

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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ
103

3
2025

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 103

3

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

САФАРИН 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

3

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 Phthysiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' 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,
Phthysiology 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 Phthysiology, 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 Phthysiology
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, № 3, 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](mailto:tibl2015@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: 30 июня 2025 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@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 phthiisology, 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. 3, 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 Phthiisopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I.A. VASILYEVA

Assistant Editor

Prof. O.V. Lovacheva

Deputy Assistant Editor

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](mailto:tibl2015@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: June 30, 2025

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)
Phone: +7 (495) 212 15 35**

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей
в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19
*И.Б. Куликова, И.А. Васильева, А.В. Назанов, Н.И. Клевно, С.А. Стерликов,
Д.А. Кучерявая, О.В. Ловачева, Т.В. Андреева* 8
- Эффективность лечения туберкулеза с множественной
и пре-широкой лекарственной устойчивостью у подростков
в зависимости от методов тестирования лекарственной
чувствительности возбудителя
Л.В. Панова, Е.А. Крушинская, Т.Г. Смирнова, Е.С. Овсянкина, Е.Е. Ларионова 18
- Эффективность и безопасность применения таурактанта
при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания
*А.И. Гайда, А.Г. Самойлова, М.И. Романова, А.В. Абрамченко,
О.В. Ловачева, И.А. Васильева* 24
- Безопасность режимов химиотерапии с включением
тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората
при туберкулезе легких с множественной, пред-широкой и широкой
лекарственной устойчивостью возбудителя
*О.С. Ильина, С.В. Смердин, М.А. Плеханова, М.В. Вершинина,
Е.М. Десяцкова, Е.С. Никитина* 32
- Факторы кардиоваскулярного риска при проведении современных режимов
химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом
с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
Е.М. Жукова, О.А. Серов 40
- Клиническая характеристика больных туберкулезом
с нефрологической патологией
*Д.А. Вишневский, О.Н. Зубань, М.А. Прокопович, Р.М. Чотчаев,
В.В. Артамонов, Н.В. Андропова* 47
- Несостоятельность послеоперационной раны грудной клетки
у пациентов с туберкулезом легких
С.А. Белов, А.А. Григорюк 52
- Туберкулез бронхов у пациентов пожилого возраста, осложняющий туберкулез
органов дыхания: четырехлетний опыт отделения эндоскопии
*И.Ю. Шабалина, Я.О. Чесалина, А.С. Полянова, О.Г. Малинова,
И.В. Сивокозов, Н.Л. Карпина* 56
- В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза:
оценка следования клиническим рекомендациям
А.А. Визель, С.Н. Авдеев, И.Ю. Визель, Г.Р. Шанирова 66
- Влияние декстразида на метаболизм внеклеточного матрикса органов мышей
с хроническим БЦЖ-индуцированным гранулематозом
Л.Б. Ким, А.Н. Путятин, Г.С. Русских 79

ORIGINAL ARTICLES

Tuberculosis Situation in Pediatric Population of the Russian Federation upon the End of the COVID-19 Pandemic <i>I.B. Kulikova, I.A. Vasilyeva, A.V. Kazakov, N.I. Klevno, S.A. Sterlikov, D.A. Kucheryavaya, O.V. Lovacheva, T.V. Andreeva</i>	8
The Effectiveness of Treating Tuberculosis with Multiple and Pre-extensively Drug Resistance in Adolescents Depending on the Drug Susceptibility Testing Methods <i>L.V. Panova, E.A. Krushinskaya, T.G. Smirnova, E.S. Ovsyankina, E.E. Larionova</i>	18
Effectiveness and Safety of Tauractant in the Treatment of Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis <i>A.I. Gayda, A.G. Samoylova, M.I. Romanova, A.V. Abramchenko, O.V. Lovacheva, I.A. Vasilyeva</i>	24
Safety of Chemotherapy Regimens Containing Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Pulmonary Tuberculosis with Multiple, Pre-Extensively and Extensively Drug Resistance <i>O.S. Ilyina, S.V. Smerdin, M.A. Plekhanova, M.V. Vershinina, E.M. Desyatskova, E.S. Nikitina</i>	32
Cardiovascular Risk Factors when Using Modern Chemotherapy Regimens in Comorbid Patients with Multiple Drug-Resistant Tuberculosis <i>E.M. Zhukova, O.A. Serov</i>	40
Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients with Nephrological Pathology <i>D.A. Vishnevskiy, O.N. Zuban, M.A. Prokopovich, R.M. Chotchaev, V.V. Artamonov, N.V. Andropova</i>	47
Thoracotomy Wound Dehiscence in Pulmonary Tuberculosis Patients <i>S.A. Belov, A.A. Grigoryuk</i>	52
Bronchial Tuberculosis in Elderly Patients Complicating Respiratory Tuberculosis: Four Years of Experience of the Endoscopy Department <i>I.Yu. Shabalina, Ya.O. Chesalina, A.S. Polyakova, O.G. Malikova, I.V. Sivokozov, N.L. Karpina</i>	56
In Search for Factors Contributing to Fibrosing Sarcoidosis: Assessment of Compliance with Clinical Guidelines <i>A.A. Vizel, S.N. Avdeev, I.Yu. Vizel, G.R. Shakirova</i>	66
Effects of Dextrazide on Metabolism of Extracellular Matrix in Mouse Organs during Chronic BCG-Induced Granulomatosis <i>L.B. Kim, A.N. Putyatina, G.S. Russkikh</i>	79

Анализ летальных исходов в противотуберкулезном стационаре
О.А. Воробьева, Е.Ю. Зоркальцева, Н.Ю. Рожкова 88

Сравнительное исследование шести иммунологических тестов
для диагностики туберкулеза у различных групп пациентов
*А.А. Гордеев, М.А. Плеханова, С.В. Смердин, А.П. Ткачук,
В.А. Мануйлов, А.М. Кудряшова, Б.С. Черепович, О.В. Борисова* 94

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дерматомиозит кожи в сочетании с туберкулезом кожи.
Клинический случай
*Р.Г. Ковалева, М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, Д.А. Смирнов,
Д.А. Макаров, А.В. Бердышева* 103

Analysis of Lethal Outcomes in a TB Hospital
O.A. Vorobieva, E.Yu. Zorkaltseva, N.Yu. Rozhkova 88

A Comparative Study of Six Immunological Tests for the Diagnosis
of Tuberculosis in Different Patient Groups
*A.A. Gordeev, M.A. Plekhanova, S.V. Smerdin, A.P. Tkachuk,
V.A. Manuylov, A.M. Kudryashova, B.S. Cherepovich, O.V. Borisova* 94

CLINICAL OBSERVATIONS

Skin Dermatomyositis with Concurrent Cutaneous Tuberculosis.
A Clinical Case
*R.G. Kovaleva, M.N. Kondakova, A.V. Elkin, D.A. Smirnov,
D.A. Makarov, A.V. Berdysheva* 103



Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19

И.Б. КУЛИКОВА¹, И.А. ВАСИЛЬЕВА^{2,5}, А.В. КАЗАКОВ², Н.И. КЛЕВНО², С.А. СТЕРЛИКОВ^{2,4},
Д.А. КУЧЕРЯВАЯ³, О.В. ЛОВАЧЕВА², Т.В. АНДРЕЕВА⁴

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

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

³ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить ситуацию по туберкулезу в РФ у детей 0-17 лет на основе анализа основных эпидемиологических показателей официальной статистики за 2023 г.

Материалы и методы. Изучены сведения из форм официального статистического наблюдения с расчетом показателей, отражающих эпидемическую ситуацию по туберкулезу.

Результаты. В 2023 г. в РФ отмечена стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом: у детей 0-14 лет на уровне 6,7; а у подростков 15-17 лет – на уровне 12,7 на 100 тыс. детей соответствующего возраста. Доля иностранных граждан среди заболевших 0-17 лет составила 2,2%, что незначимо отличается от предыдущих лет. Впервые в 2023 г. не зарегистрировано заболевание туберкулезом детей и подростков в учреждениях уголовно-исполнительной системы. Достигнут исторический минимум смертности лиц 0-17 лет от туберкулеза (2023 г. – 0,01 на 100 тыс.). Доля сочетания с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом 0-17 лет снизилась до 1,0% (2% в 2022 г.). Значимой остается проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – 50% впервые выявленных больных 0-17 лет получали лечение по режимам химиотерапии МЛУ ТБ. Отмечено увеличение до 595,1 на 100 тыс. детей, взятых на диспансерное наблюдение по контакту с больным туберкулезом, при этом уменьшилась их численность в группах риска «впервые выявленные дети с остаточными посттуберкулезными изменениями», «дети с аномальными реакциями на иммунодиагностические тесты». Актуальными остаются задачи по этиологическому подтверждению диагноза туберкулеза, разработке схем профилактического лечения детей из очагов инфекции с МЛУ ТБ.

Ключевые слова: дети, туберкулез, диагностика, эпидемиология, гигиена, организация здравоохранения.

Для цитирования: Куликова И.Б., Васильева И.А., Казаков А.В., Клевно Н.И., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Ловачева О.В., Андреева Т.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 8–16 <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>

Tuberculosis Situation in Pediatric Population of the Russian Federation upon the End of the COVID-19 Pandemic

I.B. KULIKOVA¹, I.A. VASILYEVA^{2,5}, A.V. KAZAKOV², N.I. KLEVNO², S.A. STERLIKOV^{2,4},
D.A. KUCHERYAVAYA³, O.V. LOVACHEVA², T.V. ANDREEVA⁴

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

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

³ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate tuberculosis situation in the Russian Federation among children aged 0-17 years based on the analysis of key epidemiological rates from official statistics for 2023.

Subjects and Methods. Information from official statistical surveillance forms was studied, and the rates describing tuberculosis situation were calculated.

Results. In 2023, tuberculosis incidence stabilized in the Russian Federation: among children aged 0-14 years, it made 6.7, and among adolescents aged 15-17 years, it made 12.7 per 100,000 children of the corresponding age. The proportion of foreign citizens

among those aged 0-17 years who developed the disease made 2.2%, which was insignificantly different from previous years. In 2023 for the first time, no cases of tuberculosis among children and adolescents were registered in penal institutions. Tuberculosis mortality among persons aged 0-17 from reached a historic low (2023 – 0.01 per 100,000). The proportion of HIV co-infection among new tuberculosis patients aged 0-17 years decreased to 1.0% (2% in 2022). The problem of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) remains significant – 50% of new patients aged 0-17 years received treatment with MDR TB chemotherapy regimens. The number of children subjects to dispensary follow-up due to exposure to tuberculosis patients increased to 595.1 per 100,000 children, while numbers decreased in the risk groups of Children Newly Detected with Residual Post-Tuberculosis Changes and Children with Abnormal Reactions to Immunodiagnostic Tests. The tasks of etiological confirmation of tuberculosis diagnosis and development of preventive treatment regimens for children exposed to MDR TB remain relevant.

Key words: children, tuberculosis, diagnosis, epidemiology, hygiene, healthcare organization.

For citation: Kulikova I.B., Vasilyeva I.A., Kazakov A.V., Klevno N.I., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Lovacheva O.V., Andreeva T.V. Tuberculosis situation in pediatric population of the Russian Federation upon the end of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 8–16. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>

Для корреспонденции:

Казakov Алексей Владимирович
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Correspondence:

Aleksey V. Kazakov
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

Введение

В мировом масштабе туберкулез остается серьезной проблемой, являясь причиной значительной доли смертей от инфекционных заболеваний в странах с высоким бременем туберкулеза. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 12% случаев туберкулеза (1,25 млн) – это дети 0-14 лет (47% из них – в возрасте до 5 лет), а из общего расчетного числа умерших от туберкулеза дети составляют 15% (около 166 тыс.) [15, 17]. Более благоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Европейском регионе. По данным ВОЗ в 2018-2022 гг., доля детей среди всех впервые выявленных больных туберкулезом составляла около 4%, а показатель инцидентности туберкулеза варьировал от 3,9 (2020 г.) до 5,4 (2018 г.), составив в 2022 г. 4,1 на 100 тыс. детей 0-14 лет [16].

Пандемия COVID-19 оказала серьезное воздействие на систему оказания медицинской помощи во многих странах мира, затруднив выявление новых случаев заболевания и повысив смертность от туберкулеза. В Российской Федерации пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на смертность и заболеваемость, поскольку проводился скрининг на туберкулез и у взрослых (рентгенологическое исследование легких), и у детей (иммунодиагностика) и подростков (рентгенография легких). Однако отмечен рост доли больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, отсутствие положительной динамики показателя заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением [5] и, как следствие, рост заболеваемости детей из контактов с больным туберкулезом [1].

Другим вызовом для системы профилактики и борьбы с туберкулезом у детей стало увеличение миграции, как внешней, так и внутренней. Внешние мигранты не учитываются при расчете численности

постоянного населения, в связи с чем составляют «добавленную» территориальную заболеваемость относительно учтенной численности населения субъектов Российской Федерации. При внутренней миграции могут возникать проблемы охвата внутренних мигрантов утвержденными в РФ методами массового скрининга населения на туберкулез.

Считается, что рост доли детей 0-14 лет среди заболевших туберкулезом, особенно на фоне снижения абсолютного числа всех впервые выявленных больных, является крайне неблагоприятным признаком, который свидетельствует об ухудшении эпидемической обстановки по туберкулезу [9]. В то же время пандемия COVID-19 раскрыла ряд особенностей, из-за которых данное мнение неприменимо в полной мере, требуя комплексного анализа эпидемической ситуации по туберкулезу с проверкой статистических гипотез.

Цель исследования

Оценить в РФ ситуацию по туберкулезу у детей 0-17 лет на основе анализа основных эпидемиологических показателей официальной статистики за 2023 г.

Материалы и методы

В исследовании проведен анализ данных из форм официальной статистики Российской Федерации по туберкулезу: формы федерального статистического наблюдения (№ 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее – ф. 8), № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее – ф. 33), № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» (далее – ф. 61)), единовременного статистического наблюдения (№ ВР-8доп «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза, не классифицированных в форме 8-ТБ»), отраслевого статистического наблюдения

(№ 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом»).

Глубина анализа большинства показателей составляла 9 лет (с 2015 по 2023 гг.), что было обусловлено стабильностью статистического поля Российской Федерации, включившего с 2015 г. Республику Крым и г. Севастополь. Часть показателей анализировали за период, начиная с 2021 г., что обусловлено изменением порядка диспансерного наблюдения [6]. Анализ отдельных показателей (доля детей, больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, доля детей, больных туберкулезом с МЛУ) потребовал изучения данных более длительного временного периода (с 2009 г., когда была введена действующая редакция ф. 33 Росстата). Наряду со стандартными показателями, методика или принцип расчета которых изложены в официальных изданиях [8, 9, 11], были проанализированы также специальные показатели, методика расчета которых изложена ниже.

Доля впервые выявленных больных туберкулезом детей иностранных граждан рассчитывалась по данным ф. 8 как процентное отношение доли впервые выявленных больных туберкулезом детей в возрасте 0-17 лет иностранных граждан к общему числу впервые выявленных больных туберкулезом детей этого возраста.

Доля впервые выявленных больных туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет с бактериовыделением (положительный результат бактериоскопии и/или культуральных методов) рассчитывалась по данным ф. 8 как процентное отношение числа детей с бактериовыделением, выявленным любым методом к общему числу впервые выявленных больных туберкулезом детей соответствующего возраста, равно как и доля детей с туберкулезом центральной нервной системы.

Доля детей 0-14 лет, зарегистрированных на МЛУ-режим химиотерапии или переведенных на него для продолжения лечения, рассчитывалась по форме ВР- 8доп, т. 1000 как процентное отношение числа впервые выявленных больных туберкулезом детей (с. 1+2), переведенных для продолжения лечения по режиму МЛУ-ТБ (графа 7, правая часть дробы) к числу больных туберкулезом детей, зарегистрированных для лечения (графа 14).

Интенсивный показатель численности детей 0-17 лет, состоящих под наблюдением в группах риска по заболеванию туберкулезом, рассчитывался по данным ф. 33, т. 2400 как умноженное на 100 тыс. отношение числа детей 0-17 лет, состоящих под наблюдением в группах риска по заболеванию туберкулезом на окончание года к численности детского населения на окончание года. Показатель заболеваемости туберкулезом детей, состоящих под наблюдением в группах риска по заболеванию туберкулезом, рассчитывался по данным ф. 33, т. 2400 как умноженное на 100 тыс. отношение числа впервые выявленных больных туберкулезом детей 0-17 лет, наблюдавшихся в соответствующей группе риска, к среднегодовой численности этой группы.

Интенсивный показатель численности детей 0-17 лет с болезнью, вызванной ВИЧ, рассчитывался по данным ф. 61 как умноженное на 100 тыс. отношение числа детей 0-17 лет с болезнью, вызванной ВИЧ, на окончание года, к численности детского населения на окончание года. Показатель заболеваемости туберкулезом детей с болезнью, вызванной ВИЧ, рассчитывался по данным ф. № 61 как умноженное на 100 тыс. отношение числа детей 0-17 лет с выявленной патологией в ходе обследования на туберкулез к среднегодовому числу детей 0-17 лет с болезнью, вызванной ВИЧ.

Результаты исследования

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в течение периода пандемии COVID-19 изменялся статистически малозначимо и 2023 г. в этом отношении не стал исключением: показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-17 лет составлял на 100 тыс. в 2019 году 9,0 (2723 ребенка), в 2020 г. – 7,2 (2176 детей), а последующие (2021-2023 гг.) – оставался на уровне 7,5-6,7 (2272 и 2290 детей соответственно). Показатель заболеваемости туберкулезом подростков 15-17 лет составлял: в 2019 г. – 16,5 (717 человек), в 2020 г. – 12,7 (564); 2021 г. – 12,2 (550); 2022 г. – 12,8 (586); 2023 г. – 12,7 (600 человек) на 100 тыс. лиц 15-17 лет.

Динамика показателей заболеваемости детей различных возрастных групп представлена на графике (рис. 1).

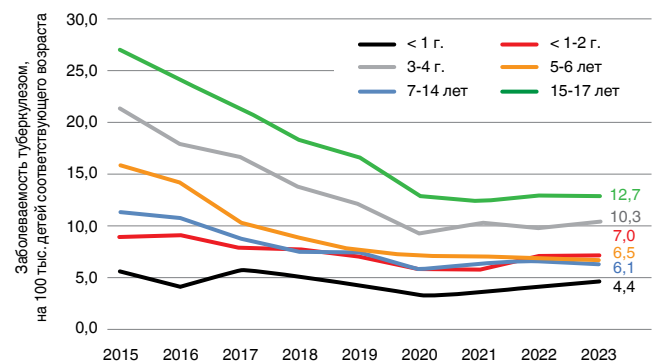


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости туберкулезом детей различных возрастных групп в целом по Российской Федерации в период 2015–2023 гг. Источник: ф. № 8 Росстата

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence among children of different age groups across the Russian Federation in 2015–2023. Source: Rosstat Form no. 8

Отмечается трехлетняя тенденция роста показателя заболеваемости туберкулезом детей в возрасте до года, которая в 2023 г. составила 4,4 на 100 тыс. детей и практически достигла уровня показателя 2018 г. (4,9), однако, в абсолютных значениях отмечалось снижение числа заболевших детей по сравнению с 2018 г. на 30,9% (с 81 до 56 детей),

а с 2019 г. – на 24,7% (с 61 до 56 детей). Тем не менее, значительное число случаев заболевания ТБ детей до 1 года свидетельствует как о необходимости повышения охвата противотуберкулезной вакцинацией в родильных домах, так и о работе в очагах туберкулезной инфекции, включая своевременное проведение профилактических осмотров на ТБ в окружении новорожденных.

Несмотря на миграционные ограничения во время пандемии COVID-19, доля впервые выявленных больных туберкулезом детей 0-17 лет (иностранцев граждан) не сократилась. В 2019 г. она составляла 1,7%, в 2020 – 1,6%; в 2021 – 1,6%; в 2022 – 2,4%, а в 2023 – 2,2% (51 из 2290 впервые выявленных больных туберкулезом – 95% ДИ 1,7-2,9%). Наибольшее абсолютное число и доля иностранных граждан среди впервые выявленных больных туберкулезом отмечались в Челябинской области – 11 чел. (15,1%; 95% ДИ 8,6-25,0). Второе место по числу впервые выявленных больных туберкулезом детей – иностранных граждан занимает Свердловская обл. (9 чел. – 7,3%; 95% ДИ 3,9-13,2), третье место делят Тульская область (7 чел. – 38,9%; 95% ДИ 20,3-61,4) и г. Москва (7 чел. – 13,2%; 95% ДИ 6,6-24,8).

В 2023 г. впервые не было выявлено ни одного больного туберкулезом ребенка в возрасте 0-17 лет в учреждениях уголовно-исполнительной системы.

При анализе показателя заболеваемости туберкулезом следует учитывать охват профилактическими осмотрами (ПО) для выявления туберкулеза и их результаты. Пандемия COVID-19 сравнительно мало повлияла на охват детей ПО: в 2019 г. охват детей 0-17 лет составил 89,1 на 100 среднегодовых детей этого возраста; в 2020 г. – 85,0 (снижение до уровня 2015 г.); 2021 г. – 89,1; 2022 г. – 90,4; 2023 г. – 92,5 (исторический максимум). При этом выявляемость больных туберкулезом при ПО непрерывно снижалась, если в 2014 г. она составляла 0,14, то в 2020-2023 гг. она снизилась до 0,07 на 1000 осмотренных, что является следствием положительной динамики заболеваемости детей ТБ за почти 10-летний период.

Доля выявленных при профилактических осмотрах среди всех впервые выявленных больных туберкулезом составила: в возрасте 0-14 лет в 2019 г. – 88,9%, в 2020 – 89,3%, в 2021 – 89,8%, в 2022 – 89,9%, а в 2023 – 88,1%; в возрасте 15-17 лет в 2019 г. – 82,0%, в 2020 – 82,0%, в 2021 – 82,0%, в 2022 – 81,1%, в 2023 – 81,9%. По сути, рост охвата детей 0-17 лет профилактическими осмотрами в настоящее время не приводит к росту доли выявленных таким образом больных туберкулезом детей, однако, потенциально может влиять на выявление детей с тяжелыми распространенными формами заболевания. К сожалению, в настоящее время статистическое наблюдение не позволяет нам отследить этот процесс.

Также следует отметить, что число впервые выявленных больных туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет с бактериовыделением снизилось и в 2023 г. составило 86 детей (0,34 на 100 тыс.), в 2019 г. было 88

детей (0,34), в 2020 – 109 детей (0,42), в 2021 – 117 детей (0,46), в 2022 – 94 ребенка (0,37 на 100 тыс.). Если говорить о динамике за более длительный период, то в 2014 г. этот показатель составлял 140 (0,57 на 100 тыс.), соответственно, снижение к 2023 г. составило 38,5%, даже несмотря на рост качества микробиологической диагностики туберкулеза в этот период [4, 8]. Одним из показателей результативности процесса активного выявления заболевания может быть выявление у детей случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Последний случай фиброзно-кавернозного туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом детей отмечался в 2020 г.; в 2019, 2021, 2023 гг. таких случаев не выявлено, в то время как до 2018 г. включительно ежегодно выявлялись 1-2 случая.

Косвенным признаком результативности охвата детей профилактическими осмотрами в целях выявления туберкулеза стало снижение числа и доли детей 0-14 лет с туберкулезом центральной нервной системы: в 2023 г. до 4 случаев (0,26%), в 2019 – 4 случая (0,25%), в 2020 – 7 (0,41%), в 2021 – 8 (0,47%), 2022 – 10 (0,3%); в 2014 г. этот показатель составлял 16 (0,52%). В 2019-2023 гг. отмечалось снижение доли детей 0-14 лет с туберкулезом внелегочных локализаций (ТВЛ): в 2019 г. было зарегистрировано 62 случая (3,85%), в 2020 – 56 (3,54%), 2021 – 56 (3,26%), 2022 – 45 (2,66%) и в 2023 – 38 (2,5%) случаев. При этом в последние годы структура ТВЛ оставалась относительно постоянной; доля каждой формы изменялась в пределах, превышающих порог статистической значимости ($p > 0,01$).

Несмотря на период стагнации показателя заболеваемости туберкулезом, отмечалась динамика иных показателей, отражающих эпидемическую обстановку по туберкулезу, в том числе у детей. Так, в 2023 г. был достигнут исторический минимум показателя смертности от туберкулеза (рис. 2).

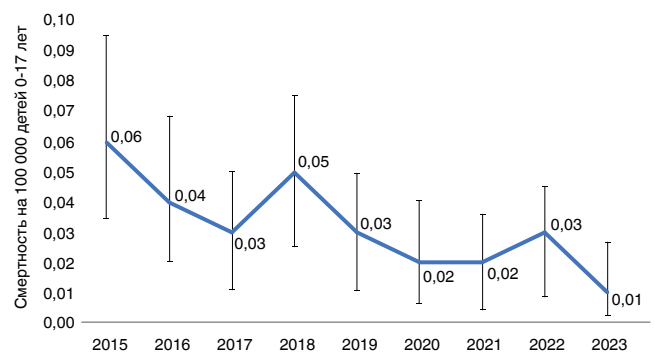


Рис. 2. Динамика показателя смертности от туберкулеза детей 0–17 лет в целом по Российской Федерации в 2015-2023 гг. Вертикальными отрезками показаны границы 95% доверительных интервалов показателя

Fig. 2. Changes in tuberculosis mortality among children aged 0–17 years across the Russian Federation in 2015–2023. Vertical segments indicate the boundaries of the 95% confidence intervals of the rate

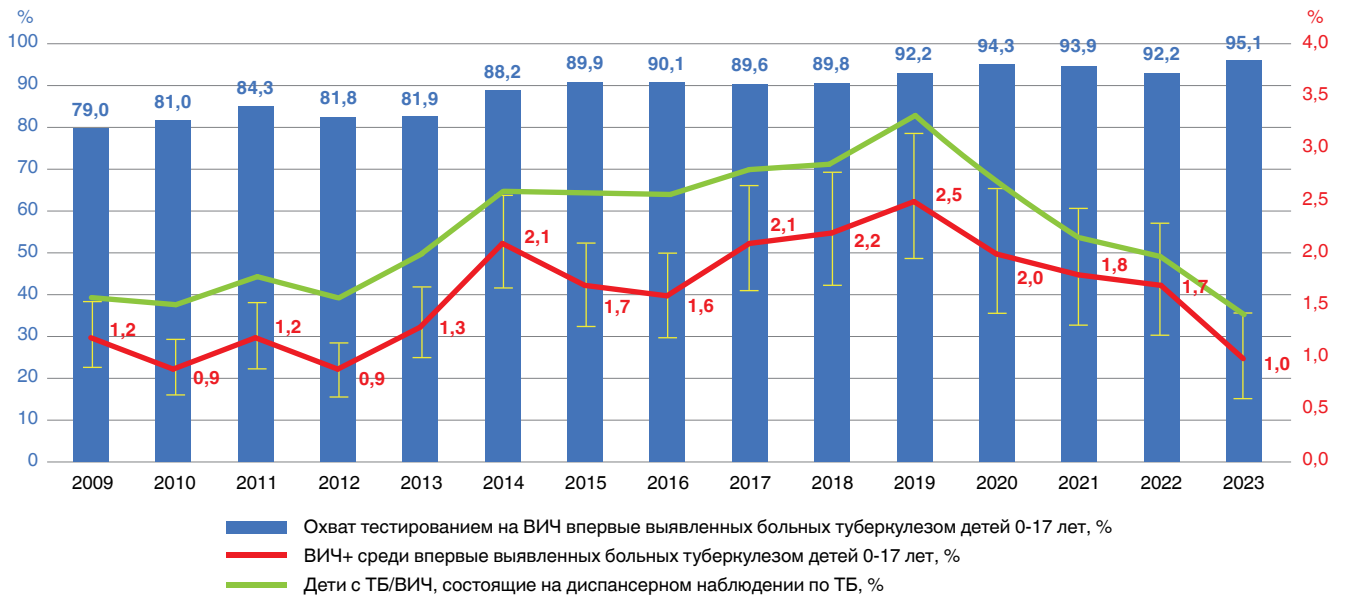


Рис. 3. Динамика доли больных туберкулезом ВИЧ-позитивных детей и распространенность ВИЧ-инфекции в целом по Российской Федерации в 2009-2023 гг. Источник: ф. № 33. Вертикальными отрезками показаны границы 95% доверительных интервалов показателя

Fig. 3. Changes in the proportion of HIV-positive children ill with tuberculosis and HIV prevalence across the Russian Federation in 2009-2023. Source: Form no. 33. Vertical segments indicate the boundaries of the 95% confidence intervals of the rate

В 2023 г. от туберкулеза умерло 4 ребенка, что значительно меньше в сравнении с предыдущими годами: в 2015 – 18 детей, в 2016 – 13, в 2017 – 9, в 2018 – 15, в 2019 – 9, в 2020 – 7, в 2021 – 6, в 2022 – 8 детей. Нужно отметить, что, в отличие от взрослых, влияние болезни, вызванной ВИЧ на снижение показателя смертности от туберкулеза, было минимальным: доля впервые выявленных больных туберкулезом среди ВИЧ-позитивных детей снизилась, достигнув значений, характерных для начала статистического наблюдения за данным явлением (рис. 3).

Снижение доли детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции связано, скорее всего, с профилактическими противотуберкулезными мероприятиями у ВИЧ-позитивных детей и профилактикой трансмиссии ВИЧ от матери плоду [7, 10].

Также в течение последних 10 лет отмечается стабилизация доли детей, больных туберкулезом, вызванным МЛУ МБТ. В 2023 г. зарегистрировано 64 случая из 160 (40,0% (95% ДИ 32,7-47,7)), что незначимо ($p=0,2$) отличается от показателя 2022 г.: 84 случая из 179 (46,9% (95% ДИ 39,8-54,2)) и даже, от показателя 2015 г. – 130 случаев из 337 (38,6% (95% ДИ 33,5-43,9)), $p=0,7$.

Важной тенденцией оказания медицинской помощи больным туберкулезом детям является расширение показаний для назначения им противотуберкулезных препаратов второго ряда, а также инновационных препаратов. Следует отметить, что увеличилась доля пациентов без бактериовыделения, получающих химиотерапию по режиму лечения МЛУ-ТБ, что свидетельствует о более

тщательном расследовании очагов инфекции, назначении режимов лечения МЛУ-ТБ при наличии риска заражения ребенка МЛУ МБТ (первичный МЛУ-ТБ) (рис. 4).

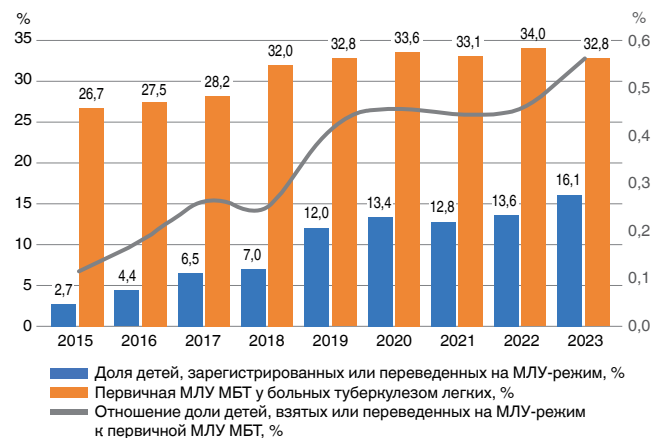


Рис. 4. Динамика доли детей, зарегистрированных на режимы лечения МЛУ-ТБ, по сравнению с долей первичной МЛУ МБТ среди наиболее вероятных источников инфекции – впервые выявленных больных туберкулезом легких в целом по Российской Федерации, 2015-2023 гг. Источники данных: формы №№ ВР-8доп, 7-ТБ по гражданскому здравоохранению

Fig. 4. Changes in the proportion of children registered for treatment with MDR TB regimens versus the proportion of primary MDR among the most likely sources of infection – new pulmonary tuberculosis patients, across the Russian Federation in 2015–2023. Sources: Forms no. ВР-8доп, 7-ТБ for civilian healthcare system

Обсуждая полученный результат, следует отметить, что значение показателя, описывающего отношение долей детей, взятых или переведенных для лечения на МЛУ-режимы химиотерапии ТБ к наличию первичной МЛУ МБТ у впервые выявленных взрослых с ТБ, соответствующее 0,5 (как в 2023 г.), все еще недостаточно. При этом следует отметить, что в РФ система выявления и лечения МЛУ-ТБ у детей налажена гораздо лучше, чем во всем мире: так, по оценкам ВОЗ, в 2022 г. в мире из 25-32 тыс. детей с предполагаемым МЛУ-ТБ лишь 3900 (12-16%) были диагностированы и пролечены [17].

В условиях снижения заболеваемости туберкулезом основной акцент на совершенствование физиотрической помощи логично должен перенестись на группы риска по заболеванию туберкулезом. Численность детей, состоящих под наблюдением в группах риска по заболеванию туберкулезом, представлена на графике (рис. 5).

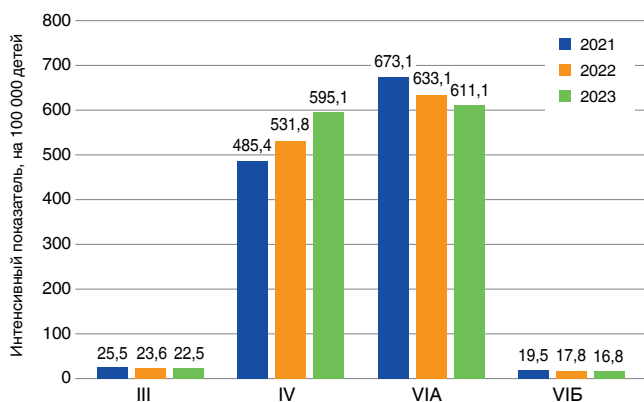


Рис. 5. Численность детей 0-17 лет, состоящих под наблюдением в группах риска по заболеванию туберкулезом в целом по Российской Федерации: интенсивный показатель на 100 000 детей 0-17 лет. Источник: ф. № 33

Fig. 5. Number of children aged 0-17 years under dispensary follow-up as risk groups for tuberculosis across the Russian Federation: the intensive rate per 100,000 children aged 0-17 years. Source: Form no. 33

Отмечается снижение числа детей, состоящих под наблюдением в диспансере по поводу результатов иммунодиагностики туберкулезной инфекции [12], (2021 г. – 204501; 2022 г. – 191947; 2023 г. – 185291 ребенок) и увеличение числа детей, состоящих на диспансерном наблюдении из-за контакта с больным туберкулезом (2021 г. – 147471; 2022 г. – 161235; 2023 г. – 180436 детей). Это обусловлено расширением критериев взятия на диспансерное наблюдение по поводу контакта с больным туберкулезом, вплоть до многоквартирных домов и дворовых территорий [2, 13]. В настоящее время численность детей, взятых под наблюдение по результатам иммунодиагностики

туберкулезной инфекции и по поводу контакта с больным туберкулезом, практически сравнялось. Численность детей, состоящих под наблюдением по поводу ранее перенесенного туберкулеза, снижается, что ассоциировано с ранее отмечавшимся снижением заболеваемости туберкулезом, а также снижением числа детей с ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом (дети, которые наблюдаются в III группе диспансерного наблюдения вплоть до 18 лет [6]). Также снижается число детей, наблюдающихся по поводу впервые выявленных остаточных изменений после перенесенного туберкулеза (2021 г. – 5934; 2022 г. – 5401; 2023 г. – 5099 детей).

Данные процессы являются позитивными, поскольку взятие под наблюдение по поводу контакта с больным туберкулезом предусматривает проведение химиопрофилактики, схема которой может быть определена с учетом лекарственной устойчивости МБТ. Исходя из этого, следует прогнозировать рост потребности в препаратах для проведения этой профилактики.

Тем не менее, достаточно высокая заболеваемость в 2023 г. отмечалась среди детей, наблюдающихся по поводу контакта с больным туберкулезом: 248 детей (142,2 на 100 тыс. среднегодовой численности группы). Также реактивация туберкулеза у детей с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза составила 95,2 на 100 тыс. (5 случаев), а частота заболевания туберкулезом детей, состоящих под наблюдением по результатам иммунодиагностики туберкулезной инфекции, составила 69,5 на 100 тыс. среднегодовой численности группы (131 случай). Следует отметить, что у 21 ребенка отмечался рецидив туберкулеза. Приведенные показатели ниже, чем в 2022 г. [1].

Однако следует учитывать, что группы риска по заболеванию туберкулезом не ограничиваются формальными группами диспансерного наблюдения, регламентированными Приказом 127н [6]. В группу риска по заболеванию туберкулезом также входят дети с иммунодефицитными состояниями, которые нуждаются в проведении профилактических осмотров 2 раза в год и имеют расширенные показания для проведения профилактического лечения туберкулезной инфекции. К сожалению, статистические данные о величине этой группы имеются только для ВИЧ-позитивных детей. С учетом всех погрешностей измерения частоты данного состояния она (по данным ф. № 61) составила в 2022 г. 35 детей (338,0), а в 2023 – 20 детей (195,2 на 100 тыс. среднегодовых детей, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу болезни, вызванной ВИЧ, на окончание отчетного года). Централизованное статистическое наблюдение, позволяющее рассчитать заболеваемость туберкулезом детей с иными иммунодефицитными состояниями, не проводится.

Заключение

Показатели заболеваемости детей, в частности, снижение числа впервые выявленных заболевших детей в период пандемии COVID-19 (с постепенным незначительным подъемом в абсолютных показателях в постковидный период), в итоге в 2023 г. по сравнению с 2019 г. указывают на снижение как относительных, так и абсолютных показателей, что позволяет оценить проведенную работу по профилактике туберкулеза у детей в период пандемии, а также в постковидный период, как удовлетворительную. Это также подтверждается тем, что, несмотря на стабилизацию динамики показателя заболеваемости детей туберкулезом, продолжают процессы, указывающие на позитивные тенденции эпидемической обстановки по туберкулезу: на фоне роста охвата детей 0-17 лет профилактическими осмотрами

для выявления туберкулеза продолжает снижаться выявляемость случаев туберкулеза, отсутствуют случаи регистрации фиброзно-кавернозного туберкулеза, а также случаи выявления больных туберкулезом детей и подростков в учреждениях уголовно-исполнительной системы. Случаи смерти от туберкулеза единичны, а показатель смертности снизился до исторического минимума. Снижается распространенность заболевания в большинстве групп риска по туберкулезу, а также снижается доля детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Влияние внешней миграции на заболеваемость туберкулезом остается стабильным, равно как и доля детей с МЛУ-ТБ среди бактериовыделителей. Актуальными остаются вопросы заболеваемости ТБ детей из очагов туберкулеза и проведения профилактического лечения детям из контакта с больным, выделяющим МЛУ МБТ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Андреева Т.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2022 году // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2024. – № 1. – С. 360-378. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-360-378>
2. Божков И.А., Корнева Н.В., Чистобаев А.И., Божков Н.И., Стерликов С.А. Значение территориальных и социальных объектов при формировании резервуаров туберкулезной инфекции в мегаполисе. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2023. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1553/27/lang.ru/> [Дата обращения 27.09.2024].
3. 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>
4. Михайлова Ю.В., Мезенцева Н.И., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю., Панкова Я.Ю. Мониторинг и оценка микробиологической диагностики туберкулеза: ресурсы и деятельность микробиологических лабораторий // *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. – 2023. – Т. 69, № 2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-2-11>
5. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю. Оценка последствий влияния пандемии COVID-19 на систему активного выявления случаев туберкулеза в Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. – 2023. – Т. 69, № 4. – Ст. 1. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-4-1>
6. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признания утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н" (Зарегистрирован 19.06.2019 № 54975). Приказ МЗ РФ от 13 марта 2019 г. № 127н. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906200019?rangeSize=20> [Дата обращения 14.11.2024]

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Andreeva T.V. Epidemiology of tuberculosis in children in 2022. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2024, no. 1, pp. 360-378. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-360-378>
2. Bozhkov I.A., Korneva N.V., Chistobaev A.I., Bozhkov N.I., Sterlikov S.A. The impact of territorial and social objects on the spread of tuberculosis infection in a metropolis. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, Epub., 2023. (In Russ.) Available: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1553/27/lang.ru/> Accessed September 27, 2024
3. 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. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2020, no. 3, pp. 312-327. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00074>
4. Mikhaylova Yu.V., Mezentseva N.I., Sterlikov S.A., Mikhailov A.Yu., Pankova Ya.Yu. Monitoring and evaluation of microbiological diagnostics of tuberculosis: resources and performance of microbiological laboratories. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, Epub., 2023, vol. 69, no. 2. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-2-11>
5. Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Mikhaylov A.Yu. Assessing the impact of the COVID-19 pandemic on the system of active TB detection in the Russian Federation. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, Epub., 2023, vol. 69, no. 4, art. 1. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-4-1>
6. On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012 (registered on June 19, 2019, Registration no. 54975). Edict no. 127n by the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019. (In Russ.) Available: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201906200019?rangeSize=20> Accessed November 14, 2024

7. О государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г. Распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/> [Дата обращения 14.11.2024].
8. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2022-2023 гг. – М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2024. – 59 с.
9. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений. М.: ЦНИИОИЗ, 2009. – 56 с.
10. Распространение, заболеваемость и смертность от ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2023 году: статистические материалы. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. – 29 с.
11. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022-2023 гг. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2024. – 94 с.
12. Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (Обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких». – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 93-101. – <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>
13. Цибикина Э.Б., Зубова Н.А., Мидоренко Д.А. Характеристика очагов туберкулезной инфекции и анализ их пространственного распределения для определения численности населения, нуждающегося в проведении флюорографии // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2017. – Т. 56, № 4. – Ст. 8. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-56-4-8>
14. Шилова М.В. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу. Методические рекомендации. М., 2007. – 56 с.
15. Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO, 2024. – 50 p.
16. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024. 2022 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 182 p. <https://doi.org/10.2900/44801>.
17. Verkuijl S., Bastard M., Brands A., Viney K., Masini T., Mavhunga F., Floyd K., Kasaeva T. Global reporting on TB in children and adolescents: how far have we come and what remains to be done? // *IJTLD Open*. 2024. – Vol. 1, № 1. – P. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.23.0529>
7. On State Strategy on HIV Infection Transmission Control in the Russian Federation till 2030. Edict no. 3468-r by the RF Government as of December 21, 2020. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/> Accessed November 14, 2024
8. *Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2022-2023 gg.* [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2022-2023]. Moscow, FGBU NIMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2024, 64 p. 59 p.
9. *Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu i analiz deyatelnosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy.* [Evaluation of tuberculosis epidemiological situation and analysis of activities of anti-tuberculosis organizations]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2009, 56 p.
10. *Rasprostraneniye, zabolevayemost i smertnost ot VICH-infektsii v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu: statisticheskiye materialy.* [HIV infection spread, incidence and mortality in the Russian Federation in 2023. Statistic materials]. Moscow, FGBU TSNIIOIZ, Minzdrava Rossii Publ., 2024, 29 p.
11. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2022-2023 gg.* [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2022-2023]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2024, 94 p.
12. 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.) – <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>
13. Tsiybikova E.B., Zubova N.A., Midorenko D.A. Characteristics of TB focal points and analysis of their geographical distribution to estimate population subject to chest X-ray testing. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, Epub., 2017, vol. 56, no. 4, art. 8. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-56-4-8>
14. Shilova M.V. *Metodika analiza epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu: metodicheskiye rekomendatsii.* [Methods of analysis for tuberculosis epidemic situation. Guidelines]. Moscow, 2007, 56 p.
15. Global tuberculosis report, 2024. Geneva, WHO, 2024, 50 p.
16. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024. 2022 data. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 182 p. <https://doi.org/10.2900/44801>.
17. Verkuijl S., Bastard M., Brands A., Viney K., Masini T., Mavhunga F., Floyd K., Kasaeva T. Global reporting on TB in children and adolescents: how far have we come and what remains to be done? *IJTLD Open*, 2024, vol. 1, no. 1, pp. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.23.0529>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ
127994, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3
Тел. + 7 (495) 627-24-00 (доб. 3041)*

Куликова Инна Борисовна

*Директор департамента
E-mail: semenovaDA@minzdrav.gov.ru*

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

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:

*Department of Emergency Medical Care Organization and Health Risk Management, Russian Ministry of Health
3 Rakhmanovskiy Lane, Moscow, 127994
Phone: +7 (495) 627-24-00 (ext. 3041)*

Inna B. Kulikova

*Director of the Department
Email: semenovaDA@minzdrav.gov.ru*

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

Irina A. Vasilyeva

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

Казаков Алексей Владимирович

Д. м. н., ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего
научным детско-подростковым отделом
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

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>

Стерликов Сергей Александрович

Д. м. н., руководитель отдела эпидемиологии и мониторинга
туберкулеза и ВИЧ-инфекции, доцент кафедры
медицинской статистики и цифрового здравоохранения
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
E-mail: sterlikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8173-8055>

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>

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

Кучерявая Дарья Александровна

Ведущий научный сотрудник
E-mail: koekoedaria@gmail.com

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
+7 (499) 458-95-67

Андреева Татьяна Вадимовна

К. п. н., доцент кафедры медицинской статистики
и цифрового здравоохранения
E-mail: tvandreeva@rambler.ru

Aleksey V. Kazakov

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Acting Head
of Research Children and Adolescent Department
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Children and Adolescents Department
Email: n.i.klevno@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for
Tuberculosis and HIV Epidemiology and Monitoring, Associate
Professor of Department of Medical Statistics and Digital
Health Care, Russian Medical Academy of On-going
Professional Education
Email: sterlikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8173-8055>

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of
Research Department of Differential Diagnosis and Treatment
of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

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

Darya A. Kucheryavaya

Leading Researcher
Email: koekoedaria@gmail.com

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Russian Ministry of Health
2/1 Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
+7 (499) 458-95-67

Tatiana V. Andreeva

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor
of Department of Medical Statistics and Digital Health Care
Email: tvandreeva@rambler.ru

Поступила 17.03.2025

Submitted as of 17.03.2025



Эффективность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности возбудителя

Л.В. ПАНОВА, Е.А. КРУШИНСКАЯ, Т.Г. СМИРНОВА, Е.С. ОВСЯНКИНА, Е.Е. ЛАРИОНОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий.

Материалы и методы. Впервые выявленные пациенты (16 подростков) – 1 группа, выявление возбудителя проведено в лаборатории института («Амплитуб-МЛУ-РВ», «Амплитуб-FQ-РВ», ВАСТЕС MGIT 960; ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных препаратов). Поступившие на повторное лечение 35 подростков (группа сравнения) – 2 группа, выявление возбудителя проведено по месту жительства (GeneXpert MTB/RIF), посев на плотные питательные среды.

Результаты. У всех 16 (100%) пациентов 1 группы химиотерапия (ХТ) проводилась с учетом полного спектра ЛУ МБТ по индивидуальным режимам с исходом – «эффективное лечение». У 12/35 (34,3%) пациентов 2 группы при наличии бактериовыделения ХТ проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ, исход – «неэффективное лечение». Установлена статистическая взаимосвязь между фактором риска «химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом – «неэффективное лечение» ($\chi^2=7,174$; $p=0,008$). Представленные результаты доказывают важность информации о полном спектре ЛУ МБТ у подростков для назначения ХТ по индивидуальным режимам.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, ТЛЧ МБТ, МЛУ, пре-ШЛУ МБТ, подростки.

Для цитирования: Панова Л.В., Крушинская Е.А., Смирнова Т.Г., Овсянкина Е.С., Ларионова Е.Е. Эффективность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 18–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-18-23>

The Effectiveness of Treating Tuberculosis with Multiple and Pre-extensively Drug Resistance in Adolescents Depending on the Drug Susceptibility Testing Methods

L.V. PANOVA, E.A. KRUSHINSKAYA, T.G. SMIRNOVA, E.S. OVSYANKINA, E.E. LARIONOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of treating respiratory tuberculosis with multiple and pre-extensively drug resistance in adolescents depending on the drug susceptibility testing methods.

Subjects and Methods. In Group 1 consisting of new patients (16 adolescents), the pathogen was identified in the institute's laboratory (Amplitub-MLU-RV, Amplitub-FQ-RV, ВАСТЕС MGIT 960; DST for the full spectrum of anti-tuberculosis drugs). In Group 2 consisting of 35 adolescents admitted for repeated treatment (comparison group), the pathogen was identified at the place of residence (GeneXpert MTB/RIF), by culture on solid nutrient media.

Results. In all 16 (100%) patients of Group 1, chemotherapy (CT) was prescribed taking into account the full DR spectrum according to individual regimens, the achieved outcome was assessed as “effective treatment”. In 12/35 (34.3%) patients of Group 2 with a positive sputum test, chemotherapy was prescribed with no consideration of the full DR spectrum, the outcome was “treatment failure”. A statistical relationship was established between the risk factor “chemotherapy with no consideration of the full DR spectrum” and the outcome “treatment failure” ($\chi^2=7.174$; $p=0.008$). The presented results prove the importance of information on the full DR spectrum in adolescents for the prescription of chemotherapy according to individual regimens.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, DST, MDR, pre-XDR MBT, adolescents.

For citation: Panova L.V., Krushinskaya E.A., Smirnova T.G., Ovsyankina E.S., Larionova E.E. The effectiveness of treating tuberculosis with multiple and pre-extensively drug resistance in adolescents depending on the drug susceptibility testing methods. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 18–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-18-23>

Для корреспонденции:
Панова Людмила Владимировна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Ludmila V. Panova
Email: detstvocniit@mail.ru

Введение

Диагностике туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) в детской возрастной группе эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) уделяют особое внимание: в связи с малым количеством бактериовыделителей диагностические методы для определения МЛУ ТБ (Xpert MTB/RIF, культуральные методы) имеют низкую информативность с частотой выявления возбудителя менее 40%. Рекомендуется проводить посев диагностического материала на жидкие питательные среды для назначения адекватной химиотерапии по результатам теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ в более ранние сроки. ВОЗ была поставлена задача к 2025 г. в 100% случаев заболевания туберкулезом с бактериовыделением проводить ТЛЧ МБТ по крайней мере к рифампицину (R) [9]. Основное преимущество молекулярно-генетических методов (МГМ) в том, что они являются «быстрыми» и высокочувствительными, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (до 90 дней). Использование МГМ для определения лекарственной устойчивости является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимости применения традиционных культуральных методов исследования лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ [1]. Поиск новых диагностических тестов и лабораторных маркеров, способных внести вклад в сокращение сроков диагностики туберкулеза, особенно в случаях отсутствия бактериовыделения, является актуальной проблемой [4, 6, 8]. Помимо работы с традиционным диагностическим материалом (мокрота), у детей выполняются микробиологические исследования образцов стула для прямого обнаружения МБТ (Xpert MTB/RIF Ultra). Однако у детей и подростков, по сравнению со взрослыми пациентами, отмечается низкий процент обнаружения ДНК МБТ в диагностическом материале. Кроме того, данный тест не дает полной картины о спектре ЛУ МБТ [2]. В условиях расширения спектра лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза возможность определения лекарственной устойчивости молекулярно-генетическими методами только к R или даже к 3 препаратам (рифампицин, изониазид (H), фторхинолоны (Fq)) представляется явно недостаточной [3]. Наибольшую актуальность в настоящее время демонстрируют новейшие технологии секвенирования – NGS (next generation sequencing), которые в короткий промежуток вре-

мени (часы-дни) обеспечивают прочтение участков бактериальных геномов разной протяженности. Благодаря этому из одного биологического образца можно получить исчерпывающую информацию о возбудителе, включающую видовую идентификацию, определение генетических детерминант, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ко всему спектру противотуберкулезных препаратов (Deeplex® Myc-TB (GenoScreen), NanoTB®) [10]. Существенными ограничениями методов полногеномного секвенирования являются необходимость в получении бактериальной массы для выделения достаточного количества ДНК, а также высокая стоимость и отсутствие отечественных аналогов.

В связи с вышеперечисленным, актуальность исследования обусловлена необходимостью сконцентрировать внимание специалистов на доказательствах необходимости расширения арсенала новейших методов микробиологической диагностики в детской возрастной группе. Необходимо обратить внимание на обязательность проведения тестов, позволяющих определять лекарственную устойчивость МБТ к широкому спектру противотуберкулезных препаратов 1 и 2 ряда для назначения химиотерапии по индивидуальным режимам.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью МБТ у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности микобактерий.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование за период с 2017 по 2021 гг., в которое включен 51 пациент с туберкулезом органов дыхания с МЛУ, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ) в возрасте от 13 до 17 лет. Из включенных в исследование пациентов из различных регионов России 16 детей были впервые выявленные, 35 – поступили на повторное лечение (у 26 – неэффективное лечение, у 6 – хроническое течение туберкулезного процесса, у 3 – рецидив).

Сформированы две группы наблюдения: в 1 группу включены 16 впервые выявленных пациентов, у которых биологический материал исследовался на МБТ и ТЛЧ в лабораториях института с использованием МГМ и посева на жидкие питательные среды. Определение ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных пре-

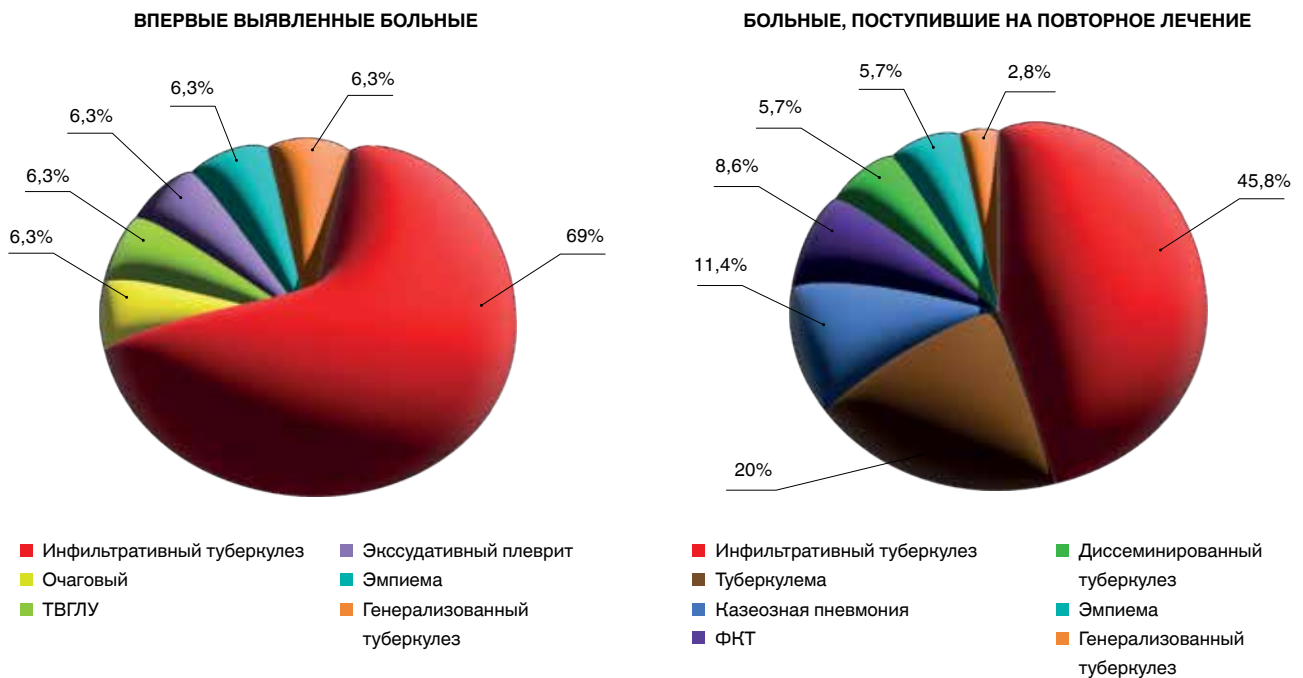


Рис. 1. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах впервые выявленных больных (n=16), и поступивших на повторное лечение (n=35)

Fig. 1. Structure of clinical forms of respiratory tuberculosis in the groups of new patients (n=16) and those admitted for repeated treatment (n=35)

паратом (ПТП) проводилось модифицированным методом пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960. Во 2 группу вошли 35 пациентов, поступивших в институт для повторного лечения, которым первичное исследование биологического материала на МБТ и ТЛЧ было проведено в противотуберкулезном учреждении по месту жительства, согласно которому они там же получали химиотерапию (ХТ).

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах сравнения представлена на рис. 1.

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез: в 1 группе – у 69%, во 2 группе – у 45,7% пациентов. У пациентов 2 группы в структуре клинических форм присутствуют казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез.

Для исследования биологического материала в институте были использованы следующие методы: выделение ДНК (нативный материал или культуры *M. tuberculosis*) выполнено многоступенчатой методикой с сорбцией ДНК на магнитных частицах «Набором реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени» (Амплитуб-РВ) (ООО «Синтол», Россия); выявление мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени наборами «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ»

(ООО «Синтол», Россия); посев биологического материала проведен в системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США); тестирование чувствительности выделенных культур *M. tuberculosis* проведено модифицированным методом пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960 согласно протоколу производителя.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и их статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Проверка распределения (критерий Шапиро-Уилка) показала, что количественные показатели в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому для сравнения использовались методы непараметрической статистики – медиана и квартили (Me [Q1-Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах (абс.) с указани-

ем долей (%). С целью оценки наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска «проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» проведен расчет критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

У 16 пациентов основной группы данные о ТЛЧ МБТ получены из различного биологического материала: мокрота (при невозможности получения – смыв из ротоглотки (СРГ)) – у 7 пациентов; жидкость бронхо-альвеолярного лаважа (жБАЛ) – у 5; операционный материал – у 3; плевральный экссудат – у 1. Спектр ЛУ МБТ представлен в перечне 1.

У 9/16 пациентов определена МЛУ МБТ, у 7 – пре-ШЛУ МБТ. У 16 пациентов 1 группы определено 14 вариантов ЛУ МБТ: в 5 случаях – только

Перечень 1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ в 1 группе

List 1. Drug resistance profile in Group 1

Спектр ЛУ МБТ*	Число больных
HR	2
HRS	1
HRZ	1
HRZE	1
HREEto	1
HRZEEto	2
HRZEEtoLfxMfx	1
HREEtoAmLfxMfxPas	1
HRESAmCmLfxPas	1
HRZEAmCmMfxLfx	1
HREEtoCmLfxMfxPas	1
HRZEptoKmAmOfxLfx	1
HRZEEtoAmLfxMfxPas	1
HRSEKcmOfxLfxMfx	1
Всего	16

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Pas – аминосалициловая кислота.

*чувствительность МБТ сохранена ко всем препаратам, кроме указанных

Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, S – streptomycin, Km – kanamycin, Am – amikacin, Pto – prothionamide, Eto – ethionamide, Cm – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mfx – moxifloxacin, Pas – aminosalicilyc acid.

*Susceptibility is preserved to all drugs except those indicated

к препаратам 1 ряда, в остальных 11 – к 4-9 препаратам 1 и 2 ряда. Во всех случаях перед назначением ХТ методом ПЦР была обнаружена ДНК МБТ и проведены ТЛЧ к H, R и Fq. В последующем были получены клинические изоляты и поставлены ТЛЧ в системе ВАСТЕС MGIT 960. Срок получения полного результата составил Me=32,5 [28,3-38,0] дня. Коррекция схемы ХТ потребовалась 11/16 (68,8%) пациентам. Оценка эффективности лечения по показателю прекращения бактериовыделения проведена у 7 пациентов (МБТ обнаружены в мокроте или СРГ): в 4 случаях – через 1 месяц, у 3 – через 2 месяца ХТ. У остальных 9 пациентов (без бактериовыделения) положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика свидетельствовала об эффективности проводимого лечения. У всех 16/16 (100%) пациентов 1 группы химиотерапия проводилась по индивидуальным режимам.

Во 2 группе у 35 пациентов проведен анализ причин, которые способствовали неэффективному лечению по месту жительства и необходимости направления для лечения в институт. У 18/35 (51,7%) пациентов это было связано с торпидным течением туберкулеза, причиной которого у 7/18 (39,0%) было наличие распространенного деструктивного процесса в легких, а у 11/18 (61,0%) – с неадекватной ХТ по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза из-за отсутствия бактериовыделения и информации об источнике инфекции. После поступления в клинику института данные об устойчивости МБТ у этих 11 пациентов были получены при исследовании: СРГ – у 1; жБАЛ – у 3; мазка из уха – у 1; операционного материала – у 6. При проведении ТЛЧ в 6 случаях определена МЛУ, а в 5 – пре-ШЛУ МБТ. Назначены индивидуальные режимы ХТ с учетом полного спектра ЛУ МБТ, что позволило достичь положительного результата лечения у всех 11 пациентов.

Особый интерес для анализа представляли 12/35 (34,3%) пациентов, которым при госпитализации по месту жительства при наличии бактериовыделения химиотерапия проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ. В 9/12 (75%) случаях микробиологическое исследование мокроты было проведено только тестом GeneXpert MTB/RIF без последующего посева биологического материала и проведения ТЛЧ МБТ. В остальных 3/12 (25%) случаях посева проведены на плотные питательные среды к ограниченному количеству ПТП, что привело к назначению неадекватной схемы ХТ и неэффективному лечению. В этой связи не проведено сравнение Me срока получения результатов ТЛЧ МБТ между группами. При поступлении в клинику института у всех 12 пациентов при исследовании биологического материала МГМ (тест-система «Синтол») и методом посева на жидкие питательные среды получена дополнительная информация о лекарственной устойчивости МБТ в сравнении

Перечень 2. Сравнение спектров лекарственной устойчивости МБТ во 2 группе, определенных по месту жительства и в лаборатории института

List 2. Comparison of drug resistance profiles in Group 2, determined at the place of residence and in the laboratory of the institute

Спектр ЛУ МБТ		Число больных
По месту жительства	Лаборатории института	
R	HR*	2
R	HRFq	2
R	HRZEEto*	1
R	HRLfxZEEtoAmCmCs	1
R	HRLfxMoxZEEtoAmCmPas	3
HRS	HRMoxZESEto	1
HRSKEtoOfICs	HRMoxLzdZEEtoAmCmPas	1
HRSEtoAmCmOfI	HRLfxMoxEEtoAmCmPas	1
Всего		12

*определена чувствительность к фторхинолонам

* Susceptibility to fluoroquinolones is confirmed

с данными, полученными по месту жительства (перечень 2).

Представленные данные служат объяснением отсутствия эффекта проводимой ХТ по месту жительства. Обращает на себя внимание, что во 2 группе пациентов впервые определена ЛУ МБТ к Lzd. В группах проведена оценка наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска «химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» (табл. 1).

Установлена статистически значимая взаимосвязь между фактором риска «ХТ без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» ($\chi^2=7,174; p=0,008$).

Таблица 1. Оценка частоты «неэффективного лечения» в зависимости от наличия фактора риска «ХТ без учета полного спектра ЛУ МБТ»

Table 1. Assessment of "treatment failure" frequency depending on the presence of risk factor "chemotherapy with no consideration of the full DR spectrum"

Фактор риска	1 группа, n = 16		2 группа, n = 35		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	неэффективное лечение		неэффективное лечение			
	абс.	%	абс.	%		
Химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ	0	0	12	34,3	0,008	0,351*

*сила связи средняя

*Correlation strength is average

Заключение

В исследовании показано, что для диагностики ЛУ МБТ недостаточно использовать только МГМ тест Хперт МТВ/РИФ. Использование отечественных МГМ тестов по определению ЛУ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам расширяет информированность врачей для принятия решения о схеме ХТ. Коррекция режимов химиотерапии по результатам культурального ТЛЧ способствует повышению эффективности лечения у детей и подростков.

В работу фтизиатрической службы в регионах необходимо внедрение диагностического алгоритма, позволяющего в короткие сроки определять устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам 1 и 2 ряда как молекулярно-генетическими, так и классическими микробиологическими методами.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» Российское Общество Фтизиатров. – 2022 г. – 111 с. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf [Дата обращения 27.09.2024].
2. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Авербах М.М., Полуэктова Ф.А., Пискунова О.А. Информативность быстрых методов микробиологической диагностики и опыт изучения теста на прокальцитонин в оценке активности микобактериальной популяции при деструктивном туберкулезе легких у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 29-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-29-34>
3. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н. Новые технологии микробиологической диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник РАМН. – 2019. – Т. 74, № 6. – С. 413-422. <https://doi.org/10.15690/vramn1163>

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 2022, 111 p. Available: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf Accessed September 27, 2024
2. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Averbakh M.M., Poluektova F.A., Piskunova O.A. Informative value of rapid microbiological diagnostic tests and experience of studying a procalcitonin assay in the evaluation of the activity of a mycobacterial population in children and adolescent with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-29-34>
3. Ergeshov A.E., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N. New technologies for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. *Vestnik RAMN*, 2019, vol. 74, no. 6, pp. 413-422. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1163>

4. Drain P.K., Gardiner J., Hannah H. et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of biomarker-based nonspitum tests to diagnose tuberculosis // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 220, Suppl 3. – P. 108-115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>
5. Olbrich L., Nliwasa M., Sabi I., Ntinginya N.E., Khosa C., Banze D. et al. RaPaed-AIDA-TB Consortium. Rapid and Accurate Diagnosis of Pediatric Tuberculosis Disease: A Diagnostic Accuracy Study for Pediatric Tuberculosis // *Pediatr Infect Dis J.* – 2023. – Vol. 42, № 5. – P. 353-360. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003853>
6. Penn-Nicholson A., Gomathi S.N., Ugarte-Gil C., Meaza A., Lavu E., Patel P., et al. Truenat Trial Consortium; Members of the Truenat Trial Consortium. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58, № 5. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00526-2021>
7. Vessière A., Font H., Gabillard D., Adonis-Koffi L., Borand L., Chabala C., et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 136. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02576-5>
8. Universal access to TB prevention and care: Towards Universal Health Coverage (UHC) 2023-2027 Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis> [Accessed 27.09.2024].
9. WHO // Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A FIELD GUIDE, 2019 г. Available at: https://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf [Accessed 17.10.2024].
10. WHO // Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: rapid communication, July 2023 ISBN 978-92-4-007637-2 (electronic version). Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/5371687/9789240076372-eng.pdf?sequence=1> [Accessed 10.11.2024].
4. Drain P.K., Gardiner J., Hannah H. et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of biomarker-based nonspitum tests to diagnose tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 220, suppl. 3, pp. 108-115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>
5. Olbrich L., Nliwasa M., Sabi I., Ntinginya N.E., Khosa C., Banze D. et al. RaPaed-AIDA-TB Consortium. Rapid and accurate diagnosis of pediatric tuberculosis disease: a diagnostic accuracy study for pediatric tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2023, vol. 42, no. 5, pp. 353-360. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003853>
6. Penn-Nicholson A., Gomathi S.N., Ugarte-Gil C., Meaza A., Lavu E., Patel P. et al. Truenat Trial Consortium; Members of the Truenat Trial Consortium. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 5, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00526-2021>
7. Vessière A., Font H., Gabillard D., Adonis-Koffi L., Borand L., Chabala C. et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 136. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02576-5>
8. Universal Access to TB Prevention and Care: Towards Universal Health Coverage (UHC) 2023-2027. Available: <https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis> Accessed September 27, 2024
9. WHO, Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: a Field Guide, 2019. Available: https://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf Accessed October 17, 2024
10. WHO, Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: rapid communication, July 2023 ISBN 978-92-4-007637-2 (electronic version). Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371687/9789240076372-eng.pdf?sequence=1> Accessed November 10, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Панова Людмила Владимировна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна
Младший научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна
К. м. н., руководитель отдела микробиологии
E-mail: s_tatka@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна
Д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ,
руководитель детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна
К. м. н., заведующая лабораторией микробиологии
E-mail: e.larionova@ctri.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Ludmila V. Panova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya
Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Tatyana G. Smirnova
Candidate of Medical Sciences, Head of Microbiology
Department
Email: s_tatka@mail.ru

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor
of Russia, Head of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Elena E. Larionova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiology Laboratory
Email: e.larionova@ctri.ru



Эффективность и безопасность применения таурактанта при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания

А.И. ГАЙДА¹, А.Г. САМОЙЛОВА¹, М.И. РОМАНОВА¹, А.В. АБРАМЧЕНКО^{1,2},
О.В. ЛОВАЧЕВА¹, 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 имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения ингаляционного высокоочищенного таурактанта в качестве патогенетического средства при лечении туберкулеза легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. В исследование включены 104 пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом, из них 29 имели положительный ВИЧ-статус. Пациенты получали химиотерапию (ХТ) по режиму лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ) согласно индивидуальной лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). Таурактант использовался ингаляционно в виде лиофилизата для приготовления эмульсии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в группе ХТ+СТ, ($n=52$) дополнительно к ХТ была назначена сурфактант-терапия, использовался таурактант в виде сурфактанта-БЛ (Россия) в дозе 25 мг по схеме [5], в группе ХТ, ($n=52$) проводилась только ХТ.

Результаты. К концу 2 месяца ХТ респираторные симптомы исчезли у 35/39 (89,7%) пациентов в группе ХТ+СТ и у 22/33 (66,7%) в группе ХТ, ($p<0,05$). Положительная рентгенологическая динамика была у 39/52 (75,0%) в группе ХТ+СТ и у 28/52 (53,8%) в группе ХТ, ($p<0,05$), заживление полостей деструкции в легких – у 9/30 (30,0%) и у 2/33 (6,1%) ($p<0,05$) в группах соответственно. Тенденция к более быстрому абациллированию (культуральный метод) и закрытию полостей деструкции в легких сохранялась весь период исследования в группе ХТ+СТ по сравнению с группой ХТ. У больных подгруппы «кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез» группы ХТ+СТ к 8 неделям лечения каверны закрывались чаще (размер до 3 см), чем в такой же подгруппе группы ХТ. Серьезных нежелательных реакций во время исследования не было, связь нежелательных реакций с приемом таурактанта не установлена.

Ключевые слова: таурактант, сурфактант-терапия, лекарственная устойчивость, микобактерии, туберкулез органов дыхания.

Для цитирования: Гайда А.И., Самойлова А.Г., Романова М.И., Абрамченко А.В., Ловачева О.В., Васильева И.А. Эффективность и безопасность применения таурактанта при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 24–31. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-24-31>

Effectiveness and Safety of Tauractant in the Treatment of Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis

A.I. GAYDA¹, A.G. SAMOYLOVA¹, M.I. ROMANOVA¹, A.V. ABRAMCHENKO^{1,2},
O.V. LOVACHEVA¹, 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 effectiveness and safety of inhaled highly purified tauractant as a pathogenetic agent in the treatment of pulmonary tuberculosis with multiple, pre-extensively and extensively drug resistance.

Subjects and Methods. 104 patients with drug-resistant tuberculosis were included in the study, 29 of them were HIV-positive. Patients received chemotherapy (CT) according to the regimen for drug-resistant tuberculosis (MDR, pre-MDR, and MDR) based on the individual drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Tauractant was administered by inhalation in the form of a lyophilisate for the emulsion preparation. The patients were randomized into 2 groups: In CT+ST Group ($n=52$), surfactant therapy was prescribed in addition to chemotherapy, using tauractant in the form of Surfactant BL (Russia) at a dose of 25 mg according to the regimen [5], in CT Group ($n=52$), only chemotherapy was administered.

Results. By the end of 2 months of chemotherapy, respiratory symptoms resolved in 35/39 (89.7%) patients in CT+ST Group, and in 22/33 (66.7%) in CT Group ($p<0.05$). Positive X-ray changes were observed in 39/52 (75.0%) patients in CT+ST Group and in 28/52 (53.8%) patients in CT Group, ($p<0.05$), and healing of cavities was observed in 9/30 (30.0%) and 2/33 (6.1%) ($p<0.05$) patients, respectively. The trend toward faster sputum conversion (by culture) and healing of cavities persisted throughout the study period in CT+ST Group versus CT Group. In the patients from cavernous and fibrous cavernous tuberculosis subgroup of CT+ST Group,

cavities healed more frequently (size up to 3 cm) by week 8 of treatment versus the same subgroup of CT Group. No serious adverse reactions were observed during the study, and no connection between adverse reactions and the use of tauractant was established.

Key words: tauractant, surfactant therapy, drug resistance, mycobacteria, respiratory tuberculosis.

For citation: Gayda A.I., Samoylova A.G., Romanova M.I., Abramchenko A.V., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Effectiveness and safety of tauractant in the treatment of drug-resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 24–31. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-24-31>

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

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

Введение

Опыт изучения системы легочного сурфактанта насчитывает более 60 лет. Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух-гликокалекс [7, 8, 9]. ЛС играет важную биофизическую роль в поддержании стабильности альвеол путем минимизации поверхностного натяжения жидкости, выстилающей их поверхности, что обеспечивает процесс дыхания [12], а также является важным компонентом иммунной системы [2, 4]. При нормальном функционировании сурфактантной системы ЛС способствует поглощению *M. tuberculosis* (МБТ) альвеолярными макрофагами [10]. Согласно исследованиям, при туберкулезе может изменяться сурфактантная система, что проявляется снижением антиателектатического действия и защитных барьерных функций [4, 11]. При таких нарушениях замедляются процессы репарации легочной ткани [7]. Распад легочной ткани и формирование каверны могут наблюдаться при прогрессировании любой формы туберкулеза. Каверна в легком является мощным бактериальным резервуаром, на который сложнее воздействовать с помощью лекарственной терапии [6]. Для повышения эффективности лечения в настоящее время разработано и применяется значительное количество лекарственных средств, воздействующих на патогенетические механизмы развития туберкулезного процесса. Среди них и препараты таурактанта, восстанавливающие сурфактантную систему [1, 3]. Анализ литературы и собственный опыт позволили нам применить сурфактант-терапию у больных туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность ингаляционного применения высокоочищенного природного препарата таурактант в качестве патогенетического средства при лечении туберкулеза легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

Проведено проспективное, когортное, сравнительное исследование на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Отбор пациентов осуществлялся с июля 2022 по ноябрь 2023 г. Критерии включения были следующие: верифицированный бактериологически и/или молекулярно-генетически диагноз туберкулеза легких; наличие ЛУ МБТ (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ (дефиниция 2022 г.)); возраст от 18 лет до 65 лет включительно; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения: тяжелое состояние пациента, обусловленное декомпенсацией какой-либо системы организма; беременность; лактационный период; угроза легочного кровотечения; пневмомедиастинум; злоупотребление алкоголем; прием наркотических препаратов. Пациенты получали химиотерапию (ХТ) по режиму лечения туберкулеза с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ) согласно индивидуальной лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). Пациенты были рандомизированы в группы: пациенты группы ХТ+СТ дополнительно к ХТ получали сурфактант терапию (СТ) в виде ингаляций препарата таурактант, пациенты группы ХТ получали только ХТ. Схему химиотерапии назначали в соответствии со спектром лекарственной устойчивости МБТ и клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2022 г. [5]. Таурактант использовался в виде лиофилизата для приготовления эмульсии нативного препарата сурфактант-БЛ (Россия), в дозе 25 мг на одну ингаляцию по схеме: первые 2 недели – по 5 раз в неделю, последующие 6 недель – по 3 раза в неделю (через 1-2 дня). Продолжительность курса – 8 недель, 28 ингаляций, суммарная доза на курс – 700 мг. Ингаляции назначали до еды или через 1,5-2 часа после еды [5]. Химиотерапия противотуберкулезными препаратами назначалась до СТ и продолжалась после ее завершения [3].

По протоколу настоящего исследования контрольными точками были установлены следующие:

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группах

Table 1. General characteristics of patients in the groups

Характеристика		ХТ+СТ, n=52		ХТ, n= 52		p
		абс.	%	абс.	%	
Включено пациентов		52	100,0	52	100,0	>0,05
Завершили весь курс СТ (8 недель)		52	100,0	-	-	
Пол	М	31	59,6	26	50,0	
	Ж	21	40,0	26	50,0	
Возраст	М ± SD (min-max) годы	43,5± 9,4 (19-66)		39,7±11,6 (21-65)		
Формы туберкулеза	инфильтративная	33	63,4	28	53,8	
	диссеминированная	9	17,3	8	15,4	
	кавернозная и фиброзно-кавернозная	9	17,3	15	28,8	
	казеозная пневмония	1	1,9	1	1,9	
Вид ЛУ МБТ	МЛУ	24	46,1	32	61,5	
	Пре-ШЛУ	22	42,3	18	34,6	
	ШЛУ	6	11,5	2	3,8	
ВИЧ-инфекция		17	32,7	12	23,1	
Деструкция легочной ткани	каверны	9	17,3	15	28,8	
	распад	21	40,4	18	34,6	
МБТ (+) бактериоскопия		44	84,6	39	75,0	
МБТ (+) культуральный метод		52	100,0	52	100,0	

4-ая, 8-ая, 12-ая и 16-ая недели от начала исследования. Частота и сроки наступления положительного эффекта оценивали по клиническим, лабораторным, рентгенологическим данным. Срок прекращения бактериовыделения фиксировался по отрицательным результатам бактериоскопии и культуральных исследований мокроты. Признаками положительной рентгенологической динамики считались: рассасывание инфильтрации легочной ткани (частичное уменьшение консолидации или полное исчезновение); уменьшение количества очагов или полное их исчезновение; уменьшение размера полости каверны (вплоть до заживления) и толщины стенки каверны на 1,5 мм и более за счет уменьшения перифокальной инфильтрации.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование

Table 2. Clinical characteristics of patients in the groups at the time of inclusion in the study

Клинические проявления	Частота выявления				p
	ХТ+СТ, n=52		ХТ, n=52		
	абс.	%	абс.	%	
Симптомы туберкулезной интоксикации	38	73,1	34	65,4	>0,05
Тяжесть состояния по шкале Карновского	82,6±11,5		82,8±7,1		
Снижение аппетита	12	23,1	15	28,8	
Слабость	28	58,3	29	55,8	
Повышенная температура тела	10	19,2	6	11,5	
Симптомы дыхательных расстройств	39	75,5	33	63,5	

На протяжении всего исследования оценивалась безопасность таурактанта. Критериями оценки были: частота летальных исходов; частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), развившихся в период исследования и анализ их связи с таурактантом. Степень тяжести НЯ описывалась с использованием следующих терминов: легкая (легко переносимая); умеренная (достаточно выраженная, чтобы мешать повседневной деятельности); тяжелая (достаточно выраженная, чтобы мешать минимальной физической активности пациента). В исследование были включены 104 пациента – группа ХТ+СТ (52 пациента), группа ХТ (52 пациента). Длительность периода наблюдения составила 137 дней. Основные сведения о пациентах приведены в табл. 1.

Таблица 3. Наличие отклонений в анализе крови на момент включения в исследование

Table 3. Presence of abnormalities in blood tests at the time of inclusion in the study

Показатели	Частота выявления				p
	ХТ+СТ, n=52		ХТ, n=52		
	абс.	%	абс.	%	
Анемия (гемоглобин < 110 г/л)	6	11,5	7	13,5	>0,05
СОЭ (>20 мм/ч)	30	57,7	32	61,5	
Лейкоцитоз (лейкоциты > 9 x 10 ⁹ /л)	5	9,6	4	7,7	
Лимфоцитопения (лимфоциты <0,8 x 10 ⁹ /л или < 20%)	9	17,3	8	15,4	
СРБ (> 5 мг/л)	24	46,1	25	48,1	

Частота симптомов туберкулезной интоксикации (слабость, утомляемость, потливость) и дыхательных расстройств на момент включения в исследование у пациентов обеих групп представлена в табл. 2.

Наличие отклонений в анализе крови на момент включения пациентов в исследование представлено в табл. 3. Наиболее часто в обеих группах регистрировали отклонения от референтных значений в показателях СОЭ и СРБ, характеризующих активность воспалительного процесса.

Как следует из таблиц 1, 2, 3, группы ХТ+СТ и ХТ были сопоставимы по описанным параметрам, что позволяет провести сравнительный анализ. Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении Microsoft Excel 2017 и NanoStat 1.6. Проведена

описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Х²-Пирсона и Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика клинических, лабораторных и рентгенологических показателей представлена в табл. 4. К 12 неделе наблюдения досрочно выбыли из исследования 4/104 (3,8%) пациента: 2 – из группы ХТ+СТ и 2 – из группы ХТ.

Через 4 недели исследования в группе ХТ+СТ число пациентов с прекращением бактериовыде-

Таблица 4. Динамика клинических, лабораторных и рентгенологических показателей

Table 4. Changes in clinical, laboratory and X-ray parameters

Параметры	ХТ+СТ, n=52		ХТ, n=52		p
	абс.	%	абс.	%	
через 4 недели					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	35 из 44	79,5	22 из 39	56,4	< 0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	38	73,0	36	69,1	> 0,05
Купирование респираторных симптомов	29 из 39	74,4	16 из 33	48,5	< 0,05
Нормализация СОЭ	25 из 30	83,3	18 из 32	56,2	< 0,05
Нормализация СРБ	20 из 24	83,3	19 из 25	76,0	>0,05
Через 8 недель					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	48	92,3	39	75,0	< 0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	43	82,9	33	62,5	< 0,05
Купирование респираторных симптомов	35 из 39	89,7	22 из 33	66,7	< 0,05
Положительная рентгенологическая динамика	39	75,0	28	53,8	< 0,05
Заживление деструкции в легком	каверна*	2 из 9	1 из 15	6,7	>0,05
	распад**	7 из 21	1 из 18	5,3	< 0,05
Нормализация СОЭ	28 из 30	93,3	25 из 32	78,1	>0,05
Нормализация СРБ	22 из 24	91,7	21 из 25	84,0	>0,05
Через 12 недель					
Число пациентов, продолжающих исследование	n=50		n=50		-
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	49	98,0	43	86,0	>0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	50	100,0	41	82,5	< 0,05
Купирование респираторных симптомов	36 из 39	92,3	26 из 33	78,8	>0,05
Нормализация СОЭ	28 из 30	83,3	25 из 32	78,1	>0,05
Нормализация СРБ	20 из 24	83,3	21 из 25	84,0	>0,05
Через 16 недель					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	49	98,0	45	90,0	>0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	50	100	43	87,1	< 0,05
Купирование респираторных симптомов	37 из 39	94,9	28	84,8	>0,05
Положительная рентгенологическая динамика	46	92,0	44	88,0	>0,05
Заживление деструкции в легком	каверна	3 из 9	3 из 15	20,0	>0,05
	распад	18 из 21	10 из 18	55,5	< 0,05
Нормализация СОЭ	28 из 30	83,3	24 из 32	75,0	>0,05
Нормализация СРБ	20 из 24	83,3	20 из 25	80,0	>0,05

* деструкция с наличием сформированной стенки

** деструкции без сформированной стенки

* destruction with a completed wall

** destruction with no completed wall

ления (микроскопический метод), с купированием респираторных симптомов, с нормализацией СОЭ было статистически значимо больше, чем в группе ХТ. Через 8 недель лечения статистически значимая разница между группами ХТ+СТ и ХТ была по следующим показателям: прекращение бактериовыделения (все методы); купирование респираторных симптомов; положительная рентгенологическая динамика; заживление деструкции в легком. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) по прекращению бактериовыделения (культуральный метод) и заживлению деструкции в легком выявлена с 8 недели и сохранялась до конца исследования (16 недель).

Отдельно проведен анализ эффективности лечения наиболее тяжелых больных, для чего в каждой группе были выделены подгруппы с кавернозным

и фиброзно-кавернозным туберкулезом (табл. 5 и 6). У пациентов из подгруппы ХТ+СТ через 4 недели лечения чаще ($p < 0,05$) было достигнуто купирование респираторных симптомов и нормализация СОЭ, чем в такой же подгруппе ХТ. Через 8 недель лечения между группами сохранилась статистически значимая разница по параметрам: прекращение бактериовыделения (все методы), купирование респираторных симптомов, нормализация СОЭ. У больных подгруппы ХТ+СТ статистически значимо чаще закрылись каверны размером до 3 см к 8 неделям исследования. А общая положительная рентгенологическая динамика была статистически значимо чаще в подгруппе ХТ+СТ к 16 неделям.

В подгруппе ХТ+СТ наблюдалось к 8 неделям значимое преимущество по критериям уменьшения

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей у больных кавернозным и фиброзно-кавернозным туберкулезом (подгруппы из каждой группы)

Table 5. Changes in clinical and laboratory parameters in the patients with cavernous and fibrous cavernous tuberculosis (subgroups of each group)

Параметры	Подгруппа из ХТ+СТ, <i>n</i> =9		Подгруппа из ХТ, <i>n</i> =15		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
через 4 недели					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	6	66,6	5	33,3	>0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	4	44,4	3	20,0	>0,05
Купирование респираторных симптомов	7 из 9	77,9	5 из 15	33,3	< 0,05
Нормализация СОЭ	6 из 9	66,7	5 из 15	33,3	< 0,05
Нормализация СРБ	5 из 9	55,6	4 из 14	28,6	>0,05
через 8 недель					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	7	77,8	5	33,3	< 0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	7	77,8	5	33,3	< 0,05
Купирование респираторных симптомов	8 из 9	88,9	7 из 15	46,6	< 0,05
Нормализация СОЭ	7 из 9	77,8	5 из 15	53,5	< 0,05
Нормализация СРБ	7 из 9	77,8	8 из 15	53,5	>0,05
через 12 недель					
Продолжили исследование	<i>n</i> =9		<i>n</i> =13		
Прекращение бактериовыделения микроскопическим методом	9	100,0	10	77,0	>0,05
Прекращение бактериовыделения культуральным методом	9	100,0	11	84,6	>0,05
Купирование респираторных симптомов	9 из 9	100,0	11 из 15	73,3	>0,05
Нормализация СОЭ	8 из 9	88,9	11 из 15	73,3	>0,05
Нормализация СРБ	8 из 9	88,9	12 из 15	80,0	>0,05
через 16 недель					
Прекращение бактериовыделения (микроскопический метод)	8	88,9	12	80,0	>0,05
Прекращение бактериовыделения (культуральный метод)	9	100,0	12	80,0	>0,05
Купирование респираторных симптомов	9 из 9	100,0	13	93,3	>0,05
Нормализация СОЭ	9 из 9	100,0	13 из 15	87,0	>0,05
Нормализация СРБ	9 из 9	100,0	13 из 15	87,0	>0,05

Таблица 6. Динамика рентгенологических показателей у больных кавернозным и фиброзно-кавернозным туберкулезом

Table 6. Changes in X-ray signs in the patients with cavernous and fibrous cavernous tuberculosis

Параметры	подгруппа из ХТ+СТ, n=9		подгруппа из ХТ, n=15		p
	абс.	%	абс.	%	
через 8 недель					
Положительная рентгенологическая динамика - Уменьшение размеров полости	7 5	77,8 55,6	7 4	53,3 26,7	>0,05 < 0,05
Заживление каверны до 3 см	2 из 3	66,0	1 из 5	20,0	< 0,05
Заживление каверны 3 см и более	0 из 6	0	0 из 10	0	-
через 16 недель					
	n=9		n=13		
Положительная рентгенологическая динамика - Уменьшение размеров полости	8 5	88,8 55,6	7 6	53,8 40,0	< 0,05 >0,05
Заживление каверны до 3 см	3 из 3	100,0	2 из 5	40,0	>0,05
Заживление каверны, 3 см и более	0 из 6	0	0 из 8	0	-

размера полости и заживления каверны до 3 см, что свидетельствует о более быстрой рентгенологической динамике по сравнению с подгруппой ХТ. Все закрывшиеся полости в обеих группах были менее 3 см, при этом имелась тенденция к более раннему эффекту в подгруппе ХТ+СТ.

Проведен анализ нежелательных реакций (НР) за время клинического исследования. Всего в обеих группах было отмечено 22 НР легкой и умеренной степени тяжести. Серьезных НР не зарегистрировано. Самыми частыми НР были: аллергическая сыпь (2 случая), миалгия (5 случаев), артралгия (5 случаев), лейкопения (3 случая), периферическая нейропатия (4 случая), идиопатическая диарея (3 случая). Во всех случаях причиной их возникновения были противотуберкулезные препараты. НР на прием таурактанта не было. Из-за малого количества НР сравнительный анализ по группам не проводился.

Заключение

Использование патогенетической терапии в виде ингаляционного введения таурактанта у больных туберкулезом МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ, в том числе и у пациентов с положительным ВИЧ-статусом, продемонстрировало сокращение сроков достижения желаемого эффекта. Динамика клинических, лабораторных показателей статистически значимо лучше у пациентов группы ХТ+СТ с первого месяца исследования. К концу 8 недели исследования респираторные симптомы исчезли у 89,7% пациентов в группе ХТ+СТ против 66,7% в группе ХТ, ($p<0,05$); положительная рентгенологическая динамика была у 75,0% и 53,8% соответственно, ($p<0,05$);

заживление полостей деструкции в легких отмечено у 30,0% и 6,1% соответственно, ($p<0,05$). Тенденция к более быстрому абациллированию (культуральный метод) и более быстрому заживлению полостей деструкции сохранялась весь период исследования.

Анализ подгрупп самых сложных пациентов (при кавернозном или фиброзно-кавернозном туберкулезе) показал, что в группе ХТ+СТ по сравнению с группой ХТ после первого месяца исследования статистически значимо чаще купировались симптомы интоксикации и нормализовывалось СОЭ. Ко второму месяцу прекращение бактериовыделения всеми методами наблюдалось у 7 (77,8%) и 5 (33,3%), ($p<0,05$) пациентов соответственно. Особенно важна рентгенологическая динамика, которая оказалась у пациентов группы ХТ+СТ значимо лучше уже к 8 неделям исследования, чем в группе ХТ. Так как излечение пациентов с кавернозным или фиброзно-кавернозным туберкулезом часто требует присоединения инвазивных методов (клапанная бронхоблокация, пневмоторакс, пневмоперитонеум, операции), то использование таурактанта позволяет лучше и быстрее подготовить пациентов к ним. В период исследования нежелательных реакций на таурактант не зарегистрировано. Также не было в обеих группах нежелательных реакций, ставших причиной временной отмены ХТ.

Препарат таурактант при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительно облегчает симптомы интоксикации, стимулирует отхождение мокроты, способствует заживлению или улучшению состояния полостей распада, в том числе каверн до 3 см.

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. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Цыганков И.Л., Черногаева Г.Ю. Применение сурфактант-терапии при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 34-37.
2. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Ермола Ю.А. и др. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированного белка А при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – Т. 4, № 16. – С. 32-39.
3. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. Москва: ООО «Нью-Терра», 2013.
4. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ловачева О.В. Оценка состояния альвеолярного сурфактанта на стороне развития туберкулезного процесса и в контралатеральном легком // Пульмонология. – 2000. – № 1. – С. 41-45.
5. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3 [Дата доступа 20.12.2024].
6. Павлуни А.В. Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 115-122.
7. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 66-77.
8. Тимофеева М.Р., Лукина С.А. Альвеолярные макрофаги и сурфактант легких при дисбалансе дофаминергической нейротрансмиссии // Медицинская иммунология. – 2017. – № 19S. – С. 66-67.
9. Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Кравченко М.И., Скорняков С.Н. Способ определения способности микобактерий туберкулеза к размножению в альвеолярных макрофагах пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии. Патент. RU (11) 2 652 882(13) С1. – 2018.
10. Cabré E.J., Martínez-Calle M., Prieto M., Fedorov A., Olmeda B., Loura L.M.S., Pérez-Gil J. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. // J Biol Chem. – 2018. – Vol. 293, № 24. – P. 9399-9411. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000222>
11. Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections // Ann Am Thorac Soc. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 765-774. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR>
12. Schwab U., Rohde K.H., Wang Z., Chess P.R., Notter R.H., Russell D.G. Transcriptional responses of *Mycobacterium tuberculosis* to lung surfactant // Microb Pathog. – 2009. – Vol. 46, № 4. – P. 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2008.12.006>
1. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Tsygankov I.L., Chernogaeva G.Yu. Surfactant therapy in developing severe respiratory insufficiency in tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 34-37. (In Russ.)
2. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Yu.A. et al. Immunohistochemical assessment of surfactant-associated proteins a in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*, 2019, vol. 4, no. 16, pp. 32-39. (In Russ.)
3. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Yerokhin M.V., Lovacheva O.V. *Surfaktantnaya sistema pri tuberkuleze legkikh*. [Surfactant system in pulmonary tuberculosis]. Moscow, ООО New Terra Publ., 2013.
4. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Lovacheva O.V. Assessment of alveolar surfactant status on the side of tuberculosis lesions and in the contralateral lung. *Pulmonologiya*, 2000, no. 1, pp. 41-45. (In Russ.)
5. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2022. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3 Accessed December 20, 2024
6. Pavlunin A.V. Cavernous and fibrous cavernous pulmonary tuberculosis: a modern perspective on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*, 2012, no. 1, pp. 115-122. (In Russ.)
7. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactant and its use in lung diseases. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 66-77. (In Russ.)
8. Timofeeva M.R., Lukina S.A. Alveolar macrophages and pulmonary surfactant in the context of dopaminergic neurotransmission imbalance. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, no. 19S, pp. 66-67. (In Russ.)
9. Ufimtseva E.G., Yermeeva N.I., Kravchenko M.I., Skorniyakov S.N. *Sposob opredeleniya sposobnosti mikobakteriy tuberkuleza k razmnozheniyu v alveolyarnykh makrofagakh patsiyentov, proshedshikh kurs protivotuberkuleznoy terapii*. [Investigation of ability of tuberculous mycobacteria to multiply in alveolar macrophages of the patients after the course of anti-tuberculosis treatment]. Patent RU (11) 2 652 882(13) C1. 2018.
10. Cabré E.J., Martínez-Calle M., Prieto M., Fedorov A., Olmeda B., Loura L.M.S., Pérez-Gil J. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. *J. Biol. Chem.*, 2018, vol. 293, no. 24, pp. 9399-9411. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000222>
11. Han S., Mallampalli R.K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 765-774. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR>
12. Schwab U., Rohde K.H., Wang Z., Chess P.R., Notter R.H., Russell D.G. Transcriptional responses of *Mycobacterium tuberculosis* to lung surfactant. *Microb. Pathog.*, 2009, vol. 46, no. 4, pp. 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2008.12.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

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>

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>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

Anastasiya G. Samoylova

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

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>

Абрамченко Анна Валентиновна

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

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/0000-0002-3091-467>

Васильева Ирина Анатольевна

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

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>

Anna V. Abramchenko

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

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Research Department of Differential Diagnosis
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-467>

Irina A. Vasilyeva

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

Поступила 30.08.2024

Submitted as of 30.08.2024



Безопасность режимов химиотерапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората при туберкулезе легких с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

О.С. ИЛЬИНА¹, С.В. СМЕРДИН^{1,2}, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, М.В. ВЕРШИННИНА^{1,2},
Е.М. ДЕСЯЦКОВА¹, Е.С. НИКИТИНА¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка профиля безопасности при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схемы противотуберкулезной терапии в период интенсивной фазы лечения больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы. Группу (Трр+) составили 72 пациента, завершившие курс противотуберкулезной терапии, включавший Трр в суточной дозе 400 мг в период интенсивной фазы лечения. В группу (Трр-) было включено 50 пациентов, завершивших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без включения Трр.

Результаты. Получено подтверждение, что большое число нежелательных реакций (НР) со стороны эндокринной системы, приводящее к развитию гипотиреоза, обусловлено включением в схему лечения Трр, но в большей степени его сочетанием с другими тиреотоксическими препаратами – протиионамидом и аминосалициловой кислотой. При этом в группе, где эти препараты назначались без Трр, не было ни одного случая гипотиреоза. Среди 72 (100%) пациентов, которым были назначены препараты, «подозреваемые» в тиреотоксическом действии, гипотиреоз развился в 21% случаев: при назначении Трр – у 3%, при назначении Трр+аминосалициловой кислоты – у 11%, при Трр+протиионамид – у 7%

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ, преШЛУ, ШЛУ возбудителя, нежелательные реакции, препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр).

Для цитирования: Ильина О.С., Смердин С.В., М.А. Плеханова, Вершинина М.В., Десяцкова Е.М., Никитина Е.С. Безопасность режимов химиотерапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората при туберкулезе легких с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 32–38. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-32-38>

Safety of Chemotherapy Regimens Containing Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Pulmonary Tuberculosis with Multiple, Pre-Extensively and Extensively Drug Resistance

O.S. ILYINA¹, S.V. SMERDIN^{1,2}, M.A. PLEKHANOVA^{1,2}, M.V. VERSHININA^{1,2},
E.M. DESYATSKOVA¹, E.S. NIKITINA¹

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate safety profile when adding thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) to anti-tuberculosis regimens during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis patients with MDR, pre-XDR and XDR.

Subjects and Methods. Group Tpp+ consisted of 72 patients who completed a course of anti-tuberculosis therapy containing Tpp at a daily dose of 400 mg during the intensive phase of treatment. Group Tpp- included 50 patients who completed the intensive phase of anti-tuberculosis therapy containing no Tpp.

Results. It has been confirmed that a large number of endocrine adverse reactions (AR) leading to hypothyroidism are due to inclusion of Tpp to the treatment regimen, but to a greater extent, its combination with other thyrotoxic drugs - prothionamide and aminosalicilic acid. However, there was not a single case of hypothyroidism in the group where the above drugs were prescribed without Tpp. Among 72 (100%) patients who were prescribed drugs suspected of the thyrotoxic action, hypothyroidism developed in 21% of cases: when Tpp was prescribed – in 3%, when Tpp + aminosalicilic acid were prescribed – in 11%, when Tpp + prothionamide were prescribed – in 7%.

Key words: tuberculosis, MDR, pre-XDR, XDR pathogen, adverse reactions, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp).

For citation: Ilyina O.S., Smerdin S.V., M.A. Plekhanova, Vershinina M.V., Desyatskova E.M., Nikitina E.S. Safety of chemotherapy regimens containing thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in pulmonary tuberculosis with multiple, pre-extensively and extensively drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 32–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-32-38>

Для корреспонденции:
Вершинина Мария Вячеславовна
E-mail: mver@yandex.ru

Correspondence:
Maria V. Vershinina
Email: mver@yandex.ru

Введение

Туберкулез с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ, преШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ соответственно) остается одной из главных угроз общественному здоровью во всем мире, лечение такого заболевания сопряжено с необходимостью использования более агрессивных и токсичных схем химиотерапии [2]. Частые и при этом нежелательные реакции (НР) требуют тщательного наблюдения, лабораторного мониторинга, что приводит к увеличению затрат системы здравоохранения [4]. Кроме того, возникновение НР препятствует готовности пациента соблюдать врачебные рекомендации, снижает общую эффективность противотуберкулезной терапии и может способствовать дальнейшему расширению лекарственной устойчивости возбудителя [8].

Несмотря на наличие достаточного количества лекарственных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого ТБ, врачи сталкиваются с трудностями формирования схем химиотерапии [6]. Это обусловлено наличием противопоказаний к применению препаратов уже на старте терапии и далее из-за нежелательных реакций в процессе лечения [5]. В таких ситуациях в схемах лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя более 10 лет успешно используется противотуберкулезный препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр), торговое название – перхлосон, разработанной отечественной компанией АО «Фармсинтез».

Доклинические и клинические исследования Трр продемонстрировали высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности [1]. Наиболее вероятные НР хорошо изучены и отражены в инструкции по применению. Тем не менее, остаются вопросы о лекарственном взаимодействии Трр с другими противотуберкулезными препаратами (ПТП) при формировании схемы химиотерапии, в том числе у пациентов с сочетанной патологией.

Цель исследования

Оценка профиля безопасности при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схемы противотуберкулезной терапии в период интенсивной фазы лечения больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное одноцентровое исследование для оценки частоты, вида и степени тяжести нежелательных реакций при

включении Трр в схемы лечения пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом. Анонимные данные за период с 2018 по 2020 гг. были извлечены из электронных индивидуальных регистрационных карт Клиники № 2 ГБУЗ МО «МОКПТД».

Критерии включения: наличие информированного согласия пациента на обработку персональных данных; мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; диагноз туберкулеза легких с МЛУ, пре-ШЛУ либо ШЛУ возбудителя, подтвержденный любым микробиологическим и/или молекулярно-генетическим методом либо установленный по клиничко-anamnestическим данным при отсутствии лабораторного подтверждения; завершение интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; сведения об индивидуальной непереносимости Трр; внелегочный туберкулез; злокачественные новообразования любой локализации; ВИЧ-инфекция; наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения либо декомпенсации, клинически значимые отклонения лабораторных показателей до начала лечения, беременность и период лактации.

Было сформировано 2 группы наблюдения больных. Группу (Трр+) составили 72 пациента, завершившие курс противотуберкулезной терапии, включавшей в период интенсивной фазы Трр в суточной дозе 400 мг. В группу (Трр-) было включено 50 пациентов, завершивших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без использования Трр.

При регистрации и анализе НР применялись следующие дефиниции: нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая могла быть связана с применением лекарственного препарата. Серьезная НР – нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти либо угрозе жизни, требующая госпитализации, или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) к инвалидности. Непредвиденная НР регистрировалась в случае, когда сущность, тяжесть или исход ее не соответствовал информации, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата. Для оценки вида и степени тяжести НР использовались модифицированные критерии токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критерии DMID, согласно которым выделяют 4 степени тяжести НР: легкую, умеренную, тяжелую и крайне тяжелую [7]. Связь НР и лекарственного средства оценивалась как определенная, вероятная, возможная либо сомнительная с учетом взаимосвязи во времени, реакции отмены, реакции повторного назначения, сопутствующих заболеваний или лекарственных средств для их лечения в соответствии с алгоритмом

Результаты исследования

Наранжо. Лекарственный препарат расценивали как «подозреваемый» при наличии градации степени связи от определенной до возможной. Мониторинг НР осуществлялся на основании данных клинического, лабораторного и инструментального обследований, объем которого соответствовал актуальной версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». В случае развития НР для дифференциальной диагностики и уточнения степени их тяжести проводили дополнительные исследования.

Статистический анализ проводился путем расчета абсолютных и относительных частот по описанным признакам. Оценка значимости различий для качественных признаков проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при размерах выборок менее 5 наблюдений использовалась поправка на правдоподобие либо двусторонний точный критерий Фишера (ϕ). Различия между количественными признаками оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в ПО IBM SPSS Statistics for Windows v.27.0.

Таблица 1. Характеристика туберкулезного процесса в группах на момент начала лечения в данном исследовании

Table 1. Characteristics of the tuberculosis disease in the groups at the time of treatment initiation in this study

Характеристика	Группа Трр+ (n=72)		Группа Трр- (n=50)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клинические формы туберкулеза легких						
Диссеминированная	23	31,9	24	48,0	3,212	0,074
Инфильтративная	34	47,2	24	48,0	0,007	0,933
Казеозная пневмония	1	1,4	0	0	0,034	0,854*
Фиброзно-кавернозная	8	11,1	1	2,0	4,206	0,041*
Цирротическая	3	4,2	1	2,0	0,464	0,496*
Туберкулема	3	4,2	0	0	0,752	0,386*
Статус пациентов в отношении лечения						
Впервые выявленные	42	58,3	33	66,0	0,448	0,503
Ранние рецидивы	2	2,8	3	6,0	0,779	0,377
Поздние рецидивы	10	13,9	11	22,0	1,362	0,243
После неэффективного курса	18	19,4	3	6,0	7,474	0,006
Фазы туберкулезного процесса						
Инфильтрации	21	29,2	9	18,0	1,984	0,159
Распада	31	43,1	23	46,0	0,104	0,747
Обсеменения	5	6,9	3	6,0	0,043	0,835
Распада и обсеменения	15	20,8	15	30,0	1,337	0,247
Виды лекарственной устойчивости ТБ						
МЛУ	45	62,5	39	78,0	3,306	0,069
ПреШЛУ	24	33,3	8	16,0	4,582	0,032
ШЛУ	3	4,2	3	6,0	0,212	0,645

* тест χ^2 с поправкой на правдоподобие

* likelihood-corrected χ^2 test

Группу (Трр+) составили 55 (76,4%) мужчин и 17 (23,6%) женщин, группу (Трр-) составили 34 (68,0%) мужчины и 16 (32,0%) женщин. Группы были сопоставимы по полу ($p_{\chi^2} = 0,305$), возрасту ($p_{\chi^2} = 0,942$) и социальному статусу ($p_{\chi^2} = 0,255$) пациентов. В обеих группах преобладали постоянные жители региона ($p_{\chi^2} = 0,352$). Характеристика туберкулезного процесса у пациентов исследованных групп приведена в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что Трр чаще назначался у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ($p = 0,041$), в том числе при неэффективности предыдущих курсов химиотерапии ($p = 0,006$). Каких-либо значимых различий в отношении других характеристик туберкулезного процесса у пациентов изучаемых групп получено не было.

Пациенты в группах исследования имели достаточно широкий спектр сопутствующих заболеваний (рис. 1). Обращало на себя внимание, что у пациентов группы (Трр+) почти в два раза чаще имела место недостаточность питания – в 38,9% против 20% ($p = 0,026$) случаев в группе (Трр-). Кроме того, в группе (Трр+) было значимо больше пациентов с наркотической зависимостью: 12,5% против 2% ($p = 0,037$). С нашей точки зрения, полученные различия отражали тенденцию назначения Трр, то есть пациентам с неэффективностью предыдущих курсов лечения, возможно, связанных с низкой приверженностью из-за употребления наркотических веществ.



Рис. 1. Частота встречаемости сочетанной патологии и привычных интоксикаций в группах наблюдения (%)

Fig. 1. Frequency of concomitant pathology and habitual intoxications in observation groups (%)

Таблица 2. Частота назначения противотуберкулезных препаратов в группах исследования

Table 2. Frequency of prescribing anti-tuberculosis drugs in the study groups

Противотуберкулезный препарат	Группа Трр+ (n=72)		Группа Трр- (n=50)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Капреомицин	16	22,2	18	36,0	2,787	0,096
Амикацин	2	2,8	6	12,0	4,086	0,044*
Канамицин	2	2,8	6	12,0	4,086	0,044*
Бедаквилин	58	80,6	39	78,0	0,118	0,731
Левифлоксацин	60	83,3	45	90,0	1,094	0,296
Моксифлоксацин	6	8,3	2	4,0	0,958	0,328*
Спарфлоксацин	3	4,2	1	2,0	0,464	0,496*
Пиразинамид	19	26,4	29	58,0	12,356	0,000
Аминосалициловая кислота	34	47,2	20	40,0	0,624	0,430
Протионамид	15	20,8	16	32,0	1,941	0,164
Циклосерин	46	63,9	42	84,0	5,937	0,015
Теризидон	46	63,9	42	84,0	5,937	0,015
Линезолид	27	37,5	13	26,0	1,771	0,184
Меропенем	0	0,0	3	6,0	2,281	0,131*
Амоксициллин/клавуланат	0	0,0	3	6,0	2,281	0,131*

* тест χ^2 с поправкой на правдоподобие; жирный шрифт – различия значимы

* likelihood-corrected χ^2 test; bold – differences are significant

Частота назначения отдельных противотуберкулезных препаратов у пациентов исследуемых групп имела некоторые отличия (табл. 2).

В группе (Трр+) пациентам значимо реже назначались пиразинамид ($p = 0,000$) и циклосерин ($p = 0,015$), несколько реже аминогликозиды ($p = 0,044$). Подобные различия были ожидаемы и соответствовали актуальным режимам химиотерапии. За период наблюдения НР были зарегистрированы у 40/72 (55,6%) пациентов в группе (Трр+) и у 22/50 (44,0%) – в группе (Трр-) ($p = 0,209$). Общее число НР составило 69 случаев и 35 случаев по группам соответственно. Таким образом, среднее количество НР у каждого пациента с НР было: 69/40 = 1,7 в группе (Трр+) и 35/22 = 1,6 в группе (Трр-). Все реакции были ожидаемы, то есть были отражены в инструкции по применению лекарственного препарата. Не было выявлено ни одной НР, отвечающей критериям серьезности. Кроме того, не было зарегистрировано ни одной НР 4-ой (крайне тяжелой) степени. Распределение НР по степени тяжести не имело статистически значимых различий между группой (Трр+) и группой (Трр-): 1-ая степень (легкая) была зарегистрирована у 56,5% и 62,9% у пациентов ($p(\chi^2) = 0,535$) соответственно; 2-ая степень (умеренная) – у 42% и 37,1% пациентов ($p(\chi^2) = 0,390$) соответственно, 3-я степень (тяжелая) – в 1 (1,45%) случае у пациента из группы (Трр+), в группе (Трр-) таких случаев не было.

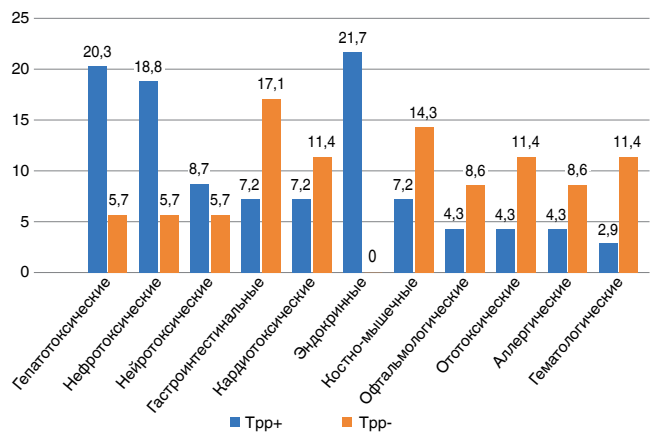


Рис. 2. Частота различных видов нежелательных реакций в исследуемых группах (%)

Fig. 2. Frequency of different types of adverse reactions in the study groups (%)

Частота видов НР из-за лекарственных воздействий на различные органы и системы организма приведена на рис. 2.

Частота видов НР имела статистически значимые отличия между группами. У пациентов группы (Трр+) гепатотоксические реакции зарегистрированы в 14/69 (20,3%) случаях, а в группе (Трр-) – лишь в 2/35 (5,7%); ($p(\varphi) < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась для нефротоксических реакций – (13/69 (18,8%) случаев против 2/35 (5,7%) соответственно ($p(\varphi) < 0,05$)). Обращает на себя внимание, что в группе (Трр+) количество НР со стороны эндокринной системы было высоким (15/69 (21,7%) случаев при отсутствии таковых в группе (Трр-) ($p(\varphi) < 0,05$)). Наблюдались также статистически значимые различия между частотой возникновения гематологических реакций: 2/69 (2,9%) в группе (Трр+) и 4/35 (11,4%) в группе (Трр-), ($p(\varphi) < 0,05$). Анализ причинно-следственных связей между применением препарата и развитием НР позволил выделить группы «подозреваемых» препаратов (табл. 3).

Как следует из табл. 3, спектр препаратов, «подозреваемых» в развитии определенного вида НР, был ожидаем. Без учета вида НР в группе (Трр+), больше всего случаев НР было связано (табл. 3) с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом – 24,6% (8,7+2,9+11,6+1,4%), с протионамидом – 20,3%, с аминосалициловой кислотой – 17,4%, пиразинамидом – 15,9%. В группе (Трр-) по частоте НР лидировали левифлоксацин (25,7%), пиразинамид (20,0%), бедаквилин (20,0%) и этамбутол (11,4%).

Как «подозреваемый», препарат Трр был расценен при развитии гепатотоксических реакций у 6/69 (8,7%) пациентов, гастроинтестинальных реакций – у 2/69 (2,9%), аллергической реакции – у 1/69 (1,4%), эндокринных реакций – у 8/69 (11,6%) пациентов. Значительное число случаев развития НР со стороны эндокринной системы в группе (Трр+) потребовало проведения отдельного анализа. Все

Таблица 3. Частота встречаемости в схемах противотуберкулезных лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии различных видов нежелательных реакций

Table 3. Frequency in the regimens of anti-tuberculosis drugs suspected of causing various types of adverse reactions

Вид НР	Группа Трр+ (общее число НР - 69)			Группа Трр- (общее число НР - 35)		
	ППП	Число НР	%	ППП	Число НР	%
Гепатотоксические	Z	5	7,2	Z	2	5,7
	Pto	6	8,7	PAS	2	5,7
	PAS	6	8,7	0	0	0
	Трр	6	8,7	0	0	0
Нефротоксические	Am	2	2,9	Km	1	2,9
	Cm	5	7,2	Cm	1	2,9
	Km	2	2,9	Итого	2	5,8
Нейротоксические	Trd	5	7,2	Lfx	2	5,7
	Lfx	2	2,9			
Гастроинтестинальные	Eto	3	4,3	Eto	4	11,4
	Pto	1	1,4	Bq	2	5,7
	Трр	2	2,9	Am/Clv	3	8,6
Кардиотоксические	Lfx	4	5,8	Mfx	2	5,7
	Mfx	2	2,9	Bq	5	14,3
	Bq	3	4,3	0	0	0
Эндокринные	Трр	8	11,6	0	0	0
	Pto	5	7,2	0	0	0
	PAS	6	8,7	0	0	0
Костно-мышечные	Z	4	5,8	Z	5	14,3
	Lfx	4	5,8	Lfx	4	11,4
	Bq	3	4,3	Sfx	1	2,9
Офтальмологические	E	2	2,9	E	2	5,7
	Pto	1	1,4	Pto	1	2,9
Ототоксические	Cm	1	1,4	Pto	2	5,7
	Pto	1	1,4	Am	3	8,6
Аллергические	E	1	1,4	Lfx	2	5,7
	Трр	1	1,4	Mp	1	2,9
	Z	2	2,9	E	2	5,7
Гематологические	Lzd	2	2,9	Lzd	4	11,4

Примечание: Am – амикацин; Amx/Clv – амоксициллин+клавулановая кислота; Bq – бедаквилин; Cm – капреомицин; Cs – циклосерин; E – этамбутол; Eto – этионамид; Km – канамицин; Lfx – левофлоксацин; Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин; Mp – меропенем; PAS – аминосалициловая кислота; Pto – протионамид; Sfx – спарфлоксацин; Трр – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат; Trd – теризидон; Z – пизазинамид

Note: Am – amikacin; Amx/Clv – amoxicillin+clavulanic acid; Bq – bedaquiline; Cm – capreomycin; Cs – cycloserine; E – ethambutol; Eto – ethionamide; Km – kanamycin; Lfx – levofloxacin; Lzd – linezolid; Mfx – moxifloxacin; Mp – meropenem; PAS – aminosalicylic acid; Pto – prothionamide; Sfx – sparfloxacin; Трр – thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate; Trd – terizidone; Z – pyrazinamide

реакции со стороны эндокринной системы являлись следствием тиреотоксического действия препаратов. Субклинический гипотиреоз в виде изолированного повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) без клинических проявлений и без повышения уровня свободного Т4 был зарегистрирован у 9/15 пациентов, что составило 60% от общего числа случаев гипотиреоза. Повышение ТТГ с одновременным снижением уровня свободного Т4 и/или клинической картиной гипотиреоза было зарегистрировано у 6/15 пациентов, при этом у 1 (6,7%) пациента данная нежелательная реакция была расценена как

тяжелая и потребовала отмены Трр как основного «подозреваемого» препарата.

В схемы противотуберкулезной терапии были включены и другие препараты, которые при оценке причинно-следственной связи также были расценены как «подозреваемые» в развитии гипотиреоза. Только в 2 случаях (13,3% от всех 15 случаев гипотиреоза) Трр являлся единственным тиреотоксическим препаратом. Большинству пациентов была назначена схема ХТ, включающая два тиреотоксичных препарата: Трр и аминосалициловую кислоту получали 8 пациентов, а Трр и протионамид – 5 па-



Рис. 3. Частота назначения препаратов, «подозреваемых» в развитии гипотиреоза, и их комбинаций (72 пациента, 100%)

Fig. 3. Frequency of prescribing the drugs suspected of causing hypothyroidism and their combinations (72 patients, 100%)

циентов. На рис. 3 показана частота назначения у пациентов в нашем исследовании лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии гипотиреоза, и частота развития этого НР.

При сравнении частоты назначения препаратов и их комбинаций была получена статистически значимая разница между использованием Трр как единственного тиреотоксического препарата и назначением комбинации из двух подозреваемых препаратов ($p(\phi) < 0,05$).

Заключение

Особенностью применения химиотерапии во фтизиатрической практике является обязатель-

ное использование схем препаратов на протяжении длительного времени, нередко на фоне изначально низкой готовности пациента к выполнению врачебных рекомендаций. НР, возникающие при приеме противотуберкулезных препаратов, ведут к дополнительным расходам на их выявление и устранение и в большей степени уменьшают приверженность пациента к терапии [3, 9]. Тиоуреидоимнометилпиридиния перхлорат (Трр) – относительно новый отечественный препарат, эффективность и безопасность которого неоднократно являлась предметом изучения. Спектр нежелательных реакций, зарегистрированный в нашем исследовании, в целом соответствовал данным других авторов [1, 10]. При сравнении вида и количества нежелательных реакций у пациентов двух групп было выявлено большее количество гепатотоксических и нефротоксических реакций при использовании Трр, что, с нашей точки зрения, является следствием назначения схем с его использованием пациентам с более тяжелым статусом: недостаточностью питания – в 38,9% против 20% ($p = 0,026$), наличием наркотической зависимости – в 12,5% против 2% ($p = 0,037$), неэффективностью предыдущих курсов лечения – 19,4% против 6% ($p = 0,006$). Большое число НР со стороны эндокринной системы потребовало отдельного анализа, подтвердившего, что в развитии гипотиреоза «препаратом-виновником» является не столько Трр, но в большей степени его комбинации с другими тиреотоксическими препаратами – протионамидом и аминсалициловой кислотой. При этом, в группе, где эти тиреотоксические препараты назначались без Трр, не было ни одного случая гипотиреоза. Пациенты обеих групп не имели клинически значимой патологии щитовидной железы до начала 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. Ершова Е.С., Турик А.Л., Павлова М.В., Ревякин Е.А. Эффективность и безопасность комбинированных режимов химиотерапии туберкулеза с включением препарата Перхлорон. Методы прогнозирования, профилактики и устранения нежелательных явлений // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 43-53. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
2. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И. и др. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 78-88. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
3. Саенко С.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И. Предикторы прерывания лечения больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 461-464. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-3-461-474>
4. Смердин С.В., Макарова Н.Ю., Аксенова В.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации, 1991–2021 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. <https://doi.org/10.33029/9704-8829-4-TRF-2025-1-224>

REFERENCES

1. Ershova E.S., Turik A.L., Pavlova M.V., Revyakin E.A. The effectiveness and the safety of combined tuberculosis treatment regimens using the drug Perchlozon. Methods of forecasting, prevention and elimination of adverse events. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 43-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
2. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I. et al. Global Tuberculosis Burden in Russia and the World as a Public Health Problem (Historical and Analytical Review) *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 78-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
3. Saenko S.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I. Predictors for loss to follow-up in MDR-TB patients. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2021, no. 3, pp. 461-464. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-3-461-474>
4. Smerdin S.V., Makarova N.Yu., Aksenova V.A. et al. *Tuberkulez v Rossii v 1991–2021 gg.* [Tuberculosis in Russia in 1991–2021]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2025. <https://doi.org/10.33029/9704-8829-4-TRF-2025-1-224>

5. Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Кудрявцев И.В. и др. Особенности возбудителя и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 5. – С. 398-406. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>. EDN: CHZLGY
6. Щегерцов Д.Ю., Филинук О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. Microbiology and Infection Diseases Clinical Research Policies, Guidance and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Bethesda, 2007.
8. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S., Kakkar R., Singh J. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: An integrative literature review // Indian J Tuberc. – 2024. – Vol. 71, № 3. – P. 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.10.004>
9. Massud A., Syed Sulaiman S.A., Ahmad N., et al. Frequency and Management of Adverse Drug Reactions Among Drug-Resistant Tuberculosis Patients: Analysis From a Prospective Study // Front Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 883483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883483>
10. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D.M., Yam W.C. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis // Respirology. – 2018. – Vol. 23, № 12. – P. 1098-1113.
5. Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Kudryavtsev I.V. et al. Features of the pathogen and efficacy of drug-resistant tuberculosis treatment. *Translational Medicine*, 2024, vol. 11, no. 5, pp. 398-406. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>.
6. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buinova L.N. et al. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. Microbiology and Infection Diseases Clinical Research Policies, Guidance and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Bethesda, 2007.
8. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S., Kakkar R., Singh J. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: an integrative literature review. *Indian J. Tuberc.*, 2024, vol. 71, no. 3, pp. 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.10.004>
9. Massud A., Syed Sulaiman S.A., Ahmad N. et al. Frequency and management of adverse drug reactions among drug-resistant tuberculosis patients: analysis from a prospective study. *Front Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 883483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883483>
10. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D.M., Yam W.C. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 12, pp. 1098-1113.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7(496) 588-41-29

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая Клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Вершинина Мария Вячеславовна
Д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Десяцкова Елена Михайловна
Врач-статистик организационно-методического отдела ГБУЗ МО «МОКПТД»
E-mail: elenadesiatskova@yandex.ru

Никитина Екатерина Сергеевна
Заместитель заведующей Клиникой № 2
E-mail: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthiologist, Pulmonologist, Professor of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

Elena M. Desyatskova
Physician of Statistics and Reporting Department, Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Email: elenadesiatskova@yandex.ru

Ekaterina S. Nikitina
Deputy Head of Clinic no. 2
Email: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru



Факторы кардиоваскулярного риска при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Е.М. ЖУКОВА, О.А. СЕРОВ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить предикторы кардиотоксичности при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) для выделения группы риска развития сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное исследование. Включено 87 больных с МЛУ-ТБ, которые были разделены на 2 группы: группу 1 составили 24 пациента, у которых длительность интервала QT превысила 450 мс в одну или более точки контроля, в группу 2 включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QT во все сроки наблюдения была менее 450 мс.

Результаты. В данном исследовании традиционные факторы риска удлинения интервала QT, такие как: избыточная или недостаточная масса тела, курение, гипокалиемия, брадикардия, прием двух QT-удлиняющих противотуберкулезных препаратов (фторхинолон и бедаквилин) и в комбинации с капреомицином не оказывали значимого влияния на развитие кардиотоксических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза. Риск удлинения интервала QT и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений был значимо ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ОШ=4,29, ДИ 1,46 – 12,56; $p=0,009$), отягощенным семейным анамнезом по ССЗ (ОШ=4, ДИ 1,26 – 12,72; $p=0,024$), хронической обструктивной болезнью легких (ОШ=2,9, ДИ 1,1 – 7,67; $p=0,033$), женским полом (ОШ=3,73, ДИ 1,38-10,07; $p=0,015$). Выявленные предикторы еще на этапе планирования схемы противотуберкулезной терапии позволяют выделять среди пациентов МЛУ-ТБ группу риска развития кардиотоксических реакций.

Ключевые слова: МЛУ-туберкулез, удлинение интервала QT, факторы кардиоваскулярного риска, бедаквилин, фторхинолоны, капреомицин.

Для цитирования: Жукова Е.М., Серов О.А. Факторы кардиоваскулярного риска при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 40–46. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-40-46>

Cardiovascular Risk Factors when Using Modern Chemotherapy Regimens in Comorbid Patients with Multiple Drug-Resistant Tuberculosis

Е.М. ZHUKOVA, О.А. SEROV

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate predictors of cardiotoxicity when using modern chemotherapy regimens in comorbid patients with multiple drug-resistant tuberculosis (MDR TB) to identify a group facing a high risk of cardiovascular events.

Subjects and Methods. A single-center, open-label, controlled prospective cohort study was conducted. A total of 87 MDR TB patients were enrolled and divided into 2 groups: Group 1 included 24 patients whose QT interval length exceeded 450 ms at one or more control points; Group 2 included 63 patients whose QT interval duration length was less than 450 ms at all observation periods.

Results. In this study, traditional risk factors for QT prolongation, such as: overweight or underweight, smoking, hypokalemia, bradycardia, taking two QT-prolonging anti-tuberculosis drugs (fluoroquinolone and bedaquiline) and in combination with capreomycin, did not provide a significant effect on the development of cardiotoxic reactions during anti-tuberculosis chemotherapy. The risk of QT prolongation and related cardiovascular complications was significantly associated with comorbid cardiovascular diseases (CVD) (OR=4.29, CI 1.46–12.56; $p=0.009$), a family history of CVD (OR=4, CI 1.26–12.72; $p=0.024$), chronic obstructive pulmonary disease (OR=2.9, CI 1.1–7.67; $p=0.033$), and female gender (OR=3.73, CI 1.38–10.07; $p=0.015$). The identified predictors, even at the stage of compiling an anti-tuberculosis regimen, make it possible to identify a risk group for developing cardiotoxic reactions among MDR TB patients.

Key words: MDR tuberculosis, QT prolongation, cardiovascular risk factors, bedaquiline, fluoroquinolones, capreomycin.

For citation: Zhukova E.M., Serov O.A. Cardiovascular risk factors when using modern chemotherapy regimens in comorbid patients with multiple drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 40–46. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-40-46>

Для корреспонденции:

Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

Correspondence:

Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem.niit@yandex.ru

Введение

Развитие жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений в ходе лечения – одна из актуальных проблем здравоохранения. Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) является предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*), способной к трансформации в фибрилляцию желудочков с развитием летального исхода [4, 20]. На удлинение интервала QT влияют определенные факторы, среди которых различают модифицируемые и немодифицируемые. Коррекция модифицируемых факторов позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Немодифицируемые факторы не могут быть изменены, но их необходимо учитывать при определении степени сердечно-сосудистого риска [4, 9].

К немодифицируемым факторам риска относят врожденное удлинение интервала QT, женский пол, пожилой и старческий возраст (65 лет и старше), наследственную обусловленность, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.), печени или почек. К модифицируемым факторам риска относят артериальную гипертонию, брадикардию, нарушения электролитного обмена, дефицит массы тела или метаболический синдром, лекарственные взаимодействия (в том числе использование одновременно двух и более QT-удлиняющих лекарственных средств) [5, 12, 14].

В настоящее время в большинстве фармакологических групп имеются препараты, влияющие на продолжительность интервала QT. Среди противотуберкулезных препаратов (ПТП) такими представителями являются препараты группы фторхинолонов, а также бедаквилин, деламанид, клофаземин. Эти лекарства являются ключевыми при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Современные высокоэффективные режимы химиотерапии (РХТ), как правило, включают их комбинации [7, 8, 9, 12, 24].

Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска разработаны специальные шкалы. В Российской Федерации широкое распространение в терапевтической практике получила шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Она исполь-

зуется для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений событий, основываясь на пяти факторах: пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления и общего холестерина. Шкала SCORE не учитывает другие факторы (ожирение, уровень физической активности, депрессию и др.), применяется в ограниченном возрастном диапазоне (40-65 лет) [4, 21, 23].

Для оценки риска удлинения интервала QT более 500 мс, связанного с приемом лекарств, в терапевтической практике применяется онлайн-калькулятор шкалы Тисдейла. Шкала базируется на следующих факторах риска: возраст ≥ 68 лет, женский пол, использование петлевых диуретиков, уровень сывороточного калия $\leq 3,5$ ммоль/л, продолжительность интервала QTc ≥ 450 мс, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или сепсиса, применение препаратов, удлиняющих интервал QT [22].

В отличие от терапевтической практики, во фтизиатрии валидированные шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска пока не нашли распространения. К настоящему времени сведения о распространенности признанных для общей популяции факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с туберкулезом немногочисленны, они ограничены анализом единичных факторов и порой противоречивы. Так, в многофакторном анализе Аучунка V. с соавт. у пациентов с МЛУ-ТБ установлена прямая связь сердечно-сосудистых нежелательных явлений с принадлежностью к мужскому полу [13]. Другими исследователями не выявлено отличий в частоте развития кардиотоксических эффектов между больными туберкулезом мужского и женского пола [10].

Нет единого мнения и о наличии у пациентов с туберкулезом взаимосвязи кардиоваскулярных осложнений и электролитных нарушений. Авторами публикации, посвященной опыту применения новых режимов лечения МЛУ-ТБ, у пациентов с нарушениями ритма сердца отмечен высокий уровень дисбаланса электролитов [10]. Однако в другом исследовании по безопасности режимов лечения МЛУ-ТБ установлено отсутствие связи сердечно-сосудистых нежелательных реакций с электролитными нарушениями и с исходной продолжительностью интервала QT [3]. Данные В.П. Авчинко [1] свидетельствуют об отсутствии влияния коморбидной сердечно-сосудистой пато-

логии на удлинение интервала QT у пациентов при проведении деламанид-содержащих режимов.

В некоторых исследованиях отмечена зависимость сердечно-сосудистых нежелательных явлений от лекарственного взаимодействия кардиотоксичных ПТП [6, 15, 16, 24]. Вместе с тем встречаются другие сообщения, свидетельствующие об отсутствии усиления кардиотоксичности при совместном использовании ПТП, потенциально способных привести к удлинению интервала QT [2, 13, 17, 19].

Результаты многоцентрового проспективного observationalного исследования, проведенного консорциумом endTB (Expand New Drug Markets for TB, Расширение новых рынков лекарств для лечения ТБ), выполненного на большой когорте больных, показали, что совместное применение деламанида и бедаквилина в режимах химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза является безопасным и не оказывает значительного влияния на интервал QT [18]. Тем не менее, проблема кардиологической безопасности лечения туберкулеза приобретает особую значимость в условиях вынужденной полипрагмазии коморбидных пациентов. Сведения об оценке сердечно-сосудистого риска у таких больных практически отсутствуют, неясным остается ответ на вопрос, возможно ли валидизированные оценочные шкалы кардиоваскулярного риска, изученные у терапевтических пациентов, экстраполировать на пациентов фтизиатрического профиля. Между тем, без учета индивидуального кардиоваскулярного риска невозможно подобрать персонализированную эффективную и безопасную схему противотуберкулезной терапии. Необходимо своевременное выделение среди пациентов туберкулезом групп кардиоваскулярного риска с целью предупреждения кардиотоксичности и ранней отмены ключевых ПТП.

Цель исследования

Оценить предикторы кардиотоксичности при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных МЛУ-ТБ для выделения группы риска развития сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России проводилось одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное исследование. В исследование включено 87 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст 18 лет и старше, туберкулез легких, доказанная МЛУ или пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) возбудителя. Критериями не включения были: беременность и кормление грудью, ВИЧ-инфекция, индивидуальная лекарственная не-

переносимость, не позволяющая назначить полную комбинацию противотуберкулезных препаратов по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ.

Противотуберкулезную терапию проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по режимам химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ [12]. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулезных препаратов (ПТП), служила комбинация бедаквилина (Bq), линезолида, фторхинолонов (Fq – моксифлоксацин/левофлоксацин) и циклосерина. У 12 (13,8%) пациентов режимы химиотерапии включали два ПТП (Fq+Bq), потенциально способных привести к увеличению интервала QT. У 75 (86,2%) пациентов режимы химиотерапии включали Fq+Bq в комбинации с капреомицином (Cm) – препаратом, потенциально способным нарушить электролитный обмен.

Средний возраст пациентов составил $32,4 \pm 1,09$ года, мужчин было 49 (56,3%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 54% больных, рецидив заболевания – у 18,4%, хроническое течение туберкулеза – у 27,6%. Наиболее частой клинической формой туберкулеза легких была инфильтративная (50,6%), фиброзно-кавернозная – у 29,9%, диссеминированная – у 14,9%, казеозная пневмония – у 4,6%. В 73,6% случаев процесс в легких был распространенным (более 3 сегментов), сопровождался распадом (92%). У 43 (49,4%) больных был туберкулез с пре-ШЛУ возбудителя.

Сопутствующие заболевания выявлены у 78 (89,7%) человек. Одно сопутствующее заболевание отмечено у 21 (24,1%) пациента, два – у 30 (34,5%), три и более – у 27 (31%). Индекс коморбидности варьировал от 1 до 6. Наиболее часто встречалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 31 (42,5%) человек. По интегральной оценке ХОБЛ, предложенной экспертами GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), и предполагающей оценку степени бронхообструкции в совокупности с клиническими данными, большинство пациентов были отнесены к GOLD 2, группе В. Патология желудочно-кишечного тракта диагностирована у 20 (23%) человек, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 19 (21,8%), энцефалопатии, как правило, смешанного генеза – у 18 (20,6%), вирусные гепатиты В, С – у 14 (16,1%). У 25 (28%) пациентов установлены заболевания ЛОР органов, среди которых преобладала нейро-сенсорная тугоухость (у 18 человек), вероятно, как следствие осложнений предыдущих курсов химиотерапии ТБ.

Для оптимизации своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, учета и профилактики сердечно-сосудистого риска при сборе жалоб уделяли внимание характеристике синкопальных состояний, а также принимаемым пациентом лекарственным препаратам, поскольку удлинение

интервала QT могут вызывать в том числе некардиологические лекарственные средства. Обязательной частью обследования был сбор семейного анамнеза (наличие у родственников первой и второй степени родства эпизодов потери сознания и/или случаев внезапной смерти в возрасте до 40 лет, удлинения интервала QT на ЭКГ, патологии сердечно-сосудистой системы). Наличие недостаточной или избыточной массы тела устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными – по уровню индекса массы тела (ИМТ).

Всем больным проводили стандартную ЭКГ покоя в точках контроля: 1-я – при поступлении в медицинское учреждение, затем каждые 4 недели (в конце 4, 8, 12, 16, 20, 24-й недели лечения – по завершении курса бедаквилина (2, 3, 4, 5, 6, 7-я точки контроля соответственно). В эти сроки наблюдения определяли скорректированный интервал QTс, который вычисляли по формуле Базетта при интервале между последовательными сердечными сокращениями (RR) менее 1000 мс или по формуле Фредерика при RR более 1000 мс [4].

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 составили 24 пациента, у которых длительность интервала QTс превысила 450 мс в одной или более точке контроля. Данная группа была определена как группа пациентов с сердечно-сосудистым риском – удлинением интервала QTс. В группу 2 включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QTс во все сроки наблюдения (точки контроля) была менее 450 мс.

Проводилась оценка факторов риска, ассоциированных с фатальными сердечно-сосудистыми событиями и удлинением интервала QT в общей популяции согласно данным научных публикаций. Был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона, позволяющий прогнозировать 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. Определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней (m). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ). Для определения связи между исходом и фактором риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам туберкулеза (давности, распространенности туберкулезного процесса, клиническим формам, наличию деструкций, бактериовыделения, спектру ЛУ). Группы 1 и 2 не отличались по количеству

пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (10 (41,7%) и 15 (23,8%) человек; $p=0,1$, χ^2) и с ранее перенесенными оперативными вмешательствами по поводу туберкулеза органов дыхания (7 (29,2%) и 11 (17,5%) больных; $p>0,05$, ТТФ).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст составил $33,8 \pm 2,1$ и $31,9 \pm 1,3$ лет в группах 1 и 2 соответственно ($p>0,05$; t-критерий Стьюдента). В обеих группах преобладали лица моложе 40 лет. В исследуемой выборке в возрастной группе ≥ 65 лет был лишь один пациент 66 лет, поэтому оценка влияния пожилого и старческого возраста на развитие кардиотоксических реакций не выполнена. В группе 1 в сравнении с группой 2 число женщин было больше (ОШ=3,73, ДИ 1,38-10,07; $p=0,015$) (табл. 1). Это может указывать на то, что принадлежность к женскому полу является одним из факторов риска удлинения интервала QTс у пациентов с МЛУ-ТБ, что соответствует данным, полученным для общей популяции.

Группы 1 и 2 по числу пациентов с избыточной или недостаточной массой тела и среднему индексу массы тела не различались ($20,9 \pm 0,6$ кг/м² и $21,1 \pm 0,5$ кг/м² соответственно). Исследуемые группы оказались сопоставимыми и по частоте курения (табл. 1). Таким образом, влияние таких факторов как ИМТ и курение на удлинение интервала QTс в данном исследовании не установлено.

Среди исследуемых преобладали пациенты с высокой коморбидностью. Сопутствующая патология отсутствовала лишь у 2 (8,3%) и у 7 (11,1%) пациентов 1-й и 2-й групп, преимущественно это были лица моложе 30 лет. По степени коморбидности (числу пациентов с наличием одного, двух, трех и более заболеваний) группы были сопоставимы. Средние показатели индекса коморбидности Чарлсона составили 1,3 и 1,2 в группах 1 и 2, что соответствует 96% 10-летней прогнозируемой выживаемости в обеих группах.

Установлено статистически значимое влияние коморбидной патологии на развитие кардиотоксических эффектов у больных МЛУ-ТБ. Так, в группе 1 в сравнении с группой 2 было почти в 3 раза больше пациентов с ХОБЛ (ОШ=2,9, ДИ 1,1 – 7,67; $p=0,033$), в 4 раза больше больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (ОШ=4,29, ДИ 1,46 – 12,56; $p=0,009$) и с отягощенным по ССЗ семейным анамнезом (ОШ=4, ДИ 1,26 – 12,72; $p=0,024$). Среди ССЗ доминировала гипертоническая болезнь. По числу пациентов с другими коморбидными заболеваниями, включая патологию печени и сахарный диабет, исследуемые группы были сопоставимы (табл. 1).

При анализе частоты развития гипокалиемии было установлено, что у исследуемых пациентов с МЛУ-ТБ значения уровня калия в крови во всех точках контроля находились преимущественно в диапазоне нормальных значений. Значимых различий в частоте гипокалиемии $\leq 3,5$ ммоль/л в исследуе-

Таблица 1. Частота факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов сравниваемых групп

Table 1. Frequency of cardiovascular risk factors in patients of the compared groups

Показатель	Группа 1, (n=24)		Группа 2, (n=63)		p	ОШ	ДИ 95%
	абс.	%	абс.	%			
Женский пол	16	66,7	22	34,9	0,015*	3,73	1,38 – 10,07
ХОБЛ (группа В согласно GOLD 2)	15	62,5	23	36,5	0,033**	2,9	1,1 – 7,67
ССЗ	10	41,7	9	14,3	0,009**	4,29	1,46 – 12,56
из них ГБ 2 ст.	7	29,2	5	7,9	0,017***	4,78	1,34 – 16,98
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	8	33,3	7	11,1	0,024***	4,0	1,26 – 12,72
ИМТ < 18,5 кг/м ²	5	20,8	11	17,5	0,76***	1,24	0,38 – 4,05
Курение	15	62,5	31	49,2	0,34**	1,72	0,66 – 4,51
Вирусные гепатиты В, С	3	6,9	11	17,5	0,75***	0,68	0,17 – 2,67
Сахарный диабет	2	8,3	8	12,7	0,72***	0,63	0,12 – 3,18
Уровень калия крови ≤ 3,5 ммоль/л	3	12,5	2	3,2	0,13*	4,36	0,68 – 27,9
РХТ с включением Fq+Vq	4	16,7	8	12,7	0,73***	1,38	0,37 – 5,07
РХТ с включением Fq+Vq+Ст	20	83,3	55	87,3	0,73***	0,73	0,2 – 2,68

*t-критерий Стьюдента, ** χ^2 Пирсона, ***ТТФ

*Student's t-test, **Pearson's χ^2 , ***TTF

мых группах выявлено не было (табл. 1). Во 2-й и 3-й точках контроля (через 4 и 8 недель проведения режима химиотерапии) в крови у пациентов группы 1 зарегистрирован более низкий уровень калия ($3,9 \pm 0,1$ и $3,8 \pm 0,08$ ммоль/л), чем у пациентов группы 2 ($4,3 \pm 0,08$ и $4,2 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). В остальных точках контроля значимых различий между группами по уровню калия в крови не было. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного лабораторного мониторинга при проведении химиотерапии коморбидных больных МЛУ-ТБ.

В группе 1 из 24 пациентов удлинение интервала QTc зарегистрировано у 9 больных (37,5%) на момент начала исследования (в 1-й точке контроля), у 15 (62,5%) – в процессе проведения режимов химиотерапии (значимо чаще в 4-й точке контроля, то есть на 12-й неделе исследования). У большинства пациентов – 22 (91,7%) группы 1 пролонгация интервала QT была умеренной (в диапазоне 450-480 мс), лишь у 2 (8,3%) – выраженной (в диапазоне 480-500 мс).

При оценке частоты развития брадикардии значимых различий между пациентами исследуемых групп не установлено. Брадикардия отмечена у 4,5 – 10,5% больных туберкулезом группы 1 при анализе всех точек контроля, то есть встречалась редко. Не установлено значимых различий между больными сравниваемых групп по частоте развития брадикардии. Удлинение интервала QTc у пациентов группы 1 в 66,7% случаев сопровождалось учащенным сердцебиением (частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 80 ударов в минуту). ЧСС у пациентов груп-

пы 1 была выше, чем у пациентов группы 2 во всех точках контроля, и составила в 4-й точке контроля $83,5 \pm 2,6$ ударов/минуту и $71,8 \pm 2,3$ ударов/минуту соответственно ($p < 0,01$, t-критерий Стьюдента).

У всех пациентов сравниваемых групп присутствовал признанный для терапевтических пациентов модифицируемый фактор риска – использование одновременно двух QT-удлиняющих лекарственных средств (Fq+Vq), из них у 75 (86,2%) отмечена комбинация этих препаратов с Ст, потенциально способным привести к нарушению электролитного обмена (табл. 1). Число пациентов, получавших лечение по РХТ, включавшему Fq + Vq либо комбинацию Fq + Vq + Ст, регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, совместное назначение комбинации двух QT-удлиняющих препаратов – Fq+Vq с Ст не оказало значимого влияния на удлинение интервала QT. Полученные данные позволяют предположить отсутствие их синергических кардиотоксических эффектов.

Заключение

У больных МЛУ-ТБ, включенных в данное исследование, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых событий, такие как избыточная или недостаточная масса тела, курение, наличие гипокалиемии, брадикардия, прием двух QT-удлиняющих противотуберкулезных препаратов, не оказали значимого влияния на развитие кардиотоксических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза.

Наличие ССЗ, ХОБЛ, принадлежность к женскому полу, отягощенный семейный анамнез по

ССЗ значительно (в 2,9-4,78 раза) увеличивали риск удлинения интервала QT и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений при проведении химиотерапии у больных МЛУ-ТБ. Выявленные предикторы еще на этапе планирования схемы

противотуберкулезной терапии позволяют выделять среди пациентов МЛУ-ТБ группу риска по развитию кардиотоксических реакций. Пациентам, отнесенным к группе риска, рекомендуется индивидуальный подход к мониторингу и лечению.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авчинко В.П. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 1604–1610.
2. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22. <http://doi.org/10.21292/2075-1-230-2019-97-11-19-22>
3. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5–15.
4. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням / под ред. Ф. И. Белялова. – 11-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. : ил. – (Серия "Библиотека врача-специалиста"). ISBN 978-5-9704-6040-5.
5. Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Ефимова А.А. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сочетанием некомпактной и дилатационной кардиомиопатии // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 1615–1624.
6. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Жукова Е.М. Так ли опасны фторхинолоны? // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 4. – С. 96–102. https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4
7. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Абрамченко А.В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 102–110.
8. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
9. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 62–67. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
10. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14>
11. Смолякова М.В., Григоренко Е.А., Калачик О. В., Митьковская Н. П. Факторы кардиоваскулярного риска в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4. – № 1. – С. 846–852.
12. Туберкулез у взрослых (Клинические рекомендации). – М., 2022. – 151 с.
13. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18 // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1S.
14. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7, № 26. – P. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>

REFERENCES

1. Auchinka V.P. Effectiveness and safety of delamanid-containing regimens in patients with drug-resistant tuberculosis and cardiovascular comorbidities. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1604–1610. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19–22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1-230-2019-97-11-19-22>
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.)
4. *Klinicheskiye rekomendatsii po kardiologii i komorbidnym bolezniam*. [Guidelines for cardiology and comorbid diseases]. F.I. Belyalov, eds., 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2021.
5. Komissarova S.M., Rineyskaya N.M., Sevruk T.V., Efimova A.A. Risk factors for the development of adverse cardiovascular events in patients with a combination of non-compaction and dilated cardiomyopathy. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1615–1624. (In Russ.)
6. Kulchavenya E.V., Kholtohin D.P., Zhukova E.M. Are fluoroquinolones dangerous? *Pharmacology & Pharmacotherapy*, 2023, no. 4, pp. 96–102. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4
7. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: safety and efficacy analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 102–110. (In Russ.)
8. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 2021, vol. 14 (2), pp. 235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
9. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 5, pp. 62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
10. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikееva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14>
11. Smolyakova M.V., Grigorenko E.A., Kalachik O.V., Mitkovskaya N.P. Cardiovascular risk factors of preoperative and long-term postoperative period in kidney transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 846–852. (In Russ.)
12. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. (Guidelines)]. Moscow, 2022, 151 p.
13. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1S.
14. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc. Med.*, 2020, vol. 7, no. 26, pp. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>

15. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C., et al. One Step Forward: Successful End-of-Treatment Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculosis Who Received Concomitant Bedaquiline and Delamanid in Mumbai, India // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. 3496–e3504.
16. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 536–544.
17. Guglielmetti L., Barkane L., Le Du D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Frechet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1702550. <https://doi.org/10.1183/13993003.02550-2017>
18. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E., et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort // *Clin Infect.* – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 1006–1013.
19. Kim C. T., Kim T. O., Shin H. J., Ko Y. C., Hun Choe Y., Kim H. R., Kwon Y. S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>
20. Liu X., Ma J., Huang L., et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 44. – P. e8273.
21. Martín García A., Mitroi C., Mazón Ramos P., García Sanz R., Virizuela J.A., Arenas M., Egocheaga Cabello I., Albert D., Anguita Sánchez M., Arrarte Esteban V.I., Ayala de la Peña F., Bonanand Lozano C., Castro A. et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 74, № 5. – P. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020>
22. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management // *Can Pharm J. (Ott).* – 2016. – Vol. 149, № 3. – P. 139–152. <https://doi.org/10.1177/1715163516641136> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860751/>
23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
24. Zhukova E., Batoryshina Y. The effects of bedaquiline and fluoroquinolone-based treatment regimens in patients with MDR/XDR-TB on QT prolongation // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58, Supp. 165. – P. 3337. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3337>
15. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C., et al. one step forward: successful end-of-treatment outcomes of patients with drug-resistant tuberculosis who received concomitant bedaquiline and delamanid in Mumbai, India. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. 3496–e3504.
16. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 536–544.
17. Guglielmetti L., Barkane L., Le Du D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Frechet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702550. <https://doi.org/10.1183/13993003.02550-2017>
18. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. *Clin. Infect.*, 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006–1013.
19. Kim C.T., Kim T.O., Shin H. J., Ko Y.C., Hun Choe Y., Kim H.R., Kwon Y.S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>
20. Liu X., Ma J., Huang L. et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 44, pp. e8273.
21. Martín García A., Mitroi C., Mazón Ramos P., García Sanz R., Virizuela J.A., Arenas M., Egocheaga Cabello I., Albert D., Anguita Sánchez M., Arrarte Esteban V.I., Ayala de la Peña F., Bonanand Lozano C., Castro A. et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 2021, vol. 74, no. 5, pp. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020>
22. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139–152. <https://doi.org/10.1177/1715163516641136> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860751/>
23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.*, 2021, vol. 42, no. 34, pp. 3227–3337.
24. Zhukova E., Batoryshina Y. The effects of bedaquiline and fluoroquinolone-based treatment regimens in patients with MDR/XDR-TB on QT prolongation. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, supp. 165, pp. 3337. <https://doi.org/10.1183/13993003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А

Жукова Елена Михайловна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник
E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru
Тел.: +7 (383) 203-78-25

Серов Олег Алексеевич

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health
81a Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
Email: zhukovaem.niit@yandex.ru
Phone: +7 (383) 203-78-25

Oleg A. Serov

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

Поступила 19.07.2024

Submitted as of 19.07.2024



Клиническая характеристика больных туберкулезом с нефрологической патологией

Д.А. ВИШНЕВСКИЙ, О.Н. ЗУБАНЬ, М.А. ПРОКОПОВИЧ, Р.М. ЧОТЧАЕВ,
В.В. АРТАМОНОВ, Н.В. АНДРОПОВА

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ Цель исследования: изучить структуру заболеваний почек у больных туберкулезом.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены сведения из единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и медицинских карт 382 больных туберкулезом с нефрологической патологией, которые проходили стационарное лечение во внелегочном туберкулезном отделении Клиники 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2022 г.

Результаты. У 77/382 (20,2%) пациентов отмечено острое почечное повреждение, обусловленное приемом противотуберкулезных препаратов. В целом, лекарственная токсическая нефропатия, связанная с лечением туберкулеза и коморбидного фона, составила 111/382 случаев (29,1%). У 42/382 (11,0%) пациентов выявлен амилоидоз, 23/382 (6,0%) – перенесли трансплантацию трупной почки. У 61/382 (16,0%) пациента был хронический гломерулонефрит. Программный гемодиализ получали 95 пациентов. Основными причинами терминальной почечной недостаточности у них были хронический гломерулонефрит (30 – 31,6%), амилоидоз (16 – 16,8%) и тубулоинтерстициальный нефрит – (12 – 12,6%). Экстренный гемодиализ проводился 43 пациентам, по поводу тубулоинтерстициального нефрита, обусловленного действием противотуберкулезных препаратов, у 20 (46,5%) пациентов, других лекарств – у 7 (16,3%), мочекишечной нефропатии – у 14 (32,6%).

Ключевые слова: нефрология, фтизиатрия, амилоидоз, гломерулонефрит, гемодиализ.

Для цитирования: Вишнеvский Д.А., Зубань О.Н., Прокопович М.А., Чотчаев Р.М., Артамонов В.В., Андропова Н.В. Клиническая характеристика больных туберкулезом с нефрологической патологией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 47–51. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-47-51>

Clinical Characteristics of Tuberculosis Patients with Nephrological Pathology

D.A. VISHNEVSKIY, O.N. ZUBAN, M.A. PROKOPOVICH, R.M. CHOTCHAEV,
V.V. ARTAMONOV, N.V. ANDROPOVA

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

ABSTRACT The objective: to study the structure of kidney disorders in tuberculosis patients.

Subjects and Methods. Data from the unified medical information and analytical system (UMIAS) and medical records of 382 tuberculosis patients with nephrological pathology were retrospectively analyzed. All those patients underwent in-patient treatment in Extrapulmonary Tuberculosis Department of Clinic no. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, from January 1, 2012 to December 31, 2022.

Results. Acute kidney injury induced by anti-tuberculosis drugs was observed in 77/382 (20.2%) patients. Overall, drug-induced toxic nephropathy associated with tuberculosis treatment and comorbid conditions accounted for 111/382 cases (29.1%). Amyloidosis was detected in 42/382 (11.0%) patients, 23/382 (6.0%) underwent deceased-donor kidney transplantation. 61/382 (16.0%) patients had chronic glomerulonephritis. 95 patients received programmed hemodialysis. The main causes of end-stage renal disease in them were chronic glomerulonephritis (30–31.6%), amyloidosis (16–16.8%), and tubulointerstitial nephritis (12–12.6%). Emergency hemodialysis was performed in 43 patients, in 20 (46.5%) patients it was due to tubulointerstitial nephritis caused by anti-tuberculosis drugs, in 7 (16.3%) patients, it was due to some other drugs, and in 14 (32.6%) patients it was due to uric acid nephropathy.

Key words: nephrology, phthisiology, amyloidosis, glomerulonephritis, hemodialysis.

For citation: Vishnevskiy D.A., Zuban O.N., Prokopovich M.A., Chotchaev R.M., Artamonov V.V., Andropova N.V. Clinical characteristics of tuberculosis patients with nephrological pathology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 47–51. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-47-51>

Для корреспонденции:
Вишнеvский Дмитрий Алексеевич
E-mail: dimonvishnevskii0505@yandex.ru

Correspondence:
Dmitry A. Vishnevskiy
Email: dimonvishnevskii0505@yandex.ru

Введение

Результаты

Заболеванию почек способствует бесконтрольная активная лекарственная терапия различных заболеваний, в том числе и туберкулеза (ТБ). В период течения ТБ возможно развитие патологии почек, в том числе и туберкулезной этиологии. Нефротоксичность ряда противотуберкулезных препаратов также может приводить к нефропатии и развитию хронической болезни почек (ХБП) в 5-16% случаев [4, 6, 7]. Кроме того, у пациентов с нетуберкулезным поражением почек и мочевыводящих путей может развиваться ТБ любой локализации, что влияет на течение почечного процесса, способствует развитию или прогрессированию ХБП [1]. Известно, что фиброзно-кавернозный туберкулез легких может осложняться амилоидозом внутренних органов в 20% случаев вплоть до формирования терминальной почечной недостаточности [5, 9, 10]. В то же время увеличение числа больных с ХБП, получающих заместительную терапию, успехи в трансплантации почки и нарастание числа реципиентов, живущих с функционирующим трансплантатом почки это факторы, закономерно ведущие к росту числа особой группы иммунодефицитных лиц, подверженных высокому риску заболевания туберкулезом [3]. Таким образом, вопросы диагностики нефрологической патологии у больных туберкулезом и выявления туберкулеза у пациентов с нарушением функции почек являются актуальными.

Цель исследования

Изучить структуру заболеваний почек у больных туберкулезом.

Материалы и методы

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» – единственное противотуберкулезное учреждение Российской Федерации, оснащенное аппаратами для высокопоточной почечно-заместительной терапии (гемодиализа). Ретроспективно изучены сведения единой медицинской информационно-аналитической системы и истории болезни 382 пациентов с нефрологической патологией, которые проходили стационарное лечение во внелегочном туберкулезном отделении Клиники 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2022 г. Пациенты поступали во внелегочное туберкулезное отделение для диагностики и лечения туберкулеза в сочетании с нефрологическими заболеваниями, в том числе для проведения заместительной почечной терапии.

Статистический анализ баз данных пациентов проводился с использованием программ Microsoft Excel, SPSS Statistics.

Среди 382 пациентов нефрологического профиля было 227 (59,4%) мужчин и 155 (40,6%) женщин. В результате диагностических мероприятий наличие туберкулеза какой-либо локализации подтвердилось только у 351 из 382 пациентов, а 31 (8,1%) пациент был переведен в другие лечебные учреждения. У 84/351 (23,9%) исследуемых установлен генерализованный туберкулез, у 229 (65,2%) – туберкулез легких, а у 38 (10,8%) – изолированный мочеполовой туберкулез. Всего больных туберкулезом легких в нашем исследовании было 313 человек. У 229 пациентов с изолированным туберкулезом легких клинические формы были следующими: инфильтративный – у 144 (62,9%), диссеминированный – у 35 (15,3%), фиброзно-кавернозный – у 31 (13,5%), цирротический – у 19 (8,3%). Генерализованный туберкулез во всех 84 случаях включал туберкулез легких: инфильтративный – у 47 (56%), диссеминированный – у 17 (20,2%), фиброзно-кавернозный – у 14 (16,7%), цирротический – у 6 (7,1%). У 62/351 (17,6%) пациентов с ТБ выявлена ВИЧ-инфекция.

Частота основных нефрологических заболеваний представлена в табл. 1. На фоне приема противотуберкулезных препаратов 382 пациентами (у 31 пациента диагноз ТБ был позже снят) отмечено: развитие токсической нефропатии – у 77 (20,1%) пациентов, у 69 из них по причине приема аминокликозидов (канамицин, амикацин), еще у 8 – по причине приема пара-аминосалициловой кислоты

Таблица 1. Основные нефрологические заболевания/состояния у больных, принимавших ПТП (по поводу ТБ и ошибочного диагноза ТБ)

Table 1. Main nephrological diseases/conditions in the patients taking anti-tuberculosis drugs (for TB and misdiagnosed of TB)

Заболевание/состояние	Пациенты	
	абс.	%
Токсическая нефропатия, обусловленная приемом ПТП	77	20,1
Хронический гломерулонефрит	61	16,0
Токсическая нефропатия, обусловленная приемом нетуберкулезных препаратов	44	11,5
Амилоидоз	42	11,0
Диабетическая нефропатия	32	8,4
Мочекислая нефропатия	31	8,1
Гипертонический нефроангиосклероз	28	7,3
Аллотрансплантация трупной почки	23	6,0
Врожденные аномалии почек	15	3,9
Поликистоз почек	12	3,1
Хронический пиелонефрит	11	2,9
Обструктивная нефропатия	6	1,6
Всего	382	100

Таблица 2. Клинико-рентгенологические формы туберкулеза легких у пациентов с амилоидозом

Table 2. Clinical and radiological forms of pulmonary tuberculosis in patients with amyloidosis

Форма туберкулеза легких	абс.	%
Фиброзно-кавернозный	23	54,7
Генерализованный	10	23,8
Инfiltrативный	5	11,9
Диссеминированный	4	9,5
Всего	42	100

(ПАСК), других противотуберкулезных препаратов-виновников не отмечено. Срок развития токсической нефропатии составил 1-2 недели от начала приема препарата, при этом 20/77 (25,9%) пациентам потребовалось проведение экстренного гемодиализа. У остальных 57/77 (74,1%) больных острое почечное повреждение купировано консервативными методами. Второе место в структуре нефрологической патологии у больных, принимавших ПТП, занял хронический гломерулонефрит – 61/382 (16,0%), третье – токсическая нефропатия, обусловленная приемом нетуберкулезных препаратов – 44/382 (11,5%), четвертое – амилоидоз 42/382 (11,0%), реже – другие заболевания. Надо отметить, что лекарственная токсическая нефропатия, связанная с лечением туберкулеза и коморбидного фона, имела место у 111/382 (29,1%) пациентов.

Распределение пациентов с амилоидозом в зависимости от клинико-рентгенологической формы туберкулеза представлено в табл. 2. Показано, что амилоидоз развился в 54,7% случаев на фоне ФКТ и в 23,8% случаев – при генерализованном туберкулезе.

Имели в анамнезе аллотрансплантацию трупной почки (АТТП) 23/351 (6,6%) пациента с установ-

Таблица 3. Нефрологическая патология у больных на программном гемодиализе

Table 3. Nephrological pathology in the patients receiving programmed hemodialysis

Заболевание почек	Пациенты	
	абс.	%
Хронический гломерулонефрит	30	31,6
Амилоидоз	16	16,8
Тубулоинтерстициальный нефрит	12	12,6
Врожденные аномалии почек	10	10,5
Диабетическая нефропатия	10	10,5
Поликистоз почек	8	8,5
Хронический пиелонефрит	7	7,4
Гипертонический нефроангиосклероз	2	2,1
Всего	95	100

ленным туберкулезом. Срок выявления туберкулеза составил от 1 до 9 (средн. – $7,6 \pm 3,4$) лет после АТТП. Причинами почечного поражения, которое привело к трансплантации почки, были: хронический гломерулонефрит 11/23 (47,8%); мочекишечная нефропатия 5/23 (21,7%); врожденные аномалии 4/23 (17,4%) и поликистоз почек 3/23 (13,1%).

Всего программный гемодиализ получили 95/382 (24,8%) пациентов. Данные о структуре поражения почек у этих пациентов представлены в табл. 3. Чаще всего это были пациенты с хроническим гломерулонефритом (31,6%), амилоидозом (16,8%) и тубулоинтерстициальным нефритом (12,6%).

Экстренные сеансы гемодиализа проведены у 43/382 (11,3%) пациентов, основной причиной оказался лекарственный нефрит (27/43 – 62,8%), обусловленный приемом противотуберкулезных (20 – 46,5%) и непротивотуберкулезных препаратов (7 – 16,3%) (табл. 4). Существенную долю заняла мочекишечная нефропатия (14 – 32,6%).

Таблица 4. Виды почечного поражения, потребовавшие проведения экстренного гемодиализа

Table 4. Types of kidney injuries requiring emergency hemodialysis

Нозология	Пациенты	
	абс.	%
Тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный приемом противотуберкулезных препаратов (аминогликозиды, ПАСК)	20	46,5
Мочекишечная нефропатия	14	32,6
Тубулоинтерстициальный нефрит, обусловленный приемом непротивотуберкулезных препаратов	7	16,3
Обструктивная нефропатия	2	4,6
Всего	43	100

Обсуждение результатов

Среди 382 пациентов, обследованных за 11 лет в туберкулезном внелегочном отделении, у 20,1% отмечено острое почечное повреждение, обусловленное приемом противотуберкулезных препаратов. Это несколько чаще, чем по данным других исследователей [4, 6, 7]. Согласно литературным источникам, факторами риска развития нефротоксичности аминогликозидов являются: тяжелая степень ожирения; сахарный диабет; печеночная недостаточность; прием цитостатиков; диуретиков [11, 13]. Однако в нашем исследовании не выявлено этих предпосылок развития нефротоксического эффекта противотуберкулезных препаратов. Повреждающий эффект аминогликозидов (канамицин, амикацин и др.) и ПАСК оказался очевидным, так как отмена этих препаратов на фоне дезинтоксикационной терапии приводила к восстановлению функции почек. Срок развития нефропатии составил от 1 до 2 недель (в среднем 10 ± 4 дней) от нача-

ла приема противотуберкулезных препаратов, что сопоставимо с опубликованными данными [2, 8, 12].

Частота выявления амилоидоза у больных ФКТ обычно не превышает 20% [5, 10]. В нашем исследовании у пациентов с амилоидозом также преобладал ФКТ. Любопытно, что среди заболеваний, являвшихся причиной заместительной почечной терапии, туберкулез мочевыделительной системы нам не встретился.

Заключение

Лекарственная токсическая нефропатия является основной нефрологической патологией у больных туберкулезом и связана в первую очередь с лечением как туберкулеза, так и коморбидного фона.

Почечное повреждение, обусловленное приемом противотуберкулезных и непротивотуберкулезных препаратов, служит основной причиной проведения экстренного гемодиализа у этого контингента, реже виновником является мочекишечная нефропатия. Необходимость проведения программного гемодиализа у больных туберкулезом вызвана, как правило, исходом хронического гломерулонефрита, реже – амилоидоза и тубулоинтерстициального нефрита. В структуре клинко-рентгенологических форм туберкулеза легких у больных амилоидозом почек преобладает ФКТ. Таким образом, больные туберкулезом требуют постоянного мониторинга азотемии для своевременной диагностики нефрологических осложнений как самого туберкулеза (амилоидоз), так и его лечения (лекарственная нефропатия).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Г., Исаев В.В., Зимина В.Н. Хроническая болезнь почек и туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 3-9.
2. Бушма К.М., Спас В.В., Шпель И.А., Герасимчук П.А., Григорук А.В. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов // Новости хирургии. – 2009. – № 1. – С. 157-162.
3. Гордеева О.М., Карпина Н.Л. Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек // Врач. – 2020. – Т. 31, № 2. – С. 23-29.
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
5. Иванюта О.И., Панаскж А.В., Суслов Е.И. Частота амилоидоза внутренних органов по данным био- и аутопсии // Врачебное дело. – 1986. – № 2. – С. 71-74.
6. Марино П. Сведения об антибактериальных средствах: пер. с англ., в кн. Интенсивная терапия. – Москва: «ГЭОТАРМЕДИЦИНА», 1999. – с. 573-577.
7. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. МИА: Москва, 2007.
8. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Виноградова О.М., Соловьева А.Г. Неспецифические (паратуберкулезные) реакции в практике интерниста // Клин. мед. рекомендации. – 1989. – № 6. – С. 142-146.
9. Токтогенова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
10. Шишкин А.Н., Крохалева Л.Л., Фадинова Ж.В., Потепун Т.Б., Азанчевская С.В. Особенности течения амилоидоза у больных туберкулезом легких // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 46-49.
11. Cabrera J., Arroyo V., Ballesta A.M., et al. Amonoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage // Gastroenterol. – 1982. – № 82. – P. 97-105.
12. Luft F.J. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man // J. Antimicrob. Chether. – 1984. – Vol. 13, Suppl. A. – P. 23-28.
13. Wade J.C., Smith C.R., Petty B.G., et al. Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus aminoglycoside // Lancet. – 1978. – Vol. 2, № 8090. – P. 604-606.

REFERENCES

1. Borisov A.G., Isaev V.V., Zimina V.N. Chronic kidney disease and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 11, pp. 3-9. (In Russ.)
2. Bushma K.M., Spas V.V., Shapel I.A., Gerasimchuk P.A., Grigoruk A.V. About the nephrotoxicity of aminoglycosides. *Novosti Khirurgii*, 2009, no. 1, pp. 157-162. (In Russ.)
3. Gordeeva O.M., Karpina N.L. Diagnosis of tuberculosis in patients in end-stage chronic kidney disease. *Vrach*, 2020, vol. 31, no. 2, pp. 23-29. (In Russ.)
4. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
5. Ivanyuta O.I., Panaskzh A.B., Suslov E.I. Frequency of amyloidosis of internal organs according to biopsy and autopsy data. *Vrachebnoye Delo*, 1986, no. 2, pp. 71-74. (In Russ.)
6. Marino P. *Svedeniya ob antibakterialnykh sredstvakh*. (Russ. Ed.: Paul Marino, Marino's the ICU Book). Moscow, GEOTARMEDITSINA Publ., 1999, pp. 573-577.
7. Mishin V.Yu. *Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh*. [Drug-associated complication of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis]. MIA Publ., Moscow, 2007.
8. Mukhin N.A., Semenkova E.N., Vinogradova O.M., Solovieva A.G. Nonspecific (paratuberculous) reactions in the practice of an internist. *Klin. Med. Rekomendatsii*, 1989, no. 6, pp. 142-146. (In Russ.)
9. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
10. Shishkin A.N., Krokhalava L.L., Fadina Zh.V., Potepun T.B., Azanchevskaya S.V. Specific course of amyloidosis in pulmonary tuberculosis patients. *Nephrologiya*, 2003, vol. 7, no. 2, pp. 46-49. (In Russ.)
11. Cabrera J., Arroyo V., Ballesta A.M. et al. Amonoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterol.*, 1982, no. 82, pp. 97-105.
12. Luft F.J. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man. *J. Antimicrob. Chether.*, 1984, vol. 13, suppl. A, pp. 23-28.
13. Wade J.C., Smith C.R., Petty B.G. et al. Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus aminoglycoside. *Lancet*, 1978, vol. 2, no. 8090, pp. 604-606.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Вишнеvский Дмитрий Алексеевич
К. м. н., врач-нефролог Клиники № 2
E-mail: dimonvishnevskii0505@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-1242-1290>

Зубань Олег Николаевич
Д. м. н., профессор, врач-уролог, заместитель директора по научно-клинической работе
E-mail: pan_zuban@msn.com
<https://orcid.org/0000-0003-4459-024>

Прокопович Максим Александрович
К. м. н., врач-уролог, заведующий туберкулезным внелегочным отделением Клиники № 2
E-mail: maximprokopovich@gmail.com

Чотчаев Радмир Махмиевич
Д. м. н., врач-уролог, заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: radmir48@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9718-6005>

Артамонов Владимир Владимирович
Врач-нефролог Клиники № 2
E-mail: Artamonovsklif@mail.ru

Андропова Наталья Владимировна
Врач-фтизиатр Клиники № 2
E-mail: natella7777@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014

Dmitry A. Vishnevskiy
Candidate of Medical Sciences, Nephrologist of Clinic no. 2
Email: dimonvishnevskii0505@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-1242-1290>

Oleg N. Zuban
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Activities
Email: pan_zuban@msn.com
<https://orcid.org/0000-0003-4459-024>

Maksim A. Prokopovich
Candidate of Medical Sciences, Urologist, Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department of Clinic no. 2
Email: maximprokopovich@gmail.com

Radmir M. Chotchaev
Candidate of Medical Sciences, Urologist, Deputy Head Physician for Medical Activities
Email: radmir48@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9718-6005>

Vladimir V. Artamonov
Nephrologist of Clinic no. 2
Email: Artamonovsklif@mail.ru

Natalia V. Andropova
Phthysiologist of Clinic no. 2
Email: natella7777@mail.ru

Поступила 23.09.2024

Submitted as of 23.09.2024



Несостоятельность послеоперационной раны грудной клетки у пациентов с туберкулезом легких

С.А. БЕЛОВ¹, А.А. ГРИГОРЮК²

¹ ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

² Медицинский центр «Асклепий», г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить причины возникновения несостоятельности торакотомической раны у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких.

Материалы и методы. В исследование включено 960 ВИЧ-отрицательных пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза легких с 2018 по 2023 г. Торакотомия выполнена 851 пациенту, из них – у 285 (33,5±1,6%) был МЛУ/ШЛУ ТБ, торакопластика выполнена у 109 пациентов, среди них – у 58 (53,2±4,8%) был МЛУ/ШЛУ ТБ.

Результаты. Из 960 прооперированных больных осложнение в виде несостоятельности торакотомной раны (НТТР) было зарегистрировано у 69 (7,2±0,8%), среди которых преобладали мужчины. Проведенное исследование не установило статистически значимой связи между частотой встречаемости НТТР и видом вмешательства, распространенностью специфического процесса, наличием сопутствующих заболеваний. Частота возникновения НТТР – самая высокая 39/61 (63,9±6,2%) была при торакотомии с недостаточным аэрозастом, при торакопластике такого осложнения не было вообще. При отсутствии других послеоперационных осложнений статистически значимо чаще НТТР возникали при торакопластике, чем при торакотомии (4/8 (50±17,7%) против 9/61 (14,8±4,5%), $p=0,017$). У больных с НТТР установлено преобладание МЛУ/ШЛУ ТБ при обоих видах хирургических вмешательств (у 35/61 (57,4±6,3%)) при торакотомии и у 5/8 (62,5±17,1%) – при торакопластике, $p>0,05$). При этом, ОШ развития НТТР оказалось выше у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ (2,68; 95% ДИ 1,6-4,4; $p_{\chi^2}<0,001$).

Ключевые слова: туберкулез легких, послеоперационное осложнение, несостоятельность раны, расхождение швов.

Для цитирования: Белов С.А., Григорюк А.А. Несостоятельность послеоперационной раны грудной клетки у пациентов с туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 52–55. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-52-55>

Thoracotomy Wound Dehiscence in Pulmonary Tuberculosis Patients

S.A. BELOV¹, A.A. GRIGORYUK²

¹ Primorsky Regional TB Dispensary, Vladivostok, Russia

² Asclepius Medical Center, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to detect causes of thoracotomy wound dehiscence in the patients who underwent surgery for pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 960 HIV-negative patients who underwent surgery for pulmonary tuberculosis from 2018 to 2023 were included in the study. Thoracotomy was performed in 851 patients, of whom 285 (33.5±1.6%) had MDR/XDR TB, and thoracoplasty was performed in 109 patients, of whom 58 (53.2±4.8%) had MDR/XDR TB.

Results. Out of operated 960 patients, a complication such as thoracotomy wound dehiscence (TWD) was reported in 69 (7.2±0.8%) cases, among whom men prevailed. The study did not establish a statistically significant relationship between the incidence of TWD and the type of intervention, dissemination of the disease, or the presence of concomitant conditions. The incidence of TWD was the highest (39/61 (63.9±6.2%)) during thoracotomy with insufficient aerostasis; during thoracoplasty, there was no such complication at all. In the absence of other postoperative complications, TWD occurred statistically significantly more often during thoracoplasty than thoracotomy (4/8 (50±17.7%) versus 9/61 (14.8±4.5%), $p=0.017$). In patients with TWD, a predominance of MDR/XDR TB was established in both types of surgical interventions (in 35/61 (57.4±6.3%) during thoracotomy, 5/8 (62.5±17.1%) during thoracoplasty, $p>0.05$). Moreover, the OR of developing TWD was higher in patients with MDR/XDR TB (2.68; 95% CI 1.6-4.4; $p_{\chi^2}<0.001$).

Key words: pulmonary tuberculosis, postoperative complication, wound dehiscence, suture dehiscence.

For citation: Belov S.A., Grigoryuk A.A. Thoracotomy wound dehiscence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 52–55. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-52-55>

Для корреспонденции:
Белов Сергей Анатольевич
E-mail: sur_belove@mail.ru

Correspondence:
Sergey A. Belov
Email: sur_belove@mail.ru

Введение

Несостоятельность торакотомной раны (НТТР) – это осложнение, при котором происходит расхождение наложенных швов из-за отсутствия заживления тканей. При этом, НТТР после кардиохирургических или общих хирургических вмешательств на грудной клетке достигает 5% и 3% соответственно [7, 8, 9]. Причинами НТТР считаются: инфицирование раны, нарушение трофики и репаративных возможностей рассеченных тканей, а также механические факторы [4, 5, 6]. Во фтизиатрии к указанным причинам можно добавить хроническую туберкулезную интоксикацию у пациента, кахексию и изменения органов и систем, вызванные длительной специфической химиотерапией [1, 2].

НТТР во фтизиатрической практике в большинстве случаев рассматривается как вторичное осложнение вследствие таких осложнений послеоперационного периода, как недостаточность аэостаза, замедленное расправление оперированного легкого, гиперэкссудация, эмпиема, образование свища. В связи с этим ликвидация НТТР зависит, прежде всего, от устранения основной причины ее возникновения и чаще всего носит затяжной характер. Выбор ведения таких осложнений (от открытого до использования ВАК-систем) – является открытым предметом изучения [3, 10].

Цель исследования

Установить причины возникновения несостоятельности торакотомической раны у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких.

Материалы и методы

Исследование ретроспективное, нерандомизированное, проводилось на базе легочно-хирургического отделения Приморского краевого противотуберкулезного диспансера в период с 2018 по 2023 гг. Исследование одобрено решением междисциплинарного этического комитета ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», протокол № 3 от 22.01.2021 г.

В исследование были включены пациенты, оперированные по поводу туберкулеза (ТБ) легких с 2018 по 2023 гг., в том числе те, у кого послеоперационный период осложнился несостоятельностью торакотомной раны (НТТР). Критерии невключения – наличие ВИЧ-инфекции.

Всем пациентам помимо противотуберкулезной химиотерапии проводилась санация торакотомной раны до окончательного закрытия. Выполнялось исследование посевов и антибиотикограмм из каждого раневого участка. Результаты лечения контролировались в течение всего периода нахождения пациента в стационаре. У пациентов, включенных в исследование, проводили анализ возраста, пола,

хирургического доступа, осложнений послеоперационного течения, динамики бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ), длительности нахождения в стационаре.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. В процессе работы были сделаны вычисления описательных статистических показателей: среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), относительную частоту встречаемости признака (P). Связь между исследуемыми признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения шансов наступления исходов в сравниваемых группах вычисляли отношения шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистическую значимость различий (p) признаков определяли с помощью χ^2 Пирсона. Различия между сравниваемыми величинами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ историй болезни пациентов легочно-хирургического отделения показал, что с 2018 по 2023 г. проведено вмешательство на грудной клетке у 960 больных ТБ легких. Пациенты поступали в хирургическое отделение в плановом порядке с ранее установленным диагнозом туберкулеза легких. Всем больным проводилась химиотерапия согласно лекарственной чувствительности МБТ. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (дефиниции до 2022 г.) (МЛУ/ШЛУ ТБ) был установлен у 343/960 (35,7±1,6%) пациентов, кроме того, у 64/960 (6,7±0,8%) пациентов сохранялось бактериовыделение на момент операции. Торакотомия выполнена 851 пациенту, из них – у 285 (33,5±1,6%) был МЛУ/ШЛУ ТБ, торакопластика выполнена у 109 пациентов, среди них у – 58 (53,2±4,8%) был МЛУ/ШЛУ ТБ.

Из 960 операций НТТР было зарегистрировано у 69 (7,2±0,8%) больных, среди которых преобладали мужчины – 47/69 (68,1±5,6%). Средний возраст этих пациентов составил 39,4±1,4 лет. Сопутствующая патология была представлена в основном вирусными гепатитами 19/69 (27,5±5,4%), сердечно-сосудистыми заболеваниями – 7/69 (10,1±3,6%) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 6/69 (8,7±3,4%). Большинство пациентов имели нормальную массу тела, а 18/69 (26,1±5,3%) – повышенную.

Из 851 пациента с торакотомией НТТР было зарегистрировано у 61 (7,2±0,9%) больного, а из 109 с торакопластикой – у 8 (7,3±2,5%); ($p > 0,05$). Во всех случаях торакопластики ($n=8$) был распространенный туберкулезный процесс (более доли легкого), а при всех торакотомиях ($n=61$) процесс был ограниченным. У больных с НТТР установлено преобладание МЛУ/ШЛУ ТБ при обоих видах хи-

рургического вмешательства (у 35/61 (57,4±6,3%) – при торакотомии, у 5/8 (62,5±17,1%) – при торакопластике; $p>0,05$). При этом, ОШ развития НТТР оказалось выше у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ (2,68; 95% ДИ 1,6–4,4; $p_{\chi^2}<0,001$). В 52/61 случаях торакотомий и 4/8 торакопластик отмечено возникновение НТТР на фоне развития послеоперационных осложнений, что отражено в таблице.

Таблица. Частота осложнений, повлекших НТТР, в зависимости от вида операции

Table. Frequency of complications resulting in TWD depending on the type of surgery

Осложнение	НТТР		p
	Торакотомия	Торакопластика	
	абс. (%)	абс. (%)	
Недостаточность аэростаза	39 (63,9±6,2)	0	0,001
Гиперэкссудация	10 (16,4±4,7)	3 (37,5±17,1)	0,152
Свищ	3 (4,9±2,7)	1(12,5±11,7)	0,389
Без осложнений	9 (14,8±4,5)	4(50±17,7)	0,017
Всего	61(100)	8(100)	-

Как видно из таблицы, наибольшее число НТТР произошло при торакотомии с недостаточностью аэростаза – 39/61 (63,9±6,2), при этом при торакопластике случаев недостаточного аэростаза не было. При торакопластике наибольшее число осложнений было в виде гиперэкссудации – 3/8 (37,5±17,1%) и хотя разница в частоте этого осложнения при торакотомии (10/61 (16,4±4,7%)) не достигла уровня значимости, (скорее всего из-за малого числа наблюдений при торакопластике), тенденция имеется. Наблюдались случаи развития НТТР без наличия других послеоперационных осложнений как среди торакотомий (9/61 (14,8±4,5%)), так и статистически значимо чаще при торакопластике (4/8 (50±17,7%)); $p=0,017$.

Полное (по протяженности) расхождение раны наблюдалось в 4/69 (5,8±2,8%) случаях, в остальных – 65/69 (94,2±2,8%) имело место частичное (неполное) расхождение. Во всех случаях НТТР развилось в течение первых двух недель после операции. Первые симптомы несостоятельности в виде серозной секреции в одном из углов раны возникали на пятые-седьмые сутки после операции. Затем в сепарацию включались подкожная жировая клетчатка и мышечная ткань в зависимости от глубины расхождения, при этом, на всю глубину оно было у 5/69 (7,3±3,1%) больных. При исследовании посевов из раны был установлено наличие МБТ у 7/69 (10,1±3,6%) больных, в остальных случаях анализ был отрицательным.

При возникновении НТТР на фоне внутриплевральных осложнений основное внимание уделялось их устранению, а также достижению либо удержанию герметизма плевральной полости. Одновременно один раз в день проводилась поверхностная обработка НТТР раствором антисептика до достаточной васкуляризации тканей и появления грануляций. Затем накладывались вторичные швы для закрытия дефекта, не дожидаясь отрицательных посевов из раны. Пациентам с полным расхождением краев раны на всю глубину (5/69 (7,3±3,1%)) в экстренном порядке выполнялось хирургическое вмешательство по ушиванию раны.

Средняя продолжительность нахождения в стационаре пациентов с НТТР составила 67,6±3,4 суток, что статистически значимо превышало сроки стационарного лечения больных без этого осложнения 21,6 ±3,1 день; ($p<0,05$).

Заключение

Согласно нашим данным, частота НТТР среди прооперированных больных туберкулезом легких несколько выше (7,2±0,8%), чем при кардиохирургических или общих хирургических вмешательствах на грудной клетке (5% и 3% соответственно) [7, 8, 9].

Проведенное исследование не установило статистически значимой связи между частотой встречаемости НТТР и видом вмешательства или распространенностью специфического процесса ($p>0,05$). Установлено, что частота возникновения НТТР самая высокая (39/61 (63,9±6,2%)) при торакотомии с недостаточным аэростазом, при торакопластике такого осложнения не было вообще. Также установлено, что статистически значимо чаще НТТР возникали при торакопластике, чем при торакотомии, если не было других осложнений (4/8 (50±17,7%)) против (9/61(14,8±4,5%)). Зависимости возникновения НТТР от наличия сопутствующих заболеваний установлено не было, также как и от недостаточной массы тела (пациентов с дефицитом массы тела в исследовании не было).

У больных с НТТР установлено преобладание МЛУ/ШЛУ ТБ при обоих видах хирургического вмешательства у – 35/61 (57,4±6,3%) при торакотомии и у – 5/8 (62,5±17,1%) при торакопластике; $p>0,05$). При этом ОШ развития НТТР оказалось выше у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ (2,68; 95% ДИ 1,6–4,4; $p_{\chi^2}<0,001$).

Средняя продолжительность нахождения в стационаре пациентов с несостоятельностью послеоперационной раны составила 67,6±3,4 суток, что статистически значимо превышало сроки стационарного лечения больных без осложнений 21,6 ±3,1 день; ($p<0,05$).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов С.А., Григорюк А.А. Цитокины в коллапсохирургии туберкулеза легких // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 3. – С. 39-42. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20183239-42>
2. Лесник Э., Гинда С. Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 50-56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>
3. Сеничев Д.В., Сулиманов Р.Р., Сулиманов Р.А., Спасский Е.С., Ребинок А.В. Способ предупреждения гнойно-некротического воспаления тканей торакальной раны при лечении гнойного медиастинита с использованием программированной реторакотомии // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 113-122. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-113-122>
4. Скоробогачев Р.В., Белехова Д.А., Белов Д.В., Наймушина Ю.В. Расхождение грудины в послеоперационном периоде: анализ факторов риска // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 217-223. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-217-223>
5. Foroulis C.N., Kleontas A., Karatzopoulos A., Nana C., Tagarakis G., Tossios P., Zarogoulidis P., Anastasiadis K. Early reoperation performed for the management of complications in patients undergoing general thoracic surgical procedures // J Thorac Dis. – 2014. – Vol. 6, № S1. – P. S21-S31. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.22>
6. López E.R., Madueño F.C., Garcia F.J.G., Fos A.M., Chávez D.P., Kindelán A.Á., Velázquez Á.S., Casado P.M. Thoracotomy Wound Dehiscence After Lung Transplant Is an Effective Surgical Solution: A Case Report // Transplantation Proceedings. – 2020. – Vol. 52. – № 2. – P. 584-586. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.035>
7. Nadir A., Kaptanoglu M., Sahin E., Sarzep H. Post-thoracotomy wound separation (DEHISCENCE): A disturbing complication // Clinics. – 2013. – Vol. 68, № 1, – P. 1- 4. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(01\)OA01](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(01)OA01)
8. Seder C.W., Allen M.S., Nichols F.C., Wigle D.A., Shen K.R., Deschamps C., Cassivi S.D. Primary and Prosthetic Repair of Acquired Chest Wall Hernias: A 20-Year Experience // The Annals of Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 98. – № 2. – P. 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.021>
9. Spiliotis J., Tsiveriotis K., Datsis A.D., Vaxevanidou A., Zacharis G., Giafis K., Kekelos S., Rogdakis A. Wound dehiscence: is still a problem in the 21th century: a retrospective study // World J Emerg Surg. – 2009. – Vol. 3. – № 4. – P. 12. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-4-12>
10. Welvaart W.N., Oosterhuis J.W., Paul M.A. Negative pressure dressing for radiation-associated wound dehiscence after posterolateral thoracotomy // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2009. – Vol. 8. – № 5. – P. 558-559. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.196485>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»
690041, Россия, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2

Белов Сергей Анатольевич
К. м. н., торакальный хирург 4-го легочного хирургического отделения
E-mail: sur_belove@mail.ru

ООО «Асклелий»
690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника, д. 3Б

Григорюк Александр Анатольевич
К. м. н., хирург медицинского центра
E-mail: aa_grig@mail.ru

REFERENCES

1. Belov S.A., Grigoryuk A.A. Cytokines in surgery for pulmonary tuberculosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2018, no. 3, pp. 39-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20183239-42>
2. Lesnik E., Ginda S. Immune disorders in patients with pulmonary tuberculosis with primary and acquired drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 10, pp. 50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>
3. Senichev D.V., Sulimanov R.R., Sulimanov R.A., Spasskiy E.S., Rebinok A.V. Prevention of purulent-necrotic inflammation of thoracotomy wound tissues in the treatment of purulent mediastinitis with programmed rethoracotomy. *Ulyanovskiy Mediko-Biologicheskii Zhurnal*, 2021, no. 4, pp. 113-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-113-122>
4. Skorobogachev R.V., Belekhoval D.A., Belov D.V., Naymushina Yu.V. Sternum separation in the postoperative period: analysis of risk factors. *Russian Medicine*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 217-223. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-217-223>
5. Foroulis C.N., Kleontas A., Karatzopoulos A., Nana C., Tagarakis G., Tossios P., Zarogoulidis P., Anastasiadis K. Early reoperation performed for the management of complications in patients undergoing general thoracic surgical procedures. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, no. S1, pp. S21-S31. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.22>
6. López E.R., Madueño F.C., Garcia F.J.G., Fos A.M., Chávez D.P., Kindelán A.Á., Velázquez Á.S., Casado P.M. Thoracotomy wound dehiscence after lung transplant is an effective surgical solution: a case report. *Transplantation Proceedings*, 2020, vol. 52. no. 2, pp. 584-586. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.035>
7. Nadir A., Kaptanoglu M., Sahin E., Sarzep H. Post-thoracotomy wound separation (DEHISCENCE): A disturbing complication // *Clinics*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 1- 4. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(01\)OA01](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(01)OA01)
8. Seder C.W., Allen M.S., Nichols F.C., Wigle D.A., Shen K.R., Deschamps C., Cassivi S.D. Primary and prosthetic repair of acquired chest wall hernias: a 20-year experience. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2014, vol. 98. no. 2, pp. 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.021>
9. Spiliotis J., Tsiveriotis K., Datsis A.D., Vaxevanidou A., Zacharis G., Giafis K., Kekelos S., Rogdakis A. Wound dehiscence: is still a problem in the 21th century: a retrospective study. *World J. Emerg. Surg.*, 2009, vol. 3, no. 4, pp. 12. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-4-12>
10. Welvaart W.N., Oosterhuis J.W., Paul M.A. Negative pressure dressing for radiation-associated wound dehiscence after posterolateral thoracotomy. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2009, vol. 8, no. 5, pp. 558-559. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.196485>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Primorsky Regional TB Dispensary
2 Pyatnadsataya St., Vladivostok, 690041

Sergey A. Belov
Candidate of Medical Sciences,
Thoracic Surgeon of Pulmonary Surgery Department no. 4
Email: sur_belove@mail.ru

Asclepius Medical Center
3B Gamarnika St., Vladivostok, Russia, 690033

Aleksandr A. Grigoryuk
Candidate of Medical Sciences, Surgeon,
Medical Center
Email: aa_grig@mail.ru



Туберкулез бронхов у пациентов пожилого возраста, осложняющий туберкулез органов дыхания: четырехлетний опыт отделения эндоскопии

И.Ю. ШАБАЛИНА, Я.О. ЧЕСАЛИНА, А.С. ПОЛЯКОВА, О.Г. МАЛИКОВА, И.В. СИВОКОЗОВ, Н.Л. КАРПИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ клинико-рентгенологических и эндоскопических проявлений туберкулеза бронхов у пациентов пожилого возраста с туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ эндоскопических исследований, проведенных в отделении эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 1 июля 2020 по 30 июня 2024 г. Бронхоскопически обследовано 4429 пациентов старше 18 лет с туберкулезом органов дыхания (все с ВИЧ-отрицательным статусом). Использовались эндоскопы экспертного класса Olympus BF H190 (видеосистема Olympus CV-190 (Olympus Japan)), Pentax EB15 J10, (видеосистема DEFINA, (HOYA Corporation Pentax Life Care Division, Japan)), Fujifilm EB-580S (видеосистема Fujifilm ELUXEO 7000, Japan) в условиях местной или внутривенной анестезии (седации), при комбинированной ригидной бронхоскопии и видеобронхоскопии выполнялась тотальная внутривенная анестезия с высокочастотной ИВЛ.

Результаты. В исследование включено 7 пациентов с туберкулезом бронхов в возрасте 65 лет и старше, рецидив туберкулеза бронхов наблюдался у 3/7 (42,9%) из них. Во всех случаях верификации диагноза предшествовал длительный период клинической симптоматики (медиана 34 (27-59) недели). Отсутствие своевременно назначенной противотуберкулезной терапии из-за позднего определения диагноза обусловили длительное течение ТБ бронхов и распространенное и глубокое поражение стенок трахеи и бронхов. Хроническое туберкулезное воспаление приводило к метапластическому перерождению цилиарного эпителия вплоть до дисплазии II степени и формированию рубцовых стенозов трахеи, главных и долевых бронхов II- III степени.

Ключевые слова: туберкулез бронхов, пожилые пациенты, туберкулез легких, туберкулез ВГЛУ, посттуберкулезный стеноз бронхов, дисплазия мерцательного эпителия.

Для цитирования: Шабалина И.Ю., Чесалина Я.О., Полякова А.С., Маликова О.Г., Сивокозов И.В., Карпина Н.Л. Туберкулез бронхов у пациентов пожилого возраста, осложняющий туберкулез органов дыхания: четырехлетний опыт отделения эндоскопии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 56–65. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-56-65>

Bronchial Tuberculosis in Elderly Patients Complicating Respiratory Tuberculosis: Four Years of Experience of the Endoscopy Department

I.YU. SHABALINA, YA.O. CHESALINA, A.S. POLYAKOVA, O.G. MALIKOVA, I.V. SIVOKOZOV, N.L. KARPINA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze clinical, radiological, and endoscopic manifestations of bronchial tuberculosis in elderly patients with respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. Endoscopic examinations conducted in Endoscopy Department of Central Tuberculosis Research Institute from July 1, 2020 to June 30, 2024 were retrospectively analyzed. 4,429 respiratory tuberculosis patients above 18 years old (all HIV-negative) underwent bronchoscopic examinations. Expert-class endoscopes were used: Olympus BF H190 (Olympus CV-190 video system (Olympus Japan)), Pentax EB15 J10 (DEFINA video system (HOYA Corporation Pentax Life Care Division, Japan)), and Fujifilm EB-580S (Fujifilm ELUXEO 7000 video system, Japan) under local or intravenous anesthesia (sedation). Combined rigid bronchoscopy and video bronchoscopy were performed under total intravenous anesthesia with high-frequency mechanical ventilation.

Results. 7 patients with bronchial tuberculosis aged 65 years and older were included in the study, 3/7 (42.9%) of them had a relapse of bronchial tuberculosis. In all cases, diagnosis verification was preceded by a prolonged period of clinical symptoms (median time before diagnosis made 34 (27-59) weeks). Untimely administration of anti-tuberculosis therapy due to late diagnosis led to a prolonged course of bronchial tuberculosis and widespread and deep damage to the walls of the trachea and bronchi. Chronic tuberculosis inflammation led to metaplastic degeneration of the ciliary epithelium, up to grade II dysplasia and the formation of scar stenosis of the trachea, and grades II-III dysplasia of main and lobar bronchi.

Key words: bronchial tuberculosis, elderly patients, pulmonary tuberculosis, tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, post-tuberculosis bronchial stenosis, ciliated epithelial dysplasia.

For citation: Shabalina I.Yu., Chesalina Ya.O., Polyakova A.S., Malikova O.G., Sivokozov I.V., Karpina N.L. Bronchial tuberculosis in elderly patients complicating respiratory tuberculosis: four years of experience of the endoscopy department. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 56–65. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-56-65>

Для корреспонденции:
Шабалина Ирина Юрьевна
E-mail: bronholog@yandex.ru

Correspondence:
Irina Yu. Shabalina
Email: bronholog@yandex.ru

Введение

Туберкулез бронхов является осложнением туберкулеза (ТБ) легких или туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). В последнее 10-летие показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания (ТОД) неуклонно снижается, также идет смещение гендерных и возрастных векторов. ВОЗ относит к пожилым людям население от 60 лет и старше (эта классификация с 2023 г. используется и в РФ), Организация Объединенных Наций – от 65 лет и старше [9]. Великая О.В. (2024 г.) [3] отмечает, что заболеваемость туберкулезом в РФ у лиц в возрасте 65 лет и старше за период с 2001 г. до 2016 г. снизилась с 36,1 до 22,8 случаев на 100 тыс. контингента, при этом среди всех впервые выявленных больных туберкулезом доля лиц пожилого и старческого возраста повысилась с 5,0-10,3% в 2007-2013 гг. до 18,3-20,0% к 2017 г. [2]. Это согласуется с постоянным увеличением доли этой группы лиц среди общего населения России: в 2017 г. этот показатель составлял 14,2%, в 2019 г. – 15%, в 2021 г. – 15,8%, в 2023 г. он достиг 16,4% (прирост примерно на 0,4% ежегодно) [10]. По литературным данным [1, 2, 4], пожилые люди относятся к группе повышенного риска заболевания туберкулезом. Среди лиц пожилого возраста в патогенезе туберкулеза бронхов ведущая роль принадлежит рецидиву ранее перенесенного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, чему способствуют возрастные факторы, а также сопутствующие заболевания [6, 7, 13]. Морфологически туберкулез ВГЛУ характеризуется различной степенью увеличения лимфоузлов средостения, в которых наряду с участками уплотнения и кальцинации определяются очаги казеозного некроза. Приводятся данные, что у лиц пожилого возраста, в отличие от детей, не отмечается значительного увеличения размеров ВГЛУ [7]. В связи с этим заболевание долго остается нераспознанным. Туберкулез бронхов может быть визуализирован только при бронхоскопии и подтвержден в результате лабораторного исследования материала бронхобиопсий.

Моон М. и соавт. (2023 г.) наблюдали случаи эндоскопически визуализированного туберкулеза бронхов (в англоязычной литературе называемо-

го «endobronchial tuberculosis» (ЕВТБ)) у 230 пациентов, 158 (69%) из них имели возраст ≥ 65 лет [12]. В исследовании Mohd Esa N.Y. из Малайзии (2022 г.) [11] доля пациентов с эндобронхиальным туберкулезом составила 29,2% среди лиц пожилого возраста, которым была проведена бронхоскопия при госпитализации в медицинское учреждение. По данным корейских авторов, у пожилых пациентов с туберкулезом бронхов множественно-лекарственно-устойчивые штаммы (МЛУ) МБТ выявлялись чаще у ранее леченных, чем у не получавших лечения (14,3% против 1,4%; $p=0,017$) [12]. При туберкулезе вовлечение стенки бронха в процесс воспаления принимает без лечения волнообразное течение с периодами обострения и затихания и длительное время может трактоваться как проявление хронического бронхита, «кашлевого» варианта бронхиальной астмы, ХОБЛ [5].

Выявление при бронхоскопии пигментированных участков слизистой в виде «синих пятен» связано с ранее перенесенным туберкулезом бронхов в виде бронходулярных свищей и является косвенным признаком, характерным для рецидива этого заболевания. При этом следует отличать их от антракоза (профессионального заболевания) слизистой бронха. Так, Rezaeetalab F., Farrokh D. (2016 г.) отметили, что среди 483 пациентов, которым проводилась бронхоскопия, туберкулез бронхов в 73,7% случаев сочетался с деформирующим бронхитом и пигментацией слизистых, в то время как при его отсутствии ЕВТБ выявлялся только в 27,3% случаев. Средний возраст пациентов с туберкулезом бронхов на фоне посттуберкулезной пигментации значительно превышал таковой у пациентов без пигментации ($68,45 \pm 16,31$ против $49,08 \pm 14,7$) [14]. Развитию у пожилых людей распространенных туберкулезных процессов, в том числе с поражением бронхов, способствуют особенности их воспалительной реакции за счет изменения системных и локальных иммунных реакций (феномен «стареющей иммунной системы» (immunosenescence), а также инфламмейджинга (inflammaging)), характеризующихся базальным уровнем циркулирующих цитокинов, резким ослаблением адаптивного иммунного ответа, связанным с большим количеством Т-клеток памяти при малом количестве наивных Т-клеток [6]. Вышеуказанные

Таблица 1. Клинико-anamнестические и лабораторные данные пациентов исследуемой группы

Table 1. Clinical and laboratory data and medical history of patients in the study group

Пациент	Пол	Возраст (лет)	Длительность жалоб (недели)	Данные пробы с АТР	Данные ТЛЧ	ТОД в анамнезе/ контакт с больным ТОД	Количество сопутствующих заболеваний
№ 1	женский	72	59,2	гиперэргическая	ЛЧ	нет	7
№ 2	женский	80	71,5	отрицательная	ЛЧ	нет	8
№ 3	женский	75	32	отрицательная	ЛЧ	нет	5
№ 4	женский	68	13,2	положительная	ЛУ к Н	контакт с сыном с ТОД+ВИЧ	5
№ 5	мужской	81	34	положительная	ЛЧ	нет	6
№ 6	женский	75	26,6	отрицательная	МЛУ	нет	4
№ 7	мужской	75	36	положительная	ЛЧ	нет	3

Примечание: ЛЧ – лекарственно-чувствительный штамм МБТ; МЛУ – множественно-лекарственно-устойчивый штамм МБТ

Note: DS – drug-sensitive strain of *Mycobacterium tuberculosis* MDR – multiple drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*

аспекты обуславливают актуальность изучения диагностики и течения туберкулеза бронхов у пожилых.

Цель исследования

Анализ клинико-рентгенологических и эндоскопических проявлений туберкулеза бронхов у пациентов пожилого возраста с туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эндоскопических исследований, выполненных пациентам 18 лет и старше с туберкулезом органов дыхания в отделении эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ» с 1 июля 2020 по 30 июня 2024 гг. За этот период бронхоскопически обследовано 4429 пациентов, все с ВИЧ-отрицательным статусом. Использовались эндоскопы экспертного класса Olympus BF H190 (видеосистема Olympus CV-190 (Olympus Japan)), Pentax EB15

J10, (видеосистема DEFINA, (HOYA Corporation Pentax Life Care Division, Japan)), Fujifilm EB-580S (видеосистема Fujifilm ELUXEO 7000, Japan) в условиях местной или внутривенной анестезии (седации), при комбинированной ригидной бронхоскопии и видеобронхоскопии выполнялась тотальная внутривенная анестезия с высокочастотной ИВЛ.

Результаты исследования

Диагноз туберкулеза трахеи и бронхов установлен у 132 пациентов, из них в возрасте 65 лет и старше было 7 (5,3%) человек, все с ВИЧ-отрицательным статусом, из которых сформирована группа. В табл. 1 представлены индивидуальные данные пациентов по полу, возрасту, длительности жалоб от начальных проявлений до верификации диагноза ТОД, данные кожных иммунологических тестов на туберкулез (проба с АТР), сведения о контакте с больным туберкулезом, отражено наличие сопутствующей патологии.

Таблица 2. Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза, основным КТ признакам

Table 2. Distribution of patients as per clinical forms of tuberculosis and main CT signs

Пациент	Основные КТ паттерны	Клиническая форма ТОД
№ 1	Консолидация средней и нижней доли с циррозом и кальцинатами, аденопатия средостения и бронхопульмональных групп справа, очаги отсева	Казеозная пневмония правого легкого в фазе обсеменения. МБТ(+), ЛЧ
№ 2	Аденопатия средостения с кальцинацией, гиповентиляция средней доли, очаги отсева	Цирротический туберкулез средней доли правого легкого. МБТ(+), ЛЧ. Туберкулез ВГЛУ
№ 3	Очагово-инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого и стеноз левого главного бронха и его устья, кальцинаты ВГЛУ средостения, очаги отсева	Цирротический туберкулез левого легкого в фазе обсеменения. МБТ (+), ЛЧ.
№ 4	Полости распада и инфильтраты в верхних отделах левого легкого, очаги отсева в нижних отделах легких	Инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+), ЛУ к Н
№ 5	Ателектаз средней доли правого легкого, очаги в легочной паренхиме нижних долей обоих легких, кальцинаты ВГЛУ	Инфильтративный туберкулез средней доли правого легкого. ТБ ВГЛУ
№ 6	Очагово-инфильтративные изменения с кальцинами в сегментах S4, S6 правого легкого и очаги отсева в S1-2, S6, S8 левого легкого	Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе обсеменения. МБТ (+), МЛУ (Н, R, E, Am, Eto, Cap)
№ 7	Множественные крупные кальцинаты во ВГЛУ, гиповентиляции средней доли, пневмофиброз верхней доли левого легкого, множественные очаги отсева	Цирротический туберкулез средней доли правого и верхней доли левого легких в фазе инфильтрации и обсеменения, туберкулез ВГЛУ. МБТ (+), ЛЧ

Таблица 3. Эндоскопические формы туберкулеза бронхов, их распространенность, наличие стенозов и результаты лабораторного исследования бронхобиопсий в исследуемой группе

Table 3. Endoscopic forms of bronchial tuberculosis, their dissemination, presence of stenosis, and results of laboratory testing of bronchial biopsies in the study group

Пациент	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Эндоскопический диагноз	Инфильтративно-язвенный ТБ трахеи и бронхов правого легкого	БНС(и), ВГЛУ (группы 11R), язвенно-некротический ТБ бронхов правого легкого. Левосторонний ДБр, «синие пятна»	Инфильтративно-язвенный ТБ трахеи, ее бифуркации, ЛГБ, рубцово-воспалительный стеноз 2-3 степени проксимальной части ПГБ	Инфильтративный ТБ гортани, трахеи, ЛГБ, В4, В5, В6 левого легкого	Инфильтративный ТБ, стеноз устья СДБ 3 степени. Двусторонний ДБр, «синие пятна»	Формирующийся БНС, ВГЛУ (группы 7 и 11R), Инфильтративный ТБ СДБ, НДБ и промежуточного бронха справа	БНС (и) группы 11 R1, 11L (диспальный отдел ЛГБ) и 13L (межсегментарные шпоры LV3/L4), инфильтративный ТБ СДБ, НДБ справа
Распространенность в ТБД	трахея, промежуточный, среднедолевой и все бронхи нижней зоны RB7, BV8, RB9, RB10	ПГБ, промежуточный, среднедолевой, RB6, устье нижнезонального бронха	левая стенка трахеи, бифуркация трахеи, ЛГБ	гортань, трахея, левый главный бронх, LB4, LB5, LB6.	среднедолевой бронх	бифуркация трахеи и ПГБ, устье СДБ, нижнезональный бронх справа	промежуточный, средне- и ниже-долевые бронхи справа, ЛГБ, левый среднедолевой LB3/LB4
«Синие пятна»	нет	есть в зонах междолевых и межсегментарных шпор	нет	нет	есть в зонах междолевых и межсегментарных шпор	нет	есть в зонах междолевых и межсегментарных шпор
МБТ в мокроте до бронхоскопии, ПЦР-РВ)	да	да	да	да	нет	нет	нет
Цитологическое заключение по ЭББ	хроническое гранулематозное воспаление (казеозный некроз, лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация)	не выполнялась	хроническое гранулематозное воспаление (казеозный некроз, лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация)	хроническое гранулематозное воспаление (казеозный некроз, лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация)	хроническое воспаление	хроническое гранулематозное воспаление	хроническое гранулематозное воспаление, выраженные реактивные изменения эпителия бронха, характерны для ДНС
Наличие КУМ (по Цилю-Нильсену) в ЭББ	в большом количестве (+++)	не выполнялась	(+++)	(+++)	отр. (-)	отр. (-)	да (++)
Гистологическое заключение ЭББ/ЭБКБ	гранулематозное (с казеозом) воспаление стенки бронха	не выполнялась, учитывая обширный язвенный дефект	гранулематозное (с казеозом) воспаление стенки бронха	гранулематозное (с казеозом) воспаление стенки бронха	подозрение на гранулематозное воспаление стенки бронха	гранулематозное (с казеозом) воспаление стенки бронха	Гранулематозное (с казеозом) воспаление стенки бронха с изъязвлением
Наличие метаплазии/дисплазии мерцательного эпителия и ее степень в ЭББ	дисплазия легкой степени в участках метаплазии	дисплазия легкой степени в участках метаплазии	нет	нет	метаплазия, (дисплазия по месту жительства была принята за железистый рак)	нет	метаплазия, дисплазия II степени, полиморфизм, гиперхроматоз ядер
Формирование рубцовых стенозов тяжелой степени	да (шейный отдел трахеи и СДБ II степени)	да среднедолевой бронх	да (левый главный бронх до III степени)	нет	да (среднедолевой бронх до III степени)	нет	нет

Примечание: ДБр – деформирующий бронхит; БНС – бронхопудлярный свищ(и); ЭББ – эндобронхиальная биопсия; ЭБКБ – эндобронхиальная криобиопсия; СДБ – среднедолевой бронх; ЛГБ – левый главный бронх; НДБ – нижнедолевой/зональный бронх; ППП – противотуберкулезные препараты

Note: DB – deforming bronchitis; BNS – bronchopudular fistula(e); EBB – endobronchial cryobiopsy; SDB – middle lobe bronchus; LGB – left main bronchus; NDB – lower lobe/zonal bronchus; PTP – anti-tuberculosis drugs

В исследуемой группе из 7 пациентов медиана возраста составила Me (Q1-Q3) 75 (72-80) лет, чаще болели женщины (5/7 (71,4%)). По данным анамнеза установлен контакт с больным туберкулезом органов дыхания только у 1 пациентки, никто не имел сведений, что ранее болел туберкулезом, у 4/7 (57,1%) пациентов отмечалась положительная реакция на пробу с АТР. Срок от начала клинических проявлений до верификации диагноза колебался от 14 до 71,5 недели (4-17 месяцев), Me (Q1-Q3) – 34 (27-59) недели. Сопутствующая патология была у всех пациентов, преобладали лица с пятью и более сопутствующими заболеваниями – 71,4% (5/7). По данным микробиологического/молекулярно-генетического (ПЦР-РВ) исследования мокроты и/или материала бронхоскопии лекарственно-чувствительный ТБ (ЛЧ-ТБ) выявлен у 71,4% (5/7), изониазид-резистентный ТБ – у 1/7 (14,3%), МЛУ-ТБ – у 1/7 (14,3%).

Данные по клиническим формам и основным КТ проявлениям в этой группе представлены на рис. 2.

Как видно из табл. 2, среди клинико-рентгенологических форм туберкулеза наиболее часто встречался инфильтративный – 3/7 (42,9%) и цирротический – 3/7 (42,9%). Среди рентгенологических паттернов наиболее частым были: кальцинаты ВГЛУ средостения и бронхопульмональных групп – у 6/7 (85,7%) пациентов, зоны ателектаза/гиповентиляции – у 5/7 (71,4%), очаги отсева – 7/7 (100%).

Оценка эндоскопических проявлений туберкулеза бронхов, его распространенности, активности по данным лабораторного исследования бронхобиопсий, наличие пигментированных участков «синие пятна» и других последствий перенесенного ранее специфического процесса в бронхах представлена в табл. 3.

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что у 6/7 (85,7%) пациентов отмечалась эндоскопическая картина распространенного туберкулеза трахеи и бронхов: у 1 пациентки с вовлечением гортани, у 3 пациентов с обширным поражением стенки трахеи, у 4 пациентов процесс распространялся с вовлечением главного, промежуточного, среднедолевого и бронхов базальной пирамиды справа или главного, верхнедолевого и нижнедолевого бронхов левого легкого. Среди клинических форм туберкулеза бронхов преобладали бронхонодулярные свищи – (3 пациента) и инфильтративно-язвенный процесс – (2 пациента), что демонстрировало глубокое поражение стенки бронхов. Только у 2/7 пациентов имело место более легкое инфильтративное поражение слизистой бронхов. Несмотря на наличие кальцинатов в ВГЛУ по данным КТ ОГК у 6/7 пациентов, выявление при бронхоскопии пигментации слизистой «синие пятна» отмечено только у 42,9% (3/7) пациентов, что позволяет заподозрить рецидив ТОД. При проведении эндобронхиальных биопсий во всех случаях цитологически и гистологически было подтверж-

дено гранулематозное воспаление стенки бронхов, часто с наличием казеоза. При этом у 4/7 пациентов морфологами описана метаплазия мерцательного эпителия с переходом в многослойный плоский неороговевающий и с признаками дисплазии вплоть до I-II степени (с нарушением целостности базальной мембраны, дисконформацией слоев, полиморфизмом и гиперхроматозом отдельных ядер). Выявление картины метаплазии и дисплазии, особенно при отсутствии возможности выполнения микроскопического и бактериологического исследования бронхобиоптатов для выявления МБТ, может привести к ошибкам диагностики, в первую очередь, «ложного» предположения о неопластическом генезе эндобронхиальных изменений. В исследуемой нами группе срок от момента появления жалоб до верификации диагноза был значительным, что приводило к хронизации воспалительного процесса в трахее и бронхах и тем самым вызывало метапластическое перерождение мерцательного эпителия.

Приводим клиническое наблюдение, наиболее полно демонстрирующее сложности диагностики туберкулеза бронхов у пациентов в возрасте старше 65 лет.

Клиническое наблюдение. Пациентка П., 28.07.1950 г.р., 72 лет. Находилась в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 27.10.2022 г. по 11.05.2023 г. Из анамнеза известно, что пациентка получает гормональную терапию L-тироксином в дозе 250 мг/сут. по поводу аутоиммунного тиреоидита. Ранее туберкулезом не болела. Контакт с больными туберкулезом не установлен. С 2010 г. наблюдалась и лечилась у гастроэнтеролога по поводу синдрома раздраженного кишечника (СКР). С августа 2021 г. отмечала длительно текущий кашель с отделением мокроты, наблюдалась у терапевта по месту жительства с диагнозом хронического бронхита, проводилась муколитическая и антибактериальная терапия без выраженного эффекта. Рентгенологическое обследование не проводилось. С февраля 2022 г. отмечала повышение температуры тела до 39°C, кашель с отделением мокроты, расцениваемые как проявления ОРВИ (противовирусная терапия с незначительным эффектом). До лета 2022 г. отмечала повышение температуры тела до 38°C, потливость, приступы удушья, прогрессивное снижение массы тела на 12 кг. Повторно обратилась к терапевту, по данным КТ ОГК от 05.08.2022 г. выявлена консолидация легочной ткани в правом легком. Консультирована фтизиатром, проведена проба с АТР 20.09.2022 г. – папула 25 мм. В анализе мокроты методом ПЦР выявлены ДНК МБТ, после чего 11.10.2022 г. выполнена диагностическая бронхоскопия в условиях профильного стационара. Эндоскопически выявлена картина распространенного поражения трахеи, среднедолевого (СДБ) и правого нижнедолевого бронхов (НДБ). При цитологическом исследовании материала эндобронхиальной щипцовой биопсии выявлена дисплазии 1-2 степени

бронхиального эпителия на фоне лимфоидной инфильтрации и при микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ).

С момента поступления в ФГБНУ ЦНИИТ (27.10.2022 г.) через неделю после госпитализации состояние пациентки резко ухудшилось в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, 01.11.2022 г. была диагностирована тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) на фоне тромбоза вен нижних конечностей, по поводу чего пациентка в течение 2 недель находилась в ОАРИТ, где проводилась тромболитическая терапия. С клиническими проявлениями регрессии явлений ТЭЛА пациентка переведена в отделение фтизиатрии.

Был установлен клинический диагноз: состояние после перенесенной тромбоэмболии ветвей легочной артерии от 01.11.2022 г. Казеозная пневмония правого легкого в фазе обсеменения. МБТ(+). ЛЧ МБТ. Осложнение: туберкулез трахеи, правого среднедолевого и нижнедолевого бронхов? Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит; долихосигма; признаки СРК с преобладанием запоров; дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) 2 стадии; умеренно выраженные вестибуло-атактические нарушения; легкие когнитивные нарушения; церебральный атеросклероз; артериальная гипертензия 2 ст., ГБ 3 ст., риск ССО4; недостаточность кардии желудка; хронический геморрой. При оценке результатов ФВД выявлены нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу с переменной интраторакальной обструкцией (ОФВ1 – 63,6% д.в., ЖЕЛ – 92,9% д.в.). С учетом анамнеза и тяжести состояния пациентки выполненные диагностической бронхоскопии запланировано

в условиях интубации тубусом жесткого бронхоскопа с ВЧ вентиляцией и тотальной внутривенной анестезии и миорелаксации.

Для оценки степени специфического поражения трахеобронхиального дерева (ТБД) и проведения дифференциальной диагностики с неопластическим процессом, который был заподозрен по наличию дисплазии эпителия в материале предыдущей бронхоскопии, было необходимо повторить бронхоскопию с биопсией. Описание представлено ниже. Перед бронхоскопией выполнено КТ ОГК 02.11.2022 г. (рис. 1).

Пациентке 22.11.2022 г. выполнено комбинированное бронхологическое исследование: через тубус ригидного бронхоскопа Шторц 8,5; проведен видеобронхоскоп Fujifilm EB-580S (система Fujifilm, ELUXEO 7000, Япония). На границе верхней и средней трети трахеи просвет ее стенозирован до 2 степени (6 мм) за счет рубцово-инфильтративных изменений по правой стенке (в зоне ВГЛУ 2R, 4R), где определяется локальное протяженное инфильтративно-язвенное поражение слизистой, с плотным некротическим налетом (казеоз) (рис. 2(а)). Бифуркация – не расширена, картина – острая. Устья бронхов 1-5 порядка слева и их слизистая без особенностей. Справа: правый главный и верхнедолевой бронхи без особенностей. Устье промежуточного бронха субтотально стенозировано до 2 степени за счет инфильтративно-язвенных изменений слизистой, покрытых казеозным некрозом (рис. 2(г)). Шпора среднедолевого бронха резко расширена. Устья среднедолевого бронха (рис. 2(г)) и нижнезонального бронха справа (рис. 2(г) и 2(ж)) стенозированы до 3 степени за счет некроза и инфильтративно-язвенного поражения.

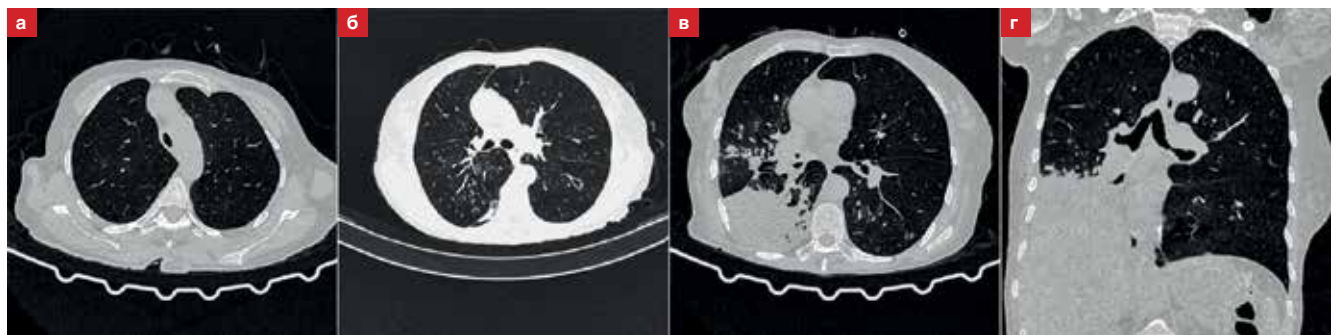
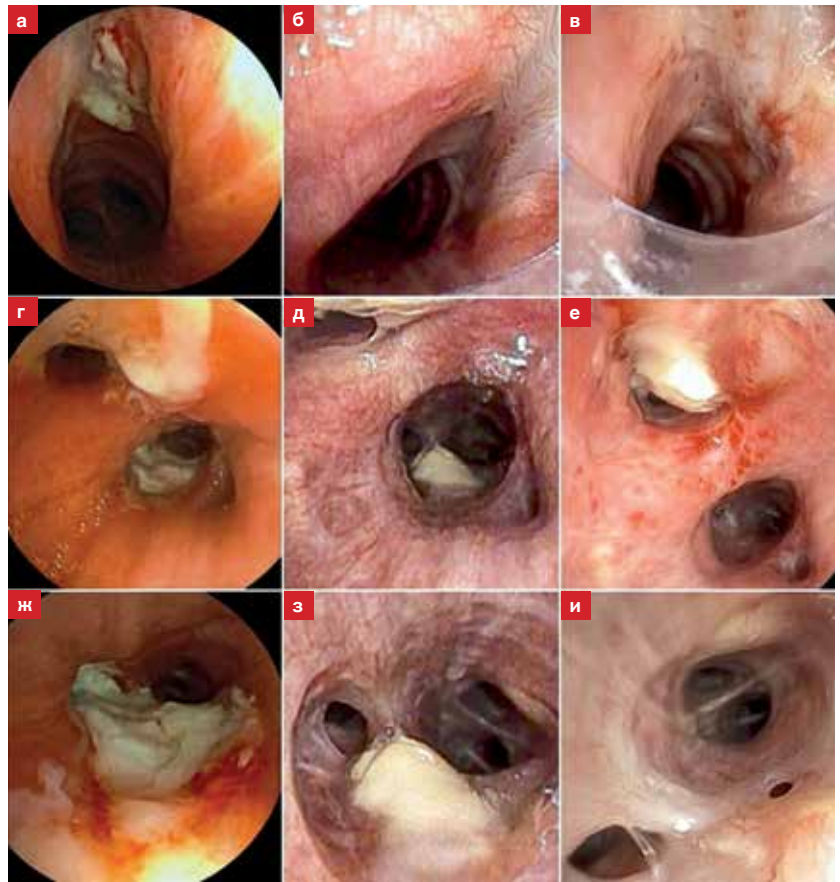


Рис. 1. Пациентка П. КТ ОГК (реконструкция) перед бронхоскопией 02.11.2022г. Казеозная пневмония правого легкого в фазе обсеменения с формированием стенозов трахеи и бронхов: а – стеноз шейного отдела трахеи до II степени на уровне дуги аорты (аксиальное легочное окно), б – уменьшение размеров правого легкого со смещением органов средостения вправо и очаги отсева в RS-2 и RS-3 правого легкого и LS-6 левого легкого; в – полисегментарная альвеолярная инфильтрация RS-6 с разнокалиберными очагами в средней доле правого легкого (аксиальное легочное окно); г – массивное затемнение средней и нижней доли правого легкого (коронарная проекция)

Fig. 1. Patient P. Chest CT (reconstructed) before bronchoscopy as of November 02, 2022. Caseous pneumonia of the right lung in the dissemination phase with development of tracheal and bronchial stenosis: a – stenosis of the cervical trachea up to grade II at the level of the aortic arch (axial lung window), b – reduction in the size of the right lung with displacement of the mediastinal organs to the right and foci of dissemination in RS-2 and RS-3 of the right lung and LS-6 of the left lung; c – polysegmental alveolar infiltration RS-6 with foci of varying sizes in the middle lobe of the right lung (axial lung window); d – massive darkening of the middle and lower lobes of the right lung (coronary projection)

Рис. 2. Эндоскопическая динамика язвенно-некротического туберкулеза трахеи и бронхов правого легкого (пациентки № 1) в течение 4 месяцев наблюдения с формированием рубцовых стенозов трахеи бронхов. Левая колонка – эндифото первой бронхоскопии 22.11.2022: а – шейный отдел трахеи с рубцово-воспалительным стенозом II степени; г – шпора среднедолевого бронха резко расширена. Язвенно-некротические изменения устья среднедолевого бронха и нижнезонального бронха справа (ж) язвенно-некротические изменения нижнезонального бронха справа со стенозом до 3 степени (система Fujifilm). Средняя колонка – эндифото через 2,5 месяца ХТ на тех же уровнях: б – рубцовый стеноз шейного отдела трахеи II степени; д – шпора среднедолевого бронха резко расширена с сохранением бронходулярного свища; з – язвенно-некротические изменения нижнезонального бронха справа в фазе регрессии (система Pentax). Правая колонка – эндифото через 4 месяца ХТ на тех же уровнях:



в – рубцовый стеноз шейного отдела трахеи II степени; е – сохраняющийся бронходулярный свищ в среднедолевом бронхе, рубцовый стеноз RB6 III степени; и – рубцовый стеноз RB7 II-III степени и стеноз добавочного бронха базальной пирамиды до III (система Pentax)

Fig. 2. Endoscopic changes in ulcerative-necrotic tuberculosis of the trachea and bronchi of the right lung (Patient no. 1) over 4 months of observation with the development of scarred stenosis of the trachea and bronchi. The left column shows the endophoto from the first bronchoscopy on November 22, 2022: a – cervical section of the trachea with grade II scarring and inflammatory stenosis; d – spur of the middle lobe bronchus sharply dilated. Ulcerative-necrotic changes in the mouth of the middle lobe bronchus and lower zone bronchus on the right (f) ulcerative-necrotic changes in the lower zone bronchus on the right with stenosis up to grade 3 (Fujifilm system). The middle column shows endophotos taken after 2.5 months of chemotherapy at the same levels: b – grade II cicatricial stenosis of the cervical trachea; d – middle lobe bronchus spur markedly dilated with preservation of bronchial fistula; e – ulcerative-necrotic changes in the lower zone bronchus on the right in the regression phase (Pentax system). The right column shows endophotos taken after 4 months of chemotherapy at the same levels: c – grade II cicatricial stenosis of the cervical trachea; e – persistent bronchial fistula in the middle lobe bronchus, grade III cicatricial stenosis of RB6; i – grade II-III cicatricial stenosis of RB7 and stenosis of the accessory bronchus of the basal pyramid up to III (Pentax system)

Удалось осмотреть бронхи базальной пирамиды справа (RB7, RB8), в которых также отмечается специфическое поражение (рис. 2(ж)). Заключение: эндоскопическая картина распространенного инфильтративно-язвенного туберкулеза трахеи (по правой стенке) и бронхов правого легкого (промежуточного, среднедолевого, базальных бронхов справа) с выраженными рубцово-воспалительными стенозами. От выполнения биопсии изменений в зоне трахеи было решено воздержаться в связи с риском возникновения отека и десатурации. Пациентке выполнен комплекс биопсий: БАЛ через базальные бронхи правого легкого, ЭББ слизистой шпоры среднедолевого бронха (2 биоптата), ЭБКБ – эндобронхиальная криобиопсия (ЭБКБ) слизистой промежуточного бронха над

устьем среднедолевого бронха (2 биоптата), криозонд 1,9 мм с экспозицией криоадгезии 4 сек. (станция Егбесгуо II (Егбе, Германия)). Получен нейтрофильный тип цитограммы жидкости БАЛ (альвеолярные макрофаги 8%, лимфоциты – 8%, нейтрофилы – 83%, эозинофилы – 1%) [8], в жБАЛ выявлены КУМ при микроскопии с окрашиванием по Цилю-Нильсену. Результаты цитологического и морфологического исследования материала ЭББ и ЭБКБ представлены в табл. 3 под номером пациентки 1. Далее при динамическом наблюдении выполнялись контрольные бронхоскопии через 2,5 и 4 месяца в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и ВЧ вентиляцией и интубацией эндотрахеальной трубкой № 8, учитывая ранее выявленный формирующийся стеноз шейно-

го отдела трахеи, результаты которых показывали инволюцию ранее выявляемых изменений с формированием посттуберкулезного рубцового стеноза трахеи II степени (просвет 7-8 мм) (рис. 2(б), 2(в)), регрессию туберкулеза промежуточного бронха, среднедолевого, правого нижнезонального бронха с рубцовым стенозом базальных бронхов до II-III степени (рис. 2(з) и 2(и)) и сохраняющимся бронхонодулярным свищем в проекции ВГЛУ 11Ri группы (в среднедолевом бронхе) (рис. 2(д), 2(е)) с рубцово-воспалительным стенозом II-III степени.

Комментарий

Представленный клинический пример демонстрирует сложности верификации диагноза ТОД и туберкулеза трахеобронхиального дерева при наблюдении в общей лечебной сети (на протяжении 11 месяцев) при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта. Запоздалая диагностика и несвоевременно начатая противотуберкулезная терапия привели к тяжелым последствиям: формирование рубцовых стенозов крупных воздухоносных путей: непротяженного стеноза трахеи до 2 степени (субкомпенсированный), стеноза промежуточного бронха до 2 степени, среднедолевого до 3 степени и нижнезонального бронхов справа до 1-2 степени. Длительное поражение стенок бронхов и трахеи также привело к метаплазии бронхиального эпителия, что потребовало дифференциальной диагностики по поводу возможного сочетания туберкулеза с неопластическим процессом. Особо

стоит отметить, что описанные стенотические процессы в ТБД развились несмотря на сохраненную лекарственную чувствительность МБТ и адекватную терапию противотуберкулезными препаратами после диагностики туберкулеза.

Заключение

Бронхоскопия по-прежнему остается единственным методом выявления туберкулеза бронхов, осложняющего течение ТОД. У пациентов пожилого возраста при назначении бронхоскопии следует соотносить все факторы по показателю риск/польза исследования, учитывать наличие сопутствующей патологии с признаками дисфункции жизненно-важных органов и систем для выбора адекватных методов анестезии и объемов эндоскопической интервенции. Установлено, что только у трех из семи пациентов пожилого возраста был рецидив ранее перенесенного, возможно, в детские годы туберкулеза легких и бронхов, учитывая наличие кальцинатов ВГЛУ по данным КТ ОГК и «синих пятен» при эндоскопическом исследовании. Для пациентов пожилого возраста с туберкулезом бронхов во всех случаях была характерна запоздалая диагностика ТОД (в среднем более 7 месяцев) под «масками» различных проявлений бронхообструкции. За это время ТБ процесс распространялся на трахею и бронхи, вызывая инфильтративно-язвенное поражение стенок или образование бронхонодулярных свищей в результате аррозии стенки бронха и капсулы казеифицированного ВГЛУ.

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

The work was performed within Research Project No. UN FURE-2022-0013 Tuberculosis and Respiratory Diseases – Modern Multimodal Diagnosis and Rehabilitation in Co-morbid Conditions.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипов А.Г., Аралова И.С., Матросов М.В., Бормотов Б.А., Ловачева О.В. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 8-9.
2. Богданов В.К., Юрганова И.Н. Особенности выявления туберкулеза у больных пожилого и старческого возраста // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – № 7. – С. 139-140.
3. Великая О.В., Бойко Е.В. Эпидемиология туберкулеза в пожилом возрасте (по данным литературы) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – № 2. – С. 19. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-2-19-33>
4. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н. и др. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI веке // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 17-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26>

REFERENCES

1. Antipov A.G., Aralova I.S., Matrosov M.V., Bormotov B.A., Lovacheva O.V. Comparative analysis of bronchial tuberculosis depending HIV status of the patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 9, pp. 8-9. (In Russ.)
2. Bogdanov V.K., Yurganova I.N. Specific detection of tuberculosis in elder and senile patients. *Molodezhny Innovatsionny Vestnik*, 2018, no. 7, pp. 139-140. (In Russ.)
3. Velikaya O.V., Boyko E.V. Epidemiology of tuberculosis in elderly (literature review). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2024, no. 2, pp. 19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-2-19-33>
4. Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muraviev A.N. et al. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: changes over the XXIth century *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 17-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26>

5. Ершова Н.Г., Наумова Т.А., Куклина Г.М., Ловачева О.В. Рецидив туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого возраста. Трудности диагностики // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 84-89. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89>
6. Занозин А.С., Березовский Ю.С., Коган Е.А., Кочеткова С.Е. Первичный туберкулез с милиарной гематогенной генерализацией в старческом возрасте // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 63-67. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-63-67>
7. Кольникова О.В., Гудова С.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациентов пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 154. <https://doi.org/10.17513/spno.30224>
8. Ловачева О.В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза. – 1998. – Т. 75, № 3. – С. 32-36.
9. Старение и хронические мультифакториальные болезни. URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/starenie-i-khronicheskie-multi-faktorialnye-bolezni?ysclid=m0fbapj6vz762218732> [Дата обращения 29.08.2024].
10. Федеральная служба государственной статистики. Официальный сайт Росстата. URL: <https://rosstat.gov.ru/> [Дата обращения 20.06.2024].
11. Mohd Esa N.Y., Othman S.K., Mohd Zim M.A., Tengku Ismail T.S., Ismail A.I. Bronchoscopic Features and Morphology of Endobronchial Tuberculosis: A Malaysian Tertiary Hospital Experience // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 676. <https://doi.org/10.3390/jcm11030676>
12. Moon S.M., Lee W.Y., Shin B. Clinical characteristics and drug resistance profile of patients with endobronchial tuberculosis in South Korea: single-center experience // Ann Palliat Med. – 2023. – Vol.12, № 3. – P. 487-495. <https://doi.org/10.21037/apm-22-1218>
13. Rajagopalan S. Tuberculosis in Older Adults // Clinics in geriatric medicine. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 479-491.
14. Rezaeetalab F., Farrokh D. Endobronchial Tuberculosis in Anthracotic Bronchitis // Pneumologia. – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 10-30. PMID: 27209834.
5. Ershova N.G., Naumova T.A., Kuklina G.M., Lovacheva O.V. Tuberculosis of chest lymph nodes in elderly people. Difficulties of diagnosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 84-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89>
6. Zanozin A.S., Berezovskiy Yu.S., Kogan E.A., Kochetkova S.E. Primary tuberculosis with miliary hematogenous generalization in old age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-63-67>
7. Kolnikova O.V., Gudova S.V. Features of detecting bronchial tuberculosis as a complication of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in an elderly patient. *Modern Problems of Science and Education*, 2020, no. 5, pp. 154. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30224>
8. Lovacheva O.V. Cellular composition of bronchoalveolar lavage in pulmonary tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*, 1998, vol. 75, no. 3, pp. 32-36. (In Russ.)
9. *Starenie i khronicheskiye multifaktorialnye bolezni*. [Aging and chronic multifactorial diseases]. Available: <https://medvestnik.by/konspektvracha/starenie-i-khronicheskie-multi-faktorialnye-bolezni?ysclid=m0fbapj6vz762218732> Accessed August 29, 2024
10. *Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki*. [Federal Service of State Statistics]. Official website of Rosstat. Available: <https://rosstat.gov.ru/> Accessed June 20, 2024
11. Mohd Esa N.Y., Othman S.K., Mohd Zim M.A., Tengku Ismail T.S., Ismail A.I. Bronchoscopic features and morphology of endobronchial tuberculosis: A Malaysian Tertiary Hospital experience. *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 676. <https://doi.org/10.3390/jcm11030676>
12. Moon S.M., Lee W.Y., Shin B. Clinical characteristics and drug resistance profile of patients with endobronchial tuberculosis in South Korea: single-center experience. *Ann. Palliat. Med.*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 487-495. <https://doi.org/10.21037/apm-22-1218>
13. Rajagopalan S. Tuberculosis in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2016, vol. 32, no. 3, pp. 479-491.
14. Rezaeetalab F., Farrokh D. Endobronchial tuberculosis in anthracotic bronchitis. *Pneumologia*, 2016, vol. 65, no. 1, pp. 10-30. PMID: 27209834.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Шабалина Ирина Юрьевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист
E-mail: bronholog@yandex.ru

Чесалина Яна Олеговна

Врач-эндоскопист отделения эндоскопии, младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
E-mail: chesalinaya@yandex.ru

Полякова Анжела Сергеевна

К. м. н., заведующая 1 терапевтическим отделением отдела фтизиатрии
E-mail: angelamdid@yandex.ru

Маликова Ольга Геннадьевна

Младший научный сотрудник отдела фтизиатрии, врач-фтизиатр
E-mail: olya.malikova.94@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina Yu. Shabalina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Center
for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation,
Endoscopist
Email: bronholog@yandex.ru

Yana O. Chesalina

Endoscopist of Endoscopy Department,
Junior Researcher of Center for Respiratory
Diseases Diagnosis and Rehabilitation
Email: chesalinaya@yandex.ru

Anzhela S. Polyakova

Candidate of Medical Sciences, Head of First Therapy
Department of Phthisiology Unit
Email: angelamdid@yandex.ru

Olga G. Malikova

Junior Researcher of Phthisiology Department,
Phthisiologist
Email: olya.malikova.94@mail.ru

Сивокозов Илья Владимирович

*К. м. н., заведующий отделением эндоскопии, старший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
E-mail: grand63@yandex.ru*

Карпина Наталья Леонидовна

*Д. м. н., заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru*

Ilya V. Sivokozov

*Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopy Department, Senior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation
Email: grand63@yandex.ru*

Nataliya L. Karpina

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Head of Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases
Email: natalya-karpina@rambler.ru*

Поступила 27.09.2024

Submitted as of 27.09.2024



В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следования клиническим рекомендациям

А.А. ВИЗЕЛЬ¹, С.Н. АВДЕЕВ^{2,3}, И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹, Г.Р. ШАКИРОВА^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

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

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение пациентов с саркоидозом, у которых наступила полная ремиссия, с пациентами, у кого развился фиброз легких, поиск причин различного течения заболевания, а также оценка влияния следования клиническим рекомендациям на формирование легочного фиброза при саркоидозе.

Материал и методы. Проанализированы данные 459 пациентов с саркоидозом легких, у которых по данным КТ ОГК наступила полная ремиссия (группа Ремиссия – 373 пациента), либо развился фиброз легких (группа Фиброз – 86 пациентов).

Результаты. При сравнении установлено: в группе Фиброз пациенты были старше, доля женщин была меньше, реже в дебюте присутствовал синдром Лефгрена, больные чаще получали противотуберкулезную терапию, а также ИГКС, СГКС, СГКС без периода наблюдения, повторные курсы СГКС, метотрексат, лефлуномид, тактика реже соответствовала клиническим рекомендациям. Спонтанные ремиссии саркоидоза редко сопровождалась развитием фиброза. При сравнении подгрупп с предварительной стратификацией копия-пара по (20/20) пациентов (исходно II стадия саркоидоза, ФЖЕЛ \geq 70% от должной) не было значимых различий по полу, возрасту, синдрому Лефгрена при выявлении, сопутствующей патологии, курению, частоте назначения СГКС, но частота следования клиническим рекомендациям была 95% в подгруппе из группы ремиссии, и только 35% – в подгруппе из группы фиброз.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброзирование, ремиссия, лечение, клинические рекомендации.

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следования клиническим рекомендациям // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 66–78. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>

In Search for Factors Contributing to Fibrosing Sarcoidosis: Assessment of Compliance with Clinical Guidelines

A.A. VIZEL¹, S.N. AVDEEV^{2,3}, I.YU. VIZEL¹, G.R. SHAKIROVA^{1,4}

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

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

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

⁴ Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare sarcoidosis patients with complete remission to the patients who developed pulmonary fibrosis, search for causes of a different course of the disease, and assess the impact of adherence to clinical guidelines on the development of pulmonary fibrosis in sarcoidosis.

Subjects and Methods. The data of 459 patients who according to chest CT data had complete remission (373, Remission Group) or developed fibrosis (86, Fibrosis Group) were analyzed.

Results. The comparison revealed that patients in Fibrosis Group were older, the proportion of women was lower, Lefgren's syndrome at onset was less common, patients more often received anti-tuberculosis therapy, as well as inhaled glucocorticosteroids, systemic glucocorticosteroids, and systemic glucocorticosteroids with no observation period, repeated courses of systemic glucocorticosteroids, methotrexate, leflunomide, and treatment tactics were less likely to comply with clinical recommendations. Spontaneous remissions of sarcoidosis were rarely associated with the development of fibrosis. When comparing subgroups with preliminary stratification of copy pairs (20/20) of patients (initially stage II sarcoidosis, FEV1 \geq 70% of normal value), there were no significant differences in gender, age, Lefgren's syndrome at the detection, concomitant pathology, smoking, frequency of SGS prescription, but the

frequency of adherence to clinical recommendations was 95% in the subgroup from Remission Group and only 35% in the subgroup from Fibrosis Group.

Key words: sarcoidosis, fibrosis, remission, treatment, clinical guidelines.

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. In search for factors contributing to fibrosing sarcoidosis: assessment of compliance with clinical guidelines. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 66–78. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>

Для корреспонденции:
Визель Александр Андреевич
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:
Aleksandr A. Vizel
Email: lordara@inbox.ru

Введение

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [3]. Неказеозные гранулемы могут спонтанно разрешаться примерно в 60% случаев в течение 2-3 лет, а фиброз легких, поражающий до 20% пациентов с саркоидозом, выделяется как основная причина смерти [5]. Расширение исследований фиброза вполне логично связано с появлением как минимум двух молекул, способных замедлять этот процесс при заболеваниях с прогрессирующим фиброзом – нинтеданиба и пирфенидона [19], но эти исследования и воздействия посвящены конечной точке событий, тогда как не менее логично искать истоки ухудшения прогноза. В России проведение профилактического лучевого обследования, флюорографии позволяет выявлять саркоидоз у бессимптомных пациентов [2]. Недавно были опубликованы результаты ретроспективного анализа подтвержденных трансбронхиальной биопсией случаев саркоидоза стадии I, согласно которому через 2 года у 69,8% произошла спонтанная регрессия заболевания, а у 30,2% были рентгенологические доказательства стабильности. Все пациенты оставались бессимптомными и не требовали терапевтического вмешательства в течение двух лет [17]. Системные глюкокортикостероиды (СГКС) признаны оптимальным средством начальной терапии, но только для пациентов с прогрессирующим жизнеугрожающим течением саркоидоза и значимым снижением качества жизни [9, 15]. Обзоры работ последних лет свидетельствуют, что пациенты с саркоидозом имеют повышенную смертность в течение 18-летнего периода наблюдения, и особенно высока смертность у пациентов, получавших СГКС, в сравнении с когортой, не получавшей гормоны [16]. Имеются данные о том, что лечение кортикостероидами может снизить вероятность спонтанного разрешения саркоидоза, в соответствии с иммунологической гипотезой,

согласно которой гранулематозное воспаление необходимо для выведения предполагаемого этиологического антигена [13]. Прогноз фиброзирующего течения саркоидоза и его прогрессирования вариабелен и надежных прогностических критериев пока не разработано [14].

Цель исследования

Сравнение пациентов с саркоидозом, у которых наступила полная ремиссия, с теми, у кого развился фиброз легких, поиск причин различного течения заболевания, а также оценка влияния следования клиническим рекомендациям на формирование легочного фиброза при саркоидозе.

Материалы и методы

В период с 1998 по 2024 гг. было обследовано 2587 пациентов с саркоидозом (855 мужчин и 1732 женщины). Наблюдение пациентов до 2003 года проводилось в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Минздрава Татарстана, а позже – в Республиканской клинической больнице Минздрава Татарстана (оба учреждения третьего уровня оказания медицинской помощи). В ходе наблюдения были отобраны 459 пациентов, у которых по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) наступила полная ремиссия (группа Ремиссия – 373 пациента), либо развился фиброз (группа Фиброз – 86 пациентов). Критериями фиброза были 4 варианта изменений на КТ ОГК, одобренные международным Дельфийским соглашением [8]. Критериями следования клиническим рекомендациям были: наличие периода наблюдения не менее 3 месяцев; начальная доза СГКС не менее 25 мг (0,5 мг на кг) и длительность курса со снижением дозы не менее 10 месяцев [3]. Всем больным проводились общее клиническое, лабораторное, функциональное обследования, запрашивались медицинские документы за период с момента выявления заболевания и фиксировались две точки – выявление и либо фиброзирование, либо ремиссия. Сбор, хранение и статистическая обработка данных проводились в программе SPSS-18

(IBM, США). Нормальность распределения рядов оценивали по статистике Z Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные параметра были представлены средним значением и стандартной ошибкой средней, а сравнение между группами проводили по критерию Стьюдента для независимых вариантов. В распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал, а при сравнении использовали непараметрическую статистику с расчетом U Манна-Уитни и критерия W Вилкоксона. При сравнении частот двух явлений рассчитывали критерий сопряженности Хи-квадрат Пирсона и отношение шансов. При малом числе наблюдений рассчитывали точный критерий Фишера (ТКФ). При сравнении частот трех и более событий или признаков рассчитывали критерий Краскела-Уоллеса. Значимым принимались различия $p < 0,05$.

Результаты исследований

Первичный анализ пациентов с различным исходом – группа Ремиссия и группа Фиброз. На первом этапе было проведено сопоставление данных пациентов в этих группах (табл. 1). Среди мужчин, включенных в исследование, частота этих исходов была 73,5% против 26,5%, а среди женщин – 85,1%

против 14,9%. В группе Ремиссия женщин было 70,2%, а мужчин 29,8%, в группе Фиброз – 46,2% и 53,2% соответственно. Ремиссия значимо чаще наступала у женщин, чем у мужчин. Возраст как мужчин, так и женщин имел нормальное распределение. Средние значения возраста были значимо выше в группе Фиброз.

В большинстве случаев обращение к пульмонологу происходило позже, чем первичное обращение к врачу и выявление саркоидоза. Длительность заболевания была значимо выше в группе Фиброз. Время наблюдения у пульмонолога не имело нормального распределения, медиана в группе Ремиссия была больше, чем в группе Фиброз. Пациенты в группах значимо различались по лучевым стадиям на момент первичного выявления: в группе Ремиссия было больше пациентов со стадией I, чем в группе Фиброз, в группе Фиброз больше пациентов со стадиями III и IV. Это позволяет предположить, что пациенты с последующим фиброзом были выявлены поздно. Синдром Лефгрена при выявлении СЛ был значимо чаще в группе Ремиссия (27,1%), чем в группе Фиброз (8,1%). Среди пациентов с синдромом Лефгрена в дебюте СЛ в группе Фиброз значимо чаще СГКС были назначены в первый год заболевания (71,4%) по сравнению с группой Ремиссия (31,7%).

Таблица 1. Сопоставление параметров в группах пациентов с саркоидозом легких (СЛ)

Table 1. Comparison of parameters in groups of patients with pulmonary sarcoidosis (PS)

Параметры	Группы		Значимость различий
	Ремиссия, n=373	Фиброз, n=86	
Мужчины абс. (%)	111 (29,8)	40 (46,2)	$\chi^2 = 8,89; p=0,003$ ОШ=0,49 (0,30; 0,79)
Женщины абс. (%)	262 (70,2)	46 (53,5)	
Возраст, годы	43,64±0,59	50,93±1,31	$p=0,0001$
Длительность болезни (от первичного выявления), годы M±m	3,31±0,17	7,16±0,77	$p=0,0001^*$
Срок наблюдения у пульмонолога, годы [интерквартильный интервал]	2 [1; 3]	1 [0; 5,25]	$p = 0,05^*$
Стадия при выявлении СЛ абс. (%)			$\chi^2 = 50,558^{**}$ $p=0,0001$
0	4 (1,1%)	0	
I	146 (39,1%)	9 (10,5%)	
II	207 (55,5%)	53 (61,6%)	
III	16 (4,3%)	10 (11,6%)	
IV	0	14 (16,3%)	
Синдром Лефгрена при выявлении абс. (%)			$\chi^2 = 13,93; p=0,0001$ ОШ=0,24 (0,11; 0,53)
не было	272 (72,9%)	79 (91,9%)	
был	101 (27,1%)	7 (8,1%)	
Среди пациентов с синдромом Лефгрена при выявлении, n=101			
ГКС в 1-ый год абс. (%)			$\chi^2 = 4,59; ТКФ=0,045$ ОШ=5,39 (1,0; 29,3)
нет	69 (68,3%)	2 (28,6%)	
да	32 (31,7%)	5 (71,4%)	
Абс. (%)			$\chi^2 = 4,12; ТКФ=0,064$ ОШ=4,52 (0,94; 21,68)
ожидание или без ГКС	78 (77,2%)	3 (42,9%)	
сразу ГКС	23 (22,8%)	4 (57,1%)	

*использованы статистики U Манна-Уитни и W Вилкоксона

** критерий Краскела-Уоллеса

* Mann-Whitney U and Wilcoxon W statistics were used

** Kruskal-Wallis test

Таблица 2 (продолжение)

Параметры	Группы		Значимость различий
	Ремиссия, n=373 абс. (%)	Фиброз, n=86 абс. (%)	
Градации ИМТ: менее 18,5 кг/м ² 18,5-24,99 кг/м ² 25 кг/м ² и выше	8 (2,1) 154 (41,3) 211 (56,6)	8 (9,3) 34 (39,5) 44 (51,2)	$\chi^2 = 1,942^{**}$ $p=0,163$
ФЖЕЛ: 80%д и выше ниже, чем 80% д	354 (95,9%) 19 (5,1%)	34 (39,5%) 52 (60,5%)	$\chi^2 = 163,87$; $p=0,0001$
ФЖЕЛ: ниже 50% д 50-79% д 80-120% д более 120% д	2 (0,5%) 17 (4,6%) 298 (79,9%) 56 (15,0%)	13 (15,1%) 40 (46,5%) 31 (36,0%) 2 (2,4%)	$\chi^2 = 122,087$; ** $p=0,0001$
Сатурация: 95% и выше менее 95%	373 (100%) 0	68 (79,1%) 18 (20,9%)	$\chi^2 = 81,256$; $p=0,0001$
DLco: ≥ 80% < 80%	73 (80,2%) 18 (19,8%)	5 (50,0%) 5 (50,0%)	$\chi^2=4,679$; d.f.=1 ТКФ=0,046
СОЭ мм/час	9 [5; 15]	14 [6; 24,5]	$p=0,0001^*$
СОЭ мм/час: норма > 15	288 (79,3%) 75 (20,7%)	48 (59,3%) 33 (40,7%)	$\chi^2 = 14,505$; $p=0,0001$
Лимфопения: норма лимфоцитоз	12 (3,3%) 264 (72,3%) 89 (24,4%)	9 (11,0%) 58 (70,7%) 15 (18,3%)	$\chi^2 = 4,475$; ** $p=0,034$
Моноцитопения: норма моноцитоз	33 (9,0%) 301 (82,5%) 31 (8,5%)	8 (9,8%) 61 (74,4%) 13 (15,9%)	$\chi^2 = 1,566$; ** $p=0,211$
Индекс Кребса	1,81 [1,42; 2,45]	1,98 [1,54; 3,00]	$p=0,024^*$
Тромбоцитопения: норма тромбоцитоз	4 (2,2%) 173 (95,1%) 5 (2,7%)	1 (1,6%) 61 (96,8%) 1 (1,6%)	$\chi^2 = 0,032$; ** $p=0,859$
Гемоглобин г/л: < 120 120-150 более 150	56 (16,6%) 233 (69,1%) 48 (14,2%)	15 (18,8%) 47 (58,8%) 18 (22,5%)	$\chi^2 = 0,718$; ** $p=0,397$
Гипокальциемия: норма гиперкальциемия	43 (24,3%) 124 (70,1%) 10 (5,6%)	8 (12,5%) 51 (79,7%) 5 (7,8%)	$\chi^2 = 0,718$; ** $p=0,052$
Гипокальцийурия: норма гиперкальцийурия	7 (17,5%) 29 (72,5%) 4 (10,0%)	8 (22,2%) 20 (55,6%) 8 (22,2%)	$\chi^2 = 0,265$; ** $p=0,607$
АПФ ЕД: ≤ 70 > 70	9 (100%) 0	11 (52,4%) 10 (47,6%)	$\chi^2 = 6,429$; $p=0,011$
ИГА: снижен норма повышен	2 (6,1%) 29 (87,9%) 2 (6,1%)	0 30 (85,7%) 5 (14,3%)	$\chi^2 = 2,615$; ** $p=0,106$
ИГГ: снижен норма повышен	0 32 (97,0%) 1 (3,0%)	0 30 (85,7%) 5 (14,3%)	$\chi^2 = 2,635$; ** $p=0,105$
ИГМ: снижен норма повышен	1 (3,0%) 27 (81,8%) 5 (15,2%)	0 27 (77,1%) 8 (22,9%)	$\chi^2 = 1,029$; ** $p=0,310$
Группа крови: первая 0(I) вторая A(II) третья B(III) четвертая AB(IV)	73 (27,0%) 95 (35,2%) 90 (33,3%) 12 (4,5%)	20 (29,9%) 24 (35,8%) 17 (25,4%) 6 (9,0%)	$\chi^2 = 0,103$ ** $p=0,748$
Резус фактор: Rh(+) Rh(-)	238 (88,1%) 32 (11,9%)	57 (85,1%) 10 (14,9%)	$\chi^2 = 0,465$; $p=0,495$

Примечание: в строках, выделенных серым, указаны медиана и квартили.

*использованы статистики U Манна-Уитни и W Уилкоксона

** критерий Краскела-Уоллиса

Note: The rows highlighted in gray indicate the median and quartiles.

*Mann-Whitney U and Wilcoxon W statistics were used

** Kruskal-Wallis test

По данным УЗИ, в группе Фиброз гепатомегалия и спленомегалия встречались значительно чаще, чем в группе Ремиссия. Значения, характеризующие состояние внешнего дыхания, имели нормальное распределение в обеих группах и были значительно ниже у пациентов группы Фиброз. Доля пациентов с повышенной СОЭ была значительно выше в группе Фиброз, чем в группе Ремиссия. Лимфопения также чаще была при фиброзе, при этом выше были значения индекса Кребса. Значимых различий по уровню кальция в моче и крови между группами не было. Активность АПФ крови была выше в группе Фиброз, что свидетельствовало о сохранении активности процесса. Общие иммуноглобулины крови (ИГ) между группами значительно не различались.

Сопоставление лечения. Ошибочная противотуберкулезная терапия имела место у 23,3% пациентов группы Фиброз и у 10,2% группы Ремиссия ($p=0,001$). Пациенты группы Фиброз также значительно чаще получали ИГКС – 40,7% против 10,2% ($p=0,0001$), СГКС – 74,4% против 28,2% ($p=0,0001$), чаще гормоны были назначены без начального наблюдательного периода (44,2% против 13,9%, $p=0,0001$), чаще получали 2 и более курсов СГКС (54,8% против 21,0%, $p=0,0001$), реже в лечении врачи следовали федеральным клиническим рекомендациям – 22,1% против 78,8% ($p=0,0001$). В то же время по частоте назначения начальной дозы 25 мг/сут. и более группы не различались – 72,0% против 74,2% ($p=0,789$). Пациентам группы Фиброз значительно чаще, чем в группе Ремиссия назначался метотрексат как среди всех пациентов – 31,4% против 5,9% ($p=0,0001$), так и среди тех, кто не получал СГКС – 8,7% против 1,1% (ТКФ=0,052).

Частота назначений витамина Е (89,5% против 92,2%) и пентоксифиллина (60,5% против 55,0%)

между группами не различалась ($p>0,1$). Такие параметры, как доза витамина Е и длительность его приема в месяцах, не имели нормального распределения и не различались между группами. Однако при сопоставлении с основной терапией частота приема витамина Е пациентами в группе Фиброз была ниже, чем таковая в группе Ремиссия, среди не получавших СГКС (78,3% против 92,5%, ТКФ=0,036), среди не получавших СГКС и метотрексат (76,2% против 92,4%, ТКФ=0,027), среди не получавших СГКС, метотрексат, ИГКС и пентоксифиллин (44,4% против 84,5%, ТКФ=0,011). То есть значимость приема витамина Е нарастала по мере исключения более агрессивных методов терапии. Частота приема пентоксифиллина не различалась при исключении других методов лечения.

Далее для проверки положений, установленных по данным всех пациентов, включенных в исследуемые группы, были проведены сравнения показателей между подгруппами, сформированными при различных вариантах более строгих выборов из групп.

Проведен анализ подгрупп пациентов, стратифицированных по наличию подтвержденного биопсией диагноза СЛ, у которых ремиссия или фиброзирование развились не ранее 3 лет наблюдения, и при обращении к пульмонологу не было IV стадии саркоидоза. Подгруппа из группы Ремиссия составила 119 пациентов, подгруппа из группы Фиброз – 34 пациента. Анализ показателей представлен в табл. 3. Пациенты подгруппы Фиброз были значительно старше, и женщин было меньше, чем в подгруппе Ремиссия. Значимых различий по лучевым стадиям при первом обращении к пульмонологу между подгруппами не было. Наличие синдрома Лефгрена фиксировалось значительно чаще в подгруппе Ремиссия. Частота

Таблица 3. Показатели в подгруппах Ремиссия и Фиброз на момент обращения к пульмонологу со сроком заболевания не менее 3 лет с момента выявления

Table 3. Parameters in Remission and Fibrosis subgroups at the time of referral to a pulmonologist with the disease duration of at least 3 years from the time of diagnosis

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
Мужчины Женщины	33 (27,7%) 86 (72,3%)	16 (47,1%) 18 (52,9%)	$\chi^2 = 4,53; p=0,033$ ОШ=0,43 (0,20; 0,95)
Возраст, годы (M±m)	40,4±0,9	45,9±1,8	$p=0,008$
Лучевые Стадии СЛ:			
I	27 (22,7%)	5 (14,7%)	$\chi^2=1,853$ ** $p=0,173$
II	85 (71,4%)	25 (73,5%)	
III	7 (5,9%)	4 (11,8%)	
С. Лефгрена:			
нет	92 (77,3%)	33 (97,1%)	$\chi^2=6,897; d.f.=1$ ТКФ=0,006
есть	27 (22,7%)	1 (2,9%)	
Сопут. заболевания:			
нет	31 (26,1%)	3 (8,8%)	$\chi^2=4,541; d.f.=1$ ТКФ=0,036
есть	88 (73,9%)	31 (91,2%)	
Аллергия:			
нет	79 (66,4%)	23 (67,6%)	$\chi^2=0,019; d.f.=1$ $p=0,891$
есть	40 (33,6%)	11 (32,4%)	
Курение:			
нет	86 (72,3%)	27 (79,4%)	$\chi^2=0,699; d.f.=1$ $p=0,403$
есть	33 (27,7%)	7 (20,6%)	

Таблица 3 (продолжение)

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
COVID-19:			
нет	7 (36,8%)	10 (58,8%)	$\chi^2=1,739$; d.f.=1 $p=0,187$
был	12 (63,2%)	7 (41,2%)	
Внелегочный саркоидоз:			
нет	79 (66,4%)	19 (55,9%)	$\chi^2=1,267$; d.f.=1 $p=0,260$
есть	40 (33,6%)	15 (44,1%)	
Без синдрома Лефгрена внелегочные проявления:			
нет	39 (42,4%)	19 (57,6%)	$\chi^2=2,252$; d.f.=1 $p=0,133$
есть	53 (57,6%)	14 (42,4%)	
ФЖЕЛ %д (M±m)	97,9±1,5	89,1±3,6	$p=0,01$
ОФВ1%д (M±m)	97,0±1,5	83,8±3,5	$p=0,0001$
ОФВ1/ЖЕЛ % (M±m)	82,1±0,8	76,7±1,6	$p=0,002$
ПСВ %д (M±m)	105,7±2,0	92,7±5,0	$p=0,005$
ФЖЕЛ:			
80% д и выше	105 (88,2%)	25 (73,5%)	$\chi^2=4,477$; d.f.=1 $p=0,034$
< 80% д	14 (11,8%)	9 (26,5%)	
ОФВ1:			
80% д и выше	101 (84,9%)	24 (70,6%)	$\chi^2=3,610$; d.f.=1 $p=0,057$
< 80% д	18 (15,1%)	10 (29,4%)	
Инд.Генслера:			
≥ 70%	109 (91,6%)	29 (85,3%)	$\chi^2=1,188$; d.f.=1 $p=0,276$
< 70%	10 (8,4%)	5 (14,7%)	
ПСВ д:			
80% и выше	107 (89,9%)	24 (70,6%)	$\chi^2=8,024$; d.f.=1 $p=0,005$
< 80%	12 (10,1%)	10 (29,4%)	
Сатурация:			
95% выше	111 (93,3%)	33 (97,1%)	$\chi^2=0,683$; d.f.=1 ТНФ=0,685
менее 95%	8 (6,7%)	1 (2,9%)	
DLco:			
≥ 80%	42 (79,2%)	4 (44,4%)	$\chi^2=4,866$; d.f.=1 ТНФ=0,042
< 80%	11 (20,8%)	5 (55,6%)	
Гипокальциемия:			
норма	18 (26,1%)	7 (29,2%)	$\chi^2=0,268^{**}$ $p=0,605$
гиперкальциемия	42 (60,9%)	15 (62,5%)	
	9 (13,0%)	2 (8,3%)	
Гипокальциурия:			
норма	3 (11,5%)	4 (19,0%)	$\chi^2=0,892^{**}$ $p=0,345$
гиперкальциурия	17 (65,4%)	14 (66,7%)	
	6 (23,1%)	3 (14,3%)	
Са мочи:			
норма	4 (57,1%)	3 (75%)	$\chi^2 = 0,351$; ТНФ=1,0
гиперкальциурия	3 (42,9%)	1 (25%)	
Селезенка:			
норма	21 (67,7%)	18 (85,7%)	$\chi^2 = 2,167$; ТНФ=0,198
поражена	10 (32,3%)	3 (14,3%)	
Селезенка размер:			
норма	24 (77,4%)	19 (90,5%)	$\chi^2 = 1,491$; ТНФ=0,283
спленомегалия	7 (22,6%)	2 (9,5%)	
Длинник селезенки, мм (M±m)	112,9±2,8	109,1±3,4	$p=0,375$
Тромбоцитопения:			
норма тромбоцитов	3 (4,6%)	0	$\chi^2=0,241^{**}$ $p=0,624$
тромбоцитоз	57 (87,7%)	29 (100%)	
	5 (7,7%)	0	

Примечание: в строках, выделенных серым, указаны средние показатели.
** критерий Краскела-Уоллиса

Note: The rows highlighted in gray indicate the median parameters.
** Kruskal-Wallis test

сопутствующих заболеваний была выше при фиброзирующем варианте саркоидоза – 91,2% против 73,9% (ТНФ=0,036), тогда как по частоте курения (27,7% против 20,6%) подгруппы не различались. Семейный саркоидоз был у 1 пациента в подгруппе ремиссии и у 2 – в подгруппе фиброз, ввиду малого числа случаев давать оценку было сложно. В период пандемии COVID-19 и позднее 36 пациентов были

под наблюдением пульмонолога. Значимого различия ввиду малого числа наблюдений установлено не было, хотя в подгруппе ремиссии доля пациентов, перенесших ее, была выше.

Средние исходные значения параметров спирометрии форсированного выдоха были в пределах нормальных значений, но у пациентов подгруппы фиброза они были значимо ниже. Следует отметить,

что ниже был и индекс Генслера, что свидетельствовало об отсутствии ограничительных нарушений при первом обращении к пульмонологу. При сравнении частоты снижения этих показателей ниже минимальных нормальных значений у пациентов подгруппы фиброз частота снижения была выше, но статистически значимая разница была только для ФЖЕЛ и ПСВ. Снижение диффузионной способности легких значимо чаще встретилось в подгруппе фиброз. Значимых различий в отклонениях от нормы концентраций кальция в крови и в моче между подгруппами не было.

Изменения паренхимы селезенки в подгруппе Ремиссия были чаще, чем в подгруппе Фиброз (32,3%

против 14,3%), как и спленомегалия (22,6% против 9,5%). Средние размеры селезенки значимых различий не имели. Не было различий по группам крови АВ(0) и резус-фактору, по значениям общих иммуноглобулинов А, М, G крови.

Сопоставление лечения подгрупп выявило различия по многим параметрам (табл. 4). Пациенты подгруппы фиброз несколько чаще, чем в подгруппе ремиссия ошибочно получали противотуберкулезные препараты (29,4% против 16,0%, $p=0,078$), но значимость различий была на уровне тенденции. В то же время значимо чаще эти пациенты получали ИГКС, СГКС, метотрексат, лефлуномид, эфферентную терапию, N-ацетилцистеин, тогда как

Таблица 4. Особенности лечения подгрупп больных СЛ

Table 4. Specific parameters of treatment in the subgroups of PS patients

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
Противотуберкулезные ПП: не получали получали	100 (84%) 19 (16%)	24 (70,6%) 10 (29,4%)	$\chi^2=3,112$; d.f.=1 $p=0,078$ ОШ=2,19 (0,90;5,32)
ИГКС: не получали получали	105 (88,2%) 14 (11,8%)	20 (58,8%) 14 (41,2%)	$\chi^2=15,300$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=5,25 (2,17;12,68)
СГКС: не получали получали	73 (61,3%) 46 (38,7%)	9 (26,5%) 25 (73,5%)	$\chi^2=12,93$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=4,41 (1,89;10,28)
СГКС: нет /наблюдение стартовая СГКС	101 (84,9%) 18 (15,1%)	22 (64,7%) 12 (35,3%)	$\chi^2=6,82$; d.f.=1 $p=0,009$ ОШ=3,06 (1,29;7,26)
КР: не выполнены выполнены	30 (25,2%) 89 (74,8%)	24 (70,6%) 10 (29,4%)	$\chi^2=23,84$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=0,14 (0,06;0,33)
СГКС: доза менее 25 мг ≥25 мг	7 (15,2%) 39 (84,8%)	5 (19,2%) 21 (80,8%)	$\chi^2=0,193$; d.f.=1 ТНФ=0,746 ОШ=0,75 (0,21;2,67)
СГКС: < 10 мес ≥ 10 мес	25 (54,3%) 21 (45,7%)	13 (50,0%) 13 (50,0%)	$\chi^2=0,126$; d.f.=1 $p=0,723$ ОШ=1,19 (0,45;3,12)
СГКС: один курс повторные курсы	34 (73,9%) 12 (26,1%)	6 (23,1%) 20 (76,9%)	$\chi^2=17,39$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=9,44 (3,01;29,09)
Метотрексат: не получали получали	102 (85,7%) 17 (14,3%)	20 (58,8%) 14 (41,2%)	$\chi^2=11,84$; d.f.=1 $p=0,001$ ОШ=4,20 (1,79;9,87)
Лефлуномид: не получали получали	116 (97,5%) 3 (2,5%)	26 (76,5%) 8 (23,5%)	$\chi^2=17,49$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=11,90 (2,95;47,93)
Эфферентная терапия: не получали получали	115 (96,6%) 4 (3,4%)	29 (85,3%) 5 (14,7%)	$\chi^2=6,15$; d.f.=1 ТНФ=0,026 ОШ=4,96 (1,25;19,63)
N-ацетилцистеин: не получали получали	106 (89,1%) 13 (10,9%)	23 (67,6%) 11 (32,4%)	$\chi^2=9,18$; d.f.=1 $p=0,002$ ОШ=3,90 (1,55;9,79)
НПВС: не получали получали	98 (82,4%) 21 (17,6%)	31 (91,2%) 3 (8,8%)	$\chi^2=1,56$; d.f.=1 ТНФ=0,289 ОШ=0,45 (0,13;1,62)
Хлорохины: не получали получали	114 (95,8%) 5 (4,2%)	32 (94,1%) 2 (5,9%)	$\chi^2=0,171$; d.f.=1 ТНФ=0,652 ОШ=1,43 (0,26;7,69)
Пентоксифиллин: не получали получали	35 (29,4%) 84 (70,6%)	8 (23,5%) 26 (76,5%)	$\chi^2=0,453$; d.f.=1 $p=0,501$ ОШ=1,35 (0,56;3,28)
Альфа-токоферол: не получали получали	9 (7,6%) 110 (92,4%)	0 34 (100%)	$\chi^2=2,732$; d.f.=1 ТНФ=0,208 ОШ=1,31 (1,19;1,43)

по частоте назначения пентоксифиллина, витамина E, НПВС, хлорохинов различий не было.

Представленный выше статистический анализ позволил сделать следующие предварительные заключения:

- пациенты с фиброзирующим течением были старше, доля женщин была меньше, чем при ремиссиях, у них значительно реже дебют болезни сопровождался синдромом Лефгрена, они не различались по частоте перенесенной ранее COVID-19, параметры спирометрии форсированного выдоха были значимо ниже, равно как частота снижения DLco;
- по лечению пациенты с фиброзированием чаще получили курс противотуберкулезной терапии, ИГКС, СГКС, СГКС без периода наблюдения, повторные курсы СГКС, метотрексат, лефлуноמיד, реже тактика назначения лечения соответствовала клиническим рекомендациям.

Далее был проведен анализ показателей в группах с разным исходом СЛ с использованием еще одного статистического приема копия-пара, с выравниванием пола, лучевой стадии заболевания и значений ФЖЕЛ.

Сопоставление подгрупп копия-пара (К-П) из групп Ремиссия и Фиброз. Было отобрано по 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) из групп Фиброз и Ремиссия, у которых была гистологическая верификация диагноза, вторая лучевая стадия при выявлении, значения ФЖЕЛ были не ниже 70% от должных.

Подгруппы (К-П) не различались по полу, возрасту, наличию синдрома Лефгрена при выявлении, сопутствующей патологии, курению, значениям ФЖЕЛ. Однако по ОФВ1, ПСВ и ОФВ1/ФЖЕЛ исходные данные пациентов в подгруппе (К-П) Фиброз были ниже (табл. 5). Частота снижения этих

Таблица 5. Данные больных подгрупп (К-П) групп Ремиссия и Фиброз на момент обращения к пульмонологу

Table 5. Data of patients in subgroups (K-P) of Remission and Fibrosis Groups at the time of referral to a pulmonologist

Показатели ФВД	Подгруппа (К-П) группы Ремиссия, n=20 M±m	Подгруппа (К-П) группы Фиброз, n=20 M±m	Значимость различий p
ФЖЕЛ %д	93,6±3,1	93,7±3,4	0,968
ОФВ1%д	96,3±3,1	86,0±2,9	0,02
ОФВ1/ЖЕЛ %	82,8±1,1	76,1±1,8	0,003
ПСВ %д	112,4±3,0	93,9±5,0	0,003

показателей ниже нормальных значений не достигала статистической значимости. То есть ранние признаки обструкции встретились чаще у пациентов подгруппы (К-П) группы Фиброз. Это были единственные различия с подгруппой (К-П) группы Ремиссия.

Основные различия были выявлены в назначенном лечении (табл. 6). СГКС получали 55% пациентов с ремиссией и 65% с последующим фиброзом. Значимым оказалось различие в соблюдении клинических рекомендаций – в 95% случаев в подгруппе (К-П) группы Ремиссия и 35% в подгруппе (К-П) группы Фиброз. Среди пациентов с фиброзированием, которым были назначены СГКС, только в 1 случае врачи оценили их эффект как «стойкий, положительный», а в подгруппе с последующей ремиссией – в 54,5%. Повторные курсы СГКС были назначены в 78,6% при последующем фиброзировании, а при ремиссиях только в 27,3%. Во всех случаях ремиссии (100%) назначению СГКС предшествовал период активного наблюдения, а при развитии фиброза – только в 55% случаев. Переход на препараты второго ряда (метотрексат или лефлуноמיד) в исследовании копия-пара утратил значимую разницу, а лефлуноמיד ни один пациент с ремиссией не получал.

Обсуждение полученных результатов. Проведенная работа подтвердила ранее известные положения о том, что фиброз при саркоидозе является его неблагоприятным исходом. Оценка фиброза легких по данным КТ была предметом Дельфийских соглашений 146 экспертов из 28 стран, которые определили 4 фенотипа фиброза при саркоидозе, что легло в основу определения наличия фиброза по КТ [8]. Использование искусственного интеллекта для клинической оценки КТ и фиброза, по мнению мирового эксперта по фиброзу Атолла Велса, маловероятно в краткосрочной и среднесрочной перспективе, но, тем не менее, эти работы ведутся. По умолчанию исследования функции дыхания остаются эталонным стандартом для количественной оценки тяжести заболевания при фиброзирующих интерстициальных заболеваниях (ИЗЛ), однако ФЖЕЛ, широко используемая для оценки тяжести ИЗЛ и назначения антифибротической терапии, показала плохие результаты как в корреляциях с оценками степени фиброза, так и в многофакторной прогностической оценке [18]. Но эти уникальные работы посвящены уже сформировавшемуся фиброзу и его последствиям. Саркоидоз – ассоциированный фиброз легких, который может прогрессировать, формируется у меньшинства пациентов с саркоидозом. Важным результатом фундаментальных исследований является тот факт, что у пациентов с прогрессирующим и самоограничивающимся заболеванием различаются генетические профили, но применение этих знаний в реальной клинической практике, когда врач встречается с вновь выявленным случаем, крайне ограничено. Среди значимых для практики признаков отмечают раннее снижение диффузионной способности легких (что было отмечено и в нашем исследовании), а также ранние обструктивные нарушения, вызванные не бронхоспазмом, а деформацией и/или сдавливанием бронхов [6]. В нашей рабо-

Таблица 6. Данные лечения пациентов подгрупп (К-П) группы Ремиссия и Фиброз, абс. (%)
Table 6. Treatment data of patients in subgroups (K-P) of Remission and Fibrosis Groups, abs. (%)

Показатели	Подгруппа (К-П) группы Ремиссия, n=20	Подгруппа (К-П) группы Фиброз, n=20	Значимость различий
Противотуберкулезные: не получали получали	17 (85%) 3 (15%)	14 (70%) 6 (30%)	$\chi^2 = 1,290$; ТКФ=0,451
ИГКС: не получали получали	18 (90%) 2 (10%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2 = 3,584$; ТКФ=0,127
СГКС: не получали получали	9 (45%) 11 (55%)	7 (35%) 13 (65%)	$\chi^2 = 0,417$; ТКФ=0,748
СГКС: нет /наблюдение стартовая СГКС	20 (100%) 0	11 (55%) 9 (45%)	$\chi^2 = 11,613$; ТКФ=0,001 ОШ=0,36 (0,22; 0,57)
Курс СГКС: один повторные курсы	8 (72,7%) 3 (27,3%)	3 (21,4%) 11 (78,6%)	$\chi^2 = 6,578$; ТКФ=0,01 ОШ=9,8 (1,5;61,6)
Клин. рекомендации: не выполнены выполнены	1 (5%) 19 (95%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2 = 15,824$; ТКФ=0,0001 ОШ=0,028 (0,003;0,259)
СГКС: эффективны не эффективны	6 (54,5%) 5 (45,5%)	1 (7,1%) 13 (92,9%)	$\chi^2 = 6,866$; ТКФ=0,021
Метотрексат: не получали получали	16 (80%) 4 (20%)	10 (50%) 10 (50%)	$\chi^2 = 3,956$; ТКФ=0,096
Лефлуномид: не получали получали	20 (100%) 0	16 (80%) 4 (20%)	$\chi^2 = 4,444$; ТКФ=0,106
Эфферентная терапия: не получали получали	20 (100%) 0	17 (85%) 3 (15%)	$\chi^2=3,243$; d.f.=1 ТКФ=0,231
N-ацетилцистеин: не получали получали	17 (85%) 3 (15%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2=2,13$; d.f.=1 ТКФ=0,273
НПВС: не получали получали	18 (90%) 2 (10%)	18 (90%) 2 (10%)	Равенство
Хлорохины: не получали получали	20 (100%) 0	18 (90%) 2 (10%)	$\chi^2=2,105$; d.f.=1 ТКФ=0,487
Пентоксифиллин: не получали получали	6 (30%) 14 (70%)	3 (15%) 17 (85%)	$\chi^2=1,290$; d.f.=1 ТКФ=0,451
Альфа-токоферол: не получали получали	0 20 (100%)	0 20 (100%)	Равенство

те при выравнивании по ФЖЕЛ именно снижение скоростных показателей было признаком, предшествующим формированию фиброза. Синдром Лефгрена является наиболее частым вариантом острого течения саркоидоза с высокой вероятностью спонтанной ремиссии, при котором в большинстве случаев бывает достаточно применение нестероидных противовоспалительных препаратов [4]. В нашем исследовании это подтвердилось при разных статистических подходах обработки данных, но, особенно, когда при остром начале не было раннего назначения иммуносупрессивной терапии. В этом ключе СГКС остаются предметом изучения и дискуссий. Отечественные и Европейские рекомендации ограничивают применение СГКС ранее нелечеными пациентами с тяжелым поражением

легких, которые подвержены более высокому риску смерти и инвалидности вследствие саркоидоза, для улучшения и/или сохранения ФЖЕЛ и качества жизни [3, 7]. Однако ставшая классической диаграмма дозирования стероидов и возникновения рецидивов, предложенная M. Judson еще в 1999 г. и включенная в первый согласительный документ [11], подтверждается современными работами, в который частота рецидивов после применения СГКС составляет 40% и более, а длительность их применения в течение 6 месяцев отмечена как недостаточная [10]. Комментарии к этой публикации также подчеркивают необходимость длительного применения СГКС не менее 12 месяцев [12]. В нашей предшествующей работе было показано, что проведение повторных курсов СГКС при реци-

диве после первого курса менее эффективно, чем переход на прием метотрексата [1]. Стремление сократить длительность применения СГКС, снизить начальные дозы или перейти на препараты второго ряда направлены на уменьшение частоты нежелательных реакций на СГКС, которые по своему влиянию могут быть хуже, чем проявления самого саркоидоза [10]. Исходя из этого мы рассматривали рекомендуемую схему применения СГКС при саркоидозе как рациональную только если она была начата после периода наблюдения в течение не менее 3 месяцев, начиналась с дозы не менее 25 мг (0,5 мг/кг) и длилась со снижением дозы не менее 10 месяцев. Высокая статистическая значимость этой схемы была показана во всех трех

вариантах обработки представленного в нашей статье материала.

Заключение

Проведенное исследование показало, что факторами, способствующими развитию фиброза у больных саркоидозом, являются неадекватное раннее назначение СГКС (без периода наблюдения и/или при синдроме Лефгрена), недостаточная начальная доза и недостаточный первичный курс применения СГКС (не следование отечественным и международным рекомендациям). Спонтанные ремиссии саркоидоза редко сопровождаются развитием фиброза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикоستيероиды // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 634-644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
2. Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е., Бирон Э.В., Иванушкина Т.Н., Зюзья Ю.Р. Гранулематозы в практике фтизиатра // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2023. – Т.11, № (2(42)). – С. 25-54. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-2-25-54>.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивкозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806-833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
4. Amorim R.P., Abreu A.F.T., Lutz A.G., Nóbrega V.C., Castro IM., Miot H.A. Löfgren's syndrome manifestation of acute sarcoidosis: short-term resolution with association of anti-inflammatory drugs // An. Bras. Dermatol. – 2024. – № 23. – P. 0365-0596. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.04.011>
5. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? // Front Pharmacol. – 2024. – № 15. – P. 1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>
6. Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots // Eur. Respir. Rev. – 2023. – Vol. 32, № 169. – P. 230085. <https://doi.org/10.1183/16000617.0085-2023>
7. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., Mathioudakis A.G., Wuyts W.A., Wells A., Rottoli P., Nunes H., Lower E.E., Judson M.A., Israel-Biet D., Grutters J.C., Drent M., Culver D.A., Bonella F., Antoniou K., Martone F., Quadder B., Spitzer G., Nagavci B., Tonia T., Rigau D., Ouellette D.R. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol 58, № 6. – P. 2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>. PMID: 34140301.
8. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study // The Lancet Respiratory Medicine. – 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)
9. Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis // Lung India. – 2024. – Vol. 41, № 6. – P. 459-463. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24

REFERENCES

1. Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 634-644. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
2. Garmash Yu.Yu., Borisov S.E., Biron E.V., Ivanushkina T.N., Zyuzya Yu.R. Granulomatosis in tuberculosis practice. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2023, vol. 11, no. (2 (42)), pp. 25-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-2-25-54>.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel A.A., Vizel I.Yu., Zaytsev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovyova I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 806-833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
4. Amorim R.P., Abreu A.F.T., Lutz A.G., Nóbrega V.C., Castro IM., Miot H.A. Löfgren's syndrome manifestation of acute sarcoidosis: short-term resolution with association of anti-inflammatory drugs. *An. Bras. Dermatol.*, 2024, no. 23, pp. 0365-0596. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.04.011>
5. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>
6. Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur. Respir. Rev.*, 2023, vol. 32, no. 169, pp. 230085. <https://doi.org/10.1183/16000617.0085-2023>
7. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., Mathioudakis A.G., Wuyts W.A., Wells A., Rottoli P., Nunes H., Lower E.E., Judson M.A., Israel-Biet D., Grutters J.C., Drent M., Culver D.A., Bonella F., Antoniou K., Martone F., Quadder B., Spitzer G., Nagavci B., Tonia T., Rigau D., Ouellette D.R. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 6, pp. 2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>. PMID: 34140301.
8. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 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)
9. Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis. *Lung India*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 459-463. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24

10. Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R., Muthu V., Prasad K.T., Dogra P., Debi U., Garg M., Bal A., Gupta N., Aggarwal A.N. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial) // *Eur. Respir. J.* – 2023. – Vol. 62, № 3. – P. 2300198. <https://doi.org/10.1183/13993003.00198-2023>
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis // *Amer. J. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 2. – P. 736-755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
12. Jeny F., Nunes H., Valeyre D. In sarcoidosis trials, time also matters // *Eur. Respir. J.* 2024. – Vol. 63, № 1. – P. 2301629. <https://doi.org/10.1183/13993003.01629-2023>
13. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 119-135. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>
14. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F., Gille T., Valeyre D., Jeny F. Fibrotic pulmonary sarcoidosis // *Clin. Chest Med.* – 2024. – Vol. 45. – № 1. – P. 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.011>
15. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: Evaluation and treatment // *Am. Fam. Physician.* – 2024. – Vol. 109, № 1. – P.19-29.
16. Sikjaer M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Sarcoidosis-related mortality and the impact of corticosteroid treatment: A population-based cohort study // *Respirology.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 217-225. <https://doi.org/10.1111/resp.14202>
17. Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M., Kwok A., Simons A., Judge E.P., Wells M., Daly R., Sharp C., Jeyabalan A., Plummeridge M., Chandratreya L., Spencer L.G., Medford A.R.L., Adamali H.I. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 237. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030237>
18. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 204-205. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-954ED>
19. Wijsenbeek M., Swigris J.J., Inoue Y., Kreuter M., Maher T.M., Suda T., Baldwin M., Mueller H., Rohr K.B., Flaherty K.R.; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* – 2024. – Vol. 63, № 2. – P. 2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>
10. Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R., Muthu V., Prasad K.T., Dogra P., Debi U., Garg M., Bal A., Gupta N., Aggarwal A.N. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *Eur. Respir. J.*, 2023, vol. 62, no. 3, pp. 2300198. <https://doi.org/10.1183/13993003.00198-2023>
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Amer. J. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, no. 2, pp. 736-755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
12. Jeny F., Nunes H., Valeyre D. In sarcoidosis trials, time also matters. *Eur. Respir. J.*, 2024, vol. 63, no. 1, pp. 2301629. <https://doi.org/10.1183/13993003.01629-2023>
13. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2016, vol. 42, no. 1, pp. 119-135. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>
14. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F., Gille T., Valeyre D., Jeny F. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.*, 2024, vol. 45, no. 1, pp. 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.011>
15. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: Evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.*, 2024, vol. 109, no. 1, pp. 19-29.
16. Sikjaer M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Sarcoidosis-related mortality and the impact of corticosteroid treatment: a population-based cohort study. *Respirology*, 2022, vol. 27, no. 3, pp. 217-225. <https://doi.org/10.1111/resp.14202>
17. Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M., Kwok A., Simons A., Judge E.P., Wells M., Daly R., Sharp C., Jeyabalan A., Plummeridge M., Chandratreya L., Spencer L.G., Medford A.R.L., Adamali H.I. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis. *Diagnostics (Basel)*, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 237. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030237>
18. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 204-205. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-954ED>
19. Wijsenbeek M., Swigris J.J., Inoue Y., Kreuter M., Maher T.M., Suda T., Baldwin M., Mueller H., Rohr K.B., Flaherty K.R.; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2024, vol. 63, no. 2, pp. 2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: +7 (843) 236-09-22

Визель Александр Андреевич
Д. м. н., профессор, Заслуженный врач
Республики Татарстан,
зав. кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Визель Ирина Юрьевна
Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Шакирова Гульназ Ринатовна
К. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии,
врач-пульмонолог ГАУЗ «Республиканская клиническая
больница Минздрава Республики Татарстан»
E-mail: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health
49 Butlerova St., Kazan, 420012
Phone: +7 (843) 236-09-22

Aleksandr A. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of the Republic of Tatarstan,
Head of Phthisiopulmonology Department
Email: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Irina Yu. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department
Email: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Gulnaz R. Shakirova
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology
Department, Pulmonologist, Republican Clinical Hospital,
Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
Email: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 708-35-76

Авдеев Сергей Николаевич

Д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
пульмонологии Института клинической медицины
имени Н.В.Склифосовского, руководитель клинического
отдела ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России
E-mail: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia
Phone: +7 (495) 708-35-76*

Sergey N. Avdeev

*Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Professor,
Head of Pulmonology Department, N.V. Sklifosovskiy
Institute of Clinical Medicine, Head of Clinical Department,
Pulmonology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency of Russia
Email: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>*

Поступила 11.11.2024

Submitted as of 11.11.2024



Влияние декстразида на метаболизм внеклеточного матрикса органов мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным гранулематозом

Л.Б. КИМ, А.Н. ПУТЯТИНА, Г.С. РУССКИХ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние декстразида на фибротические осложнения в органах мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным воспалением.

Материалы и методы. В работе использовали intactных мышей и животных, которым вводили вакцину БЦЖ. Инфицированным мышам через 6 мес. после инфицирования в течение 3 мес. внутривентриально вводили NaCl и декстразид, а затем оценивали межорганное ремоделирование внеклеточного матрикса.

Результаты исследования. Декстразид проявил антифибротическое действие, механизмы которого различались в органах. В печени снижение фиброза достигалось преимущественно за счет деградации коллагенов, в легких – деградации коллагенов и подавления их синтеза, в селезенке – подавления синтеза. Кроме того, во всех органах, особенно в легких, снижалось содержание гиалуронана и перлекана, но увеличивалось содержание галактозы в протеогликанах. Изменения обмена коллагенов и протеогликанов связаны с системой локальной регуляции внеклеточного матрикса. Введение декстразида вызвало усиление активности деградирующих ферментов (гиалуронидаз и матриксных металлопротеиназ) в печени и особенно, в селезенке, тогда как в легких их активность оставалась на уровне инфицированных мышей. При этом в печени и легких было снижено содержание и активность ингибиторов протеаз (тканевые ингибиторы металлопротеиназ -1 и -2, α 2-макроглобулин), в селезенке, наоборот, их значения были повышены и соответствовали уровню инфицированных мышей.

Ключевые слова: туберкулез, коллаген, гидроксипролин, декстразид, матриксные металлопротеиназы/тканевые ингибиторы металлопротеиназ, гиалуронидазы, α 2-макроглобулин.

Для цитирования: Ким Л.Б., Путятин А.Н., Русских Г.С. Влияние декстразида на метаболизм внеклеточного матрикса органов мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным гранулематозом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 79–87. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-79-87>

Effects of Dextrazide on Metabolism of Extracellular Matrix in Mouse Organs during Chronic BCG-Induced Granulomatosis

L.B. KIM, A.N. PUTYATINA, G.S. RUSSKIKH

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study effects of dextrazide on fibrotic complications in the organs of mice with chronic BCG-induced inflammation.

Subjects and Methods. We used intact mice and animals that were given the BCG vaccine. Six months after the infection, infected mice were administered NaCl and dextrazide intraperitoneally for three months, after which inter-organ remodeling of the extracellular matrix was assessed.

Results. Dextrazide exhibited antifibrotic activity, the mechanisms of which varied between organs. In the liver, fibrosis reduction was achieved mainly through collagen degradation, in the lungs through collagen degradation and suppression of collagen synthesis, and in the spleen through suppression of synthesis. Additionally, the levels of hyaluronan and perlecan decreased in all organs, especially in the lungs, while the levels of galactose in proteoglycans increased. Changes in collagen and proteoglycan metabolism were associated with the local regulation system of the extracellular matrix. Administration of dextrazide caused an elevated activity of degrading enzymes (hyaluronidases and matrix metalloproteinases) in the liver and, especially, in the spleen, while their activity in the lungs remained at the level in the infected mice. At the same time, the level and activity of protease inhibitors (tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2, α 2-macroglobulin) were reduced in the liver and lungs, while in the spleen, on the contrary, their levels were elevated and corresponded to the level in the infected mice.

Key words: tuberculosis, collagen, hydroxyproline, dextrazide, matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases, hyaluronidases, α 2-macroglobulin.

For citation: Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. Effects of dextrazide on metabolism of extracellular matrix in mouse organs during chronic BCG-induced granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 79–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-79-87>

Для корреспонденции:
Ким Лена Борисовна
E-mail: lbkim@freftm.ru

Correspondence:
Lena B. Kim
Email: lbkim@freftm.ru

Введение

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты ГИНК) обладает высокоэффективным бактерицидным действием на внутри- и внеклеточные *M. tuberculosis*, поэтому является препаратом первой линии в лечении туберкулеза [20]. Однако ГИНК может вызвать повреждение печени и даже печеночную недостаточность, вызываемую метаболитами препарата [21]. Имеются сообщения о случаях интерстициальных заболеваний легких, таких как пневмонит, вызванный ГИНК [17]. Описан случай развития фиброза легких через 3 недели приема противотуберкулезных препаратов [11] и, по мнению авторов, именно ГИНК оказался причастным в развитии фиброза. Выраженность фиброза оценивают по содержанию основных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) соединительной ткани (коллагены, гликозаминогликаны/протеогликаны, гликопротеины), синтез и деградация которых регулируется ферментами (матриксными металлопротеазами (ММП) и их ингибиторами). Коллагенов идентифицировано более 28 типов, о метаболизме их можно судить по гидроксипролину (ГОП) и его фракциям [5], соотношение которых отражает процесс деградации или синтеза коллагенов.

Вопрос о механизмах, участвующих в повреждении печени ГИНК, обсуждался в литературе, также поднимался вопрос о разработке новых лекарственных средств, ограничивающих нежелательные эффекты [7, 22]. Одной из последних разработок является препарат декстразид – конъюгат окисленного декстрана с ГИНК [19], который успешно прошел доклинические исследования [1]. Было показано, что декстразид в сравнении с ГИНК обладает значительно меньшей гепатотоксичностью и в терапевтических дозах не вызывает хроническую токсичность. Есть предположение, что снижение токсичности декстразида может снизить частоту нежелательных эффектов ГИНК.

Цель исследования

Изучить влияние декстразида на фибротические осложнения в органах мышей при хроническом БЦЖ-индуцированном воспалении.

Материалы и методы

Исследования проводили на мышах линии BALB/c (самцы 2 мес., 18-22 г), которые были при-

обретены в ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Россия). Все животные имели свободный доступ к пище и воде. Уход за животными и эксперименты проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также Правилами работы с подопытными животными. Протоколы экспериментов были одобрены Комитетом по биоэтике ФИЦ ФТМ № 5 от 02.02.2024.

Мыши были разделены случайным образом на три группы, в каждой группе по 5 животных. Группа 1 – интактные мыши (контроль), группы 2 и 3 – инфицированные однократным введением вакцины БЦЖ (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) в ретроорбитальный синус 0,5 мг микробных тел в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl на животное. Через 6 мес. после инфицирования в течение 3 мес. 2 раза в неделю мышам группы 2 вводили внутривентрально по 50 мкл 0,9% раствор NaCl. Мышам группы 3 вводили внутривентрально 2% раствор декстразида (конъюгат окисленного декстрана (40 кДа) и ГИНК [19]) по 50 мкл на животное. Сроки введения декстразида обусловлены тем, что после инфицирования вакциной БЦЖ на 180 суток был зафиксирован максимально выраженный фиброз в легких [18].

Через 3 мес. от начала введения растворов декстразида и NaCl мышей выводили из эксперимента. Выделяли органы мышей (печень, легкие, селезенка), гомогенизировали, полученные аликваты супернатанта хранили при температуре -70°C до момента использования. Из органов поэтапно выделяли протеогликаны и определяли содержание сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ), уроновых кислот, галактозы, белка по ранее описанным методам [2]. Кроме того, в супернатанте определяли содержание фракций гидроксипролина (свободный – свГОП, отражающий содержание деградированных коллагенов, пептидно-связанный – пепГОП и белково-связанный – белГОП, отражающий содержание вновь синтезированных коллагенов) [5]. Оценивали активность гиалуронидазы и суммарную активность матриксных металлопротеиназ ММП [2]. Активность α 2-макроглобулина (α 2-МГ) измеряли согласно описанию [10].

Содержание гиалуронана (MyBioSource Inc., Германия), перлекана (Cloud-Clone Corp., США), тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1

и ТИМП-2) (Thermo Fisher Scientific Inc., США) оценивали с помощью наборов для ИФА в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность определяли с помощью планшетного спектрофотометра Stat Fax-2100 (Awareness Technology, США). Активность гиалуронидаз, ММП, $\alpha 2$ -МГ, содержание гиалуронана, перлекана и ТИМП пересчитывали на белок, измеренный по методу Bradford.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica v. 10,0 (StatSoft Inc., США). В связи с тем, что в большинстве случаев распределение признаков в выборках не подчинялось закону нормального распределения, использовали непараметрический метод: учитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_{25} ; Q_{75}). Для проверки статистической гипотезы разности значений для двух независимых переменных использовали U-критерий

Манна–Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В печени мышей группы 2 было повышено содержание гиалуронана в 5,9 раза, перлекана – в 6,5 раза, галактозы – в 3 раза относительно группы 1 (табл. 1). Оказались увеличенными все фракции ГОП: свГОП – в 1,5 раза, пепГОП – в 5,6 раза и белГОП – в 7 раз по сравнению с данными группы 1. У мышей группы 2 отмечена значимая активация ферментов (гиалуронидаз – в 3,7 раза, $\alpha 2$ -МГ – в 52,5 раза, ММП – в 8,8 раза), повышение содержания ТИМП-1 – в 12 раз и ТИМП-2 – в 19,5 раз относительно группы 1 (табл. 1), отражая высокую активность ферментов, контролирующих обмен ВКМ. Известно, что $\alpha 2$ -МГ относится к белкам

Таблица 1. Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в печени мышей исследуемых групп, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Table 1. Effects of dextrazide on the main components of ICM and the local regulation system in the liver of mice in the study groups, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	25,21 (20,71; 31,78)	149,19 (77,78; 256,95)	85,77 (82,82; 98,66)	1-2=0,009 1-3=0,0005
Перлекан, пг/мг белка	283,60 (231,27; 297,00)	1857,00 (1469,93; 3835,62)	974,07 (951,09; 1129,99)	1-2=0,004 1-3=0,0005 2-3=0,009
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	0,06 (0,05; 0,07)	0,06 (0,06; 0,08)	0,07 (0,07; 0,09)	1-3=0,011 1-2 \geq 0,05 2-3 \geq 0,05
Белок, мкг/мг сухой ткани	0,19 (0,15; 0,20)	0,15 (0,13; 0,18)	0,22 (0,21; 0,24)	1-3=0,021 2-3=0,002
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	0,020 (0,015; 0,020)	0,010 (0,010; 0,015)	0,07 (0,06; 0,08)	1-3=0,0005 2-3=0,0005
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,003 (0,002; 0,003)	0,009 (0,009; 0,012)	0,016 (0,016; 0,020)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0004
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	127,21 (103,70; 133,64)	194,12 (162,87; 242,24)	335,92 (279,52; 410,28)	1-2=0,003 1-3=0,0004 2-3=0,009
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	65,52 (45,90; 114,99)	365,26 (254,25; 604,02)	262,89 (148,35; 293,93)	1-2=0,004 1-3=0,005
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	65,52 (49,61; 83,96)	457,47 (413,19; 601,38)	511,66 (462,83; 527,79)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,49 (0,42; 0,57)	1,83 (0,91; 2,59)	3,36 (2,85; 3,52)	1-2=0,016 1-3=0,0005 2-3=0,015
Активность $\alpha 2$ -макроглобулина, ИЕ/мг белка	0,004 (0,004; 0,006)	0,21 (0,19; 0,25)	0,11 (0,10; 0,12)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	5,51 (4,25; 7,45)	48,66 (41,91; 61,35)	56,41 (53,00; 67,29)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	1,75 (1,41; 2,10)	21,00 (20,26; 24,98)	7,62 (6,64; 8,80)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-2, нг/мг белка	4,22 (3,44; 5,09)	82,21 (81,60; 85,13)	39,75 (29,53; 46,05)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005

Примечание: (здесь и далее) ММП – матриксные металлопротеиназы, ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Note: (hereinafter) MMP – matrix metalloproteinases, TIMP – tissue inhibitors of metalloproteinases

Таблица 2. Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в легких мышей исследуемых групп, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Table 2. Effects of dextrazide on main components of ICM and the local regulation system in the liver of mice in the study groups, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	27,68 (24,24; 32,69)	357,14 (308,30; 569,48)	124,65 (102,46; 132,87)	1-2=0,001 1-3=0,0005 2-3=0,003
Перлекан, пг/мг белка	165,86 (164,06; 196,43)	2940,00 (2533,45; 3346,63)	630,42 (617,31; 769,23)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	1,27 (0,66; 1,48)	0,96 (0,76; 1,24)	1,06 (0,91; 1,29)	1-2≥0,05 1-3≥0,05 2-3≥0,05-
Белок, мкг/мг сухой ткани	2,50 (1,38; 3,46)	2,71 (2,05; 3,01)	2,40 (2,13; 2,45)	1-2≥0,05 1-3≥0,05 2-3≥0,05
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	1,35 (0,68; 1,47)	0,22 (0,16; 0,32)	0,29 (0,23; 0,37)	1-2=0,002 1-3=0,002
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,09 (0,01; 0,13)	0,15 (0,11; 0,17)	0,27 (0,21; 0,41)	1-3=0,005 2-3=0,016
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	7,32 (5,56; 10,26)	17,25 (11,59; 19,19)	15,32 (14,45; 17,57)	1-2=0,006 1-3=0,005
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	9,02 (6,21; 10,06)	40,92 (31,39; 55,59)	21,15 (18,23; 26,79)	1-2=0,0004 1-3=0,003 2-3=0,009
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	8,92 (8,04; 13,98)	57,27 (50,44; 63,57)	25,38 (21,14; 29,74)	1-2=0,0005 1-3=0,0003 2-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,48 (0,40; 0,75)	2,32 (1,32; 3,40)	2,20 (1,86; 2,49)	1-2=0,006 1-3=0,0005
Активность α2-макробулина, ИЕ/мг белка	0,03 (0,03; 0,06)	0,37 (0,31; 0,52)	0,11 (0,08; 0,14)	1-2=0,0005 1-3=0,003 2-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	13,76 (11,56; 18,74)	128,67 (110,23; 162,61)	107,23 (93,42; 126,74)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	1,14 (0,96; 1,41)	10,81 (10,55; 16,39)	3,94 (3,20; 4,71)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,001

острой фазы и его содержание увеличивалось при ТБ инфекции [14]. В группе 3 в структуре протеогликанов отмечено увеличение содержания белка в 1,5 раза, уроновых кислот – в 7 раз, галактозы – в 1,8 раза, свГОП – в 1,7 раза, но снижение содержания перлекана в 1,9 раза относительно группы 2. При этом в группе 3 содержание всех структурных единиц протеогликанов и фракций ГОП оставались повышенными по сравнению с группой 1. Такие изменения компонентов ВКМ сопровождалось снижением активности α2-МГ в 1,9 раза, содержания ТИМП-1 – в 2,8 раза и ТИМП-2 – в 2,1 раза, но увеличением активности гиалуронидаз – в 1,8 раза относительно группы 2.

Таким образом, введение декстразида инфицированным мышам привело к увеличению в печени свГОП, что свидетельствует об усилении деградации коллагенов и появлении протеогликанов, имеющих большее содержание белка, уроновых кислот и галактозы. Снижение содержания перлекана и структурные изменения в протеогликанах печени мышей группы 3 связаны с сохраняющейся высо-

кой активностью ММП и дальнейшим увеличением активности гиалуронидаз при снижении содержания специфических ингибиторов ММП (ТИМП-1, ТИМП-2), а также активности α2-МГ.

В легких мышей группы 2 повышено содержание гиалуронана в 13 раз, перлекана – в 18 раз, всех фракций ГОП (свГОП в – 2,4 раза, пепГОП в 4,5 – раза, белГОП – в 5,9 раза), отмечено снижение уроновых кислот в 6,1 раза относительно данных группы 1 (табл. 2). У мышей этой группы были активированы ферменты, усиливающие деградацию ВКМ (гиалуронидазы в – 4,8 раза, ММП – в 9,4 раза) и увеличено содержание и активность ферментов, тормозящих этот процесс (ТИМП-1 в – 9,5 раза, ТИМП-2 в – 12,7 раза и α2-МГ в – 12,3 раза).

В легких мышей группы 3 снижено содержание гиалуронана в 2,9 раза, перлекана – в 4,7 раза, фракции пепГОП – в 1,9 раза и белГОП – в 2,3 раза, но повышено содержание галактозы в 1,8 раза по сравнению с данными группы 2. Содержание свГОП оставалось повышенным и не отличалось от данных

группы 2. Эти изменения связаны с сохраняющейся высокой активностью ММП и гиалуронидаз, также, как в группе 2. При этом участие других ферментов уменьшалось: ТИМП-1 в 2,7 раза, ТИМП-2 – в 3,5 раза и активности α 2-МГ – в 3,4 раза по сравнению с группой 2. Есть данные, что аналогичное соотношение между фракциями ГОП (увеличение свГОП и снижение белГОП), отмеченное в плазме крови через 2 мес. терапии пациентов с мультирезистентным ТБ легких, рассматривают как критерий эффективности лечения [8].

Таким образом, при введении декстразида мышам, инфицированным БСЖ, отмечено уменьшение фиброза в легких, о чем свидетельствуют снижение содержания фракций ГОП, отражающих подавление синтеза коллагенов, а также высокое содержание свГОП, связанное с деградацией коллагенов. Снижение гиалуронана и перлекана подтверждают

уменьшение фибротической ткани в легких. Выявленные изменения в обмене протеогликанов и коллагенов у мышей после введения декстразида можно объяснить повышенной активностью ММП и гиалуронидаз, деградирующих избыточные депозиты компонентов ВКМ.

В селезенке мышей группы 2 увеличено содержание гиалуронана в 40,1 раза, свГОП – в 12 раз, пепГОП – в 1,7 раза и белГОП – в 10,5 раза, но снижено содержание уроновых кислот в 13 раз относительно группы 1 (табл. 3). У мышей группы 2 статистически значимо активированы ферменты (гиалуронидазы в 38,7 раза, ММП в 34,6 раза), увеличено содержание ингибиторов протеаз (ТИМП-1 в – 22 раза, ТИМП-2 в – 22,2 раза, активность α 2-МГ – в 17 раз).

В группе 3 снижено содержание гиалуронана в 1,5 раза, перлекана в – 1,2 раза, свГОП – в 1,7 раза,

Таблица 3. Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в селезенке мышей исследуемых групп, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Table 3. Effects of dextrazide on main components of ICM and the local regulation system in the spleen of mice in the study groups, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	4,45 (3,87; 5,34)	178,62 (167,82; 235,96)	121,64 (94,79; 128,52)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,002
Перлекан, пг/мг белка	26,82 (20,22; 46,00)	230,98 (224,39; 359,34)	198,42 (178,73; 199,01)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,009
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	0,84 (0,77; 0,86)	0,69 (0,38; 0,75)	0,60 (0,50; 0,66)	1-3=0,001 1-2 \geq 0,05 2-3 \geq 0,05
Белок, мкг/мг сухой ткани	2,11 (2,02; 2,13)	2,00 (1,21; 2,33)	1,72 (1,26; 2,32)	1-2 \geq 0,05 1-3 \geq 0,05 2-3 \geq 0,05
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	0,13 (0,05; 2,36)	0,01 (0,01; 0,04)	0,31 (0,13; 0,38)	1-2=0,016 2-3=0,003
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,01 (0,01; 0,02)	0,03 (0,01; 0,04)	0,14 (0,06; 0,45)	1-3=0,009 2-3=0,009
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	4,35 (3,35; 4,44)	52,65 (47,55; 68,26)	31,28 (24,11; 32,90)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0008
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	21,20 (17,53; 27,92)	36,69 (25,82; 37,49)	32,94 (24,99; 43,08)	1-2=0,026 1-3 \geq 0,05 2-3 \geq 0,05
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	7,26 (4,11; 9,22)	76,29 (63,59; 87,02)	34,27 (29,43; 47,06)	1-2=0,0005 1-3=0,0001 2-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,03 (0,03; 0,04)	1,16 (0,54; 1,31)	2,06 (1,76; 2,62)	1-2=0,0008 1-3=0,0005 2-3=0,003
Активность α 2-макроглобулина, ИЕ/мг белка	0,007 (0,005; 0,010)	0,12 (0,11; 0,26)	0,23 (0,19; 0,30)	1-2=0,002 1-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	0,54 (0,37; 0,61)	18,67 (17,60; 28,90)	41,84 (38,43; 43,08)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	0,12 (0,10; 0,16)	2,64 (1,77; 5,02)	2,88 (2,32; 3,67)	1-2=0,004 1-3=0,0005 2-3 \geq 0,05
ТИМП-2, нг/мг белка	0,04 (0,04; 0,06)	0,89 (0,63; 1,61)	1,08 (0,79; 1,74)	1-2=0,002 1-3=0,002 2-3 \geq 0,05

белГОП – в 2,2 раза в селезенке, но повышено содержание галактозы в 4,7 раза относительно группы 2 (табл. 3). Особенностью реагирования ферментов в группе 3 оказалось увеличение активности гиалуронидаз в 1,8 раза, ММП – в 2,2 раза по сравнению с данными группы 2. При этом ингибиторы протеаз в селезенке оставались повышенными в отличие от печени и легких и не отличались от данных группы 2.

Надо отметить, что в селезенке мышей группы 2 наблюдалось наибольшее содержание гиалуронана, перлекана, свГОП и белГОП, ТИМП-1 и ТИМП-2, а также активность гиалуронидаз и ММП по сравнению с данными их в печени и легких (табл. 1, 2). Это обстоятельство свидетельствует о высокой чувствительности и реактивности ВКМ селезенки на инфицирование вакциной БЦЖ. После введения декстразида в селезенке в большей степени увеличивалось содержание уроновых кислот, галактозы, активность гиалуронидаз и ММП и сохранялось высоким содержание ингибиторов протеаз по сравнению с данными в печени и легких. В селезенке после введения декстразида снижалось содержание свГОП, тогда как в других органах увеличивался (печень) или оставался на уровне группы 2 (легкие).

Таким образом, при введении декстразида инфицированным мышам в селезенке наблюдались признаки снижения фиброза: уменьшение содержания белГОП, гиалуронана и перлекана. При этом отмеченное снижение деградации коллагенов при высокой активности ММП и гиалуронидаз, по всей видимости, связано с влиянием специфических ингибиторов ММП и $\alpha 2$ -МГ, содержание и активность которых в селезенке были повышены.

Результаты настоящего исследования показали, что декстразид оказывает влияние на обмен ВКМ в органах мышей, инфицированных *M. tuberculosis*, у которых были выявлены признаки фиброза. Они проявлялись в увеличении содержания гиалуронана (особенно в легких и селезенке), перлекана (в большей степени в легких), белГОП (в большей степени в селезенке), пепГОП (в большей степени в печени и легких). Содержание ТИМП и активность деградирующих ферментов были повышены, особенно в селезенке.

Введение декстразида в течение 3 мес. инфицированным ВСЖ мышам повлияло на обмен компонентов ВКМ, контролируемого ММП и ТИМП, и снижению фиброза в органах, которое достигалось различными механизмами. В печени мышей уменьшение фибротической ткани вызвано усилением деградации коллагенов, снижением содержания перлекана, появлением протеогликанов, имеющих большее содержание белка, уроновых кислот и галактозы. Эти изменения связаны с сохраняющейся высокой активностью ММП и дальнейшим увеличением активности гиалуронидаз на фоне снижения содержания специфических ингибиторов ММП (ТИМП-1 и ТИМП-2) и активности неспецифического ингибитора протеаз

($\alpha 2$ -МГ) относительно данных инфицированных мышей. В другом исследовании, где декстразид вводили в течение 6 мес. инфицированным мышам, уже через 3 мес. продемонстрирована высокая антимикобактериальная активность, которая проявлялась в уменьшении численности и диаметра гранулем, объемной плотности гранулем, количества микобактерий в гранулемах и свободных макрофагах, объемной плотности инфилтратов, объемной плотности локусов деструкции, объемной плотности микобактерий в гранулемах по сравнению с данными инфицированных мышей [6]. Иммуногистохимически выявлено снижение коллагена I и III типа относительно данных инфицированных мышей [9]. Наряду с этим уменьшалась объемная плотность коллагеновых и ретикулиновых волокон. Можно отметить, что антифибротический эффект декстразида проявлялся после 3 мес. введения (как показало наше исследование) и сохранялся после 6 мес. его применения [9].

В легких мышей после введения декстразида уменьшение фибротической ткани связано с усилением деградации коллагенов и подавлением их синтеза, снижением содержания гиалуронана и перлекана. Как и в печени, эти процессы можно рассматривать как результат высокой активности ММП и гиалуронидаз, большим снижением содержания ингибиторов протеаз (в легких ТИМП-2 и $\alpha 2$ -МГ снижены в 2 раза больше, чем в печени). В эксперименте, в котором декстразид вводили в течение 2 мес., через 4 мес. после инфицирования наблюдали снижение экспрессии трансформирующего фактора роста β [4]. Поскольку этот фактор роста является мощным индуктором фиброгенеза [13], то снижение его экспрессии может отразиться на степени фиброза.

При введении декстразида инфицированным мышам в селезенке также наблюдались признаки уменьшения фиброза за счет снижения синтеза коллагенов, содержания гиалуронана и перлекана. В отличие от печени и легких, в селезенке снижена также и их деградация. Другое отличие селезенки – растущая активность деградирующих ферментов и сохраняющееся на высоком уровне содержание ингибиторов протеаз по сравнению с данными в печени и легких. Отмеченные различия в содержании гиалуронана, уроновых кислот, фракций ГОП и ферментов (ММП, гиалуронидаз, ТИМП, $\alpha 2$ -МГ) в селезенке у инфицированных мышей и после введения им декстразида по сравнению с данными в печени и легких можно объяснить структурно-функциональными особенностями органа. Селезенка – самый крупный лимфоидный орган иммунной системы, выполняющий защитную функцию, связанную с фагоцитозом чужеродных тел, лимфо- и моноцитопозом, разрушением старых и поврежденных клеток крови. Наличие огромного числа воспалительных клеток в селезенке объясняет максимально высокую активность системы ММП/ТИМП (как

отмечалось выше ММП – в 34,6 раза, гиалуронидаз – в 38,7 раза) на введение вакцины БЦЖ. Введение декстразида не повлияло существенно на активность ферментов, тем не менее, вызвало снижение белГОП, свГОП, перлекана и гиалуронана, но увеличение галактозы и уроновых кислот в протеогликанах селезенки (табл. 3).

Во всех органах при введении декстразида снижалось содержание гепарансульфатного протеогликана – перлекана, который, как известно, постоянно присутствует в базальных мембранах [12]. Перлекан тесно связан с ламинином 1, нидогеном, коллагенами IV и XI типов, факторами роста [16], участвует в регуляции фиброгенеза [15]. Ранее были показаны корреляции перлекана не только с основными компонентами ВКМ, но и ферментами, регулируемыми метаболизмом ВКМ [3]. Значимое уменьшение его содержания после введения декстразида в изученных органах свидетельствует о снижении фиброза.

Заключение

Результаты настоящего исследования и данных литературы [6, 9] показали, что декстразид при хроническом БЦЖ-индуцированном воспалении проявляет антимикобактериальную и антифибро-

тическую активность. Механизмы антифибротического действия декстразида различались в органах мышей. В печени снижение фиброза достигалось преимущественно за счет деградации коллагенов, в легких – деградации коллагенов и подавления их синтеза, в селезенке – подавления синтеза. Изучение содержания фракций ГОП позволило судить о степени фиброза в органах и механизме его снижения при введении декстразида. Кроме того, во всех органах, особенно в легких, снижалось содержание гиалуронана и перлекана, что подтверждает уменьшение фиброза.

Изменения обмена коллагенов и протеогликанов связаны с системой локальной регуляции ВКМ. При введении декстразида в печени и особенно в селезенке отмечено усиление активности деградирующих ферментов (гиалуронидаз и ММП), тогда как в легких их активность оставалась повышенной на уровне инфицированных мышей. При этом в печени и легких было снижено содержание и активность ингибиторов протеаз (ТИМП-1, ТИМП-2 и α 2-МГ), в селезенке, наоборот, было повышено и соответствовало уровню инфицированных мышей. Определение отдельных фракций ГОП целесообразно при оценке эффективности и адекватности проводимой терапии фиброзно-воспалительных процессов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность к. м. н. А.В. Троицкому и его сотрудникам за предоставленные образцы декстразида.

Gratitude. The authors would like to express their gratitude to A.V. Troitskiy, Ph.D., and his colleagues for providing samples of dextrazide.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122032300155-4 с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и ЦКП «Спектрометрические измерения» ФИЦ ФТМ.

Funding. The work was performed as part of State Assignment No. 122032300155-4 using equipment from TSKP Sovremennyye Opticheskiye Sistemy i TSKP Spektrometricheskiye Izmereniya FITS FTM.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков А.С., Шкурупий В.А., Лядов Е.А., Певченко Б.В., Фролов А.В., Глазев Д.Ю. Оценка результатов доклинического исследования новой противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 57-62.
2. Ким Л.Б., Путятина А.Н., Русских Г.С. Реакция внеклеточного матрикса селезенки мышей при введении липосомальной формы декстразида в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 44-49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>
3. Ким Л.Б., Путятина А.Н., Русских Г.С. Роль перлекана в ремоделировании внеклеточного матрикса печени, легких и селезенки мышей после введения вакцины БЦЖ и липосомальной формы декстразида // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 207, № 11. – С. 204-210. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-204-210>
4. Кожин П.М., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Храпова М.В., Черданцева Л.А., Меньшикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий В.А. Экспрессия генов белков, сопряженных с фибропластическими процессами, в легких мышей при развитии туберкулезного воспаления // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 22-29. <https://doi.org/10.15372/SMMJ20190403>

REFERENCES

1. Zharkov A.S., Shkurupiy V.A., Lyadov E.A., Pevchenko B.V., Frolov A.V., Glazev D.Yu. Evaluation of the results of preclinical studies of a new anti-tuberculosis composition based on oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide. *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 57-62. (In Russ.)
2. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. A reaction of the mouse spleen extracellular matrix to administration of liposome-encapsulated dextrazide in stabilization period of BCG-induced inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 10, pp. 44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>
3. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. The role of perlecan in remodeling the extracellular matrix of the liver, lungs and spleen of mice after administration of BCG vaccine and the liposome-encapsulated dextrazide. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2022, vol. 207, no. 11, pp. 204-210. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-204-210>
4. Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Zaytseva N.S., Khrapova M.V., Cherdantseva L.A., Menshikova E.B., Troitskiy A.V., Shkurupiy V.A. Expression of protein genes participating in fibroplastic processes in mice lung during the development of tuberculous inflammation. *Sibirsky Nauchnyy Meditsinsky Zhurnal*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 22-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SMMJ20190403>

5. Пуяткина А.Н., Ким Л.Б., Русских Г.С. Оценка метаболизма коллагенов при экспериментальном БЦЖ-индуцированном туберкулезном воспалении // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 62-67. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-62-67>
6. Синявская А.М. Структурные изменения печени и легких мышей с БЦЖ-гранулематозом после введения различных композиций изониазида: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2023. – 21 с.
7. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование) // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 76-82.
8. Шевченко О.С., Овчаренко И.А., Швец О.Н. Динамика показателей деструкции легочной ткани и гормонального фона как маркер прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 110-115. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>
9. Шкурупий В.А., Синявская А.М., Троицкий А.В. Процессы деструкции и фибротические осложнения в печени мышей с БЦЖ-гранулематозом, леченных противотуберкулезными средствами // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2020. – Т. 170, № 10. – С. 476-481. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-10-476-481>
10. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Пашинцева Л.П., Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Определение активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в плазме крови человека унифицированным энзиматическим методом // Методы клинической биохимии: учебное пособие / под ред. В.Н. Ореховича. Москва: ЦОЛИУВ, 1982. – С. 22-26.
11. Chung C.U., Park D.I., Lee C.S., Jung S.S. Isoniazid and pulmonary fibrosis // Chin. Med. J. (Engl.). – 2015. – Vol. 128, № 5. – P. 702-703. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151695>
12. Farach-Carson M.C., Warren C.R., Harrington D.A., Carson D.D. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue // Matrix Biol. – 2014. – № 34. – P. 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.08.004>
13. Frangogiannis N.G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis // J. Exp. Med. – 2020. – Vol. 217, № 3. – P. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
14. Kathamuthu G.R., Moideen K., Kumar N.P., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Altered systemic levels of acute phase proteins in tuberculous lymphadenitis and modulation after treatment // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233426>
15. Lord M.S., Tang F., Rnjak-Kovacina J., Smith J.G.W., Melrose J., Whitelock J.M. The multifaceted roles of perlecan in fibrosis // Matrix Biol. – 2018. – № 68-69. – P. 150-166. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.013>
16. Melrose J. Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2020. – № 128. – P. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
17. Nishizawa Y., Yasui M., Yamamori C., Tagami A., Fujimura M., Nakao S. A case of successful desensitization therapy for isoniazid-induced pneumonitis // Nihon. Kokyuki. Gakkai. Zasshi. – 2004. – Vol. 42, № 7. – P. 649-654.
18. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Fibrogenesis in granulomas and lung interstitium in tuberculous inflammation in mice // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 156, № 6. – P. 731-775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2435-y>
19. Shkurupij A.V., Troickij A.V., Potapova O.V., Luzgina N.G. Eurasian patent EA 011717 B1 from 28.04.2009. «A method for production of conjugate of dialdehydedextran with Isoniazid». 2009.
20. Vilchêze C., Jacobs W.R.Jr. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Mol. Biol. – 2019. – Vol. 431, № 18. – P. 3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
21. Wang P., Pradhan K., Zhong X.B., Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity // Acta Pharm. Sin. B. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
22. Zhuang X., Li L., Liu T., Zhang R., Yang P., Wang X., Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review // Front. Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 1037814. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>
5. Putyatina A.N., Kim L.B., Russkikh G.S. Assessing the collagen metabolism in experimental BCG-induced tuberculous inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-62-67>
6. Sinyavskaya A.M. *Strukturnyye izmeneniya pecheni i legkikh myshey s BTSZH-granulematozom posle vvedeniya razlichnykh kompozitsiy izoniazida: Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Structural changes in the liver and lungs of mice with the BCG granulomatosis after administration of various compositions of isoniazid. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2023, 21 p.
7. Usov K.I., Yushkov G.G., Mashanov A.V. Acute toxicity of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 76-82. (In Russ.)
8. Shevchenko O.S., Ovcharenko I.A., Shvets O.N. Dynamics of the indicators of lung destruction and hormonal background as a predictive marker of the effectiveness of multidrug resistant tuberculosis treatment. *Vestnik Avitsenny (Avicenna Bulletin)*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 110-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>
9. Shkurupiy V.A., Sinyavskaya A.M., Troitskiy A.V. Destructive processes and fibrotic complications in liver of mice with BSG-induced granulomatosis treated by anti-tuberculous drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2020, vol. 170, no. 10, pp. 476-481. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-10-476-481>
10. Yarovaya G.A., Dotsenko V.L., Pashintseva L.P., Nartikova V.F., Paskhina T.S. *Opredeleyeniye aktivnosti α 1-antitripsina i α 2-makroglobulina v plazme krovi cheloveka unifikirovannym enzimaticheskim metodom. Metody klinicheskoy biokhimii: uchebnoye posobiye.* [Testing the activity of α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin in human blood plasma by a unified enzymatic method. Clinical Biochemistry Methods. Textbook]. V.N. Orekhovich, eds., Moscow, TSOLIU V Publ., 1982, pp. 22-26.
11. Chung C.U., Park D.I., Lee C.S., Jung S.S. Isoniazid and pulmonary fibrosis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2015, vol. 128, no. 5, pp. 702-703. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151695>
12. Farach-Carson M.C., Warren C.R., Harrington D.A., Carson D.D. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue. *Matrix Biol.*, 2014, no. 34, pp. 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.08.004>
13. Frangogiannis N.G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 3, pp. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
14. Kathamuthu G.R., Moideen K., Kumar N.P., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Altered systemic levels of acute phase proteins in tuberculous lymphadenitis and modulation after treatment. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 5, pp. e0233426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233426>
15. Lord M.S., Tang F., Rnjak-Kovacina J., Smith J.G.W., Melrose J., Whitelock J.M. The multifaceted roles of perlecan in fibrosis. *Matrix Biol.*, 2018, no. 68-69, pp. 150-166. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.013>
16. Melrose J. Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2020, no. 128, pp. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
17. Nishizawa Y., Yasui M., Yamamori C., Tagami A., Fujimura M., Nakao S. A case of successful desensitization therapy for isoniazid-induced pneumonitis. *Nihon. Kokyuki. Gakkai. Zasshi*, 2004, vol. 42, no. 7, pp. 649-654.
18. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Fibrogenesis in granulomas and lung interstitium in tuberculous inflammation in mice. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, vol. 156, no. 6, pp. 731-775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2435-y>
19. Shkurupij A.V., Troickij A.V., Potapova O.V., Luzgina N.G. Eurasian patent EA 011717 B1 from 28.04.2009. A method for production of conjugate of dialdehydedextran with Isoniazid. 2009.
20. Vilchêze C., Jacobs W.R.Jr. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Biol.*, 2019, vol. 431, no. 18, pp. 3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
21. Wang P., Pradhan K., Zhong X.B., Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm. Sin. B.*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
22. Zhuang X., Li L., Liu T., Zhang R., Yang P., Wang X., Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Front. Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 1037814. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2
Тел. + 7(383)274-94-97

Ким Лена Борисовна

Д. м. н., главный научный сотрудник,
руководитель группы биохимии соединительной ткани
отдела общей патологии
E-mail: lbkim@freftm.ru

Пулятина Анна Николаевна

К. м. н., научный сотрудник группы биохимии
соединительной ткани отдела общей патологии
E-mail: anputyatina@freftm.ru

Русских Галина Сергеевна

К. б. н., старший научный сотрудник лаборатории
медицинской биотехнологии
E-mail: russkikh_g@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Federal Research Center of Fundamental
and Translational Medicine
2 Timakova St., Novosibirsk, 630060
Phone: + 7(383)274-94-97*

Lena B. Kim

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher,
Head of Connective Tissue Biochemistry Group,
General Pathology Department
Email: lbkim@freftm.ru*

Anna N. Putyatina

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Connective
Tissue Biochemistry Group, General Pathology Department
Email: anputyatina@freftm.ru*

Galina S. Russkikh

*Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Medical Biotechnological Laboratory
Email: russkikh_g@mail.ru*

Поступила 11.06.2024

Submitted as of 11.06.2024



Анализ летальных исходов в противотуберкулезном стационаре

О.А. ВОРОБЬЕВА¹, Е.Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА^{1,2}, Н.Ю. РОЖКОВА¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

² ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику клинической структуры туберкулеза, сопутствующей патологии, причин летальных исходов в противотуберкулезном стационаре для выявления основных направлений медицинской деятельности по снижению летальности и смертности от туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен анализ 2724 летальных исходов в стационарах ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» (ОГБУЗ ИОКТБ) за восьмилетний период (2016-2023 гг.).

Результаты исследования. За последние 8 лет в стационаре ОГБУЗ ИОКТБ наметилась положительная тенденция снижения частоты летальных исходов среди больных туберкулезом. Среди 2724 умерших у 1863 (51,2%) туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией 4В или терминальной стадии, что приводило к быстрому летальному исходу (до 1 месяца) на фоне прогрессирования болезни, развития острой сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности. Среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции преобладающее влияние на показатель летальности оказывал фиброзно-кавернозный туберкулез. Среди мероприятий, способствующих снижению летальности и смертности больных туберкулезом, определены: профилактика туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ, увеличение их охвата АРТ, раннее выявление туберкулеза, независимо от ВИЧ-статуса, разбор всех случаев несвоевременного выявления туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, социально значимые заболевания.

Для цитирования: Воробьева О.А., Зоркальцева Е.Ю., Рожкова Н.Ю. Анализ летальных исходов в противотуберкулезном стационаре // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 88–93. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-88-93>

Analysis of Lethal Outcomes in a TB Hospital

О.А. VOROBIEVA¹, E.YU. ZORKALTSEVA^{1,2}, N.YU. ROZHKOVA¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health, Irkutsk, Russia

² Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study changes in the clinical structure of tuberculosis, concomitant pathology, and causes of death in a TB hospital in order to identify main areas of medical activity aimed to reduce tuberculosis lethality and mortality.

Subjects and Methods. 2,724 lethal outcomes in in-patient units of Irkutsk Regional Clinical TB Hospital were analyzed over the period of eight years (2016-2023).

Results. Over the past 8 years in Irkutsk Regional Clinical TB Hospital, a positive trend towards decrease in the incidence of lethal outcomes among tuberculosis patients has been observed. Among the 2,724 lethal outcomes, 1,863 (51.2%) had tuberculosis with concomitant HIV infection of stage 4B or terminal stage, which led to rapid death (within 1 month) against the background of the disease progression and development of acute cardiac, respiratory and multiple organ failure. Among HIV-negative tuberculosis patients, fibrous-cavernous tuberculosis had a predominant influence on the mortality. The following measures that contribute to reducing mortality and lethality in tuberculosis patients have been identified: prevention of tuberculosis in people living with HIV, increasing their coverage with ART, early detection of tuberculosis regardless of HIV status, and analysis of all cases of untimely detection of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, socially significant diseases.

For citation: Vorobieva O.A., Zorkaltseva E.Yu., Rozhkova N.Yu. Analysis of lethal outcomes in a TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 88–93. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-88-93>

Для корреспонденции:
Воробьева Ольга Александровна
E-mail: doctorvorobeva@yandex.ru

Correspondence:
Olga A. Vorobieva
Email: doctorvorobeva@yandex.ru

Введение

При оценке эпидемической ситуации по туберкулезу особое внимание уделяется показателям заболеваемости и смертности, поскольку их регулярный мониторинг необходим для понимания процессов, протекающих в системе оказания противотуберкулезной помощи, планированию дальнейших мероприятий [2]. Территориальная заболеваемость и смертность туберкулезом в Российской Федерации постоянно снижаются [7]. Подобная же тенденция наблюдается и в Иркутской области, но показатели по-прежнему хуже среднероссийских [4].

Летальный исход в условиях стационара относится к наиболее значимому неблагоприятному результату лечения больных туберкулезом. На показатель летальности влияют такие причины, как: своевременность диагностики заболевания; ранее выявление лекарственной устойчивости возбудителя; наличие сопутствующей патологии [1]. Наиболее негативное влияние оказывают наличие ВИЧ-инфекции [5, 7] и неблагоприятная история предыдущего лечения (прерывание курса химиотерапии) [3]. Для выявления же факторов, влияющих на снижение внутрибольничной летальности, требуется изучение клинической структуры туберкулеза у умерших, причин их смерти, основных тенденций показателя летальности [10]. Раннее выявление туберкулезной инфекции у лиц, живущих с ВИЧ, позволяет предотвратить заболевание туберкулезом и, соответственно, снизить летальные исходы от него [8, 9, 11]. Для снижения риска прогрессирования туберкулеза, предотвращения рецидивов заболевания и летального исхода целесообразно своевременно начинать применение антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-положительных пациентов, а также контролировать адекватность назначенной химиотерапии туберкулеза и формировать повышение мотивации пациентов к лечению [3, 4, 9].

Цель исследования

Изучить динамику клинической структуры туберкулеза, сопутствующей патологии, причин летальных исходов в противотуберкулезном стационаре для выявления основных направлений медицинской деятельности по снижению летальности и смертности от туберкулеза.

Материалы и методы

За восьмилетний период (2016-2023 гг.) в стационаре ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» (ОГБУЗ ИОКТБ) было

зарегистрировано 2724 (9,8%) случая летального исхода из 27900 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении. Для проведения анализа все случаи летальных исходов распределены в две группы в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Среди умерших от туберкулеза без ВИЧ-инфекции (группа ВИЧ-) мужчин было 71,2%, женщин – 28,8%, в возрасте 0-17 лет было 0,2%, 18-59 лет – 90,0%, 60 лет и старше – 10,0% пациентов. Среди умерших сочетание ТБ и ВИЧ-инфекции (группа ВИЧ+) доля мужчин составила 74,8%, женщин – 25,2%, все были в возрасте 18-59 лет.

Из медицинских документов следует, что все пациенты при поступлении в стационар были обследованы в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых». Микробиологическое исследование включало: люминесцентную микроскопию; молекулярно-генетический метод (GeneXpert) с определением маркеров устойчивости к рифампицину в ДНК МБТ; посевы на плотные и жидкие (ВАСТЕС) питательные среды. Методы лучевой диагностики включали рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК). Все пациенты при госпитализации обследованы на ВИЧ и при положительном результате были консультированы врачом-инфекционистом в стационаре.

Статистическая обработка: данные по группам сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки тенденции изменения временных рядов был проведен непараметрический тест Манна-Кендалла. Для сравнения средних абсолютных величин использовали Т-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

В Иркутской области в период с 2016 по 2023 гг. показатель заболеваемости туберкулезом снизился с 108,4 до 52,2 на 100 тыс. населения, показатель смертности – с 20,2 до 6,6 на 100 тыс. населения, при этом показатели остаются в 1,7-2 раза выше среднероссийского уровня. На этом фоне зафиксирован показатель стационарной летальности – снизился с 11,6% до 8,0% (табл. 1), то есть произошло статистически значимое снижение на 3,6% ($\chi^2=27,8$; $p<0,0001$). Статистически значимый тренд также подтвержден с помощью теста Манна-Кендалла (Tau= -0,7857; $p=0,0094$).

Среди 2724 умерших пациентов 2452 (90,0%) были трудоспособного возраста (18-60 лет). В 2016-2018 гг. в числе умерших было 4 (0,2%) детей. Половой состав по годам оставался практически неизменным, всего среди умерших было 1940/2724

Таблица 1. Летальность за период 2016-2023 гг. в стационаре ОГБУЗ ИОКТБ

Table 1. Lethality in 2016-2023 in in-patient units of Irkutsk Regional Clinical TB Hospital

Годы	Находилось на лечении из них:			
	выписано		умерло	
	абс.	%	абс.	%
2016	3932*	88,4	516*	11,6
2017	3455	88,5	449	11,5
2018	3438	89,3	414	10,7
2019	3137	89,9	353	10,1
2020	2994	92,2	256	7,8
2021	2713	90,9	270	9,1
2022	2657	92,3	222	7,7
2023	2850	92,0	244	8,0
Итого:	25176*	90,2	2724*	9,8

* $\chi^2=27,8; p<0,0001$

* $\chi^2=27,8; p<0,0001$

(71,2%) лиц мужского пола. За вышеуказанный период среди 27900 поступивших на стационарное лечение больных туберкулезом у 14272 (51,2%) имелось сочетание с ВИЧ-инфекцией. В табл. 2 представлены показатели летальности среди больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

Из представленных в табл. 2 показателей видно, что за указанный период у 68,4% умерших больных имелось сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, при этом она была в 4В или 5 (терминальной) стадиях. Число умерших с ТБ и ВИЧ-инфекцией статистически значимо выше числа умерших от ТБ без ВИЧ-инфекции, $p<0,0001$. Рассмотрение тенденций

Таблица 2. Структура умерших больных туберкулезом в противотуберкулезном стационаре

Table 2. The structure of tuberculosis patients died in a TB hospital

Годы	Умерло (n=2724)					
	ТБ и ВИЧ-инфекция		ТБ без ВИЧ-инфекции		Не от ТБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2016	336	65,1	151	29,3	29	5,6
2017	310	69,0	80	17,8	59	13,2
2018	301	72,7	52	12,6	61	14,7
2019	249	70,6	52	14,7	52	14,7
2020	162	63,3	44	17,2	50	19,5
2021	182	67,4	43	15,9	45	16,7
2022	169	76,1	29	13,1	24	10,8
2023	154	63,1	55	22,5	35	14,4
Всего:	1863*	68,4	506*	18,6	355	13,0

* - $\chi^2=707,5; p<0,0001$

* - $\chi^2=707,5; p<0,0001$

Таблица 3. Структура клинических форм туберкулеза у умерших больных за период 2016-2023 гг.

Table 3. Structure of clinical forms of tuberculosis in those died in 2016-2023

Клинические формы туберкулеза (приоритетная)	ТБ и ВИЧ-инфекция		ТБ без ВИЧ-инфекции	
	абс.	%	абс.	%
Очаговый	4	0,2	0	0
Инfiltrативный *	475	25,5	92	18,2
Диссеминированный**	667	35,8	91	18,0
Милярный	66	3,5	1	0,2
Фиброзно-кавернозный**	136	7,3	260	51,4
Казеозная пневмония*	34	1,8	37	7,3
Цирротический	0	0	1	0,2
Туберкулез ЦНС**	423	22,8	24	4,7
Эмпиема плевры	23	1,2	0	0
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	3	0,2	0	0
Туберкулез костей и суставов, туберкулез периферических лимфатических узлов	32	1,7	0	0
Всего	1863	100,0	506	100,0

* - $p\chi^2<0,001$; ** - $p\chi^2<0,0001$; учет клинических форм велся по приоритетной форме, по которой кодировался клинический диагноз

* - $p\chi^2<0,001$; ** - $p\chi^2<0,0001$; Clinical forms were registered using the priority form according to which the clinical diagnosis was coded

летальности в стационаре за 2016-2023 гг. в группах: умершие с ТБ и ВИЧ-инфекцией; умершие с ТБ без ВИЧ-инфекции; умершие не от туберкулеза – не выявило статистически значимых различий в динамике (тест Манна-Кендалла, $p>0,05$ для каждой группы). Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, остается основной причиной летальности в противотуберкулезном стационаре. Структура клинических форм у пациентов, умерших от ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и от ТБ без ВИЧ-инфекции, за восьмилетний период представлена в табл. 3.

Как представлено в табл. 3, у 84,1% пациентов с ВИЧ-инфекцией были распространенные процессы – инfiltrативный; диссеминированный туберкулез в легких или туберкулез центральной нервной системы (25,5%, 35,5% и 22,8% соответственно). Очаговая форма в легких и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составляли всего по 0,2%.

За период 2016-2023 гг. в стационаре умерли 1863 пациента с ВИЧ-инфекцией. Из них впервые выявленный туберкулез был у 1490 (80,0%), рецидив туберкулеза – у 280 (15,0%), случаи повторного лечения туберкулеза – у 93 (5,0%). Не получали антиретровирусную терапию (АРТ) до данной госпитализации 1584 (85,0%) пациентов, не проходили флюорографическое обследование более двух лет 1605 (86,2%). За период 2016-2023 гг. в стационаре от ТБ умерло 506 пациентов с ВИЧ-отрицатель-

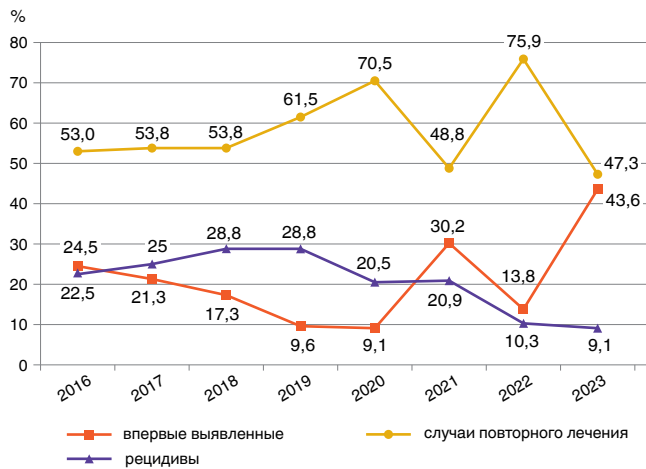


Рис. 1. Динамика категорий больных, умерших от туберкулеза без ВИЧ-инфекции с 2016 по 2023 гг.

Fig. 1. Changes in the categories of HIV-negative patients who died of tuberculosis in 2016-2023

ным статусом. Летальный исход чаще всего был при фиброзно-кавернозных формах туберкулеза, реже – при инфильтративной и диссеминированной (51,4%; 18,2%; 18,0% соответственно). На момент данной госпитализации у 113/506 (22,3%) человек был впервые выявленный ТБ, у 110/506 (21,7%) – рецидив ТБ, у 283/506 (55,9%) – случаи повторного лечения ТБ.

В динамике (рис.1) установлены статистически значимые тренды: рост летальных исходов среди впервые выявленных больных ТБ ($\chi^2=7,1$; $p<0,008$); снижение – среди больных с рецидивом ТБ ($\chi^2=4,74$; $p=0,03$). Изменения частоты летальных исходов среди больных с повторно леченным ТБ, за 8 не наблюдалось.

При анализе структуры клинических форм туберкулеза в динамике среди больных, умерших от туберкулеза без ВИЧ-инфекции, установлено, что

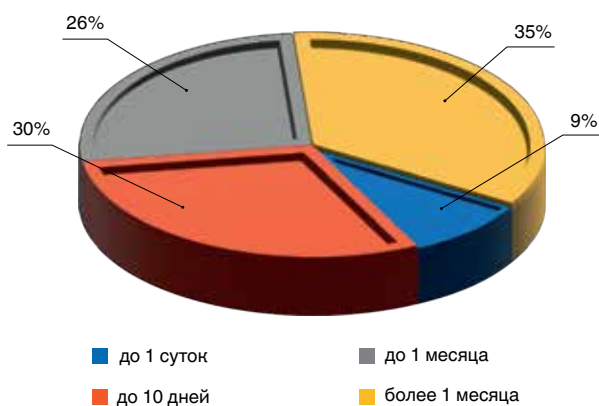


Рис. 2. Сроки пребывания в стационаре больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией до летального исхода в период 2016-2023 гг.

Fig. 2. Duration of hospital stay of HIV-positive tuberculosis patients before a lethal outcome in 2016-2023

к 2023 г. произошел достоверный прирост диссеминированных форм – с 13,9% до 32,6% ($\chi^2=9,3$; $p=0,003$). Одновременно произошло уменьшение в структуре фиброзно-кавернозной формы туберкулеза с 46,6% до 30,9% ($p<0,05$).

Средняя длительность койко/дня в стационаре больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией до наступления летального исхода составила $39,8\pm 3,5$, при этом у 1205/1863 (64,7%) сроки были от 1 суток до 1 месяца (рис. 2).

Сроки стационарного лечения до летального исхода у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции были от 1 суток до 3 месяцев, средняя длительность пребывания составила $59,1\pm 3,7$ койко/дня. В табл. 4 представлены основные причины летального исхода у всех пациентов с туберкулезом, умерших в стационаре за период с 2016 по 2023 гг.

Таблица 4. Основные причины смерти пациентов в противотуберкулезном стационаре

Table 4. Main causes of death of patients in a TB hospital

Причины смерти	абс.	%
Прогрессирование болезни	601	22,1
Легочное кровотечение	58	2,1
Хроническая сердечная недостаточность	150	5,5
Острая сердечная недостаточность	141	5,2
Дыхательная недостаточность	510	18,7
Отек головного мозга	561	20,6
Печеночная недостаточность	68	2,5
Полиорганная недостаточность	564	20,7
Почечная недостаточность	2	0,1
Прочие причины	69	2,5
Всего:	2724	100,0

Из табл. 4 видно, что наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов были прогрессирование болезни при распространенном туберкулезе, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, развитие осложнений в виде отека головного мозга, острой сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности. В динамике с 2016 по 2023 гг. отмечено увеличение частоты таких причин смерти, как прогрессирование туберкулеза ($\chi^2=4,9$; $p=0,026$), дыхательная ($\chi^2=12,2$; $p<0,001$) и полиорганная недостаточность ($\chi^2=113,6$; $p<0,0001$). Увеличение в указанный период в структуре летальных исходов доли острой сердечной недостаточности имеет выраженный тренд по тесту Манна-Кендалла ($\text{Tau} = -0,6071$; $p=0,0478$). Несмотря на небольшой процент в структуре основных причин летального исхода, также значимым оказался рост летальности от хронической сердечной недостаточности ($\chi^2=11,2$; $p<0,001$) в период с 2016 по 2023 гг.

Выводы

На фоне постепенного снижения заболеваемости туберкулезом с 2015 г. в Иркутской области в период с 2016 по 2023 гг. также имела положительная тенденция снижения частоты летальных исходов в стационаре ОГБУЗ ИОКТБ ($\chi^2=27,8$; $p<0,0001$);

Среди госпитализированных в 2016-2023 гг. в стационары ОГБУЗ ИОКТБ пациентов с туберкулезом 51,2% имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию 4В и терминальной стадий, из них 85,0% не получали до момента госпитализации по поводу туберкулеза антиретровирусную терапию в связи с отказом пациента, либо с выявлением ВИЧ-инфекции одновременно с туберкулезом. У 65,0% больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией наблюдался летальный исход в течение 1 месяца от момента госпитализации. Это указывает на необходимость повышения эффективности работы по профилактике туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ, и по их охвату АРТ. Из отрицательных тенденций следует отметить увеличение частоты летальных

исходов среди впервые выявленных больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции с 24,5% в 2016 г. до 43,6% к 2023 году ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$). Из этого следует, что медицинские организации первичной медико-санитарной помощи должны усилить работу по раннему выявлению туберкулеза и разбору всех случаев несвоевременного выявления туберкулеза.

Фиброзно-кавернозный туберкулез продолжает оказывать превалирующее влияние на показатель летальности среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, что требует усиления контроля приверженности больных к лечению со стороны врачей-фтизиатров и своевременного определения лекарственной устойчивости возбудителя, особенно у больных, прервавших лечение, с прогрессированием туберкулеза на фоне лечения, при выявлении рецидива туберкулеза.

В качестве основных причин смерти больных туберкулезом в стационаре в период 2016 – 2023 гг. в Иркутской области следует считать прогрессирование туберкулеза, позднее выявление ВИЧ-инфекции, острую сердечную, дыхательную и полиорганную недостаточность.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А., Бурькин В.С., Кудрина В.Г., Урушадзе Н.Д. Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т 102, № 6. – С. 40-47.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12
3. Громов А.В., Стерликов С.А., Михайлова Ю.В. Факторы риска летального исхода от туберкулеза в субъекте с низкой плотностью населения (Камчатском крае) // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 48-55.
4. Зоркальцева Е.Ю., Егорова Ю.О. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 32-35.
5. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / ред. И.А. Васильева/ Москва, 2020. – 152 с.
6. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24.
7. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколов Е.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: оба хуже // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3-8.
8. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С.229-235.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A., Burykhin V.S., Kudrina V.G., Urushadze N.D. Lethal risk factors in patients with rifampicin resistant tuberculosis according to Federal Register of Tuberculosis Cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 40-47. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)
3. Gromov A.V., Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V. Risk factors of lethal outcomes of tuberculosis in a region with low population density (Kamchatskiy Krai). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 6, pp. 48-55. (In Russ.)
4. Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O. Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 32-35. (In Russ.)
5. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyvaylenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
6. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15-24. (In Russ.)
7. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolov E.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: both are worse. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
8. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnosics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatrics*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.)

9. Фролова О.П., Шарикова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Ершова Н.Г. Оптимизация выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 29-33
10. Фролова О.П., Шарикова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Агапитова В.А., Зубова Е.Д. Причины поздней диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 30-34
11. 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, Supplement*. 2013. – Vol. 42. № S57. – P. 1995.
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40. – № S56. – P. 416.
13. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.
9. Frolova O.P., Sharikova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Ershova N.G. Detection, diagnostics and prevention of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 4, pp. 29-33. (In Russ.)
10. Frolova O.P., Sharikova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Agapitova V.A., Zubova E.D. Causes of late diagnosis of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 30-34. (In Russ.)
11. 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, Supplement*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.
13. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100*

Воробьева Ольга Александровна

*Д. м. н., профессор кафедры туберкулеза
и инфекционных болезней
E-mail: doctorvorobeva@yandex.ru*

Зоркальцева Елена Юльевна

*Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой туберкулеза
и инфекционных болезней, врач ФГБУ «Научный центр
проблем здоровья семьи и репродукции человека»
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru*

Рожкова Нина Юрьевна

*Старший преподаватель кафедры педагогических
и информационных технологий
E-mail: rozhkova2001@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch of Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education, Russian Ministry of Health
100 Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049*

Olga A. Vorobieva

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Tuberculosis
and Infectious Diseases Department
Email: doctorvorobeva@yandex.ru*

Elena Yu. Zorkaltseva

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis and Infectious Diseases Department,
Research Center of Family Health
and Reproduction Problems
Email: zorkaltsewa@mail.ru*

Nina Yu. Rozhkova

*Senior Lecturer at Department of Pedagogical
and Information Technologies
Email: rozhkova2001@mail.ru*

Поступила 15.04.2025

Submitted as of 15.04.2025



Сравнительное исследование шести иммунологических тестов для диагностики туберкулеза у различных групп пациентов

А.А. ГОРДЕЕВ¹, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, С.В. СМЕРДИН^{1,2}, А.П. ТКАЧУК³, В.А. МАНУЙЛОВ^{4,5},
А.М. КУДРЯШОВА⁶, Б.С. ЧЕРЕПОВИЧ⁶, О.В. БОРИСОВА⁶

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

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

⁴ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамален» МЗ РФ, Москва, РФ

⁵ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, РФ

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить результаты шести тестов по иммунологической диагностике туберкулезной инфекции (ТИ): внутрикожных проб (Манту с 2 ТЕ ППД-Л; тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест)) и лабораторных тестов IGRA (T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, STANDARD E TB-Feron и ИГРА-ТБ) в группах лиц с высоким и низким риском ТИ и больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Исследование проводили в июне 2023 г. В исследование было включено 100 человек старше 18 лет. В группу с низкой вероятностью ТИ (ТИ НВ), $n=50$ вошли регулярно обследуемые медработники, которые в течение 2 лет не имели положительных результатов на кожный тест с Диаскинтестом или любой тест IGRA. В группу с высокой вероятностью ТИ (ТИ ВВ), $n=25$ вошли лица, имевшие последние 2 года положительные результаты на кожный тест с Диаскинтестом или любой тест IGRA. В группу ТБЛ, $n=25$ вошли больные с туберкулезом легких, находившиеся в стационаре.

Результаты. Результаты пробы с препаратом Диаскинтест хорошо согласуются (на уровне 88-92%) с результатами IGRA-тестов (STANDARD E TB-Feron, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ), результаты которых также совпадают между собой в 86-88% случаев. Согласованность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с другими тестами оказалась ниже (57,9-70,5%). Результаты T-SPOT®.TB совпадали с кожными пробами лишь в 61,5-64,2% случаев, с другими IGRA-тестами – в 72,3-75,9%. При этом установлено, что лучше всего интерпретировать результаты удавалось при выполнении STANDARD E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus, ИГРА-ТБ (100/100,100/100, 99/100 соответственно), хуже – при пробах с Диаскинтестом (95/100), T-SPOT®.TB (83/100) и Манту (78/100). Тест T-SPOT®.TB и проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л показали лучшие результаты в группе ТБЛ (88% и 76% положительных результатов соответственно), но при этом в группе ТИ НВ (предположительно без ТИ) было всего 50% и 32% отрицательных результатов соответственно. При скрининге условно здоровых участников исследования (группа ТИ НВ) проба с препаратом Диаскинтест и все IGRA-тесты (кроме T-SPOT®.TB) показали хорошую согласованность отрицательных результатов (на уровне 88-90%).

Ключевые слова: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), тест T-SPOT®.TB, тест QuantiFERON®-TB Gold Plus, тест STANDARD E TB-Feron, тест ИГРА-ТБ, туберкулез, диагностика.

Для цитирования: Гордеев А.А., Плеханова М.А., Смердин С.В., Ткачук А.П., Мануйлов В.А., Кудряшова А.М., Черепович Б.С., Борисова О.В. Сравнительное исследование шести иммунологических тестов для диагностики туберкулеза у различных групп пациентов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 94–102. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-94-102>

A Comparative Study of Six Immunological Tests for the Diagnosis of Tuberculosis in Different Patient Groups

А.А. ГОРДЕЕВ¹, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, С.В. СМЕРДИН^{1,2}, А.П. ТКАЧУК³, В.А. МАНУЙЛОВ^{4,5},
А.М. КУДРЯШОВА⁶, Б.С. ЧЕРЕПОВИЧ⁶, О.В. БОРИСОВА⁶

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

⁴ The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁵ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁶ I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare results of six tests for immunological diagnosis of tuberculosis infection (TBI): intradermal tests (Mantoux with 2 TU PPD-L; test with tuberculous recombinant allergen (Diaskintest)) and IGRA laboratory tests (T-SPOT[®].TB, QuantiFERON[®]-TB Gold Plus, STANDARD E TB-Feron, and IGRA-TB) in groups of individuals with high and low risk of TBI and pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. The study was conducted in June of 2023. 100 people above 18 years old were enrolled in the study. The low probability group (TBI LPG), $n=50$, included regularly examined healthcare workers who had not responded positively to Diaskintest skin or any IGRA test for the previous 2 years. The high probability group (TBI HPG), $n=25$, included individuals who had responded positively to Diaskintest or any IGRA test for the previous 2 years. The PTB Group, $n=25$, included patients with pulmonary tuberculosis who were admitted to hospital.

Results. The results of Diaskintest correlated well (at a level of 88-92%) with the results of IGRA tests (STANDARD E TB-Feron, QuantiFERON[®]-TB Gold Plus, and IGRA-TB), the results of which also coincided with each other in 86-88% of cases. The consistency of Mantoux test with 2 TU PPD-L with other tests was lower (57.9-70.5%). The results of T-SPOT[®].TB coincided with skin tests in only 61.5-64.2% of cases, and with other IGRA tests in 72.3-75.9% of cases. It has been established that the results were best interpreted when using STANDARD E TB-Feron IGRA, QuantiFERON[®]-TB Gold Plus, and IGRA-TB (100/100, 100/100, and 99/100, respectively), and worse when using Diaskintest (95/100) and T-SPOT[®].TB (83/100) and Mantoux test (78/100). The T-SPOT[®].TB test and Mantoux test with 2 TU PPD-L showed the best results in the PTB group (88% and 76% positive results, respectively), but in the high probability group (presumably without TBI), only 50% and 32% negative results were observed, respectively. When screening conditionally healthy study participants (TBI LPG), Diaskintest and all IGRA tests (except T-SPOT[®].TB) showed good agreement of negative results (at 88-90%).

Key words: Mantoux test with 2 TU PPD-L, test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest), T-SPOT[®].TB test, QuantiFERON[®]-TB Gold Plus test, STANDARD E TB-Feron test, IGRA-TB test, tuberculosis, diagnosis.

For citation: Gordeev A.A., Plekhanova M.A., Smerdin S.V., Tkachuk A.P., Manuylov V.A., Kudryashova A.M., Cherepovich B.S., Borisova O.V. A comparative study of six immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in different patient groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 94–102. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-94-102>

Для корреспонденции:

Плекханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:

Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Примерно у 5-10% людей после инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в течение 2-5 лет разовьется туберкулез [6]. Состояние, связанное с наличием МБТ в организме, определяемое по наличию иммунного ответа организма человека на микобактериальные антигены [5, 7], при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза, получило название туберкулезной инфекции (ТИ) [15]. Диагностика ТИ важна для контроля за ее состоянием и формирования групп риска по развитию туберкулеза (ТБ) [7].

Не существует «золотого стандарта» диагностики ТИ [4]. Наибольшее распространение получили кожные пробы со специфичными для *Mycobacterium tuberculosis* белками ESAT6-CFP10 (препарат Диаскинтест) [2], а также тесты с этими же белками, основанные на технологии IGRA (interferon-gamma release assay) [7]. В отличие от этих тестов, при пробе Манту с 2 ТЕ PPD-L [5] ис-

пытуемому вводят внутрикожно препарат из фильтра культуры *M. tuberculosis* и *M. bovis* (PPD-L). Этот тест дает перекрестную реакцию на вакцинацию штаммом *M. bovis* BCG, поэтому отличается низкой специфичностью. Основными недостатками кожных проб является субъективность учета результатов и необходимость повторного визита к врачу.

IGRA-тесты лишены перечисленных недостатков, но более дорогие и требуют оснащенной лаборатории. В этих тестах производят стимуляцию Т-лимфоцитов крови микобактериальными антигенами *in vitro*, после чего измеряют уровень гамма-интерферона (ИНФ- γ), продуцируемого лимфоцитами в ответ. В России зарегистрированы четыре IGRA-теста. В тесте T-SPOT[®].TB выделяют мононуклеарную фракцию крови, проводят стимуляцию ее антигенами в культуре, а затем детектируют клетки, выделяющие ИНФ- γ методом ELISpot [14]. В других наборах антигены для стимуляции нанесены непосредственно внутрь вакуумной пробирки для забора крови, а определение ИНФ- γ осу-

ществляется иммуноферментным методом. К таковым относится QuantiFERON®-TB Gold (и его усовершенствованный вариант QuantiFERON®-TB Gold Plus, который содержит пробирку для стимуляции не только CD4+ лимфоцитов, но и СВ8+) [4, 12] и STANDARD E TB-Feron, отличающийся от QuantiFERON®-TB Gold Plus тем, что использует не пептидные стимуляторы, соответствующие иммунодоминантным Т-клеточным эпитопам ESAT6 и CFP10, а соответствующие рекомбинантные белки (с добавлением TB7.7) [9]. Недавно был зарегистрирован отечественный набор ИГРА-ТБ, использующий пептиды для стимуляции CD4+ лимфоцитов и CD8+ в одной пробирке.

Регулярно выходят работы, посвященные сравнению результатов различных тестов в одной и той же группе пациентов. Например, Venkatappa T.K., et al. [12] сравнивали тест QuantiFERON®-TB Gold Plus с T-SPOT®.TB, а также кожной туберкулиновой пробой (с 5 ТЕ PPD-S). Обследовали 508 участников в США из групп риска развития туберкулезной инфекции. Положительные кожные тесты оказались у 35% участников, а QuantiFERON®-TB Gold Plus – у 23%, T-SPOT®.TB – у 15%. Согласованность всех результатов в группе (положительных и отрицательных) QuantiFERON®-TB Gold Plus с T-SPOT®.TB составила 91%, а с туберкулиновой пробой – всего 77%. Была продемонстрирована меньшая специфичность туберкулиновой пробы. Напротив, в исследовании Collins J.M., et al. [8], выполненном при скрининге бездомных в США, не было обнаружено статистически значимой разницы в доле лиц, выявленных при помощи QuantiFERON®-TB Gold и кожной туберкулиновой пробы (с 5 ТЕ PPD-S). В тесте QuantiFERON®-TB Gold положительной оказалась проба у 9% из 3504 обследованных (и еще у 1% из них был выявлен неопределенный результат); с использованием кожной туберкулиновой пробы выявлено 8,2% положительных реакций.

В работе Prakash Babu S., et al. [11] исследовали встречаемость ТИ у женщин в Индии на основе положительных результатов тестов кожной туберкулиновой пробы (с 5 ТЕ PPD-S) и QuantiFERON®-TB Gold Plus. Из 139 участниц положительные результаты теста с туберкулином оказались у 68 (49%), с QuantiFERON®-TB Gold Plus – у 80 (57,6%), то есть чувствительность QuantiFERON®-TB Gold Plus оказалась выше, чем у туберкулиновой пробы. Однако около 2/5 всех результатов в двух тестах не совпали между собой.

В мета-исследовании Zhang Y., et al. [14] сравнивали опубликованные данные по чувствительности и специфичности тестов QuantiFERON®-TB Gold Plus, T-SPOT®.TB и кожной туберкулиновой пробы. Авторы сделали вывод, что QuantiFERON®-TB Gold Plus обладает, в среднем, большей чувствительностью по сравнению с T-SPOT®.TB (94,7% против 87,2%, разница становилась достоверной

при количестве участников исследования более 100) при одинаково высокой специфичности этих двух тестов: 99,5% и 100% соответственно, против 66,2-78,2% у кожной пробы.

В работе Kweon O.J., et al. [9] сравнивали результаты QuantiFERON®-TB Gold и STANDARD E TB-Feron у 425 медработников в Сеуле. QuantiFERON®-TB Gold показал положительные результаты у 12,9% участников, STANDARD E TB-Feron IGRA – у 11,3%. При этом дискордантные результаты были получены у 4,3% участников. Интересно, что авторы из Кореи показали, напротив, большую чувствительность STANDARD E TB-Feron по сравнению с QuantiFERON®-TB Gold Plus. При исследовании 48 пациентов с туберкулезом и бактериовыделением положительный результат теста STANDARD E TB-Feron IGRA был получен у всех, в то время как QuantiFERON®-TB Gold Plus был положительным только у 41 (85,4%) пациента [13].

В России исследование ЦНИИ туберкулеза, выполненное с участием 85 взрослых пациентов и 96 детей с подозрением на ТИ, показало, что результаты пробы с Диаскинтестом (ДСТ) и QuantiFERON®-TB Gold совпали у 84% взрослых и 90% детей (согласованность среди всех участников – 87%). При этом, при выявлении туберкулеза QuantiFERON®-TB Gold имел более высокую чувствительность у взрослых, чем при пробе с ДСТ (82% и 68% соответственно); у детей же более чувствителен оказалась проба с ДСТ (65% и 73% и соответственно) [10]. Лобов А.В. с соавт. [3] сравнивали тесты T-SPOT. TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus и STANDARD E TB-Feron в группах пациентов с туберкулезом органов дыхания (ТОД, $n=20$), (ТИ, $n=10$) и здоровых ($n=10$). В группе ТОД положительный результат в QuantiFERON®-TB Gold Plus был у 75% пациентов, T-SPOT®.TB у – 65%, STANDARD E TB-Feron – всего у 45%, авторы связывают эти показатели с недостаточной функциональной активностью лимфоцитов при использовании последнего. Среди 10 пациентов с ТИ QuantiFERON®-TB Gold Plus продемонстрировал положительный результат у 90%, T-SPOT®.TB и STANDARD E TB-Feron IGRA – у 80%. У 10 здоровых субъектов все тест-системы показали отрицательный результат. Как видно, разные тесты по выявлению ТИ могут давать противоречивые результаты, в том числе у больных туберкулезом.

Цель исследования

Сравнить результаты шести тестов по иммунологической диагностике туберкулезной инфекции (ТИ): внутрикожных проб (Манту с 2 ТЕ PPD-L, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест)) и лабораторных тестов IGRA (T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus,

STANDARD E TB-Feron и ИГРА-ТБ) в группах лиц с высоким и низким риском ТИ и больших туберкулезом легких.

Материалы и методы

Исследование проводили в июне 2023 г. на базе Орехово-Зуевского филиала ГБУЗ МО «МОКПТД». Всего в исследование были включены 100 человек в трех группах: группа ТИ НВ с низкой вероятностью ТИ, $n=50$, регулярно обследуемые медработники, не имеющие положительных результатов на кожный тест с Диаскинтестом или любой зарегистрированный тест ИГРА в течение последних двух лет. Средний возраст был 45 лет, 16% составляли мужчины; группа ТИ ВВ с высокой вероятностью ТИ, $n=25$, лица с профессиональным или бытовым контактом с больными ТБ, имеющие положительный результат кожной пробы с Диаскинтестом или любого зарегистрированного теста ИГРА в течение последних двух лет. Средний возраст составил 45 лет, 40% составляли мужчины; группа ТБЛ – пациенты с туберкулезом легких, находившиеся в стационаре ГБУЗ МО «МОКПТД», $n=25$. Средний возраст составил 43 года; 60% составляли мужчины. У пациентов были следующие клинические формы ТБ легких: инфильтративная (60%), диссеминированная (32%), очаговая (8%), из них – в фазе обсеменения или распада 64%. Верификация ТБ осуществлена бактериологическими (64%) и морфологическими (4%) методами, у остальных молекулярно-генетическими методами получены ДНК МБТ. Длительность химиотерапии туберкулеза была от 0 до 14 доз.

Для всех групп критериями не включения были: наличие ВИЧ-инфекции и иммунодефицитных состояний, ОРВИ за 7 дней и менее до начала исследования. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «МОКПТД».

Всем участникам после включения в исследование выполнены все шесть методов иммунологической диагностики ТИ, зарегистрированных в Российской Федерации:

1) проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест), РУ № ЛСР-006435/08 от 11.08.08 г.), АО «Генериум», Россия;

2) проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении – PPD-L (РУ № ЛСР-002841/07 от 21.09.2007 г.), ФГУП СПбНИИВС ФМБА России;

3) T-SPOT®.TB (РУ № ФСЗ 2012/12648 от 16.02.2023 г.), Oxford Immunotec Ltd., Великобритания;

4) QuantiFERON®-TB Gold Plus для обнаружения иммунного ответа на микобактерии комплекса

M. tuberculosis в образцах цельной венозной крови человека методом иммуноферментного анализа (РУ № ФСЗ 2010/06376 от 06.10.2022 г.), QIAGEN GmbH, Германия;

5) STANDARD E TB-Feron для качественного определения интерферона-гамма (ИФН- γ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации *in vitro* ответа на рекомбинантный туберкулезный антиген, ассоциированный с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* (РУ № РЗН 2021/14954 от 03.08.2021 г.), SD Biosensor, Республика Корея;

6) ИГРА-ТБ – тест для качественного иммуноферментного определения интерферона-гамма в плазме крови, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации Т-клеточного ответа по ТУ 21.20.23-004-78939528-2023 (Набор реагентов) (РУ № РЗН 2024/21946 от 31.01.2024; на момент исследования находился в процессе регистрации), Компания «ЭЛТА», Россия.

Объем крови, забираемой от одного пациента, для всего комплекса не превысил 20 мл. Все исследования проводили в соответствии с инструкциями производителей. Для целей настоящего исследования учитывали только качественный результат теста: положительный – ТИ вероятна; отрицательный – ТИ маловероятна.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism. Рассчитывались частота (%) и доверительные интервалы (ДИ 95%). Различия в качественных признаках в группах определяли при помощи критерия хи-квадрат [1].

Результаты

Ожидаемо, в группах результаты тестов различались между собой. В таблицах 1-3 приведены совпадающие/несовпадающие результаты между тестами попарно. В табл. 1 приведена общая процентная согласованность (у всех 100 участников), в таблице 2 – согласованность только положительных, в таблице 3 – согласованность только отрицательных результатов.

Из табл. 1 видно, что результаты пробы с препаратом Диаскинтест хорошо согласуются (на уровне 88-92%) с результатами ИГРА-тестов (STANDARD E TB-Feron, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ), результаты которых также совпадают между собой в 86-88% случаев. Согласованность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с другими тестами оказалась ниже (57,9-70,5%). Результаты T-SPOT®.TB совпадали с кожными пробами лишь в 61,5-64,2% случаев, с другими ИГРА-тестами – в 72,3-75,9% (табл. 1). При этом установлено, что лучше всего интерпретировать результаты удава-

Таблица 1. Согласованность результатов (положительные+отрицательные) 6 исследуемых тестов (попарно) у 100 участников исследования

Table 1. Consistency of results (positive + negative) of 6 tests studied (in pairs) in 100 study participants

Тест	Диаскинтест	Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	STANDARD E TB-Feron IGRA	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Диаскинтест	95	57,9%	64,2%	88,4%	90,5%	91,6%
Манту с 2 ТЕ ППД-Л	55	78	61,5%	70,5%	70,5%	66,7%
T-SPOT®.TB	61	48	83	75,9%	72,3%	75,9%
STANDARD E TB-Feron IGRA	84	55	63	100	86,0%	88,0%
QuantiFERON®-TB Gold Plus	86	55	60	86	100	87,0%
ИГРА-ТБ	87	52	63	88	87	99

Примечание: в светло-серой части таблицы указан % совпавших результатов тестов попарно. В неокрашенной части – абсолютное число (абс.) совпавших результатов (у 100 исследованных пациентов). По диагонали (цветные квадраты) – количество результатов теста (указанного по горизонтали и вертикали), которые можно было однозначно интерпретировать как «положительный» или «отрицательный» (т.е., из 100 исключены неинтерпретируемые результаты).

Note: The light gray section of the table shows % of matching test results in pairs. The absolute number (abs.) of matching results (in 100 patients) is given in the uncolored part. Diagonally (colored squares), the number of test results (indicated horizontally and vertically) that could be unambiguously interpreted as positive or negative (i.e., non-interpretable results are excluded from 100) is presented.

Таблица 2. Согласованность попарно положительных результатов тестов между собой

Table 2. Consistency of pairwise positive test results with each other

Тест	Диаскинтест	Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	STANDARD E TB-Feron	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Диаскинтест	38	84,2%	89,5%	89,5%	89,5%	92,1%
Манту с 2 ТЕ ППД-Л	32	51	72,5%	64,7%	62,7%	60,8%
T-SPOT®.TB	34	37	55	67,3%	63,6%	65,5%
STANDARD E TB-Feron	34	33	37	44	81,8%	84,1%
QuantiFERON®-TB Gold Plus	34	32	35	36	42	85,7%
ИГРА-ТБ	35	31	36	37	36	42

Примечание: в светло-серой части таблицы указан % совпавших положительных результатов тестов попарно. В неокрашенной части – абсолютное число этих результатов. По диагонали (цветные квадраты) – количество результатов теста (указанного по горизонтали и вертикали), которые можно было однозначно интерпретировать как «положительный».

Note: The light gray section of the table shows % of matching positive test results in pairs. The absolute number of these results is given in the uncolored part. Diagonally (colored squares), the number of test results (indicated horizontally and vertically) that could be unambiguously interpreted as positive is presented.

Таблица 3. Согласованность отрицательных результатов тестов (попарно) между собой

Table 3. Consistency of negative test results (pairwise) with each other

Тест	Диаскинтест	Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	STANDARD E TB-Feron	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Диаскинтест	57	40,4%	47,4%	87,7%	91,2%	91,2%
Манту с 2 ТЕ ППД-Л	23	27	40,7%	81,5%	85,2%	77,8%
T-SPOT®.TB	27	11	28	92,9%	89,3%	96,4%
STANDARD E TB-Feron	50	22	26	56	89,3%	91,1%
QuantiFERON®-TB Gold Plus	52	23	25	50	58	87,9%
ИГРА-ТБ	52	21	27	51	51	57

Примечание: в светло-серой части таблицы указан % совпавших отрицательных результатов тестов попарно. В неокрашенной части – абсолютное число этих результатов. По диагонали (цветные квадраты) – количество результатов теста (указанного по горизонтали и вертикали), которые можно было однозначно интерпретировать как «отрицательный».

Note: The light gray section of the table shows % of matching negative test results in pairs. The absolute number of these results is given in the uncolored part. Diagonally (colored squares), the number of test results (indicated horizontally and vertically) that could be unambiguously interpreted as negative is presented.

Таблица 4. Доля положительных результатов («чувствительность») в группах ТОД и ТИ ВВ

Table 4. The proportion of positive results (sensitivity) in RTB and TBI HPG groups

Показатели	Тесты					
	Диаскинтест	Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	STANDARD E TB-Feron IGRA	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Группа ТИ ВВ, n=25						
Неинтерпретируемые результаты абс. (%)	2 (8%)	1 (4%)	3 [12%]	0	0	0
Положительные результаты абс.	18	18	20	20	20	20
Доля % [95% ДИ]	72 [54,4-89,6]	72 [54,4-89,6]	80 [64,3-95,7]	80 [64,3-95,7]	80 [64,3-95,7]	80 [64,3-95,7]
Группа ТБЛ, n=25						
Неинтерпретируемые результаты абс. (%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (8%)	0	0	0
Положительные результаты абс.	17	19	22	16	16	18
Доля % [95% ДИ]	68 [49,7-86,3]	76 [59,3-92,7]	88 [75,3-100]	64 [45,2-82,8]	64 [45,2-82,8]	72 [54,4-89,6]
Объединенная группа ТИ ВВ + ТБЛ, n=50						
Неинтерпретируемые результаты абс. (%)	3 (6%)	2 (4%)	5 (10%)	0	0	0
Положительные результаты абс.	35	37	42	36	36	38
Доля % [95% ДИ]	70 [57,3-82,7]	74 [61,8-86,2]	84 [73,8-94,2]	72 [59,6-84,4]	72 [59,6-84,4]	76 [64,2-87,8]

Таблица 5. Доля отрицательных результатов («специфичность») в группе пациентов ТИ НВ, n=50

Table 5. The proportion of positive results (specificity) in TBI LPG group

Показатели	Тесты					
	Диаскинтест	Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	STANDARD E TB-Feron IGRA	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Неинтерпретируемые результаты абс. (%)	2 (2%)	20 (40%)	12 (24%)	0	0	1 (2%)
Отрицательных результатов абс.	45	16	25	42	44	44
Доля % [ДИ 95%]	90% [81,7-98,3%]	32% [19,1-44,9%]	50% [36,1-63,9%]	88% [79-97%]	88% [79-97%]	90% [81,7-98,3%]

лось при выполнении STANDARD E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus, ИГРА-ТБ (100/100, 100/100, 99/100 соответственно), несколько хуже при пробе с Диаскинтестом (95/100), T-SPOT®.TB (83/100) и пробе Манту (78/100)

Пример прочтения табл. 3. При сравнении результатов пробы с Диаскинтестом и теста ИГРА-ТБ отрицательный результат совпал в 91,2% (у 52 из 57 лиц с отрицательными результатами обеих тестов).

Нами также была проведена оценка чувствительности и специфичности сравниваемых тестов на основе совпадения их результатов со статусом по ТИ участников, использованным при формировании групп. В табл. 4 представлена чувствительность (доля положительных результатов) в группах ТБЛ и ТИ ВВ, а также в объединенной группе ТБЛ + ТИ

ВВ; в табл. 5 – специфичность (доля отрицательных результатов) в группе ТИ НВ.

Тест T-SPOT®.TB показал себя наиболее чувствительным в группе ТБЛ (частота положительных результатов составила 88%), и как один из наиболее чувствительных (80%) наряду с STANDARD E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus, ИГРА-ТБ – по 80% в группе ТИ ВВ (табл. 4). При этом специфичность теста T-SPOT®.TB была всего 50% (отрицательный результат в группе ТИ НВ, табл. 5).

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л проявила себя еще менее специфичной – 32% отрицательных результатов (табл. 5), при этом продемонстрировала хорошую чувствительность (положительные результаты) в группах ТБЛ – 76% и ТИ ВВ – 72% (табл. 4).

Заключение

На основании данных проведенного исследования можно заключить, что проба с препаратом Диаскинтест и IGRA-тесты показали наилучшие результаты при скрининге условно здоровых участников (группа ТИ НВ, специфичность на уровне 88-90%, табл. 5). Среди кожных проб Диаскинтест продемонстрировал достоверно более высокую

специфичность (90%) по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (32%) при сопоставимой чувствительности (в среднем 70% против 74%, табл. 4).

Ограничение исследования. Применение одновременно нескольких разновидностей тестов приводит к изменению первоначально присвоенного статуса по ТИ участнику исследования (что наблюдалось, но не принималось в расчет) и могло повлиять на точность данных.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – Москва: Практика; 1998. – 459 с.
2. Киселев В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 28-34.
3. Лобов А.В., Погодина Е.А., Иванова П.И., Угарова Н.В., Сорокина Е.В., Шубина И.Ж. Современные методы клеточно-опосредованной диагностики инфекционных заболеваний и оценки клеточного иммунитета в клинико-лабораторной практике. II Всероссийский конгресс с международным участием «Академия Лабораторной Медицины: новейшие достижения». Материалы конгресса. Москва; 2023. – С. 51-52. URL: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/poster/lab-2023/12.pdf [Дата обращения 27.09.2024].
4. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 – 84 с. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> [Дата обращения 20.08.2024].
5. Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 93-101. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>
6. Anderson L., Baddeley A., Dias H.M., Floyd K., Baena I.G., Gebreselassie N., et al. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO (2018). – 243 p. Available at: https://www.challengtb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf [Accessed 27.09.2024].
7. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez, E., & Torres, M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 2006. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02006>
8. Collins J.M., Onwubiko U., & Holland D.P. QuantiFERON-TB Gold Versus Tuberculin Screening and Care Retention Among Persons Experiencing Homelessness: Georgia, 2015-2017 // *American journal of public health*. – 2019. – Vol. 109, № 7. – P. 1028-1033. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305069>
9. Kweon O.J., Lim Y.K., Kim H.R., Kim T.-H., Lee M.-K. 2019. Evaluation of Standard E TB Feron enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in health care workers // *J Clin Microbiol*. – 2019. – № 57. – P. e01347-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01347-19>
10. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V., Gergert V.Y., Ergeshov A., Lyadova I.V. Comparative performance of QuantiFERON-TB Gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *International journal of infectious diseases // International Society for Infectious Diseases*. – 2019. – № 86. – P. 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.014>

REFERENCES

1. S. Glantz. *Mediko-Biologicheskaya Statistika*. (Russ. Ed.: Stanton A. Glantz. Primer of biostatistics). Moscow, Praktika Publ., 1998, 459 p.
2. Kiselev V.I. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-6. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)
3. Lobov A.V., Pogodina E.A., Ivanova P.I., Ugarova N.V., Sorokina E.V., Shubina I.Zh. Modern methods of cell-mediated diagnosis of infectious diseases and assessment of cellular immunity in clinical laboratory practice. II *Vserossiyskiy kongress s mezhdunarodnym uchastiyem Akademiy Laboratornoy Meditsiny: noveyshiyeh dostizheniya. Materialy kongressa*. [II All-Russian Congress with International Participation Academy of Laboratory Medicine: Latest Achievements. Abst. Book]. Moscow, 2023, pp. 51-52. (In Russ.) Available: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/poster/lab-2023/12.pdf Accessed September 27, 2024
4. *Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii*. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Geneva, World Health Organisation, 2018, 107 p. Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> Accessed August 20, 2024
5. 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>
6. Anderson L., Baddeley A., Dias H.M., Floyd K., Baena I.G., Gebreselassie N. et al. Global Tuberculosis Report. Geneva, WHO, 2018, 243 p. Available: https://www.challengtb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf Accessed September 27, 2024
7. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez, E., & Torres, M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Frontiers in Immunology*, 2020, no. 11, pp. 2006. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02006>
8. Collins J.M., Onwubiko U., Holland D.P. QuantiFERON-TB Gold versus tuberculin screening and care retention among persons experiencing homelessness: Georgia, 2015-2017. *American Journal of Public Health*, 2019, vol. 109, no. 7, pp. 1028-1033. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305069>
9. Kweon O.J., Lim Y.K., Kim H.R., Kim T.-H., Lee M.-K. 2019. Evaluation of Standard E TB Feron enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in health care workers. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, no. 57, pp. e01347-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01347-19>
10. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V., Gergert V.Y., Ergeshov A., Lyadova I.V. Comparative performance of QuantiFERON-TB Gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *International Journal of Infectious Diseases, International Society for Infectious Diseases*, 2019, no. 86, pp. 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.014>

11. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K., Sundaresan M., Jain K., Narasimhan P. B., Knudsen S., Horsburgh C.R., Hochberg N.S., Salgame P., Ellner J., Sarkar S. (2023). Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India // *The Indian journal of tuberculosis*. – 2023. – Vol. 70, № 1. – P. 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.03.011>
12. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J., Higgins M.P., Banaei N., Graviss E.A., Belknap R. W., Ho C.S. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests To Diagnose *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Journal of clinical microbiology*. – 2019. – Vol. 57, № 11. – P. e00985-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00985-19>
13. Yoo I.Y., Lee J., Choi A.R., Jun Y.H., Lee H.Y., Kang J.Y., Park Y.-J. Comparative Evaluation of Standard E TB-Feron ELISA and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Patients with Tuberculosis and HealthcareWorkers // *Diagnostics*. – 2021. – № 11. – P. 1659. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091659>
14. Zhang Y., Zhou G., Shi W., Hu M., Kong D., Long R., He J., Chen N. (2023). Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis // *BMC infectious diseases*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08008-2>
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240056084> [Accessed 13.08.2024]
11. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K., Sundaresan M., Jain K., Narasimhan P.B., Knudsen S., Horsburgh C.R., Hochberg N.S., Salgame P., Ellner J., Sarkar S. (2023). Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India. *The Indian Journal of Tuberculosis*, 2023, vol. 70, no. 1, pp. 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.03.011>
12. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J., Higgins M.P., Banaei N., Graviss E.A., Belknap R.W., Ho C.S. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with other tests to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 2019, vol. 57, no. 11, pp. e00985-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00985-19>
13. Yoo I.Y., Lee J., Choi A.R., Jun Y.H., Lee H.Y., Kang J.Y., Park Y.J. Comparative evaluation of standard E TB-Feron ELISA and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in patients with tuberculosis and healthcare workers. *Diagnostics*, 2021, no. 11, pp. 1659. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091659>
14. Zhang Y., Zhou G., Shi W., Hu M., Kong D., Long R., He J., Chen N. (2023). Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 40. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08008-2>
15. 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. Available: <https://www.who.int/publications/item/9789240056084> Accessed August 13, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7(496) 588-41-29

Гордеев Алексей Алексеевич
Врач-фтизиатр,
заведующий Орехово-Зуевским филиалом
E-mail: mz_mokptd_oz@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе,
профессор кафедры фтизиатрии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н., профессор, главный врач,
заведующий кафедрой фтизиатрии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

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

Ткачук Артем Петрович
К. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования
E-mail: artempetrovichtkachuk@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Aleksey A. Gordeev
Phthisiologist,
Head of Orekhovo-Zuevsky Branch
Email: mz_mokptd_oz@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head Physician for Research,
Professor of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician,
Head of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

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

Artem P. Tkachuk
Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods
Email: artempetrovichtkachuk@yandex.ru

ФГБУ «Национальный исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика
Н.Ф. Гамалеи»
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Тел.: + 7(499) 193-30-01

Мануйлов Виктор Александрович

К. б. н., старший научный сотрудник лаборатории
трансляционной биомедицины, научный сотрудник ФГАОУ
ВО «Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет»
E-mail: victormanuilov@yandex.ru

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И.М. Мечникова»
105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а
Тел.: +7 (495) 917-05-23

Кудряшова Александры Михайловна

Научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии
E-mail: 2238250@rambler.ru

Черепович Богдан Сергеевич

Младший научный сотрудник лаборатории генетики
РНК-содержащих вирусов
E-mail: cherepovichb@mail.ru

Борисова Ольга Васильевна

К. х. н., заведующая лабораторией медицинской
биотехнологии
E-mail: olga.v.borisova@gmail.com

The Gamaleya National Center
of Epidemiology and Microbiology
18 Gamaleya St., Moscow, 123098
Phone: + 7(499) 193-30-01

Viktor A. Manuylov

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Translational
Biomedicine Laboratory, Researcher,
Novosibirsk State University
Email: victormanuilov@yandex.ru

I.I. Mechnikov Vaccine
and Serum Research Institute
5a Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064
Phone: +7 (495) 917-05-23

Aleksandra M. Kudryashova

Leading Researcher
of Medical Biotechnological Laboratory
Email: 2238250@rambler.ru

Bogdan S. Cherepovich

Junior Researcher of Laboratory
of RNA-Containing Viruses Genetics
Email: cherepovichb@mail.ru

Olga V. Borisova

Candidate of Chemical Sciences,
Head of Medical Biotechnological Laboratory
Email: olga.v.borisova@gmail.com

Поступила 24.07.2024

Submitted as of 24.07.2024



Дерматомиозит кожи в сочетании с туберкулезом кожи. Клинический случай

Р.Г. КОВАЛЕВА, М.Н. КОНДАКОВА, А.В. ЕЛЬКИН, Д.А. СМИРНОВ, Д.А. МАКАРОВ, А.В. БЕРДЫШЕВА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай крайне редкого сочетания двух нозологических видов поражения кожи – дерматомиозита и туберкулеза кожи. Описаны процесс диагностики этих поражений, занявший 6 лет, и сложности в выборе лечения. На фоне применения комбинированного лечения (кортикостероиды, противотуберкулезные и другие препараты) возникла ТЭЛА, приведшая к летальному исходу.

Ключевые слова: туберкулез кожи, дерматомиозит, иммуносупрессия, антисинтетазный синдром, рифампицин, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Ковалева Р.Г., Кондакова М.Н., Елькин А.В., Смирнов Д.А., Макаров Д.А., Бердышева А.В. Дерматомиозит кожи в сочетании с туберкулезом кожи. Клинический случай // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 103–108. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-103-108>

Skin Dermatomyositis with Concurrent Cutaneous Tuberculosis. A Clinical Case

R.G. KOVALEVA, M.N. KONDAKOVA, A.V. ELKIN, D.A. SMIRNOV, D.A. MAKAROV, A.V. BERDYSHEVA

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

This article describes a clinical case of an extremely rare combination of two nosological types of skin lesions – dermatosis and cutaneous tuberculosis. It presents stages of diagnosis, which took 6 years and difficulties when choosing treatment. During the combination treatment (corticosteroids, anti-tuberculosis drugs, and other medications), PATE developed, leading to a fatal outcome.

Key words: cutaneous tuberculosis, dermatomyositis, immunosuppression, antisynthetase syndrome, rifampicin, glucocorticoids.

For citation: Kovaleva R.G., Kondakova M.N., Elkin A.V., Smirnov D.A., Makarov D.A., Berdysheva A.V. Skin dermatomyositis with concurrent cutaneous tuberculosis. A clinical case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 103–108. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-103-108>

Для корреспонденции:
Ковалева Раиса Георгиевна
E-mail: achr2012@yandex.ru

Correspondence:
Raisa G. Kovaleva
Email: achr2012@yandex.ru

Введение

Сочетание редких кожных локализаций туберкулеза и редких диффузных болезней соединительной ткани представляет значительные трудности при верификации. Дерматомиозит – аутоиммунное системное заболевание [5], которое характеризуется разнообразными вариантами поражения кожи. Прогрессирующее течение дерматомиозита сопровождается поражением других органов и систем [7] и требует длительной иммуносупрессивной терапии [2]. Туберкулез кожи – специфическое инфекционное заболевание, возбудителем которого является *M. tuberculosis*, а фактором риска развития – иммуносупрессия [3]. В Российской Федерации эпидемическая ситуация по туберкулезу варьирует в зависимости от региона, и смертность от этой инфекции продолжает оставаться относи-

тельно высокой [4]. Почти 10-15% больных страдают внелегочными формами туберкулеза. Точных сведений о частоте регистрации туберкулеза кожи нет, однако некоторые авторы указывают на следующие данные – от 0,1 до 0,4% [11]. Нельзя исключать возможность увеличения частоты внелегочных локализаций туберкулеза и утяжеления их структуры в постковидный период. Распространенность дерматомиозита составляет 9,63 на 1 млн населения [8]. Сочетание двух таких нозологий встречается крайне редко, и лечение в такой ситуации чревато развитием осложнений. Так, терапия рифампицином ведет к прокоагулянтной активности, о чем впервые сообщил White N.W. (1989) [13]. Однозначно механизм развития тромбообразования не изучен, но применение рифампицина в схемах лечения туберкулеза увеличивает риск венозного тромбоза [6]. Терапия глюкокортикоидами, как из-

вестно, ведет к повышенной гиперкоагуляции, даже небольшие дозы способны вызвать каскад тяжелых осложнений [1]. Совместное применение рифампицина и глюкокортикоидов (являются индукторами СУРЗА4 и P-gr) приводит к ослаблению действия пероральных антикоагулянтов, которые являются субстратами СУРЗА4 и P-gr [12], что значительно повышает риск возникновения тромбоза и предопределяет неблагоприятный исход при лечении коморбидных состояний, которые требуют назначения вышеперечисленных препаратов.

Клинический случай

Пациентка Н., 47 лет, госпитализирована 02.10.2023 г. в городскую туберкулезную больницу с жалобами на язвенные дефекты кожи в левой подколенной области, левой ягодичной области, левого плеча, левого бедра (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка Н. Множественные язвенные дефекты кожи в средней и нижней трети левого бедра. Язвы с подрывными краями, дно белесое, местами кровоточащее, с формирующимися гнойными фокусами. Кожа вокруг язв гиперемична, отечна

Fig. 1. Patient N. Multiple ulcerative skin defects in the middle and lower third of the left thigh. Ulcers with undermined edges, whitish bottom, bleeding in places, with forming purulent foci. The skin around the ulcers is hyperemic and edematous

При этом она отмечала нарастание слабости, снижение работоспособности, субфебрильную температуру, похудание, выраженные боли в стопах при ходьбе более 10 минут, а также в покое ночью. При осмотре: передвигается на коляске, в ясном сознании, состояние средней тяжести с явлениями синдрома Иценко-Кушинга: одутловатость лица, тонкие руки, пастозность голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс – 105 ударов в минуту, симметричный, АД – 110/70 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены. Дыхание 18 в мин., жесткое. Язык обложен серым налетом; живот мягкий, безболезненный; печень – по краю реберной дуги; селезенка, почки – не пальпируются. Расширены поверхностные вены нижних конечностей. Со слов – стул и мочеиспускание без особенностей. При контроле суточного диуреза отмечено его снижение. Status localis: нижние конечности отечны, гиперпигментация кожи, обеднение волосяного покрова, язвенный дефект кожи правой ягодичной области 2,0 x 1,5 см, глубиной 1 см, с подрывными краями, на дне налет. В левой ягодичной области, латеральнее анального отверстия на 2 см, имеется слепая рана 3,4 x 1,0 см глубиной 0,8 см с подрывными краями. На задней поверхности левого бедра в нижней трети, в подколенной ямке – 2 линейные раны 3,0x1,0 и 1,0x1,0 см под сухим струпом, отделяемого нет.

Из анамнеза: туберкулезом ранее не болела, контакт с больным туберкулезом отрицает. В 1996 г. верифицирован язвенный колит, тяжелое течение, длительное лечение сульфасалазином 2000 мг/сутки. На фоне терапии достигнута ремиссия. В 2017 г. пациентка попала в дорожно-транспортное происшествие без значимых травм. Через 2 месяца обратилась к терапевту с гриппоподобным состоянием: лихорадка, сухой кашель и нарастающая одышка. Госпитализирована в пульмонологическое отделение, установлен диагноз: токсико-аллергический альвеолит. Назначено лечение преднизолоном – 25 мг/сутки, динамика положительная. Выписана под наблюдение пульмонолога по месту жительства. Через 2 недели после выписки повысилась температура вплоть до фебрильных цифр, терапия скорректирована: преднизолон заменен на дексаметазон 0,5 мг 4 таблетки в сутки, назначен азатиоприн 100 мг/сутки. Динамика положительная, температура регрессировала, далее терапия продолжена.

В июне 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию средне-тяжелого течения с госпитализацией в стационар, терапия глюкокортикоидами и азатиоприном продолжена. Состояние улучшилось, выписана. В октябре 2021 г. возникло рожистое воспаление правой голени, проведен курс антибактериальной терапии в течение месяца с положительным эффектом. В марте 2022 г. очередное ухудшение состояния, рецидивировала фебрильная температура, слабость проксимальной группы мышц тазового и плечевого пояса, снизилась работоспособность, на нижних конечностях появились

высыпания по типу узловой эритемы, которые приобретали склонность к распространению. Пульмонологом была увеличена дозировка дексаметазона до 6 таблеток в сутки. Заподозрен системный васкулит, однако ревматологом не обследована. В августе 2022 г. повторно перенесла новую коронавирусную инфекцию, лечилась амбулаторно. Через 2 недели состояние резко ухудшилось, появились раневые дефекты на левой нижней конечности, левом плече, изъязвления в области ягодицы, появилась ежедневная лихорадка до 38°C, резкое похудание. Госпитализирована 08.09.2022 г. в хирургическое отделение общесоматического стационара с диагнозом «Инфицированные некротические трофические язвы левого бедра, левой ягодичной области, левого плеча». Выполнена некрэктомия, согласно гистологическому заключению изменения соответствовали узловой эритеме. На СКТ органов грудной клетки (ОГК) от 09.09.2022 г. выявили изменения в легких, которые расценили как альвеолит, пневмофиброз. АНЦА – отрицательно, АНФ не более 1:160. В отделении проконсультирована дерматологом, ревматологом, поставлен диагноз – Узловатый мигрирующий панникулит. Проведена коррекция терапии: отменен азатиоприн, дексаметазон заменен на преднизолон 32 мг/сутки на фоне антибактериальной терапии. В процессе лечения отмечен регресс лихорадки, новых кожных дефектов и высыпаний не появлялось.

Выписана для амбулаторного лечения под наблюдение ревматолога, снижена доза преднизолона до 18 мг/сутки, назначен метотрексат 10 мг/неделю. На фоне этой терапии до января 2023 г. пациентка отмечала нарастание слабости, рецидивировала лихорадка.

Для верификации диагноза 31.01.2023 г. госпитализирована в ревматологическое отделение для дообследования. По данным УЗИ нижних конечностей от 02.02.2023 г. – посттромботические изменения вен голени правой нижней конечности, на момент исследования данных за ретромбоз нет; 03.02.2023 г. выполнена биопсия кожно-мышечного лоскута, согласно гистологическому заключению имела место морфологическая картина септального панникулита, выраженных регенеративных изменений мышечной ткани. Выполнена стимуляционная электронейромиография (03.03.2023 г.) – данных за нарушение проводимости сенсорных и моторных волокон нервов рук и ног не выявлено. В мышцах имелись умеренные изменения миопатического характера. В анализе крови обнаружены положительные АТ к Jo-1, АТ к гистидин-тРНК-синтетазе. Совокупность клинико-лабораторных данных совместно с инструментальными методами исследований позволили выставить следующий диагноз: Дерматомиозит, антисинтетазный синдром, высокая степень активности, хроническое течение с поражением кожи (эритематозная сыпь, эритема Готтрона, капилля-

рит), подкожно-жировой клетчатки (панникулит), легких (альвеолит, пневмофиброз), суставов (артралгии), мышц (миозит). С учетом актуализации диагноза назначена схема лечения: пульс-терапия (Ig человеческий 10 г; преднизолон 150 мг/сутки, циклофосфан 600 мг/сутки). С целью индукции ремиссии назначен микофенолат 1 г/сутки, метилпреднизолон 48 мг/сутки. Был достигнут положительный эффект терапии.

Пациентка выписана 17.03.2023 г. с рекомендациями продолжить амбулаторно терапию метотрексатом 10 мг/сутки, микофенолатом 1 г/сутки № 5, метилпреднизолоном 48 мг/сутки со снижением по схеме (по 4 мг еженедельно). Однако самочувствие субъективно лишь ухудшалось, рецидивировала лихорадка, а кожные дефекты сохранялись; 08.06.2023 г. была вновь госпитализация в ревматологическое отделение. В клинической картине превалировало поражение кожных покровов, назначен колхицин и упацитиниб. Для усиления терапии назначен блокатор ИЛ-1 (анакинра), но эффекта не получено, препарат отменен. Через несколько дней состояние несколько улучшилось, пациентка выписана на амбулаторное лечение.

Учитывая сохранение острофазной активности, лихорадки на фоне массивной иммуносупрессивной терапии, возобновление подкожных образований, пациентка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение 05.07.2023 г. Осмотрена дерматологом, высказано предположение о возможном лимфопролиферативном заболевании. Для уточнения выполнена позитронно-эмиссионная томография (06.07.2023), указанная патология не выявлена. Выполнена повторная биопсия участка подкожно-жировой клетчатки правой ягодицы (11.07.2023 г.), который наиболее интенсивно накапливал радиофармпрепарат. Гистологическое заключение: гранулематозно-некротический инфекционный панникулит, микобактериальной этиологии. При окраске по Цилю-Нильсену гистологического препарата выявлены скопления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Проконсультирована фтизиатром, на основе обнаружения КУМ в биопсийном материале высказано предположение: Туберкулез кожи? Микобактериоз? С учетом тяжести состояния, длительности срока получения результатов теста лекарственной чувствительности возбудителя, эмпирически было назначена схема химиотерапии: рифампицин 0,6 г, этамбутол 1,2 г, левофлоксацин 1,0 г, кларитромицин 1,0 г, циклоспорин 0,2 г/сутки и колхицин 0,005 мг/сутки, продолжена терапия метилпреднизолоном 6 таблеток/сутки. Состояние несколько улучшилось, но сохранялись поражения кожи. Циклоспорин отменен и возобновлена терапия упацитинибомом.

В крови методом ПЦР (Real Time) 20.07.2023 г. выявлена ДНК МБТ. Дообследована в противотуберкулезном диспансере. При УЗИ плевральных



Рис. 2. Пациентка Н - КТ ОГК от 07.08.2023. В С3 правого легкого субплеврально единичные плотные очаги до 4 мм с плевролегочными тяжами. Тотально усилен легочный рисунок по типу «матового стекла». Малый гидроторакс в плевральных полостях

Fig. 2. Patient N. Chest CT as of August 07, 2023. In C3 of the right lung, subpleural single dense foci up to 4 mm with pleuropulmonary cords are visualized. The pulmonary pattern is completely enhanced, appearing like "ground glass". Minor hydrothorax is present in the pleural cavities

полостей от 06.08.2023 г. выявлен двусторонний малый гидроторакс. КТ ОГК от 07.08.2023 г. представлена на рис. 2.

Результат Т-SPOT теста от 31.08.2023 г. отрицательный. Результат пробы с АТР 01.09.2023 г. отрицательный. Из отделяемого раны 04.09.2023 г. получены ДНК МБТ; 05.09.2023 г. представлена на ЦВКК, был выставлен диагноз: Множественно-язвенный туберкулез кожи левой подколенной области, МБТ (+); назначен режим лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) туберкулеза: изониазид 0,3 г, рифампицин 0,6 г, этамбутол 1,6 г, пиразинамид 2,0 г. Предположительная длительность интенсивной фазы – до 90 доз.

Для проведения лечения 02.10.2023 г. госпитализирована в городскую туберкулезную больницу. Пиразинамид в связи с плохой переносимостью был заменен на левофлоксацин 0, 75 г. Доза метилпреднизолона уменьшена с 18 мг до 10 мг/сутки, продолжен прием упадацитиниба 15 мг/сутки. Проводилась инфузионная сосудистая терапия (пентоксифиллин, спазмолитики, вазопростан), гепарин 10000 ед/сутки; 03.10.2023 г. осмотрена хирургом, выставлен диагноз: Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Оклюзивный тромбоз суральных вен левой голени. Посттромбофлебитическая болезнь справа. Хроническая венозная недостаточность 2. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей.

Выполнено КТ ОГК (10.10.2023 г.), заключение: плотные очаги в С3 правого легкого, без динамики

по сравнению с КТ ОГК от 07.08.2023 г., интерстициальные изменения в базальных отделах легких имеют тенденцию к регрессии, также, как малый гидроторакс в плевральных полостях.

К 28.11.2023 г. отмечено ухудшение состояния: нарастание слабости и отеков нижних конечностей. В связи с ухудшением состояния повторно осмотрена хирургом (29.11.2023 г.) – диагноз прежний. Проконсультирована сосудистым хирургом, оперативное лечение не показано, назначена сосудистая, инфузионная терапия. Состояние ухудшалось.

В связи с появлением одышки и боли в груди выполнена ЭХО-КГ (14.12.2023 г.), выявлены изменения, характерные для ТЭЛА; 15.12.2023 г. на КТ ОГК обнаружены признаки ТЭЛА мелких ветвей нижнедолевых артерий и правой среднедолевой артерии. Тромболизис не проводился из-за неблагоприятного соотношения риск/польза. В связи с нарастанием клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции (повышение С-реактивного белка, лейкоцитоза на фоне глубокой иммуносупрессии) была назначена массивная неспецифическая антибактериальная терапия. Состояние больной ухудшалось; 17.12.2023 г. повторно осмотрена сосудистым хирургом в связи с прогрессированием ишемических изменений в области левой стопы и голени, экстренно выполнена ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра. Однако состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, отмечено нарастание полиорганной недостаточности и в 23 ч. 00 мин. констатирована биологическая смерть. Непосредственной причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, источником которой послужили, очевидно, тромбированные вены малого таза, нижних конечностей. При секционном исследовании основные заболевания подтверждены.

Заключение

У пациентки имелось сочетание двух редких заболеваний: туберкулез кожи и дерматомиозит тяжелого течения. Данный клинический случай отображает трудности диагностики, которые были при постановке диагноза дерматомиозит, что заняло 6 лет, с привлечением врачей разных специальностей. Вероятными триггерами к дебюту и прогрессированию дерматомиозита явились: склонность к аутоиммунным реакциям в анамнезе (язвенный колит от 1996 г.); травма (ДТП от 2017 г.); два эпизода новой коронавирусной инфекции (вирусы также являются триггерным экзогенным фактором). На протяжении всех 6 лет, начиная с появления первых жалоб в 2017 г., пациентка получала иммуносупрессивное лечение, что, безусловно, являлось фактором риска развития туберкулеза (прием глюкокортикостероидов и цитостатиков больше 1 месяца уже является медико-биологическим фактором

риска [6], хотя такая терапия в данном случае была абсолютно оправдана).

Представленный случай демонстрирует также непродолжительность ремиссии, достигаемой современными иммуносупрессивными препаратами при дерматомиозите [9, 10]. Язвенные дефекты кожи возникли в результате туберкулезного поражения, которое длительное время не было диагностировано

и развивалось, очевидно, совместно с поражением органов дыхания (очаги в легких, плеврит) на фоне медикаментозной иммуносупрессии. Нельзя исключить негативную роль сочетания глюкокортикостероидов и противотуберкулезной терапии (включение в схему рифампицина), что могло способствовать развитию ТЭЛА с последующим летальным исходом.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Джериева И.С., Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Решетников И.Б., Бровкина С.С., Авакова С.М., Тищенко Ю.В. Глюкокортикоидная терапия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 93-106. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106>
2. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 83-92.
3. Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г., Елькин А.В., Хабиров В.В. Вопросы патогенеза туберкулеза в современных научных исследованиях: учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» / Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Кафедра физиопульмонологии и торакальной хирургии. Том Часть 1. – Санкт-Петербург, 2021. – 51 с.
4. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Дергачев А.В., Пономарев С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.
5. Орлова Е.В., Плиева Л.Р., Пятилова П.М., Новосартян М.Г. Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – № 11. – С. 850-852.
6. Плоткин Д.В., Титомер А.И., Решетников М.Н., Счастливцев И.В., Лошкарева Е.О., Иванова Д.А., Синицын М.В., Богородская Е.М. Венозные тромбозомболические осложнения и туберкулез: есть ли взаимосвязь? // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11, № 4 – С. 47-56. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-47-57>
7. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным дерматомиозитом. Союз педиатров России. – Москва, 2015. – 25 с.
8. Bendewald M.J., Wetter D.A., Li X., Davis M.D. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // Archives of dermatology. – 2010. – Vol. 146. – № 1. – P. 26-30.
9. Callen J., Wortmann R. Dermatomyositis // Clin Dermatol. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 363-373.
10. Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 18. – P. 1734-1747.
11. Spelta K., Diniz L.M. Cutaneous tuberculosis: a 26-year retrospective study in an endemic area of tuberculosis, Victoria, Espirito Santo, Brazil // Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. – 2016. – № 58. – P. 49.
12. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // European heart journal. – 2018. – Vol. 39. – № 16. – P. 1330-1393.
13. White N.W. Venous thrombosis and rifampicin // Lancet. – 1989. – Vol. 8660, № 2. – P. 434-435. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90603-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90603-x)

REFERENCES

1. Dzhierieva I.S., Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Reshetnikov I.B., Brovkina S.S., Avakova S.M., Tischenko Yu.V. Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases. *Medical Herald of the South of Russia*, 2022, vol. 13, no. 3, pp. 93-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106>
2. Zykova A.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Adult dermatomyositis: new classification criteria and modern treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 83-92. (In Russ.)
3. Kondakova M.N., Kovaleva R.G., Elkin A.V., Khabirov V.V. *Voprosy patogeneza tuberkuleza v sovremennykh nauchnykh issledovaniyakh: uchebno-metodicheskoye posobiye dlya obuchayushchikhsya po spetsialnosti 31.05.01 Lechebnoye delo*. [Issues of tuberculosis pathogenesis in modern scientific research: a teaching aid for students majoring in 31.05.01. General Medicine]. North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department. vol., part 1. St. Petersburg, 2021, 51 p.
4. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2021, 112 p.
5. Orlova E.V., Plieva L.R., Pyatilova P.M., Novosartyan M.G. Dermatomyositis: a clinical case and literature review. *RMJ, Meditsinskoe Obzrenie*, 2017, no. 11, pp. 850-852. (In Russ.)
6. Plotkin D.V., Titomer A.I., Reshetnikov M.N., Schastlvtsev I.V., Loskareva E.O., Ivanova D.A., Sinitsyn M.V., Bogorodskaya E.M. Venous thromboembolic complications and tuberculosis: is there an interaction? *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 47-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-47-57>
7. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s yuvenilnym dermatomiozitom*. [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with juvenile dermatomyositis]. Soyuz Peditrov Rossii Publ., Moscow, 2015, 25 p.
8. Bendewald M.J., Wetter D.A., Li X., Davis M.D. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Archives of Dermatology*, 2010, vol. 146, no. 1, pp. 26-30.
9. Callen J., Wortmann R. Dermatomyositis. *Clin. Dermatol.*, 2006, vol. 24, no. 5, pp. 363-373.
10. Dalakas M. Inflammatory muscle diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 18, pp. 1734-1747.
11. Spelta K., Diniz L.M. Cutaneous tuberculosis: a 26-year retrospective study in an endemic area of tuberculosis, Victoria, Espirito Santo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 2016, no. 58, pp. 49.
12. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2018, vol. 39, no. 16, pp. 1330-1393.
13. White N.W. Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet*, 1989, vol. 8660, no. 2, pp. 434-435. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90603-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90603-x)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ
190567, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
Тел. + 7 (812) 303-50-00

Ковалева Раиса Георгиевна

К. м. н., доцент кафедры физиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: achr2012@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>

Кондакова Марина Николаевна

Д. м. н., профессор кафедры физиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>

Елькин Алексей Владимирович

Д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой физиопульмонологии
и торакальной хирургии
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>

Смирнов Даниил Андреевич

Студент 6 курса лечебного факультета
E-mail: smirnov.dany2012@yandex.ru

Макаров Дмитрий Александрович

Студент 6 курса лечебного факультета
E-mail: DmitroMakarov15@mail.ru

Бердышева Алена Васильевна

Студентка 6 курса лечебного факультета
E-mail: berdysheva95@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

North-Western State Medical University named after I.I.
Mekhnikov, Russian Ministry of Health
47 Piskarevsky Ave., St. Russia Petersburg, 190567
Phone: + 7 (812) 303-50-00

Raisa G. Kovaleva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: achr2012@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>

Marina N. Kondakova

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Email: marina.n.kondakova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>

Aleksey V. Elkin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of
Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department
Email: aleksei.elkin@szgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>

Daniil A. Smirnov

The 6th Year Student of General Medicine Faculty
Email: smirnov.dany2012@yandex.ru

Dmitry A. Makarov

The 6th Year Student of General Medicine Faculty
Email: DmitroMakarov15@mail.ru

Alena V. Berdysheva

The 6th Year Student of General Medicine Faculty
Email: berdysheva95@mail.ru

Поступила 02.07.2024

Submitted as of 02.07.2024