулеза. Это распространенный пример доклинического туберкулеза, который претерпел обратное развитие либо самостоятельно, либо после превентивной химиотерапии, назначенной после появления впервые положительной реакции на пробу с АТР при отсутствии изменений на КТ ОГК.

Нельзя исключить и тот факт, что дети, ежегодно обследуемые кожной пробой с АТР, получают при этом специфические белки вирулентности микобактерий туберкулеза (ESAT6 и CFP10), которые широко используются в качестве кандидатов на бустерные вакцины против туберкулеза. Так, тестирование антигенов ESAT6, CFP10 на животных моделях ТБ показало, что они способны индуцировать иммунные ответы по типу Th1 [31, 32]. Общие се-

кретируемые белки ESAT6, MPT64, Ag85B и Ag85A используют в субъединичных вакцинах из-за их различных профилей экспрессии у лиц с ТБ и ТИ [43]. Субъединичная вакцина H56:CAF01 – комбинация антигенов, включающая ESAT6, в доклиническом и клиническом испытаниях показала активацию как врожденного, так и адаптивного (приобретенного после иммунизации БЦЖ) иммунитета [34, 35].

В Москве широкое использование кожной пробы с АТР, начиная с 2013 г., сначала сказалось на повышении у лиц с положительной реакцией выявляемости туберкулеза за счет «малых форм» (выявляются только при КТ), что в последующие годы позволило снизить показатель заболеваемости туберкулезом как у детей, так и подростков. Аналогичная ситуация произошла и с выявлением посттуберкулезных изменений (ПТИ). У большинства пациентов ПТИ также характеризуются как «малые» (не обнаруживаются при обзорной рентгенографии, а только при КТ. Снижение числа детей с впервые выявленными ПТИ, которое наблюдается в последние годы, может объясняться улучшением общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а также выявлением инфекции на стадии первичного инфицирования МБТ или с началом метаболической активности МБТ с последующим проведением превентивной терапии. Так, в 2017 и 2018 гг. среди 20 тыс. детей 0-17 лет, состоявших на учете в VI группе диспансерного наблюдения, было выявлено три клинических случая туберкулеза, в 2019 г. – ни одного, в 2022 и 2023 гг. – 3 случая среди 7935 наблюдавшихся в этой группе. За эти годы ни разу не было выявлено случаев заболевания среди детей, наблюдавшихся с ПТИ. В 2023 г. заболеваемость детей (до 14 лет включительно), относящихся к постоянным жителям, составила 1,1, а подростков (15-17 лет) – 3,8 на 100 тыс. населения данного возраста [4].

Выявленные с помощью кожной пробы с АТР дети и подростки с виражом реакций без клинических и рентгенологических признаков туберкулеза, наблюдаемые в VI группе диспансерного наблюдения – это и есть контингенты, у которых предполагается наличие не латентной (дормантной), а метаболически активной туберкулезной инфекции, что также может соответствовать и наличию следующих состояний – начинающийся или субклинический (доклинический) туберкулез. Превентивная химиотерапия в этой стадии инфекции эффективна, поскольку только при метаболически активной инфекции противотуберкулезные препараты оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие и не влияют на дормантные формы МБТ [6, 30, 38]. Таким образом до-

стигается снижение заболеваемости туберкулезом (с рентгенологическими и микробиологическими проявлениями).

В 2022 г. ВОЗ выпустила «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [37]. Из приведенных в нем данных следует, что из всех кожных тестов, использующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью (88,4 и 99,1) обладает российская кожная проба с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный. При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

В 2022 г. в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных и кожных тестов с антигенами ESAT6 и CFP10, а также туберкулиновых проб Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный составила 91,18% (95% ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы ≥ 5 мм) и 89,66% (78,83–95,28) – у теста QuantiFERON и 90,91% (79,95–96,16) – у теста T-SPOT.TB [21].

Заключение

К настоящему моменту в мире решен вопрос о наличии гетерогенности состояний организма после инфицирования МБТ и возможности их перехода как в сторону прогрессирования (до развития болезни), так и регрессирования (вплоть до элиминации МБТ). Существует несколько предложений по названию этих состояний и их характеристик. Лучшее всего обстоит дело с диагностикой состояния, называемого туберкулезной инфекцией (согласно рекомендации ВОЗ 2020 г.) путем выявления ее тестами на наличие метаболической активности МБТ. Наибольшее распространение получили тесты с антигенами ESAT6 и CFP10. При этом эти тесты не позволяют зафиксировать переход в такие состояния предболезни, как «начинающийся туберкулез» и «субклинический туберкулез». Предполагаемая распространенность субклинического ТБ широко варьирует в зависимости от эпидемических условий, групп населения и используемых инструментов скрининга. В случае получения дополнительных тестов, позволяющих определить состояния, в большей степени приближенных к болезни, чем ТИ, будут значительно скорректированы показания для профилактического лечения туберкулеза, что приведет к улучшению эпидемиологических показателей.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
2. Кудлай Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Медицинский академический журнал. 2021. – Т. 21, № 1. – С. 75-84. <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>
3. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Синицын М.В., Кудлай Д.А., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 136-146. 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146
4. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезного рекомбинантного (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 6. – P. 20-30. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>
5. Belay M., Tulu B., Younis S., et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study // *Lancet Microbe*. – 2021. – № 2. – P. e267–e275. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00043-4)
6. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 80-86.
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J., et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544
8. Dowdy D.W., Basu S., Andrews J.R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – № 187. – P. 543-551.
9. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection // *Clin Microbiol Rev*. – 2018. – № 31. – P. e00021-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
10. Esmail H., Barry C.E. 3rd, Young D.B., et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Philos Trans RSoc LondB Biol Sci*. – 2014. – № 369. – P. 20130437.
11. Esmail H., Cobelens F., Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations // *Eur Respir J*. – 2020. – № 55. – P. 1901957 <https://doi.org/10.1183/13993003.01957-2019>
12. Esmail H., Dodd P.J., Houben R.M.G.J. Tuberculosis transmission during the subclinical period: could unrelated cough play a part? // *Lancet Respir Med*. – 2018. – № 6. – P. 244-246. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30105-X)
13. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M., Wilkinson K.A., Graham C.M., Coussens A.K., et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography // *Nat Med*. – 2016. – Vol. 22, № 10. – P. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161>
14. Ganchua S.K.C., White A.G., Klein E.C., Flynn J.L. Lymph nodes the neglected battlefield in tuberculosis // *PLoS Pathog*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. e1008632. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008632>
15. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // *Eur Respir J*. – 2015. – № 46. – P. 1563-1576.
16. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased Cellular Activity in Thoracic Lymph Nodes in Early Human Latent Tuberculosis Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 189, № 6. – P. 748-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE>
17. Gliddon H.D., Kaforou M., Alikian M., Habgood-Coote D., Zhou C., Oni T., et al. Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis disease and digital PCR-based validation and quantification // *Front Immunol*. – 2021. – № 12. – P. 637164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637164>
18. Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection // *Int J Infect Dis*. – 2022. – Vol. 124, Suppl. 1. – P. S12-S19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>
1. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshv S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6 (In Russ.)
2. Kudlay D.A. Scientific platform, development and implementation of effective immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Meditsinsky Akademichesky Journal*, 2021. vol. 21, no. 1, pp. 75-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>
3. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.) 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146
4. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Specific manifestations of tuberculosis infection in different age groups in children and adolescents according to results of screening with 2 intradermal tests (with tuberculin and tuberculous recombinant allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 20-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>
5. Belay M., Tulu B., Younis S. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study. *Lancet Microbe*, 2021, no. 2, pp. 267-e275. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00043-4)
6. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544
8. Dowdy D.W., Basu S., Andrews J.R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, no. 187, pp. 543-551.
9. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, no. 31, pp. e00021-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
10. Esmail H., Barry C.E. 3rd, Young D.B. et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2014, no. 369, pp. 20130437.
11. Esmail H., Cobelens F., Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 55, pp. 1901957 <https://doi.org/10.1183/13993003.01957-2019>
12. Esmail H., Dodd P.J., Houben R.M.G.J. Tuberculosis transmission during the subclinical period: could unrelated cough play a part? *Lancet Respir. Med.*, 2018, no. 6, pp. 244-246. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30105-X)
13. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M., Wilkinson K.A., Graham C.M., Coussens A.K. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, no. 10, pp. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161>
14. Ganchua S.K.C., White A.G., Klein E.C., Flynn J.L. Lymph nodes the neglected battlefield in tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 8, pp. e1008632. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008632>
15. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 1563-1576.
16. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 189, no. 6, pp. 748-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE>
17. Gliddon H.D., Kaforou M., Alikian M., Habgood-Coote D., Zhou C., Oni T. et al. Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis disease and digital PCR-based validation and quantification. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 637164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637164>
18. Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int. J. Infect. Dis.*, 2022, vol. 124, suppl. 1, pp. S12-S19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>

19. Hanthamrongwit J., Aruvornlop P., Saelee C., Wanta N., Poneksawat P., Soe P.T., et al. Peptide microarray-based identification of dormancy-associated *Mycobacterium tuberculosis* antigens inducing immune responses among latent tuberculosis infection individuals in Thailand // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 6978. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34307-4>
20. Kendall E.A., Shrestha S., Dowdy D.W. Reply to: subclinical tuberculosis: some flies in the ointment // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – № 203. – P. 1328–1329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0367LE>
21. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – № 2. – P. 250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
22. Lee H.J., Kim N.H., Lee E.H., Yoon Y.S., Jeong Y.J., Lee B.C., et al. Multicenter testing of a simple molecular diagnostic system for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* // *Biosensors (Basel).* – 2023. – № 13. – P. 259. <https://doi.org/10.3390/bios13020259>
23. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New concepts in tuberculosis host defense // *Clin Chest Med.* – 2019. – № 40. – P. 703–719. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.002>
24. Li Z., Hu Y., Wang W., Zou Fa, Yang J., Gao W., et al. Integrating pathogen- and host-derived blood biomarkers for enhanced tuberculosis diagnosis: a comprehensive review // *Front Immunol.* – № 15. – 1438989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438989>
25. Lin P.L., Maiello P., Gideon H.P., Coleman M.T., Cadena A.M., Rodgers M.A., et al. PET CT Identifies Reactivation Risk in Cynomolgus Macaques with Latent *M. tuberculosis* // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739>
26. Lyu L., Li Z., Pan L., Jia H., Sun Q., Liu Q., et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of *M. tuberculosis* IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma // *BMC Infect Dis.* – 2020. – № 20. – P. 657. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05375-y>
27. Mao L., Xu L., Wang X., Du J., Sun Q., Shi Z., et al. Use of DosR and Rpf antigens from *Mycobacterium tuberculosis* to screen for latent and relapse tuberculosis infection in a tuberculosis endemic community of Huainan City // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 1039–49. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04459-8>
28. Mendelsohn S.C., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a prospective diagnostic and prognostic accuracy study // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9. – P. e841–e853.
29. Migliori G.B., Ong C.W.M., Petrone L., D'Ambrosio L., Centis R., Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease // *Breathe.* – 2021. – № 17. – P. 210079 <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>.
30. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest.* – 1979. – Vol. 76, № 6. – P. 771–781.
31. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
32. 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 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
33. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – № 21. – P. 354–365. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30914-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30914-2)
34. Tait D., Diacon A., Borges H. Á., et al. Safety and immunogenicity of the H56:IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 1 randomized trial // *J Infect Dis.* – 2024. – № 230. – P. 1262–1270. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae170>
35. 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00803>
19. Hanthamrongwit J., Aruvornlop P., Saelee C., Wanta N., Poneksawat P., Soe P.T., et al. Peptide microarray-based identification of dormancy-associated *Mycobacterium tuberculosis* antigens inducing immune responses among latent tuberculosis infection individuals in Thailand. *Sci Rep.*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 6978. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34307-4>
20. Kendall E.A., Shrestha S., Dowdy D.W. Reply to: subclinical tuberculosis: some flies in the ointment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2021, no. 203, pp. 1328–1329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0367LE>
21. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, no. 2, pp. 250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
22. Lee H.J., Kim N.H., Lee E.H., Yoon Y.S., Jeong Y.J., Lee B.C., et al. Multicenter testing of a simple molecular diagnostic system for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biosensors (Basel)*, 2023, no. 13, pp. 259. <https://doi.org/10.3390/bios13020259>
23. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New concepts in tuberculosis host defense. *Clin. Chest Med.*, 2019, no. 40, pp. 703–719. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.002>
24. Li Z., Hu Y., Wang W., Zou Fa, Yang J., Gao W., et al. Integrating pathogen- and host-derived blood biomarkers for enhanced tuberculosis diagnosis: a comprehensive review. *Front Immunol.*, no. 15, 1438989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438989>
25. Lin P.L., Maiello P., Gideon H.P., Coleman M.T., Cadena A.M., Rodgers M.A., et al. PET CT identifies reactivation risk in cynomolgus macaques with latent *M. tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739>
26. Lyu L., Li Z., Pan L., Jia H., Sun Q., Liu Q., et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of *M. tuberculosis* IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma. *BMC Infect Dis.*, 2020, no. 20, pp. 657. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05375-y>
27. Mao L., Xu L., Wang X., Du J., Sun Q., Shi Z., et al. Use of DosR and Rpf antigens from *Mycobacterium tuberculosis* to screen for latent and relapse tuberculosis infection in a tuberculosis endemic community of Huainan City. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2022, vol. 41, no. 7, pp. 1039–49. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04459-8>
28. Mendelsohn S.C., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a prospective diagnostic and prognostic accuracy study. *Lancet Glob. Health*, 2021, no. 9, pp. e841–e853.
29. Migliori G.B., Ong C.W.M., Petrone L., D'Ambrosio L., Centis R., Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe*, 2021, no. 17, pp. 210079 <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>.
30. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771–781.
31. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
32. 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 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
33. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, 2021, no. 21, pp. 354–365. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30914-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30914-2)
34. Tait D., Diacon A., Borges H. Á., et al. Safety and immunogenicity of the H56:IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 1 randomized trial. *J. Infect. Dis.*, 2024, no. 230, pp. 1262–1270. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae170>
35. 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00803>

36. Tornack J., Reece S.T., Bauer W.M., et al. Human and mouse hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS One. – 2017. – № 12. – P. e0169119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169119>
37. Wiker H.G., Mustafa T., Bjune G.A., et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis // BMC Infect Dis. – 2010. – № 10. – P. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
39. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf> [Accessed 10 Dec 2024].
40. Wu Y., Xiong Y., Zhong Y., Liao J., Wang J. Role of dormancy survival regulator and resuscitation-promoting factors antigens in differentiating between active and latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm Med. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 541. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03348-4>
41. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring // Quant Imaging Med Surg. – 2019. Vol. 9, № 6. – P. 1132–1146. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.24>
42. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J., et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // Lancet. – 2016. – № 387. – P. 2312–2322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1)
43. 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. <https://doi.org/10.1111/coorb.13245>
36. Tornack J., Reece S.T., Bauer W.M. et al. Human and mouse hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*, 2017, no. 12, pp. e0169119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169119>
37. Wiker H.G., Mustafa T., Bjune G.A. et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2010, no. 10, pp. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
39. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention — tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf> Accessed 10 December 10, 2024
40. Wu Y., Xiong Y., Zhong Y., Liao J., Wang J. Role of dormancy survival regulator and resuscitation-promoting factors antigens in differentiating between active and latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 541. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03348-4>
41. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant. Imaging Med. Surg.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 1132–1146. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.24>
42. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, no. 387, pp. 2312–2322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1)
43. 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. <https://doi.org/10.1111/coorb.13245>

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

Слогоцкая Людмила Владимировна

Д. м. н., заведующая научно-клиническим отделом

E-mail: lyu186@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиатрии и инфекционных болезней» МЗ РФ

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2

Тел. +7 (495) 631-15-15

Ловачева Ольга Викторовна

Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения

туберкулеза и сочетанных инфекций

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Клевно Надежда Ивановна

Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник

детско-подросткового отдела

E-mail: n.i.klevno@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

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

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences,

Head of Research Clinical Department

Email: lyu186@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

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

Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473

Тел. +7 (495) 631-15-15

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Researcher Department of Differential Diagnosis

and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections

Email: olga.lovacheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head Researcher of Children and Adolescents Department

Email: n.i.klevno@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>



Пути совершенствования диагностических подходов при саркоидозе легких (обзор литературы)

Ю.С. ЗИНЧЕНКО¹, В.О. ПОЛЯКОВА¹, А.Н. МУРАВЬЕВ¹, И.Р. ТУБЕЕВА¹, С.В. СТАРЕВСКАЯ^{1,2},
П.К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, РФ

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ 50 публикаций по диагностическим подходам к выявлению саркоидоза. Отмечено, что этот процесс в настоящее время не стандартизирован и сопряжен с высокой вероятностью ошибок. Улучшение подходов затрагивает все аспекты диагностики – от выделения высокоспецифичных клинико-рентгенологических проявлений заболевания до выбора метода биопсии легкого. Наиболее перспективным является применение биомаркеров саркоидоза, таких, как ангиотензинпревращающий фермент, хитотриозидаза, сывороточный амилоид А. Изучается возможность их комбинации, связь с клиническими признаками заболевания, проводятся полногеномные исследования для открытия новых биомаркеров.

Ключевые слова: саркоидоз легких, диагностика, саркоидная гранулема, биомаркеры.

Для цитирования: Зинченко Ю.С., Полякова В.О., Муравьев А.Н., Тубеева И.Р., Старевская С.В., Яблонский П.К. Пути совершенствования диагностических подходов при саркоидозе легких (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 102–110. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-102-110>

Ways to Enhance the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis (Literature Review)

YU.S. ZINCHENKO¹, V.O. POLYAKOVA¹, A.N. MURAVIEV¹, I.R. TUBEEVA¹, S.V. STAREVSKAYA^{1,2},
P.K. YABLONSKIY^{1,3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article analyzes 50 publications devoted to diagnostic approaches to detection of sarcoidosis. It highlights that currently diagnosis of this disease is not standardized and thus errors are highly possible to occur. Improved approaches address all aspects of diagnosis, from the distinction of highly specific clinical and radiologic signs of the disease to the choice of lung biopsy method. The use of sarcoidosis biomarkers such as angiotensin-converting enzyme, chitotriosidase, and serum amyloid A is most promising. The possibility of their combination and association with clinical signs of the disease are being studied, and to discover new biomarkers, full-genome studies are being in progress.

Key words: pulmonary sarcoidosis, diagnosis, sarcoid granuloma, biomarkers.

For citation: Zinchenko Yu.S., Polyakova V.O., Muraviev A.N., Tubeeva I.R., Starevskaya S.V., Yablonskiy P.K. Ways to enhance the diagnosis of pulmonary sarcoidosis (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 102–110. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-102-110>

Для корреспонденции:
Зинченко Юлия Сергеевна
E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru

Correspondence:
Yulia S. Zinchenko
Email: ulia-zinchenko@yandex.ru

Введение

Саркоидоз – заболевание с неустановленной этиологией, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза у генетически детерминированных лиц. Гранулемы могут формироваться в любых органах

и тканях, чаще всего поражается легочная ткань и внутригрудные лимфатические узлы, что сопровождается разнообразными клиническими проявлениями [24].

Диагностика саркоидоза – путь, требующий тщательной оценки, на котором клиницист исключает альтернативные диагнозы, объединяя вклад

каждого результата исследования в окончательное представление при сопоставлении с клинической картиной. Диагноз саркоидоза не стандартизирован и основывается на следующих диагностических критериях: 1) «совместимая» клинико-рентгенологическая картина; 2) выявление гранулематозного воспаления без казеозного некроза по крайней мере в одном образце ткани; 3) надежное исключение альтернативных причин [17]. Критерии довольно условны — не существует объективных мер, позволяющих понять, что все они выполнены. Исключить альтернативные причины не всегда представляется возможным, при этом саркоидоз остается заболеванием с неустановленным этиологическим агентом, диагнозом исключения, без надежных биомаркеров и высокоспецифичных рентгенологических и даже гистологических признаков. Врач никогда не может быть уверен в диагнозе на всем протяжении наблюдения пациента, речь идет больше о вероятности диагноза. Это объясняет частоту диагностических ошибок и требует поиска более совершенных решений, освещение которых и является целью данного обзора.

Диагностика, основанная на клинических проявлениях

Клинические проявления саркоидоза отличаются гетерогенностью и варьируют от бессимптомного течения до тяжелой недостаточности пораженного органа. Наиболее частым органом, поражаемым при саркоидозе (до 90%), являются легкие. Нередко выявляются бессимптомные изменения на рентгенограмме либо несоответствие выраженности рентгенологических проявлений и объема клинических симптомов. Респираторные симптомы на момент обращения обнаруживаются у 30-53% пациентов: кашель у — 27-53%, одышка — у 18-51% и боль в груди — у 9-23% [8, 11, 17].

Подходы к улучшению диагностики на основании данных клинической картины заключаются в разделении пациентов по фенотипическим проявлениям, а также в выделении высоко специфических для саркоидоза симптомов. Выделение фенотипов течения саркоидоза может помочь клиницистам как в выборе терапевтической тактики, так и в диагностике заболевания. Так, экспертами целевой группы Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (WASOG) в 2011 г. были предложены фенотипы саркоидоза в зависимости от наличия острого начала заболевания, самостоятельного разрешения изменений в легких, исхода, выраженности клинических проявлений, генерализации процесса и ответа на противовоспалительную терапию [6, 7, 37, 39, 49]. Согласно Российским клиническим рекомендациям 2024 г., было предложено выделение клинико-патогенетических вариантов (фенотипов) саркоидоза. В зависимости от локализации саркоидоз можно разделить на

классический вариант с внутригрудными поражениями, саркоидоз с преобладанием внелегочных поражений и генерализованный процесс. По течению заболевание может характеризоваться острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема), изначально хроническим течением, фиброзированием, рецидивами, рефрактерностью к кортикостероидам, также выделяют саркоидоз у детей до 5 лет [2].

Течение саркоидоза органов дыхания обычно следует по трем основным путям. Первый путь представляет собой доброкачественное течение, которое характерно для лиц без симптомов, выявленных при скрининговом обследовании. Одним из типичных проявлений при динамическом наблюдении пациентов с саркоидозом является самостоятельное улучшение и регресс изменений в легких, что также может рассматриваться как диагностический критерий. Второй вариант — течение заболевания от месяцев до всей жизни может сопровождаться умеренным снижением легочной функции, развитием клинических симптомов, отсутствием фиброзирования. Третий путь — это прогрессирующий фиброз легких (около 10-20%), он отвечает за большинство случаев летального исхода [28]. При этом результаты исследований свидетельствуют, что клиническое начало заболевания не является надежным прогностическим индикатором, и необходимо тщательно наблюдать всех пациентов с саркоидозом в первые годы заболевания.

Все чаще в литературе, а также в рекомендациях по ведению саркоидоза поднимается вопрос о возможности диагностики заболевания без инвазивных процедур при условии последующего наблюдения за пациентом при выявлении определенных рентгенологических и клинических особенностей [17, 25]. Некоторые клинические проявления на сегодняшний день рассматриваются как высокоспецифичные для саркоидоза, могут послужить основанием для постановки диагноза — синдром Лефгрена (острое начало с лихорадкой, двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой и/или артритом голеностопных суставов или выраженным периартикулярным воспалением), синдром Хеерфордта-Вальденстрема (увеличение слюнных и околоушной желез, лихорадка, паралич лицевого нерва и передний увеит), ознобленная волчанка (хронический вариант, характеризующийся формированием участков уплотнения носа, щек и ушей) и бессимптомная двусторонняя лимфаденопатия средостения (ЛАПС) [17]. Наличие перилимфатических мелкоочаговых изменений с ЛАПС (или без нее), с фиброзом (или без него) в сочетании с другими типичными поражениями органов и/или синдромом Лефгрена может быть основанием для постановки диагноза на основании клинико-рентгенологических данных. У пациентов с бессимптомным течением, соответствующими изменениями по данным компьютерной томографии (КТ), отрицательными

результатами исследования на инфекцию, в первую очередь исключение туберкулеза, саркоидоз легких в ряде случаев может быть диагностирован без биопсии при условии активного динамического наблюдения.

Лучевая диагностика

При подозрении на саркоидоз результаты рентгенологического исследования грудной клетки при типичной картине могут значительно повысить диагностическую достоверность. Но важно понимать, что результаты визуализации неспецифичны или атипичны в 25-30% случаев [15, 42]. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) позволяет улучшить визуализацию изменений, что позволяет лучше дифференцировать саркоидоз от других диффузных заболеваний легких. При саркоидозе легких по данным КТ ОГК в 50-85% случаев наблюдается медиастинальная (обычно двусторонняя внутригрудная) лимфаденопатия, вовлечение паренхимы выявляется в 20-65% случаев [32]. Классическим проявлением поражения легочной паренхимы при саркоидозе являются перилимфатические узелки (вдоль легочных лимфатических сосудов или в непосредственной близости от них) с преобладанием в верхних отделах легких, двусторонние перифиссуральные уплотнения. По мере слияния узелков они могут образовывать более консолидированную центральную часть с окружающими микроузелками – симптом «галактики». Выявление зон «матового стекла» и консолидации (например, альвеолярный саркоидоз) в легких встречаются редко [31, 33]. Более характерна для саркоидоза симметричная внутригрудная и медиастинальная лимфаденопатия (более чем в 75% случаев). Изолированная лимфаденопатия среднего средостения встречается редко, одностороннее увеличение лимфатических узлов наблюдается в 1-3% случаев, атипичные паттерны чаще встречаются у пациентов старше 50 лет [33]. Обычно увеличение лимфатических узлов протекает без воздействия на соседние структуры. Могут встречаться кальцинаты в лимфатических узлах и признак «скопления черного жемчуга» [15, 32], который характеризуется наличием множественных круглых узелков по 1-2 мм, распределенных внутри лимфатического узла с гомогенным увеличением в венозной фазе (КТ с контрастированием). Фиброзные изменения могут возникать при саркоидозе, особенно при третьем пути развития заболевания, проявления включают фиброзно-кистозные изменения, изменения архитектоники, тракционные бронхоэктазы с наибольшим распространением в верхних долях. Совокупная оценка КТ ОГК с другими признаками повышает точность диагностики [41, 48].

Одним из направлений улучшения диагностики саркоидоза является применение ПЭТ-КТ. Есть данные, демонстрирующие роль ^{18}F -FDG

как индикатора ПЭТ при тяжелом течении саркоидоза. Выявление более специфического для саркоидоза маркера может повысить информативность метода. Так как воспалительные клетки, обнаруженные в гранулемах, включая эпителиоидные клетки и макрофаги, имеют на своей поверхности рецепторы соматостатина (SSTR), такие маркеры, как ^{68}Ga -DOTA-NaI-октреотид (DOTANOC) или ^{68}Ga -DOTA-D-Phe-Tyr-октреотид (DOTATOC) могут оказаться надежными альтернативами ^{18}F -FDG, что было продемонстрировано в случае с саркоидозом сердца [30].

Для более точной интерпретации клинико-рентгенологических проявлений были предприняты попытки создания стандартизированных шкал. Начало было положено в 1999 и 2014 гг., когда были разработаны и дополнены консенсусные критерии, классифицирующие как «высоковероятные», «вероятные» или «возможные» ряд клинических проявлений, относящихся к каждой ткани или органу. В 2018 г. Bickett, et al. модифицировали критерии и разработали версию «диагностической шкалы саркоидоза» (SDS). Отдельно оценивался вклад каждого клинического и диагностического критерия, на основании которого была сформирована SDS для пациентов с клинико-рентгенологическими критериями без биопсии и для пациентов с гистологическими признаками саркоидоза [12]. SDS показала хорошие показатели чувствительности и специфичности, было предложено не верифицировать пациентов при количестве баллов 4 и более. Силу исследованию могло бы придать включение больных туберкулезом легких в группу сравнения, а также добавление показателей сывороточных биомаркеров. Попытки оценить вклад каждого рентгенологического паттерна в диагноз саркоидоза органов дыхания также были предприняты рядом авторов. Так, Oberstein, et al. разработали систему оценки, основанную на сумме типичных паттернов поражения паренхимы в сочетании с увеличением лимфатических узлов и поражением плевры [35]. Применение шкал в совокупности с результатами функциональных исследований и показателями биологических маркеров может способствовать не только диагностике, но и помогать в оценке активности заболевания. Это нашло отражение: в шкале Drent, et al., включающей функцию легких и значения sIL-2R в сыворотке; КТ-оценке активности (CTAS) Benamore, et al. с оценкой выраженности очаговых изменений, участков «матового стекла» и консолидации по междольковым перегородкам [9, 21]. Международный консенсус 2023 г. заложил основу под новую классификацию саркоидоза, учитывающую связь между различными КТ-фенотипами и морфологическими проявлениями. Было достигнуто согласие по семи фенотипам: выделены нефиброзные (микронодулярные, макронодулярные паттерны, консолидация) и, вероятно, фиброзные (бронхоцентрические ретикулярные изменения

с консолидацией или без нее, с полостными или буллезными изменениями, имитирующими прогрессирующий массивный фиброз) [19].

Гистологическая верификация

Усовершенствование диагностики саркоидоза легких в области гистологической верификации может быть направлено на расширение показаний, позволяющих избежать инвазивной диагностики, применение максимально информативных методик для получения гистологического материала и дополнительная оценка операционного материала для исключения альтернативных, в первую очередь инфекционных причин.

При поражении легкодоступных для биопсии локализаций (кожа, периферические лимфатические узлы) предпочтение должно отдаваться взятию материала из этих областей, при этом диагностическая ценность подобной биопсии может быть низкой, особенно в случае нетипичной клинической картины. В таком случае стоит рассмотреть биопсию внутренних органов [50].

На сегодняшний день эндоскопические методики обладают диагностической ценностью сопоставимой с хирургическими методами. Предпочтение должно отдаваться миниинвазивным методам, таким как эндосонография с биопсией, чрезбронхиальная биопсия легкого (ЧББЛ), криобиопсия легочной ткани [17]. При наличии выраженной лимфаденопатии, в первую очередь, должно быть рекомендовано выполнение эндосонографии (эндобронхиальное УЗИ с трансbronхиальной игольной аспирацией – EBUS-TBNA), которая позволяет получить объем материала, достаточный для гистологического и микробиологического исследований. Эндосонография является нехирургической процедурой для выявления гранул у пациентов с саркоидозом с внутригрудной лимфаденопатией, обладает диагностической эффективностью (до 80%) [45, 46]. Эндосонография может помочь дифференцировать саркоидоз от аденопатии другой природы, такой как туберкулез, на основании сонографических особенностей (т.е. наличия гетерогенной эхотекстуры в В-режиме или некроза внутригрудных лимфатических узлов) у пациента с положительными иммунологическими тестами на туберкулез [20]. Недавние данные показывают, что трансbronхиальная криобиопсия легких может быть полезна в случаях без значительной лимфаденопатии и паренхиматозных нарушений, а также в случаях, когда другие методы отбора проб не дают результатов, что позволяет избежать хирургической биопсии легких. При наличии поражения легочной паренхимы могут быть рассмотрены комбинации методик, так, сочетание EBUS-TBNA и ЧББЛ повышает диагностическую эффективность до 93% [1, 27]. Некоторые отличительные особенности гранулемы могут использоваться

в дифференциальной диагностике. Типичные проявления при саркоидозе включают: наличие хорошо сформированных, концентрически расположенных слоев иммунных клеток, наиболее заметными из которых являются центральные скопления макрофагов и многоядерные гигантские клетки. Внешний слой из рыхло организованных лимфоцитов, в основном Т-клеток, часто наблюдается с несколькими расположенными между ними дендритными клетками. В некоторых случаях гранулемы окружены изолированными скоплениями В-лимфоцитов. Инфекционные гранулемы часто сопровождаются некрозом, тогда как типичные саркоидные гранулемы — нет. При этом, наличие или отсутствие некроза в биопсии имеет относительное значение. В недавнем исследовании было показано, что около 20% биопсий при саркоидозе содержали некроз [17, 23]. Анатомическое распределение, качественные особенности и наличие сопутствующих признаков (перигранулематозный обширный фиброз, инфильтраты мононуклеарных клеток) могут указывать на специфическую этиологию [26]. Важным представляется проведение микробиологического тестирования на микобактерии и грибы в зависимости от картины заболевания и эпидемических особенностей региона [40]. Даже при получении типичных «саркоидных» гранул по результатам гистологического исследования мы не можем полностью быть уверенными в диагнозе, на протяжении всего периода динамического наблюдения он может подвергаться сомнению. Необходимость в биопсии при подозрении на саркоидоз основывается на степени распространенности альтернативных инфекций в регионе, наличии индивидуальных факторов риска злокачественности у пациента, возможности тщательного наблюдения, предпочтениях пациента, наличии безопасного, эффективного и экономичного способа биопсии [40].

Биомаркеры саркоидоза

Наиболее перспективным направлением для усовершенствования диагностики саркоидоза являются исследования новых биологических маркеров. Доступные в настоящее время сывороточные биомаркеры обычно отражают общее количество гранул в организме и не специфичны для поражения легких. Не существует надежного сывороточного биомаркера, который оказался бы полезным для диагностики, мониторинга воспалительной активности или «количественной оценки» тяжести заболевания. Несколько различных биомаркеров были предложены, но они не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью для принятия клинических решений. Основные направления исследований для внедрения маркеров в клиническую практику заключаются в изучении комбинаций маркеров, соотношения их с клинической

картиной (активность, поражение изолированных органов), а также в разработке новых, более специфических биомаркеров [47].

К наиболее часто применяемым сывороточным биомаркерам саркоидоза относится ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), уровни растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R), неоптерин, хитотриозидаза, лизоцим, сывороточный амилоид А (SAA) и другие. АПФ вырабатывается активированными макрофагами при гранулематозном ремоделировании легких. Несмотря на его активное применение, АПФ не обладает достаточным уровнем специфичности и чувствительности для дифференциальной диагностики саркоидоза. Возможно его применение при повышении на 50% выше верхнего значения в качестве маркера активности заболевания на фоне лечения или в роли дополнительного критерия [17]. SAA — белок острой фазы, вырабатываемый в печени и регулируемый цитокинами, происходящими из моноцитов и макрофагов. В исследовании Bargagli E., et al. уровни SAA были значительно выше у пациентов с саркоидозом, чем в контрольной группе (4.07 ± 1.32 нг/мл против 2.32 ± 1.63 нг/мл, $p = 0.002$). Однако, как и АПФ, этот биомаркер имеет низкую специфичность [4].

Цитокины, такие как факторы некроза опухоли (TNF- α , TNF- β), играют важную роль в формировании гранул и высвобождаются в больших количествах из альвеолярных макрофагов, полученных от пациентов с саркоидозом [5]. Сывороточная хитотриозидаза — фермент семейства хитиназ — участвует в созревании и дифференцировке макрофагов, может секретироваться легочными нейтрофилами и макрофагами. Ее чувствительность и специфичность выше, чем у других сывороточных биомаркеров, она может применяться для оценки прогноза заболевания, а также для мониторинга его активности [3]. sIL-2R, который высвобождается активированными мононуклеарными клетками, обладает чувствительностью 88% и специфичностью 85%, однако как диагностический маркер дискуссионен, рекомендована интерпретация с помощью других диагностических исследований. Постоянно повышенный уровень sIL-2R может указывать на внелегочные проявления саркоидоза [11, 38].

Диагностическая достоверность конкретного биомаркера может варьировать в зависимости от клинического фенотипа саркоидоза, показывать лучшие результаты при поражении изолированных органов, например, sIL-2R при саркоидозе легких и сердца [29]. Поскольку многие биомаркеры продемонстрировали взаимную положительную корреляцию, изучаются различные их комбинации для повышения как чувствительности, так и специфичности. Например, сочетание АПФ с хитотриозидазой увеличивает чувствительность до 90,5%, специфичность до 79,3% [10, 22].

Omics — область исследований, включающая геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику для понимания полигенных и фенотипически гетерогенных заболеваний. Исследования в данной области могут позволить проводить анализ экспрессии генов в периферической крови. Так, уже идентифицированы диагностические и прогностические биомаркеры с использованием технологии однонуклеотидного полиморфизма (SNP), секвенирования РНК и анализа путей: различные полиморфизмы аллеля HLA и IL-1 α , различные SNP, такие как BTNL2, аннексин A11 и NOTCH4. Для лучшего понимания саркоидоза необходим переход к беспристрастным полногеномным аналитическим подходам [13, 18]. Christophi G., et al., используя праймеры для хорошо известных путей саркоидного воспаления, выделили РНК из образцов, залитых в парафин и сравнили экспрессию генов саркоидных гранул с гранулами других заболеваний (микотические гранулемы, гранулемы инородных тел). Экспрессия T-bet мРНК была единственным маркером, значительно более высоким в саркоидных гранулах, экспрессии Cox-2, IFN γ и IRF-1 были значительно выше в саркоидных гранулах, чем в гранулах инородных тел. IL-13 был более высоко экспрессирован в микотических гранулах, чем в гранулах инородных тел, но существенно не отличался от саркоидных гранул [14]. В комплексном исследовании, направленном на идентификацию генов, способствующих воспалению и ремоделированию легких у пациентов с легочным саркоидозом, Crouser, et al. выявили гены, связанные с Th1-иммунным ответом (STAT1, CCL5, IL7 и IL15); экспрессия двух генов, регулирующих протеазы, происходящие из макрофагов, матриксной металлопептидазы 12 (MMP12) и ADAM-подобного децизина 1 (ADAMDEC1), была резко повышена в тканях легких при саркоидозе и может служить биомаркерами саркоидоза легких [16]. При оценке гуморального иммунитета при саркоидозе были выявлены повышенные уровни IgG против компонентов различных патогенов, а также против нескольких клеточных компонентов, включая виментин и другие. Для открытия новых биомаркеров респираторных заболеваний, в том числе саркоидоза, активно применяется способ создания библиотек дДНК, полученных с применением метода фагового дисплея T7. Для идентификации антигенов, ассоциированных с саркоидозом, была сконструирована комплексная библиотека саркоидоза (CSL). На основании полученных данных были идентифицированы два эпитопа (Cofilin и цепь A), которые специфически связываются с сывороточными IgG пациентов с саркоидозом, разработан прямой пептидный ИФА для измерения специфичного к эпитопу IgG [36, 44]. Интересные данные для дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза были получены при оценке формирования иммунных комплексов при добавлении антигенов

«экстракта здоровой легочной ткани» *in vitro* с применением метода динамического светорассеяния. Обнаружены достоверные различия в определении специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом и туберкулезом легких со 100% диагно-

стической значимостью для саркоидоза [43]. Усовершенствование диагностики саркоидоза связано с открытием новых, более специфических биомаркеров и является одним из самых перспективных направлений дальнейших исследований.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Г.С., Васильев И.В., Маменко И.С., Табанакова И.А., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцовой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 40–49. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-2-40-49>
2. Клинические рекомендации «Саркоидоз». Москва: Российское Респираторное Общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Педиатрическое респираторное общество, Российское общество фтизиатров, 2024.
3. Bargagli E., Bennett D., Maggiorelli C., Di Sipio P., Margollicci M., Bianchi N., Rottoli P. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis // *J Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 264–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9754-4>
4. Bargagli E., Magi B., Olivieri C., Bianchi N., Landi C., Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 105, № 5. – P. 775–80. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.010>
5. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of Inflammation in Sarcoidosis: Blood, Urine, BAL, Sputum, and Exhaled Gas // *Clinics in Chest Medicine.* – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 445–458. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.004>
6. Baughman R., Nagai S., Balter M., Costabel U., Drent M., du Bois R., Grutters J., Judson M., Lambiri I., Lower E., Muller-Quernheim J., Prasse A., Rizzato G., Rottoli P., Spagnolo P., Teirstein A. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2011. – Vol. 28, № 1. – P. 56–64. PMID: 21796892
7. Baughman R., Scholand M., Rahaghi F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis // *Eur Respir Rev.* – 2020. – Vol. 29, № 155. – P. 190145. <https://doi.org/10.1183/16000617.0145-2019>
8. Baughman R., Teirstein A., Judson M., Rossman M., Yeager H., Bresnitz E., DePalo L., Hunninghake G., Iannuzzi M., Johns C., McLennan G., Moller D., Newman L., Rabin D., Rose C., Rybicki B., Weinberger S., Terrin M., Knatterud G., Cherniak R. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 10(1). – P. 1885–1889. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
9. Benamore R., Kendrick Y., Repapi E., Helm E., Cole S., Taylor S., Ho L. CTAS: a CT score to quantify disease activity in pulmonary sarcoidosis // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71, № 12. – P. 1161–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208833>
10. Bergantini L., d'Alessandro M., Vietri L., Rana G., Cameli P., Acerra S., Sestini P., Bargagli E. Utility of serological biomarker' panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases // *Immunol Res.* – 2020. – Vol. 68, № 6. – P. 414–421. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09158-0>
11. Bernardinello N., Petrarulo S., Balestro E., Cocconcetti E., Veltkamp M., Spagnolo P. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Differential Diagnosis // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 1558. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091558>
12. Bickett A., Lower E., Baughman R. Sarcoidosis Diagnostic Score: A Systematic Evaluation to Enhance the Diagnosis of Sarcoidosis // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1052–1060. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.003>
13. Casanova N., Zhou T., Knox K., Garcia J. Identifying Novel Biomarkers in Sarcoidosis Using Genome-Based Approaches // *Clin Chest Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.005>

REFERENCES

1. Belyaev G.S., Vasiliev I.V., Mamenko I.S., Tabanakova I.A., Novitskaya T.A., Yablonskiy P.K. Comparison of the efficacy of transbronchial cryobiopsy with transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *Meditsinskiy Alyans*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-2-40-49>
2. *Klinicheskiye rekomendatsii Sarkoidoz*. [Clinical guidelines on sarcoidosis], Moscow, Russian Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Physicians, Pediatric Respiratory Society, Russian Phthisiologists' Society, 2024.
3. Bargagli E., Bennett D., Maggiorelli C., Di Sipio P., Margollicci M., Bianchi N., Rottoli P. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 264–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9754-4>
4. Bargagli E., Magi B., Olivieri C., Bianchi N., Landi C., Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. *Respir. Med.*, 2011, vol. 105, no. 5, pp. 775–80. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.010>
5. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clinics in Chest Medicine*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 445–458. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.004>
6. Baughman R., Nagai S., Balter M., Costabel U., Drent M., du Bois R., Grutters J., Judson M., Lambiri I., Lower E., Muller-Quernheim J., Prasse A., Rizzato G., Rottoli P., Spagnolo P., Teirstein A. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2011, vol. 28, no. 1, pp. 56–64. PMID: 21796892
7. Baughman R., Scholand M., Rahaghi F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.*, 2020, vol. 29, no. 155, pp. 190145. <https://doi.org/10.1183/16000617.0145-2019>
8. Baughman R., Teirstein A., Judson M., Rossman M., Yeager H., Bresnitz E., DePalo L., Hunninghake G., Iannuzzi M., Johns C., McLennan G., Moller D., Newman L., Rabin D., Rose C., Rybicki B., Weinberger S., Terrin M., Knatterud G., Cherniak R. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, no. 10 (1), pp. 1885–1889. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
9. Benamore R., Kendrick Y., Repapi E., Helm E., Cole S., Taylor S., Ho L. CTAS: a CT score to quantify disease activity in pulmonary sarcoidosis. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 12, pp. 1161–1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208833>
10. Bergantini L., d'Alessandro M., Vietri L., Rana G., Cameli P., Acerra S., Sestini P., Bargagli E. Utility of serological biomarker' panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases. *Immunol. Res.*, 2020, vol. 68, no. 6, pp. 414–421. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09158-0>
11. Bernardinello N., Petrarulo S., Balestro E., Cocconcetti E., Veltkamp M., Spagnolo P. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and differential diagnosis. *Diagnostics (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 9, pp. 1558. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091558>
12. Bickett A., Lower E., Baughman R. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*, 2018, vol. 154, no. 5, pp. 1052–1060. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.003>
13. Casanova N., Zhou T., Knox K., Garcia J. Identifying novel biomarkers in sarcoidosis using genome-based approaches. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, no. 4, pp. 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.005>

14. Christophi G., Caza T., Curtiss C., Gumber D., Massa P., Landas S. Gene expression profiles in granuloma tissue reveal novel diagnostic markers in sarcoidosis // *Exp Mol Pathol.* – 2014. – Vol. 96, № 3. – P. 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.04.006>
15. Criado E., SáNchez M., RamíRez J., Arguis P., de Caralt T., Perea R., Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation // *Radiographics.* – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 1567-1586. <https://doi.org/10.1148/rp.306105512>
16. Crouser E., Culver D., Knox K., Julian M., Shao G., Abraham S., Liyanarachchi S., Macre J., Wewers M., Gavrillin M., Ross P., Abbas A., Eng C. Gene expression profiling identifies MMP-12 and ADAMDEC1 as potential pathogenic mediators of pulmonary sarcoidosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 10. P. 929-938. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-490OC>
17. Crouser E., Maier L., Wilson K., Bonham C., Morgenthau A., Patterson K., Abston E., Bernstein R., Blankstein R., Chen E., Culver D., Drake W., Drent M., Gerke A., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W., Judson M., Kellermeyer L., Knight S., Koth L., Poletti V., Raman S., Tukey M., Westney G., Baughman R. Diagnosis and detection of Sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 8. – P. e26-e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
18. Culver D., Judson M. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis // *BMJ.* – 2019. – № 367. – P. 15553. <https://doi.org/10.1136/bmj.15553>
19. Desai S., Sivarasan N., Johannson K., George P., Culver D., Devaraj A., Lynch D., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S., Kouranos V., Wells A., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study // *Lancet Respir Med.* – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. 409-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
20. Dhooira S., Agarwal R., Aggarwal A., Bal A., Gupta N., Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148, № 2. – P. 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.01.028>
21. Drent M., De Vries J., Lenters M., Lamers R., Rothkranz-Kos S., Wouters E., van Dieijen-Visser M., Verschakelen J. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT // *Eur Radiol.* – 2003. – Vol. 13, № 11. – P. 2462-2471. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1965-x>
22. Enyedi A., Csongrádi A., Altörjay I., Beke G., Váradi C., Enyedi E., Kiss D., Bánya E., Kalina E., Kappelmayer J., Tóth A., Papp Z., Takács I., Fagyas M. Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis // *Clin Chim Acta.* – 2020. – № 500. – P. 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.010>
23. Eroglu S., Yildiz T., Sonkaya E., Kavas M., Ozbaki F., Sertçelik L., Sen A., Sevim T. Diagnosis distribution in cases with granulomatous inflammation in lung, pleura, and lymph node biopsies: An experience from a tertiary level single center chest diseases and thoracic surgery hospital // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. e2021048. <https://doi.org/10.36141/svdl.v38i4.11914>
24. Grunewald J., Grutters J., Arkema E., Saketkoo L., Moller D., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0096-x>
25. Grutters J. Establishing a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, № 21. – P. 68-98. <https://doi.org/10.3390/jcm12216898>
26. Hutton Klein J., Tazelaar H., Leslie K., Colby T. One hundred consecutive granulomas in a pulmonary pathology consultation practice // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 1456-1464. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ef9fa0>
27. Jacob M., Bastos H., Mota P., Melo N., Cunha R., Pereira J., Guimarães S., Moura C., Morais A. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in Sarcoidosis // *ERJ Open Res.* – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 00203. <https://doi.org/10.1183/23120541.00203-2019>
28. Judson M., Boan A., Lackland D. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 119-127. PMID: 23461074
29. Kalkanis A., Kalkanis D., Drougas D., Vavougiou G., Datsis I., Judson M., Georgiou E. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis // *Nucl. Med. Commun.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 273-277. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000431>
14. Christophi G., Caza T., Curtiss C., Gumber D., Massa P., Landas S. Gene expression profiles in granuloma tissue reveal novel diagnostic markers in sarcoidosis. *Exp. Mol. Pathol.*, 2014, vol. 96, no. 3, pp. 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.04.006>
15. Criado E., SáNchez M., RamíRez J., Arguis P., de Caralt T., Perea R., Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*, 2010, vol. 30, no. 6, pp. 1567-1586. <https://doi.org/10.1148/rp.306105512>
16. Crouser E., Culver D., Knox K., Julian M., Shao G., Abraham S., Liyanarachchi S., Macre J., Wewers M., Gavrillin M., Ross P., Abbas A., Eng C. Gene expression profiling identifies MMP-12 and ADAMDEC1 as potential pathogenic mediators of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 179, no. 10, pp. 929-938. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-490OC>
17. Crouser E., Maier L., Wilson K., Bonham C., Morgenthau A., Patterson K., Abston E., Bernstein R., Blankstein R., Chen E., Culver D., Drake W., Drent M., Gerke A., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W., Judson M., Kellermeyer L., Knight S., Koth L., Poletti V., Raman S., Tukey M., Westney G., Baughman R. Diagnosis and detection of Sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 8, pp. e26-e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
18. Culver D., Judson M. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ*, 2019, no. 367, pp. 15553. <https://doi.org/10.1136/bmj.15553>
19. Desai S., Sivarasan N., Johannson K., George P., Culver D., Devaraj A., Lynch D., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S., Kouranos V., Wells A., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.*, 2024, vol. 12, no. 5, pp. 409-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
20. Dhooira S., Agarwal R., Aggarwal A., Bal A., Gupta N., Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014, vol. 148, no. 2, pp. 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.01.028>
21. Drent M., De Vries J., Lenters M., Lamers R., Rothkranz-Kos S., Wouters E., van Dieijen-Visser M., Verschakelen J. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur. Radiol.*, 2003, vol. 13, no. 11, pp. 2462-2471. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1965-x>
22. Enyedi A., Csongrádi A., Altörjay I., Beke G., Váradi C., Enyedi E., Kiss D., Bánya E., Kalina E., Kappelmayer J., Tóth A., Papp Z., Takács I., Fagyas M. Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020, no. 500, pp. 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.010>
23. Eroglu S., Yildiz T., Sonkaya E., Kavas M., Ozbaki F., Sertçelik L., Sen A., Sevim T. Diagnosis distribution in cases with granulomatous inflammation in lung, pleura, and lymph node biopsies: An experience from a tertiary level single center chest diseases and thoracic surgery hospital. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2022, vol. 38, no. 4, pp. e2021048. <https://doi.org/10.36141/svdl.v38i4.11914>
24. Grunewald J., Grutters J., Arkema E., Saketkoo L., Moller D., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0096-x>
25. Grutters J. Establishing a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Med.*, 2023, vol. 12, no. 21, pp. 68-98. <https://doi.org/10.3390/jcm12216898>
26. Hutton Klein J., Tazelaar H., Leslie K., Colby T. One hundred consecutive granulomas in a pulmonary pathology consultation practice. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2010, vol. 34, no. 10, pp. 1456-1464. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ef9fa0>
27. Jacob M., Bastos H., Mota P., Melo N., Cunha R., Pereira J., Guimarães S., Moura C., Morais A. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in Sarcoidosis. *ERJ Open Res.*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 00203. <https://doi.org/10.1183/23120541.00203-2019>
28. Judson M., Boan A., Lackland D. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2012, vol. 29, no. 2, pp. 119-127. PMID: 23461074
29. Kalkanis A., Kalkanis D., Drougas D., Vavougiou G., Datsis I., Judson M., Georgiou E. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis. *Nucl. Med. Commun.*, 2016, vol. 37, no. 3, pp. 273-277. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000431>

30. Keijsers R., Grutters J., Thomeer M., Du Bois R., Van Buul M., Lavalaye J., Van Den Bosch J., Verzijlbergen F. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: Sensitivity inter observer agreement of 67Ga imaging and (18) F-FDG PET // *Q J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2011. – Vol. 55, № 1. – P. 66-71. PMID: 21242947

31. Kim J., Dabiri B., Hammer M. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis // *Clin Radiol.* – 2021. – Vol. 76, № 6. – P. 399-406. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.12.025>

32. Lynch J. 3rd, Ma Y., Koss M., White E. Pulmonary sarcoidosis // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 53-74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>

33. Maller V., Weerakkody Y., Knipe H. Sarcoidosis (thoracic manifestations). Reference article, Radiopaedia.org. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/sarcoidosis-thoracic-manifestations-2?lang=us> [Accessed on 13 Mar 2024].

34. Miller B., Rosado-de-christenson M., Mcadams H. Fishback N. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation // *RadioGraphics*. – 1995. – Vol. 15, № 2. – P. 421-437. <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.2.7761646>

35. Oberstein A., von Zitzewitz H., Schweden F., Müller-Quernheim J. Non invasive evaluation of the inflammatory activity in sarcoidosis with high-resolution computed tomography // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 65-72. PMID: 9186991

36. Peng C., Talreja J., Steinbauer B., Shinki K., Koth L., Samavati L. Discovery of Two Novel Immunoepitopes and Development of Peptide-based Sarcoidosis Immunoassay // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 210, № 7. – P. 908-918. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1054OC>

37. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 3. – P. 330-336. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC>

38. Qin D., Fan L., Zhong Y., Shen Y., Cheng D. Diagnostic accuracy of interleukin-2 receptor in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis // *Expert Rev Respir Med.* – 2023. – Vol. 17, № 6. – P. 495-505. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2225772>

39. Rana G., d'Alessandro M., Rizzi L., Bergantini L., Cameli P., Vozza A., Sestini P., Suppressa P., Bargagli E. Clinical phenotyping in sarcoidosis management // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2021. – Vol. 38, № 2. – P. e2021007. <https://doi.org/10.36141/svdl.v38i2.10423>

40. Rossi G., Farver C. Pathological features and differential diagnosis. In: Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., editors. *Sarcoidosis (ERS Monograph)* // Sheffield, European Respiratory Society. European Respiratory Society. Sheffield, UK, 2022. – pp. 91-106.

41. Sarangi P., Rock P., Bell D. Cluster of black pearls sign. Reference article, Radiopaedia.org. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/cluster-of-black-pears-sign-1> [Accessed on 13 Mar 2024].

42. Spagnolo P., Sverzellati N., Wells A., Hansell D. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 807-816. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3088-3>

43. Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Landa S., Burdakov V., Churilov L., Sapozhnikova N., Pavlova M., Stepanenko T., Mayevskaya V., Yablonskiy P. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis // *Immunol Res.* – 2018. – Vol. 66, № 6. – P. 737-743. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9052-1>

44. Talwar H. Rosati R., Li J., Kissner D., Ghosh S., Madrid F., Samavati L. Development of a T7 Phage Display Library to Detect Sarcoidosis and Tuberculosis by a Panel of Novel Antigens // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 341-350. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.03.007>

45. Trisolini R., Lazzari A., Tinelli C., De Silvestri A., Scotti V., Patelli M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 226-34. <https://doi.org/10.1111/resp.12449>

46. Trisolini R., Spagnolo P., Baughman R. Principles of diagnosis. In: Bonella F., Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society, 2022. ISBN (online): 978-1-84984-146-7; ISBN (print): 978-1-84984-145-0.

47. van der Mark S., Bajnath V., Veltkamp M. Biomarkers in Sarcoidosis: Beginning of a New Era? // *Clin Chest Med.* – 2024. – Vol. 45, № 1. – P. 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.09.002>

30. Keijsers R., Grutters J., Thomeer M., Du Bois R., Van Buul M., Lavalaye J., Van Den Bosch J., Verzijlbergen F. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: Sensitivity inter observer agreement of 67Ga imaging and (18) F-FDG PET. *Q J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, vol. 55, no. 1, pp. 66-71. PMID: 21242947

31. Kim J., Dabiri B., Hammer M. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis. *Clin. Radiol.*, 2021, vol. 76, no. 6, pp. 399-406. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.12.025>

32. Lynch J. 3rd, Ma Y., Koss M., White E. Pulmonary sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 53-74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>

33. Maller V., Weerakkody Y., Knipe H. Sarcoidosis (thoracic manifestations). Reference article, Radiopaedia.org. Available: <https://radiopaedia.org/articles/sarcoidosis-thoracic-manifestations-2?lang=us> Accessed March 13, 2024

34. Miller B., Rosado-de-christenson M., Mcadams H. Fishback N. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 1995, vol. 15, no. 2, pp. 421-437. <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.2.7761646>

35. Oberstein A., von Zitzewitz H., Schweden F., Müller-Quernheim J. Non invasive evaluation of the inflammatory activity in sarcoidosis with high-resolution computed tomography. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1997, vol. 14, no. 1, pp. 65-72. PMID: 9186991

36. Peng C., Talreja J., Steinbauer B., Shinki K., Koth L., Samavati L. Discovery of two novel immunoepitopes and development of peptide-based sarcoidosis immunoassay. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2024, vol. 210, no. 7, pp. 908-918. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1054OC>

37. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 177, no. 3, pp. 330-336. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC>

38. Qin D., Fan L., Zhong Y., Shen Y., Cheng D. Diagnostic accuracy of interleukin-2 receptor in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2023, vol. 17, no. 6, pp. 495-505. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2225772>

39. Rana G., d'Alessandro M., Rizzi L., Bergantini L., Cameli P., Vozza A., Sestini P., Suppressa P., Bargagli E. Clinical phenotyping in sarcoidosis management. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2021, vol. 38, no. 2, pp. e2021007. <https://doi.org/10.36141/svdl.v38i2.10423>

40. Rossi G., Farver C. Pathological features and differential diagnosis. In: Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., editors. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society. European Respiratory Society. Sheffield, UK, 2022. pp. 91-106.

41. Sarangi P., Rock P., Bell D. Cluster of black pearls sign. Reference article, Radiopaedia.org. Available: <https://radiopaedia.org/articles/cluster-of-black-pears-sign-1> Accessed March 13, 2024

42. Spagnolo P., Sverzellati N., Wells A., Hansell D. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur. Radiol.*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 807-816. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3088-3>

43. Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Landa S., Burdakov V., Churilov L., Sapozhnikova N., Pavlova M., Stepanenko T., Mayevskaya V., Yablonskiy P. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol. Res.*, 2018, vol. 66, no. 6, pp. 737-743. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9052-1>

44. Talwar H. Rosati R., Li J., Kissner D., Ghosh S., Madrid F., Samavati L. Development of a T7 phage display library to detect sarcoidosis and tuberculosis by a panel of novel antigens. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 4, pp. 341-350. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.03.007>

45. Trisolini R., Lazzari A., Tinelli C., De Silvestri A., Scotti V., Patelli M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations. *Respirology*, 2015, vol. 20, no. 2, pp. 226-34. <https://doi.org/10.1111/resp.12449>

46. Trisolini R., Spagnolo P., Baughman R. Principles of diagnosis. In: Bonella F., Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society, 2022. ISBN (online): 978-1-84984-146-7; ISBN (print): 978-1-84984-145-0.

47. van der Mark S., Bajnath V., Veltkamp M. Biomarkers in sarcoidosis: beginning of a new era? *Clin. Chest Med.*, 2024, vol. 45, no. 1, pp. 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.09.002>

48. Venkataramanan R., Pudhiavan A., Venkataramanan A. The "cluster of black pearls" sign of sarcoid lymphadenopathy: a new sign on thin-section contrast-enhanced multidetector CT. // Clin Radiol. – 2017. – Vol. 72, № 9. – P. 729-736. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.031>
49. Wasfi Y., Rose C., Murphy J., Silveira L., Grutters J., Inoue Y., Judson M., Maier L. A new tool to assess sarcoidosis severity // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1234-1245. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1234>
50. Wessendorf T., Bonella F., Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis // Clin Rev Allerg Immunol. – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 54-62. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8475-x>
48. Venkataramanan R., Pudhiavan A., Venkataramanan A. The "cluster of black pearls" sign of sarcoid lymphadenopathy: a new sign on thin-section contrast-enhanced multidetector CT. Clin. Radiol., 2017, vol. 72, no. 9, pp. 729-736. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.031>
49. Wasfi Y., Rose C., Murphy J., Silveira L., Grutters J., Inoue Y., Judson M., Maier L. A new tool to assess sarcoidosis severity. Chest, 2006, vol. 129, no. 5, pp. 1234-1245. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1234>
50. Wessendorf T., Bonella F., Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. Clin Rev. Allerg. Immunol., 2015, vol. 49, no. 1, pp. 54-62. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8475-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел.: +7 (812) 775-75-50

Зинченко Юлия Сергеевна

К. м. н., старший научный сотрудник, руководитель НИЛ изучения неспецифических заболеваний легких
E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Полякова Виктория Олеговна

Д. б. н., профессор, заместитель директора
E-mail: vo.polyakova@spbniif.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Муравьев Александр Николаевич

К. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель НИЛ клеточной биологии и регенеративной медицины, ученый секретарь
E-mail: urolog5@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6974-5305>

Тубеева Илона Робертовна

Клинический ординатор
E-mail: ilona_tubeeva@mail.ru

Старевская Светлана Валерьевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель направления детской пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
E-mail: svetlanastarevskaya@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5778-2213>

Яблонский Петр Казимирович

Д. м. н., профессор, директор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health
2-4 Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 775-75-50

Yulia S. Zinchenko

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Research Laboratory of Non-Specific Lung Diseases
Email: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Viktoria O. Polyakova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director
Email: vo.polyakova@spbniif.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Aleksandr N. Muraviev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of Research Laboratory of Cellular Biology and Regenerative Medicine, Academic Secretary
Email: urolog5@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6974-5305>

Ilona R. Tubeeva

Resident Physician
Email: ilona_tubeeva@mail.ru

Svetlana V. Starevskaya

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of Pediatric Pulmonology Unit, Associate Professor of Pediatrics and Pediatric Cardiology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Ministry of Health
Email: svetlanastarevskaya@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5778-2213>

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Hospital Surgery Department of Medical Faculty of St. Petersburg University
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>